

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI



NGUYỄN MINH SANG

**NGHIÊN CỨU ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG
VÀ GIÁ TRỊ CỦA KỸ THUẬT GÂY KHẠC ĐỜM TRONG
CHẨN ĐOÁN LAO PHỔI AFB ÂM TÍNH**

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HÀ NỘI – 2022

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI



NGUYỄN MINH SANG

**NGHIÊN CỨU ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG
VÀ GIÁ TRỊ CỦA KỸ THUẬT GÂY KHẠC ĐỜM
TRONG CHẨN ĐOÁN LAO PHỔI AFB ÂM TÍNH**

Chuyên ngành: Nội Hô hấp

Mã số: 62720144

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

NGƯỜI HƯỚNG DẪN KHOA HỌC

PGS.TS. Phan Thu Phương

HÀ NỘI – 2022

LỜI CẢM ƠN

Trước hết, tôi xin bày tỏ lòng biết ơn, kính trọng từ đáy lòng mình tới tất cả các bệnh nhân, những người đã giúp tôi trưởng thành trong chuyên môn, đặc biệt những bệnh nhân đã tham gia trực tiếp, nhiệt tình giúp đỡ và ủng hộ tôi trong nghiên cứu này.

*Tôi xin bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc tới **PGS.TS. Phan Thu Phương**, Giám đốc Trung Tâm Hô Hấp- Bệnh Viện Bạch Mai, Phó trưởng Bộ môn Nội Tổng Hợp – Trường Đại học Y Hà Nội, người Thầy đã hết lòng hướng dẫn, tận tình chỉ bảo, dìu dắt tôi trong quá trình học tập và thực hiện nghiên cứu này.*

Tôi xin bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc tới các thầy cô, anh chị em đồng nghiệp trong Khoa Hô hấp và Dị ứng- Bệnh viện Hữu Nghị, Trung Tâm Hô hấp – Bệnh viện Bạch Mai, Trường ĐH Y Hà Nội đã tạo điều kiện giúp đỡ tôi thực hiện nghiên cứu và báo cáo kết quả.

*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 Bệnh viện Hữu Nghị, Lãnh đạo Khoa Hô hấp & Dị ứng- Bệnh viện Hữu Nghị, Lãnh đạo Trung Tâm Hô hấp – Bệnh viện Bạch Mai** đã tạo mọi điều kiện giúp đỡ tôi trong suốt quãng thời gian học tập và thực hiện nghiên cứu.*

Tôi luôn ghi nhớ công ơn sinh thành, dưỡng dục của Cha, Mẹ và xin cảm ơn sự ủng hộ, động viên, giúp đỡ của gia đình hai bên nội ngoại. Đặc biệt, tôi xin cảm ơn vợ và hai con yêu luôn là điểm tựa vững chắc cho tôi trong suốt quá trình học tập và nghiên cứu.

Hà Nội, ngày 18 tháng 8 năm 2022

Nguyễn Minh Sang

LỜI CAM ĐOAN

Tôi là Nguyễn Minh Sang nghiên cứu sinh khóa 35 Trường Đại học Y Hà Nội, chuyên ngành Nội Hô hấp, xin cam đoan:

1. Đây là luận án do bản thân tôi trực tiếp thực hiện dưới sự hướng dẫn của PGS.TS. Phan Thu Phương.
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 18 tháng 8 năm 2022

Người viết cam đoan

Nguyễn Minh Sang

DANH MỤC CHỮ VIẾT TẮT

AFB	Acid Fast Bacilli (trực khuẩn kháng cồn kháng axit)
BK	Bacille de Kock (trực khuẩn Kock)
BMI	Body mass index (chỉ số khối cơ thể)
CI	Confidence Interval (Khoảng tin cậy)
CLVT	Cắt lớp vi tính
CTCLQG	Chương trình chống lao quốc gia
CLVT	Cắt lớp vi tính
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính)
DNA	Deoxyribonucleic acid
FEV1	Forced expiratory volume in 1 second (thể tích thở ra tối đa trong giây đầu tiên)
GKĐ	Gây khạc đờm
HIV	Human immunodeficiency virus (vi rút gây suy giảm miễn dịch ở người)
MDR –TB:	Multidrug resistant – tuberculosis (lao đa kháng thuốc)
MTB	Mycobacterium tuberculosis (vi khuẩn lao)
MGIT	Mycobacteria Grow Indicator Tube (Nuôi cấy vi khuẩn lao trong ống chỉ thị)
NPV	Negative Possibility Value (Giá trị dự đoán âm tính)
NSPQ	Nội soi phế quản
OR	Odds ratio (tỷ số chênh)
PPV	Positive Possibility Value (Giá trị dự đoán dương tính)
RIF	Rifampicin
Se	Sensitivity (Độ nhạy)
Sp	Specificity (Độ đặc hiệu)
TCYTTG:	Tổ chức Y tế thế giới
Xpert MTB/RIF	Gene Xpert MTB/RIF (Xét nghiệm chẩn đoán vi khuẩn M. tuberculosis và đột biến kháng rifampicin)
(+)	Dương tính
(-)	Âm tính

MỤC LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ	1
CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU	3
1.1. Tình hình dịch tễ bệnh lao trên thế giới và Việt Nam	3
1.1.1. Tình hình bệnh lao trên thế giới	3
1.1.2. Tình hình bệnh lao ở Việt Nam	5
1.2. Đặc điểm của lao phổi AFB âm tính.....	6
1.2.1. Tình hình lao phổi AFB âm tính ở Việt Nam và trên thế giới	6
1.2.2. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng lao phổi AFB âm tính	7
1.2.3. Chẩn đoán lao phổi AFB âm tính	11
1.3. Kỹ thuật GKĐ và tình hình nghiên cứu về kỹ thuật GKĐ trong chẩn đoán lao phổi AFB âm tính	13
1.3.1. Tổng quan về kỹ thuật gây khạc đờm	14
1.3.2. Ứng dụng kỹ thuật GKĐ trong các bệnh lý hô hấp không lao	26
1.3.3. Kỹ thuật GKĐ ứng dụng trong chẩn đoán lao phổi AFB âm tính	32
CHƯƠNG 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	38
2.1. Đối tượng, thời gian, địa điểm nghiên cứu	38
2.1.1. Đối tượng nghiên cứu	38
2.1.2. Địa điểm nghiên cứu.....	42
2.1.3. Thời gian nghiên cứu.....	42
2.2. Thiết kế nghiên cứu	42
2.3. Chọn mẫu nghiên cứu.....	42
2.4. Các bước tiến hành nghiên cứu	43
2.5. Quy trình kỹ thuật lấy bệnh phẩm sử dụng trong nghiên cứu.....	44
2.5.1. GKĐ bằng khí dung natriclorua ưu trương.....	44
2.5.2. Nội soi phế quản ống mềm	47

2.6. Các biến số nghiên cứu, các kỹ thuật thực hiện, đánh giá kết quả.....	49
2.6.1. Các thông tin dịch tễ học	49
2.6.2. Các thông tin triệu chứng lâm sàng	49
2.6.3. Các xét nghiệm cận lâm sàng	50
2.7. Xử lý số liệu.....	57
2.8. Đạo đức nghiên cứu.....	59
CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU	61
3.1. Đặc điểm chung của bệnh nhân nghiên cứu	61
3.1.1. Tuổi và giới	61
3.1.2. Nghề nghiệp	62
3.1.3. Địa dư.....	62
3.1.4. Chẩn đoán cuối cùng	63
3.2. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của lao phổi AFB âm tính.....	63
3.2.1. Kết quả chẩn đoán lao phổi AFB âm tính.....	64
3.2.2. Đặc điểm lâm sàng của lao phổi AFB âm tính	64
3.2.3. Đặc điểm cận lâm sàng của lao phổi AFB âm tính.....	68
3.2.4. Phân tích đơn biến một số yếu tố liên quan chẩn đoán lao phổi AFB âm tính	72
3.2.5. Giá trị của các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng trong chẩn đoán lao phổi AFB âm tính.....	77
3.3. Kỹ thuật GKĐ trong chẩn đoán lao phổi AFB (-).....	81
3.3.1. Kết quả xét nghiệm bệnh phẩm GKĐ.....	81
3.3.2. Giá trị chẩn đoán lao phổi AFB âm tính của bệnh phẩm GKĐ ...	82
3.3.3. So sánh kết quả GKĐ và NSPQ trong chẩn đoán lao phổi	83
3.3.4. Đặc điểm của kỹ thuật gây khạc đờm.....	86
CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN.....	91
4.1. Đặc điểm chung của nhóm bệnh nhân nghiên cứu.....	91

4.1.1. Phân bố bệnh nhân theo giới	91
4.1.2. Phân bố bệnh nhân theo tuổi.....	92
4.1.3. Phân bố bệnh nhân theo nghề nghiệp, địa dư	93
4.2. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh nhân lao phổi AFB âm tính...	94
4.2.1. Đặc điểm lâm sàng	94
4.2.2. Đặc điểm cận lâm sàng.....	100
4.2.3. Giá trị chẩn đoán triệu chứng lâm sàng, cận lâm sàng.....	106
4.3. Giá trị của kỹ thuật GKĐ trong chẩn đoán lao phổi.....	110
4.3.1. Xét nghiệm nhuộm soi trực tiếp tìm AFB từ bệnh phẩm gây khạc đờm ...	110
4.3.2. Giá trị của kỹ thuật GKĐ trong chẩn đoán lao phổi AFB (-).....	111
4.3.3. Các đặc điểm của kỹ thuật gây khạc đờm.....	119
KẾT LUẬN	128
KIẾN NGHỊ	130
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC	

DANH MỤC BẢNG

Bảng 1.1.	Tình hình dịch tễ bệnh lao tại Việt nam 2018 theo	6
Bảng 1.2.	Đặc điểm của lao phổi AFB (-) trong các quần thể HIV (-) và HIV (+) theo R. Colebunders	8
Bảng 1.3.	Ưu nhược điểm của các phương pháp lấy bệnh phẩm	18
Bảng 1.4.	Phân bố kích thước hạt khí dung với các máy khí dung siêu âm khác nhau, theo Stefan K.....	21
Bảng 1.5.	Tỷ lệ GKĐ thành công bằng máy khí dung siêu âm với các nồng độ muối khác nhau theo Popov T	22
Bảng 2.1.	Bảng công thức tính giá trị chẩn đoán.....	58
Bảng 3.1.	Tuổi và giới của nhóm bệnh nhân nghiên cứu	61
Bảng 3.2.	Nghề nghiệp của nhóm bệnh nhân nghiên cứu	62
Bảng 3.3.	Nơi sống của nhóm bệnh nhân nghiên cứu	62
Bảng 3.4.	Kết quả chẩn đoán cuối cùng	63
Bảng 3.5.	Kết quả chẩn đoán lao phổi AFB (-)	64
Bảng 3.6.	Một số yếu tố nguy cơ của bệnh nhân lao phổi AFB (-) so sánh với bệnh nhân không mắc lao phổi.....	64
Bảng 3.7.	Tiền sử bệnh của bệnh nhân lao phổi so sánh với bệnh nhân không mắc lao phổi	65
Bảng 3.8.	Triệu chứng toàn thân của bệnh nhân lao phổi AFB (-) so sánh với bệnh nhân không mắc lao phổi.....	66
Bảng 3.9.	Triệu chứng cơ năng, thực thể của bệnh nhân lao phổi AFB (-) so sánh với bệnh nhân không mắc lao	67
Bảng 3.10.	Giá trị trung bình các chỉ số huyết học của bệnh nhân lao phổi AFB (-) so sánh với bệnh nhân không mắc lao phổi.....	68
Bảng 3.11.	Phân loại thiếu máu theo lượng hemoglobin của bệnh nhân lao phổi AFB (-) so sánh với bệnh nhân không mắc lao phổi.....	69

Bảng 3.12.	Số lượng bạch cầu của bệnh nhân lao phổi AFB (-) so sánh với bệnh nhân không mắc lao phổi.....	69
Bảng 3.13.	Phản ứng Mantoux của bệnh nhân lao phổi AFB (-) so sánh với bệnh nhân không mắc lao phổi.....	70
Bảng 3.14.	Đặc điểm tổn thương X quang phổi của bệnh nhân lao phổi AFB (-) so sánh không mắc lao phổi	70
Bảng 3.15.	Đặc điểm tổn thương CLVT của bệnh nhân lao phổi AFB (-)so sánh với bệnh nhân không mắc lao phổi	71
Bảng 3.16.	Phân tích đơn biến các đặc điểm về tuổi, giới, BMI và kết quả chẩn đoán lao phổi AFB (-)	72
Bảng 3.17.	Phân tích đơn biến một số yếu tố nguy cơ, tiền sử bệnh và kết quả chẩn đoán lao phổi AFB (-).....	73
Bảng 3.18.	Phân tích đơn biến một số triệu chứng lâm sàng và kết quả chẩn đoán lao phổi AFB (-)	74
Bảng 3.19.	Phân tích đơn biến một số đặc điểm X quang và kết quả chẩn đoán lao phổi AFB (-)	75
Bảng 3.20.	Phân tích đơn biến một số đặc điểm tổn thương CLVT ngực và kết quả chẩn đoán lao phổi AFB (-)	76
Bảng 3.21.	Phân tích đơn biến kết quả phản ứng Mantoux và kết quả chẩn đoán lao phổi AFB (-)	77
Bảng 3.22.	Giá trị một số đặc điểm về tiền sử, yếu tố nguy cơ, triệu chứng lâm sàng trong chẩn đoán lao phổi AFB (-)	77
Bảng 3.23.	Giá trị của phản ứng Mantoux trong chẩn đoán lao phổi AFB (-). 78	
Bảng 3.24.	Giá trị của các tổn thương X quang trong chẩn đoán lao phổi AFB (-).....	78
Bảng 3.25.	Giá trị của các tổn thương trên CLVT ngực trong chẩn đoán lao phổi AFB (-).....	79
Bảng 3.26.	Giá trị của các tổ hợp triệu chứng lâm sàng, tổn thương CLVT ngực trong chẩn đoán lao phổi AFB (-)	80

Bảng 3.27.	Kết quả xét nghiệm AFB bệnh phẩm GKĐ	81
Bảng 3.28.	Kết quả xét nghiệm Xpert MTB/RIF bệnh phẩm GKĐ của bệnh nhân nghi lao AFB (-)	81
Bảng 3.29.	Kết quả nuôi cấy MGIT bệnh phẩm GKĐ của bệnh nhân nghi lao AFB (-)	82
Bảng 3.30.	Độ nhạy, độ đặc hiệu của Xpert MTB/ RIF bệnh phẩm GKĐ trong chẩn đoán lao phổi AFB (-).....	82
Bảng 3.31.	Độ nhạy, độ đặc hiệu của MGIT của bệnh phẩm GKĐ trong chẩn đoán lao phổi AFB (-)	83
Bảng 3.32.	Kết quả xét nghiệm xét nghiệm AFB của dịch rửa phế quản – phế nang (.....	83
Bảng 3.33.	Kết quả xét nghiệm Xpert MTB/RIF của dịch rửa phế quản – phế nang	84
Bảng 3.34.	Kết quả xét nghiệm MGIT của dịch rửa phế quản – phế nang ..	84
Bảng 3.35.	So sánh mức độ đồng thuận trong chẩn đoán lao phổi AFB (-) của GKĐ và NSPQ dựa vào kết quả nuôi cấy MGIT	85
Bảng 3.36.	Giá trị chẩn đoán lao phổi AFB (-) của nuôi cấy MGIT từ bệnh phẩm GKĐ và NSPQ	85
Bảng 3.37.	Một số đặc điểm của kỹ thuật GKĐ	86
Bảng 3.38.	So sánh thời gian khí dung trung bình trên nhóm bệnh nhân MGIT MTB (+) và MGIT MTB (-) của bệnh phẩm GKĐ.....	87
Bảng 3.39.	Độ an toàn của kỹ thuật GKĐ	88
Bảng 3.40.	Mức độ hen phế quản và biến chứng khó thở khi GKĐ	90
Bảng 3.41.	Mức độ COPD và biến chứng khó thở khi GKĐ	90

DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 1.1.	Xu hướng tỷ lệ mắc từ năm 2000 đến năm 2019 theo Báo cáo Lao Toàn cầu của TCYTTG 2020	4
Biểu đồ 1.2.	Xu hướng tử vong từ năm 2000 đến năm 2019 Báo cáo Lao Toàn cầu của TCYTTG 2020	4
Biểu đồ 1.3.	Phân bố hạt khí dung trên hệ hô hấp theo kích thước theo Laube BL	20
Biểu đồ 1.4.	Kích thước hạt khí dung trên máy khí dung khí nén và máy khí dung siêu âm, theo Hashish A H.....	20
Biểu đồ 1.5.	Sụt giảm FEV1 sau GKĐ giữa 2 nhóm được điều trị trước bằng salbutamol (phương pháp A) và trộn thêm 1500 mg salbutamol trong quá trình khí dung (phương pháp B) theo thời gian khí dung	26
Biểu đồ 1.6.	Phân bố sự sụt giảm FEV1 giữa 2 phương pháp A và phương pháp B so với FEV1 trước gây khạc đờm	26
Biểu đồ 3.1.	Phân bố % bạch cầu trung tính và % bạch cầu lympho máu ngoại vi theo chẩn đoán lao phổi.....	68
Biểu đồ 3.2.	Biểu đồ so sánh nồng độ dung dịch muối khí dung trên nhóm bệnh nhân MGIT MTB (+) và MGIT MTB (-) từ bệnh phẩm GKĐ	87
Biểu đồ 3.3.	Biểu đồ so sánh màu sắc đờm trên nhóm bệnh nhân MGIT MTB (+) và MGIT MTB (-) của bệnh phẩm GKĐ.....	88
Biểu đồ 3.4.	Tiền sử hen phế quản - COPD và biến chứng khó thở khi GKĐ	89

DANH MỤC HÌNH

Hình 1.1.	Các nước có tỷ lệ mắc trên 100 000 người 1 năm, theo Báo cáo Lao Toàn cầu của TCYTTG 2020	5
Hình 1.2.	Các phương pháp lấy bệnh phẩm hô hấp sắp xếp theo mức độ xâm lấn.....	16
Hình 1.3.	Tóm tắt sơ đồ nghiên cứu của Delvaux M	25
Hình 1.4.	Hình ảnh tế bào đờm lấy bằng GKĐ ở người khỏe không hút thuốc. Tế bào chủ yếu là đại thực bào và bạch cầu đa nhân	27
Hình 2.1.	Sơ đồ các bước tiến hành nghiên cứu	44
Hình 2.2.	Máy khí dung Ultra-neb 2000 của hãng Devilbiss.....	46
Hình 2.3.	Bệnh nhân đang khí dung.....	47
Hình 2.4.	Bệnh phẩm lấy được sau khi khí dung natriclorua ưu trương...	47
Hình 2.5.	Hệ thống NSPQ Olympus	48
Hình 2.6.	Ông soi phế quản.....	48
Hình 2.7.	Các lọ bệnh phẩm.....	48
Hình 2.8.	Hình ảnh vi khuẩn lao	53
Hình 2.9.	Hệ thống máy Xpert MTB/RIF	54
Hình 2.10.	Sơ đồ nghiên cứu.....	60

ĐẶT VẤN ĐỀ

Nước ta nằm trong vùng dịch tễ của lao phổi, mặc dù đã có nhiều tiến bộ trong chẩn đoán và điều trị nhưng lao phổi vẫn còn là vấn đề sức khỏe cộng đồng cần được quan tâm. Theo Tổ chức Y tế Thế giới (2007) 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 ¹. Ở nước ta, theo báo cáo của Chương trình Chống lao Quốc gia năm 2015 lao phổi AFB (-) chiếm 21,9% có xu hướng tăng nhẹ so với năm 2014 ².

Ngày nay, chúng ta đã có nhiều phương pháp phát hiện vi khuẩn lao dựa trên những ứng dụng sinh học phân tử hiện đại như TB LAMP, Xpert MTB/RIF.v.v. Tuy nhiên, tìm bằng chứng vi sinh trong bệnh phẩm đờm khạc tự nhiên ở bệnh nhân nghi lao phổi AFB (-) vẫn còn là một thách thức trong không ít tình huống lâm sàng do lao phổi AFB (-) thường có tải lượng vi khuẩn trong đờm thấp và số lượng bệnh phẩm đờm thường ít ³. Vì vậy, để phát huy tối đa khả năng phát hiện của những phương pháp chẩn đoán vi sinh trong thời đại sinh học phân tử, việc cải thiện chất lượng và số lượng bệnh phẩm đờm là rất cần thiết.

Trong thực hành lâm sàng, có những bệnh nhân với triệu chứng lâm sàng và X quang nghi ngờ lao phổi nhưng họ không thể khạc đờm tự nhiên hoặc khạc đờm tự nhiên xét nghiệm AFB (-), trong những trường hợp đó, để nâng cao chất lượng và số lượng bệnh phẩm chúng ta thường phải sử dụng các biện pháp lấy bệnh phẩm xâm lấn, phổ biến nhất là nội soi phế quản. Nhưng nội soi phế quản là một thủ thuật xâm lấn, có nhiều chống chỉ định và tiềm ẩn nhiều nguy cơ ⁴. Bên cạnh đó, nội soi phế quản còn yêu cầu phải có trang thiết bị đắt tiền, thủ thuật viên phải được đào tạo, nên không sẵn có ở tất cả các tuyến y tế.

Như vậy, thực tế đòi hỏi phải có một phương pháp lấy bệnh phẩm có giá

trị cao hơn đòn tự nhiên và ít xâm lấn hơn nội soi phế quản. Gây khạc đòn bằng khí dung natriclorua ưu trương sử dụng máy khí dung siêu âm đã được sử dụng nhiều trong chuyên ngành hô hấp để xác định tính chất viêm đường thở trên những bệnh nhân hen phế quản và COPD^{5, 6, 7, 8}, chẩn đoán các bệnh lý nhiễm trùng hô hấp, sáng lọc ung thư và một số bệnh lý hô hấp khác^{9, 10}. Kỹ thuật gây khạc đòn ít xâm lấn, đơn giản, yêu cầu trang thiết bị rẻ tiền và cho chất lượng bệnh phẩm đòn tốt. Nhiều nghiên cứu đã chứng minh gây khạc đòn có hiệu quả cao trong chẩn đoán lao phổi tương đương với nội soi phế quản^{11, 12}, cao hơn khạc đòn tự nhiên có hướng dẫn và cao hơn dịch dạ dày^{13, 14, 15, 16}. Tuy nhiên, ở Việt Nam, kỹ thuật gây khạc đòn chưa được ứng dụng nhiều trên lâm sàng để chẩn đoán lao phổi AFB (-).

Bên cạnh đó, lao phổi AFB (-) chiếm một tỷ lệ không nhỏ trong các thể lao, ở các nước phát triển ước tính cứ 1 bệnh nhân lao phổi AFB (+) có khoảng 1,22 bệnh nhân lao phổi AFB (-) và lao ngoài phổi³. Vì vậy, lao phổi AFB (-) nếu không được chẩn đoán và điều trị kịp thời sẽ là một nguồn lây âm ỉ trong cộng đồng và làm gia tăng gánh nặng bệnh lao. Đặc điểm nổi bật của lao phổi AFB (-) là biểu hiện lâm sàng thường nghèo nàn, tổn thương phổi thường ít, vì vậy chẩn đoán xác định lao phổi AFB (-) còn khó khăn, phức tạp.

Vì những lý do trên, chúng tôi thực hiện đề tài: **“Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và giá trị của kỹ thuật gây khạc đòn trong chẩn đoán lao phổi AFB âm tính”** nhằm hai mục tiêu:

1. *Mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của lao phổi AFB (-).*
2. *Nhận xét giá trị của kỹ thuật khí dung siêu âm với natri clorua ưu trương gây khạc đòn trong chẩn đoán lao phổi AFB (-).*

CHƯƠNG 1

TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. Tình hình dịch tễ bệnh lao trên thế giới và Việt Nam

1.1.1. Tình hình bệnh lao trên thế giới

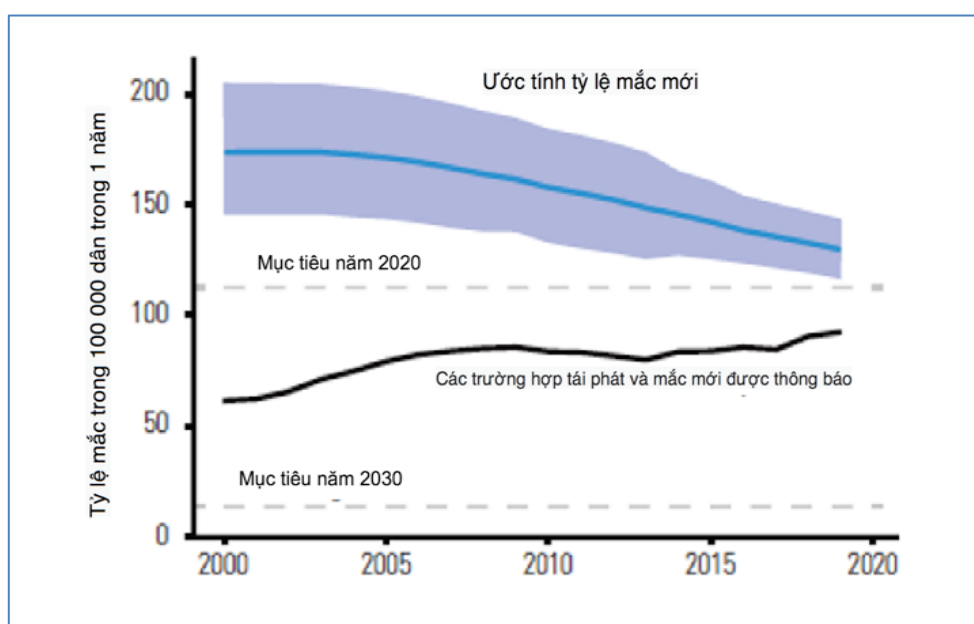
Theo báo cáo của Tổ chức Y tế thế giới (TCYTTG) về bệnh lao toàn cầu năm 2020 ¹⁷ mặc dù tỷ lệ mắc và tử vong do bệnh lao có xu hướng giảm dần, bệnh lao vẫn đang tiếp tục là một trong các vấn đề sức khỏe cộng đồng chính trên toàn cầu.

Ước tính trên toàn cầu năm 2019 có khoảng 10,0 triệu (8,9-11,0 triệu) người bị bệnh lao; tử vong do bệnh lao là khoảng 1,2 triệu (1,1-1,3 triệu) bệnh nhân lao HIV âm tính, và 208000 (177000-242000) bệnh nhân lao HIV dương tính. Bệnh lao ảnh hưởng đến cả hai giới và tất cả các nhóm tuổi, nhưng gánh nặng cao nhất là ở nam giới trưởng thành, chiếm 56%, tiếp sau đó là phụ nữ trưởng thành chiếm 32% và trẻ em chiếm tỷ lệ ít nhất 12% ¹⁷.

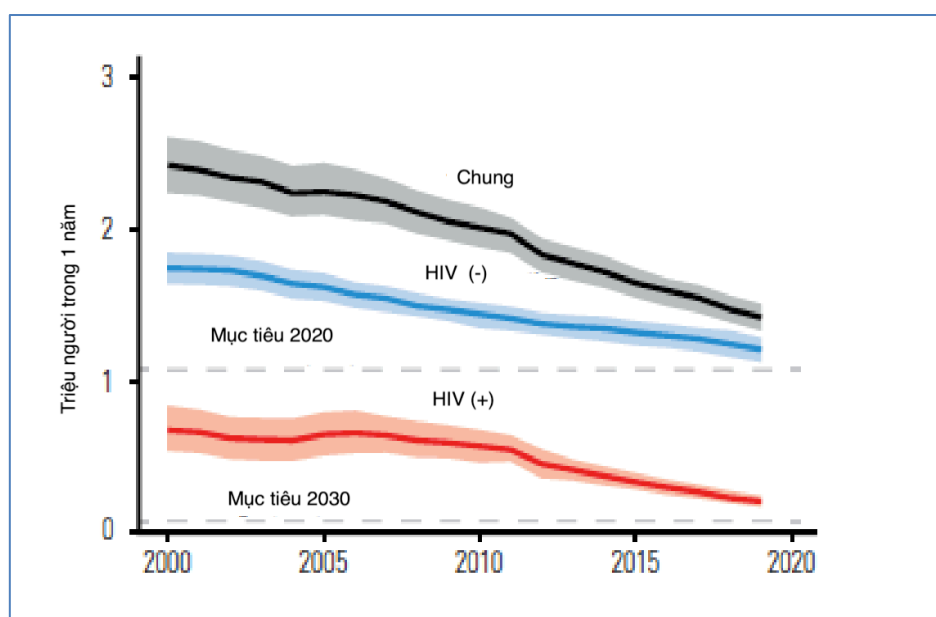
Về mặt địa lý, theo TCYTTG năm 2019, tỷ lệ mắc lao cao nhất ở 3 khu vực: Đông Nam châu Á (44%), Châu Phi (25%), Tây Thái Bình Dương (18%), các khu vực khác có tỷ lệ thấp hơn gồm: Đông Địa Trung Hải (8,2%), châu Mỹ (2,9%) và châu Âu (2,5%). Tám quốc gia chiếm 2/3 tổng số bệnh nhân lao toàn cầu gồm: Ấn Độ (26%), Indonesia (8,5%), Trung Quốc (8,4%), Philippines (6,0%), Pakistan (5,7%), Nigeria (4,4%), Bangladesh (3,6%) và Nam Phi (3,6%)¹⁷.

Xu hướng dịch tễ bệnh lao trên toàn cầu nói chung đang có chiều hướng giảm ở cả 2 chỉ số tỷ lệ mắc, tỷ lệ tử vong. Mức giảm lũy kế tỷ lệ mắc từ năm 2015 đến năm 2019 là 9% (từ 142 xuống còn 130 trường hợp mắc mới trên 100.000 dân) nhưng không đủ nhanh để đạt được mục tiêu đầu tiên của chiến lược chấm dứt bệnh lao (giảm 20% từ năm 2015 đến năm 2020) (Biểu đồ 1.1.).

Tương tự như vậy, số ca tử vong do lao hàng năm đang giảm trên toàn cầu, mức giảm lũy kế từ năm 2015 đến năm 2019 là 14%, nhưng cũng không đủ nhanh để đạt được mục tiêu đầu tiên của chiến lược chấm dứt bệnh lao (giảm 35% từ năm 2015 đến năm 2020) (Biểu đồ 1.2.)¹⁷.



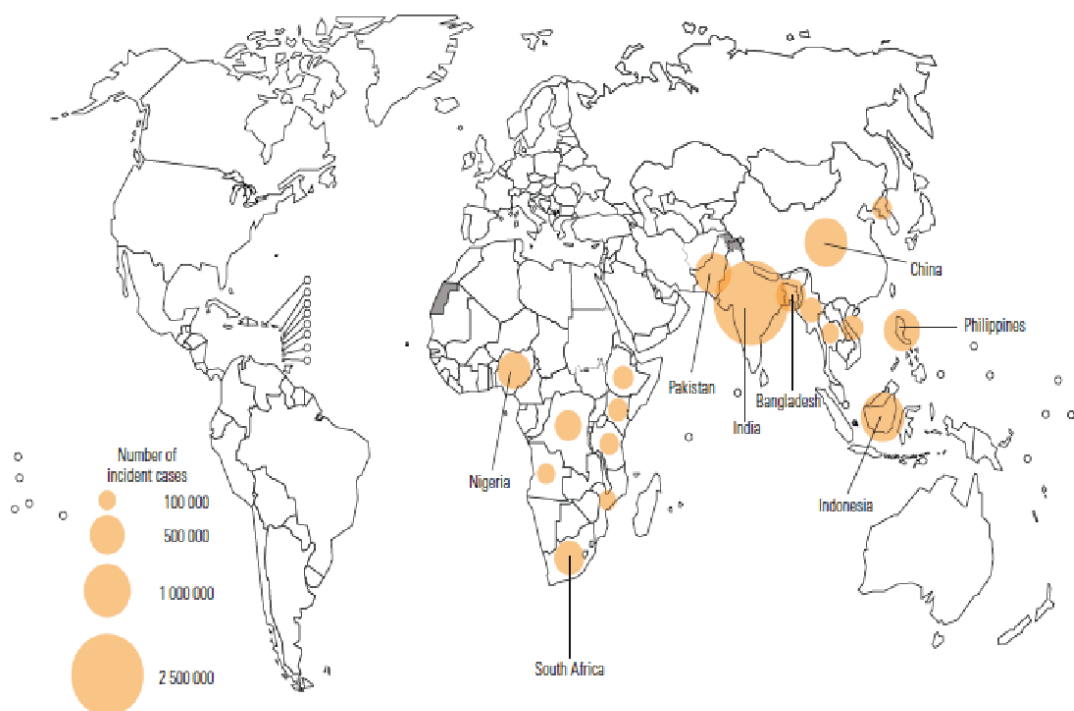
Biểu đồ 1.1. Xu hướng tỷ lệ mắc từ năm 2000 đến năm 2019 theo Báo cáo Lao Toàn cầu của TCYTTG 2020¹⁷



Biểu đồ 1.2. Xu hướng tử vong từ năm 2000 đến năm 2019 Báo cáo Lao Toàn cầu của TCYTTG 2020¹⁷

1.1.2. Tình hình bệnh lao ở Việt Nam

Theo TCYTTG Việt Nam hiện vẫn nằm trong 30 quốc gia có gánh nặng bệnh lao cao trên toàn cầu, ước tính năm 2019 có khoảng 170 000 ca mắc (Hình 1.1.). Hiện nay Việt Nam đứng thứ 11 trong 30 nước có số người bệnh lao cao nhất trên toàn cầu, đồng thời đứng thứ 11 trong số 30 nước có gánh nặng bệnh lao kháng đa thuốc cao nhất thế giới¹⁷.



Hình 1.1. Các nước có tỷ lệ mắc trên 100 000 người 1 năm, theo Báo cáo Lao Toàn cầu của TCYTTG 2020¹⁷

Ước tính xu hướng tình hình dịch tễ bệnh lao tại Việt Nam.

Dựa trên số liệu phát hiện – điều trị của CTCLQG trong giai đoạn 2000-2018 và kết quả điều tra tình hình hiện mắc lao toàn quốc năm 2017-2018, các chuyên gia của TCYTTG phối hợp với CTCLQG đã ước tính tỷ lệ hiện mắc lao tại Việt Nam giai đoạn 2007-2017 giảm khoảng 3,8% hàng năm; tỷ lệ lao mới mắc giảm khoảng 3% hàng năm và tỷ lệ tử vong do lao giảm khoảng 4% hàng năm¹⁸.

Các số liệu về tình hình dịch tễ bệnh lao tại Việt Nam cập nhật năm 2018 được trình bày ở bảng dưới đây (Bảng 1.1.).

Bảng 1.1. Tình hình dịch tễ bệnh lao tại Việt nam 2018 theo Báo cáo của CTCLQG 2019¹⁸

Ước tính gánh nặng bệnh lao – 2018	Số lượng (nghìn người)	Tỷ lệ (trên 100.000 dân)
Tử vong do lao (loại trừ HIV)	11 (6,7-15)	11 (7-16)
Lao mới mắc các thể (bao gồm cả HIV +)	174 (111-251)	182 (116-263)
Lao /HIV dương tính mới mắc	6 (3,8-8,6)	6,2 (4-9)
Tỷ lệ phát hiện các thể (%)	57 (40-90)	
Tỷ lệ kháng đa thuốc trong bệnh nhân mới (%)	3,6 (3,4 – 3,8)	
Tỷ lệ kháng đa thuốc trong bệnh nhân điều trị lại (%)	17 (17 – 18)	
% bệnh nhân lao được xét nghiệm HIV	85 %	
% HIV dương tính trong số người xét nghiệm HIV	3 %	

1.2. Đặc điểm của lao phổi AFB âm tính

1.2.1. Tình hình lao phổi AFB âm tính ở Việt Nam và trên thế giới

Ở nước ta, theo báo cáo của CTCLQG năm 2015 lao phổi AFB (-) chiếm 21,9% tăng nhẹ so với năm 2014 (21,3%)². Ở các nước phát triển ước tính cứ 1 ca lao phổi AFB (+) có khoảng 1,22 ca lao phổi AFB (-) và lao ngoài phổi³. Theo TCYTTG (2007) 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 hơn¹.

Báo cáo từ TCYTTG (2007), tỷ lệ lao phổi AFB (-) ngày càng tăng ở những nước có gánh nặng HIV cao¹. 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 ^{19,20}.

1.2.2. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng lao phổi AFB âm tính

1.2.2.1. Đặc điểm chung

Lâm sàng bệnh nhân lao phổi AFB (-) cũng nằm trong bệnh cảnh lao phổi nói chung. Tuy các triệu chứng lâm sàng chỉ có giá trị định hướng cho chẩn đoán nhưng rất cần thiết, đặc biệt là ở tuyến y tế cơ sở. Nghiên cứu của Harries A D (2001), tỷ lệ chẩn đoán lao phổi AFB (-) dựa vào tiêu chuẩn lâm sàng chiếm 78% ²¹.

Đặc điểm lâm sàng của lao phổi AFB (-) rất đa dạng và không đặc hiệu. Tuy nhiên, có một số dấu hiệu hướng tới chẩn đoán lao phổi AFB (-) như: sốt nhẹ về chiều, có khi sốt cao, ra mồ hôi trộm về đêm, mệt mỏi, ăn ngủ kém, gầy sút cân. Kèm theo bệnh nhân ho khạc đờm, đôi khi ho ra máu, đau tức ngực, khó thở ^{22,23,24}.

Ở giai đoạn đầu, tổn thương nhỏ, thường không phát hiện triệu chứng thực thể gì rõ rệt. Một số trường hợp nghe thấy rì rào phế nang giảm ở vùng đỉnh phổi hoặc vùng liên bả - cột sống. Nghe thấy ran nổ cố định ở một vị trí (thường ở vùng cao của phổi), là dấu hiệu có giá trị. Khi bệnh nhân đến muộn, có thể nhìn thấy lồng ngực bị lép (bên tổn thương) do các khoang liên sườn hẹp lại. Vùng đục của tim bị lệch sang bên tổn thương, nghe có nhiều ran nổ, ran ẩm, có thể nghe thấy tiếng thổi hàng ^{22,25}.

Bệnh nhân lao phổi AFB (-) thường có gánh nặng vi khuẩn thấp hơn, biểu hiện bệnh nhẹ hơn, do đó tổn thương trên X quang phổi thường nhẹ và ít phá hủy hơn. Nguyễn Việt Cò (2000) nhận thấy trong số 1337 bệnh nhân có

triệu chứng nghi lao phổi AFB (-), X-quang phổi mức độ trung bình chiếm 68,65%²⁴. Theo Trần Thị Minh Hằng (2008) ở bệnh nhân lao phổi AFB (-) tổn thương X-quang thâm nhiễm chiếm 72,9% và tổn thương chủ yếu ở mức nhẹ (60,4%)²⁶.

Lao phổi AFB (-) tỉ lệ điều trị thành công tương đối cao²⁷, tuy nhiên so với lao phổi AFB (+), lao phổi AFB (-) có thời gian chuẩn đoán lâu hơn, do đó bệnh nhân được bắt đầu điều trị muộn hơn²⁸. Nếu không được chẩn đoán sớm hơn, việc điều trị lao phổi AFB (-) có thể sẽ kém hiệu quả, vi khuẩn trở nên kháng thuốc, có thể gây tử vong và là nguồn lây nguy hiểm cho cộng đồng.

Những năm gần đây, tỷ lệ đồng mắc lao và HIV có xu hướng tăng làm bộ mặt lao phổi AFB (-) có sự thay đổi. Các đặc điểm này được R. Colebunders tóm tắt trong Bảng 1.2³.

Bảng 1.2. Đặc điểm của lao phổi AFB (-) trong các quần thể HIV (-) và HIV (+) theo R. Colebunders³

Đặc điểm cổ điển của bệnh lao phổi AFB (-)
1.22 trường hợp lao phổi AFB (-) và lao ngoài phổi cho một trường hợp lao phổi AFB dương tính. Gánh nặng vi khuẩn thấp hơn, biểu hiện bệnh nhẹ và không có hang. Ít lây nhiễm hơn các trường hợp AFB (+) Tỷ lệ tử vong thấp hơn so với AFB (+) Điều trị có hiệu quả
Ảnh hưởng của HIV đối với bệnh lao phổi AFB (-)
Tăng không cân xứng theo tỷ lệ Lao AFB (-) là một dấu hiệu của suy giảm miễn dịch tiên tiến Tính lây nhiễm của các trường hợp AFB (-) có thể không thay đổi Tỷ lệ tử vong cao hơn Điều trị thuốc chống lao có nhiều tác dụng phụ hơn, tăng tỷ lệ tử vong và tăng tỷ lệ tái phát.

1.2.2.2. Đặc điểm lao phổi AFB âm tính, HIV âm tính

Đặc điểm lao phổi AFB (-) trên bệnh nhân HIV (-) đã được trình bày trên bảng trên. Sau đây chúng tôi sẽ đi vào một số chi tiết cụ thể.

Lao phổi AFB (-), HIV (-) thường phổ biến ở người già và trẻ em. Tỷ lệ thấp AFB (+) trong trẻ em có thể giải thích tại sao trẻ mắc lao thường không có tổn thương hang. Nguyên nhân do trẻ em có hệ thống miễn dịch chưa hoàn chỉnh, hoạt động yếu hơn hệ miễn dịch của người trưởng thành. Một nguyên nhân khác làm tăng tỷ lệ AFB (-) ở lứa tuổi này là do không lấy đủ lượng đờm và sự nhầm lẫn về chẩn đoán giữa lao phổi với các bệnh khác ở lứa tuổi nhỏ. Ở những nơi tỷ lệ nhiễm HIV thấp, lao phổi AFB (-) thường gặp ở người cao tuổi²⁹. Ở Việt Nam năm 2006 Đồng Khắc Hưng và cộng sự nghiên cứu trên 30 bệnh nhân lao phổi AFB (-), nuôi cấy (+) cho thấy các kết quả thu được cho thấy: lao phổi AFB đờm (-) thường xuất hiện ở người già³⁰.

Như trên đã phân tích, lao phổi AFB (-) thường kém hoạt động, vì test tuberculin thường phản ứng yếu, thậm chí âm tính. Xét tổng thể thì lao phổi AFB (-) thường ít gặp test tuberculin (+) hơn so với lao phổi AFB (+)²⁹. Nghiên cứu của Al Marri Mohammed R.H.A trên 306 bệnh nhân được chẩn đoán xác định lao phổi bằng nuôi cấy, trong đó có 58% AFB (+) và 42% AFB (-), kết quả phản ứng Mantoux âm tính giả ở nhóm AFB (+) là 6,8% trong khi đó ở nhóm AFB (-) là 14%, với $p=0,035$ ³¹. Nghiên cứu của Đồng Khắc Hưng trên bệnh nhân lao phổi AFB (-), nuôi cấy (+), kết quả có tỷ lệ phản ứng Mantoux (-) nhiều hơn và tổn thương X quang ít phá huỷ hơn so với lao phổi AFB (+)³⁰.

Tuy bệnh nhân lao AFB (-) có lượng vi khuẩn trong đờm ít, khả năng lây nhiễm qua lần tiếp xúc thấp nhưng bệnh nhân thường ít triệu chứng lâm sàng nên không được chẩn đoán và điều trị sớm. Vì vậy, bệnh nhân sống trong cộng đồng và là nguồn lây tiềm tàng. Nhiều nghiên cứu đã chứng minh lao phổi AFB (-) là một nguồn lây quan trọng. Nghiên cứu của Behr M A (1999) cho thấy lao phổi

AFB (-), nuôi cấy (+) đóng góp khoảng 17% lây nhiễm lao trong cộng đồng; qua thời gian tỷ lệ lây nhiễm từ bệnh nhân lao AFB (-) không thấp hơn bệnh nhân AFB (+)³². Nghiên cứu khác của Toastmann (2008) cho thấy, xét nghiệm đờm AFB (-) nhưng nuôi cấy dương tính có vai trò trong 13% trường hợp lây nhiễm lao³³. Vì vậy, phát hiện lao phổi AFB (-) đóng vai trò quan trọng trong hạn chế nguồn lây và chiến lược chấm dứt bệnh lao của CTCLQG Việt Nam.

Để có thể soi kính thấy AFB cần phải có 5000 đến 10000 AFB trong 1 ml đờm, trong khi đó nuôi cấy chỉ cần 10 đến 100 vi khuẩn sống. Chính vì vậy những bệnh nhân AFB (-) có tải lượng vi khuẩn lao trong đờm thấp rất khó phát hiện bằng nhuộm soi trực tiếp tìm AFB mà thường phải dùng những xét nghiệm có độ nhạy cao hơn như những xét nghiệm sinh học phân tử hay nuôi cấy vi khuẩn lao. Với sự phát triển của công nghệ phân tử hiện nay, nhất là sự xuất hiện của xét nghiệm Xpert MTB/ RIF hy vọng sẽ chẩn đoán được nhiều bệnh nhân lao AFB (-) có bằng chứng vi khuẩn học hơn. Từ đó, chúng ta có thể điều trị lao AFB (-) hiệu quả, chính xác, nhằm giảm bớt nguồn lây và gánh nặng lao cho cộng đồng.

Những bệnh nhân lao phổi AFB (-), HIV (-) có tỷ lệ tử vong thấp hơn so với những bệnh nhân lao phổi AFB (-), HIV (+)³⁴. Tỷ lệ tử vong của bệnh nhân lao AFB (-) nói chung thấp hơn so với bệnh nhân lao AFB (+)³.

Về đáp ứng điều trị, bệnh nhân lao AFB (-), HIV (-) có tỷ lệ điều trị thành công cao hơn bệnh nhân lao AFB (+)³. Nghiên cứu của Jackson C và cộng sự (2017) trên 8415 bệnh nhân lao, kết quả phân tích đơn biến cho thấy lao phổi AFB (+) có tỷ lệ điều trị thất bại cao hơn lao phổi AFB (-); so với lao phổi AFB (-), lao phổi AFB (+) 1+ có tỷ lệ điều trị thất bại cao hơn với OR=1,38 [95% CI:1,15–1,66] và lao phổi AFB (+) 2+/3+ có tỷ lệ điều trị thất bại cao hơn với OR= 1,71 [95% CI: 1,44–2,04]³⁵.

1.2.2.3. Đặc điểm lao phổi AFB âm tính đồng mắc HIV

So với các nước có gánh nặng HIV cao tỷ lệ lao đồng nhiễm HIV ở Việt Nam là khá thấp. Đến năm 2013, số bệnh nhân lao đồng nhiễm HIV là 4301, số bệnh nhân lao nhiễm HIV được điều trị ART là 2601. Thống kê năm 2014 cho thấy tỷ lệ lao nhiễm HIV ở nước ta là 5,1%, tương đương 3.875 bệnh nhân³⁶. Với các thành công trong công tác điều trị, dự phòng nhiễm HIV và quản lý bệnh lao trong thời gian vừa qua, hiện nay gánh nặng lao đồng nhiễm với HIV ở Việt Nam hiện tại là không cao và đang có xu hướng giảm.

Ở người bình thường nguy cơ chuyển từ trạng thái lao tiềm ẩn thành bệnh lao khoảng 10% trong cả cuộc đời. Với người nhiễm HIV, nguy cơ này trung bình từ 10% - 30% một năm. HIV làm tăng tỷ lệ mắc lao phổi nói chung và tăng tỷ lệ mắc lao phổi AFB (-). Ngược lại, vi khuẩn lao có xu hướng làm giảm kiểm soát HIV, tạo môi trường thuận lợi cho HIV phát triển^{37,38}.

Điều trị bệnh nhân lao AFB (-) đồng nhiễm HIV thường phức tạp hơn, trước khi điều trị cần chẩn đoán các nhiễm trùng cơ hội, trong quá trình điều trị phải đảm bảo kiểm soát HIV bằng thuốc kháng virus và điều trị các nhiễm trùng cơ hội nếu có. Bên cạnh đó, HIV (+) làm tăng tỷ lệ phản ứng bất lợi của thuốc chống lao, tăng tỷ lệ tử vong trong điều trị, tăng tỷ lệ tái phát và tăng tỷ lệ lao kháng thuốc^{3,37}.

1.2.3. Chẩn đoán lao phổi AFB âm tính

1.2.3.1. Khó khăn trong chẩn đoán lao phổi AFB âm tính

Trong lao phổi AFB (-) hoạt động của vi khuẩn lao thường yếu, tải lượng vi khuẩn thường thấp, gây khó khăn cho chẩn đoán và phức tạp phải dựa vào kỹ thuật hiện đại tốn kém. Thực tế lâm sàng và trong nghiên cứu ở Việt Nam hiện nay, NSPQ là phương pháp được sử dụng phổ biến để lấy bệnh phẩm ở những trường hợp nghi lao phổi AFB (-)^{39,40,41}.

Bên cạnh đó việc chẩn đoán đôi khi khó khăn do bệnh nhân có thể mắc

các bệnh viêm nhiễm đường hô hấp dưới khác mà không phải lao. R. Colebunders đã tổng kết những khó khăn trong chẩn đoán lao phổi AFB (-) bao gồm ³:

- Không có đờm
- Vấn đề kỹ thuật: Không đủ chất lượng bệnh phẩm, không đủ số lượng bệnh phẩm, kỹ thuật nuôi cấy không tốt, kỹ thuật làm tiêu bản không tốt.
- Khó khăn trong chẩn đoán phân biệt với các bệnh phổi khác như: viêm phổi do vi khuẩn, mũ màng phổi, bệnh nocardia, viêm phổi do *P. carinii*, viêm phổi do *cryptococcus*, bệnh phổi kẽ, u Kaposi, carcinoma, lymphoma, các bệnh phổi nghề nghiệp...

1.2.3.2. Nâng cao chất lượng chẩn đoán

** Nâng cao chất lượng chẩn đoán phân biệt*

Dựa vào nghiên cứu kỹ tiền sử, bệnh sử, khám lâm sàng, và các kết quả xét nghiệm, đặc biệt là các xét nghiệm chẩn đoán hình ảnh (X quang, CT ngực), các xét nghiệm vi sinh. Khi cần thiết phải tiến hành những thủ thuật xâm lấn như NSPQ, sinh thiết xuyên vách phế quản qua nội soi, rửa phế quản phế nang, sinh thiết xuyên thành ngực... Trong đó điều trị thử kháng sinh cho những trường hợp nghi ngờ viêm phổi là cần thiết trước khi quyết định điều trị lao.

** Nâng cao chất lượng và số lượng bệnh phẩm đờm*

Ở những cơ sở có NSPQ thì có thể tiến hành nội soi rửa phế quản phế nang. Tuy nhiên, NSPQ có thực hiện được hay không còn phụ thuộc vào nhiều yếu tố như: trang bị hệ thống máy NSPQ, bác sĩ được đào tạo về NSPQ, tình trạng bệnh nhân và chi phí thủ thuật. Bên cạnh đó NSPQ còn tiềm ẩn nguy cơ lây nhiễm, là thủ thuật xâm lấn gây khó chịu, có thể có nhiều biến chứng, nên thường phải cân nhắc rất cẩn thận.

GKĐ là một biện pháp lấy bệnh phẩm ít xâm lấn hơn, đơn giản hơn, rẻ tiền hơn có thể áp dụng trong trường hợp này. GKĐ đã được chứng minh là có

hiệu quả tương đương với NSPQ, cao hơn đờm tự nhiên và cao hơn dịch dạ dày trong chẩn đoán lao phổi^{11, 12, 14, 15, 42}.

** Nâng cao chất lượng chẩn đoán vi sinh*

Áp dụng những xét nghiệm phân tử có độ nhạy độ đặc hiệu cao trong phát hiện lao phổi như Xpert MTB/ RIF. Chuẩn hóa các quy trình nhuộm soi trực tiếp tìm AFB, các quy trình nuôi cấy.

1.2.3.3. Chẩn đoán lao phổi AFB âm tính

CTCLQG đã có hướng dẫn chẩn đoán lao phổi AFB (-), hướng dẫn này áp dụng các tiêu chuẩn về lâm sàng, xét nghiệm và chẩn đoán phân biệt để hạn chế việc chẩn đoán nhầm lao phổi AFB (-).

Chẩn đoán theo chương trình chống lao quốc gia⁴³:

Khi có ít nhất 2 mẫu đờm AFB (-), người bệnh cần được thực hiện quy trình chẩn đoán lao phổi AFB (-).

Người bệnh được chẩn đoán lao phổi AFB (-) cần thỏa mãn 1 trong 2 điều kiện sau: 1) Có bằng chứng vi khuẩn lao trong đờm, dịch phế quản, dịch dạ dày bằng phương pháp nuôi cấy hoặc các kỹ thuật mới như Xpert MTB/RIF. 2) Được thầy thuốc chuyên khoa chẩn đoán và chỉ định một phác đồ điều trị lao đầy đủ dựa trên (i) lâm sàng, (ii) bất thường nghi lao trên Xquang phổi và (iii) thêm 1 trong 2 tiêu chuẩn sau: HIV (+) hoặc không đáp ứng với điều trị kháng sinh phổ rộng.

1.3. Kỹ thuật GKĐ và tình hình nghiên cứu về kỹ thuật GKĐ trong chẩn đoán lao phổi AFB âm tính

Lấy bệnh phẩm từ đường hô hấp để chẩn đoán và theo dõi điều trị các bệnh lý hô hấp vô cùng quan trọng. Có rất nhiều phương pháp lấy bệnh phẩm khác nhau như sinh thiết bằng mổ mở, sinh thiết phổi bằng phẫu thuật nội soi,

sinh thiết xuyên thành ngực, NSPQ (sinh thiết xuyên vách phế quản, sinh thiết niêm mạc phế quản, chải phế quản, rửa phế quản phế nang), lấy bệnh phẩm đờm (GKĐ, khạc đờm tự nhiên có hướng dẫn), phân tích thành phần khí thở ra (FeNO, phân tích thành phần hữu cơ trong khí thở ra, phân tích thành phần cô đặc khí thở ra). Mỗi phương pháp đều có ưu nhược điểm và phạm vi ứng dụng khác nhau, phục vụ cho những mục đích khác nhau như chẩn đoán nguyên nhân vi sinh, chẩn đoán nguyên nhân ác tính và tìm hiểu tính chất viêm của niêm mạc đường hô hấp dưới.

Vậy vai trò của phương pháp GKĐ như thế nào trong tổng thể các phương pháp lấy bệnh phẩm và ứng dụng cụ thể của phương pháp GKĐ trong chẩn đoán lao phổi như thế nào?

1.3.1. Tổng quan về kỹ thuật gây khạc đờm

1.3.1.1. Lịch sử ra đời phương pháp gây khạc đờm

Từ những năm 60 của thế kỷ trước, Elliott R C và cộng sự là những người đầu tiên sử dụng kỹ thuật GKĐ để lấy bệnh phẩm chẩn đoán lao phổi ⁴⁴. Những năm sau đó, GKĐ được tiếp tục sử dụng để chẩn đoán viêm phổi do *Pneumocystis carinii* trên những bệnh nhân HIV. Pichenik và cộng sự (1986) khí dung nước muối ưu trương 5% bằng máy khí dung siêu âm trong vòng 10 hoặc 20 phút, có thể GKĐ được ở hầu hết bệnh nhân AIDS và viêm phổi do *pneumocystis carinii* ⁴⁵.

Năm 1992 Pin và cộng sự lần đầu tiên áp dụng phương pháp GKĐ bằng khí dung nước muối ưu trương để nghiên cứu đáp ứng viêm trên đường hô hấp ở người hen phế quản ⁴⁶. Hiện nay, GKĐ là kỹ thuật được sử dụng phổ biến trong nghiên cứu đáp ứng viêm trên những bệnh nhân COPD và hen phế quản ⁴⁷. Một trong những khái niệm rất quan trọng về đặc điểm viêm đường thở của bệnh nhân COPD - hen phế quản dựa vào bệnh phẩm GKĐ đó là viêm đường

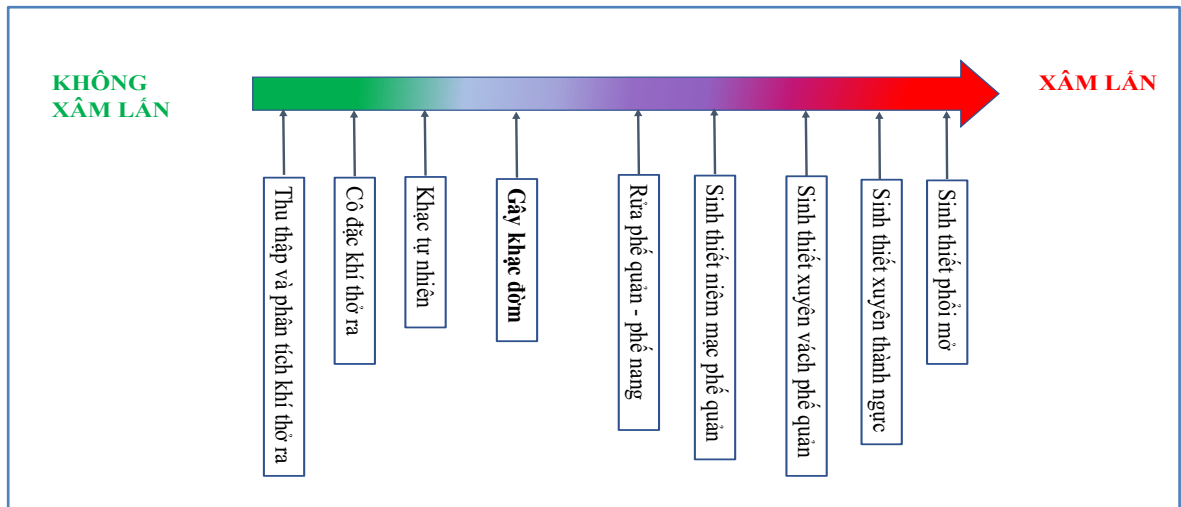
thở tăng bạch cầu ái toan và viêm đường thở không tăng bạch cầu ái toan. Để thực phân tích được thành phần tế bào viêm trong đờm, chúng ta phải lấy được dịch lót phế quản – phế nang tức là bệnh phẩm đờm từ kỹ thuật GKĐ, vì đờm khạc tự nhiên thường chứa nhiều tế bào biểu mô hầu họng, chủ yếu từ phế quản lớn, không có tính đại diện cho toàn bộ hệ thống phế quản - phế nang. Ngoài ý nghĩa về mặt chẩn đoán người ta còn theo dõi số lượng bạch cầu ái toan trong đờm để theo dõi đáp ứng điều trị ^{7,48,49}.

Bên cạnh đó, GKĐ còn được ứng dụng để chẩn đoán các bệnh nhiễm trùng đường hô hấp như lao phổi ^{50, 15}, viêm phổi nhiễm trùng ⁴⁵; bệnh phổi xơ nang (cystic fibrosis) ⁵¹, các bệnh phổi kẽ ⁵² và ung thư phổi ⁵³.

1.3.1.2. Ưu nhược điểm của các phương pháp lấy bệnh phẩm

Các phương pháp lấy bệnh phẩm bao gồm: thu thập phân tích khí thở ra, cô đặc khí thở ra, khạc đờm tự nhiên, gây khạc đờm, NSPQ (rửa phế quản- phế nang và sinh thiết), sinh thiết xuyên thành ngực, phẫu thuật mở (Hình 1.2). Mỗi phương pháp cũng có những ưu nhược điểm khác nhau, tùy điều kiện chuyên môn, cơ sở vật chất và bệnh lý của từng bệnh nhân có thể lựa chọn các phương pháp phù hợp.

Thực tế lâm sàng việc sử dụng các biện pháp lấy bệnh phẩm xâm lấn nhiều khi rất khó khăn. Ví dụ, NSPQ là một thủ thuật xâm lấn và có nhiều chống chỉ định, không sẵn có ở nhiều cơ sở y tế, thủ thuật viên phải được đào tạo. Trong khi đó, các biện pháp không xâm nhập như phân tích thành phần khí thở ra và xét nghiệm đờm tự nhiên còn chưa được ứng dụng nhiều và kết quả bị ảnh hưởng bởi nhiều yếu tố (như từ đường hô hấp trên). Trong những trường hợp đó GKĐ có thể là một phương pháp lấy bệnh phẩm thay thế vì ít xâm lấn, có giá trị cao hơn đờm tự nhiên. Hiện nay GKĐ là một phương pháp lấy bệnh phẩm phù hợp cho cả mục đích lâm sàng lẫn nghiên cứu ^{54, 55}.



Hình 1.2. Các phương pháp lấy bệnh phẩm hô hấp sắp xếp theo mức độ xâm lấn (tham khảo theo tài liệu của Van de Kant ⁵⁶)

Khắc đờm tự nhiên và gây khắc đờm

Bệnh phẩm đờm tự nhiên thường chứa nhiều thành phần tế bào chết, tế bào niêm mạc miệng, tế bào niêm mạc đường hô hấp trên. Bên cạnh đó, nhiều bệnh nhân không khạc được đờm, bệnh phẩm thu được phần nhiều là nước bọt, không mang nhiều thông tin từ niêm mạc đường hô hấp dưới⁵⁷. Vì vậy, GKĐ bằng khí dung nước muối ưu trương là phương pháp được lựa chọn vì có những ưu điểm:

- (1) Cho thông tin chính xác về tình trạng viêm của niêm mạc đường hô hấp dưới, bao gồm những vùng tiểu phế quản tận, phế nang.
- (2) Dễ thực hiện, tính dung nạp cao, có thể làm lại nhiều lần.
- (3) Hạn chế những tạp nhiễm tế bào và cytokine của đường hô hấp trên và khoang miệng.

Nội soi phế quản: rửa phế quản phế nang và sinh thiết

Rửa phế quản - phế nang là kỹ thuật lấy bệnh phẩm thường dùng trong các bệnh phổi, bao gồm cả nhiễm trùng và không nhiễm trùng. Dịch rửa phế quản - phế nang cho thông tin về những vùng phổi ngoại vi, tiểu phế quản tận, phế nang. Sinh thiết qua NSPQ bao gồm sinh thiết phế quản, sinh thiết xuyên

vách phế quản là những thủ thuật rất quan trọng để chẩn đoán nhiều bệnh phổi khác nhau bao gồm nhóm bệnh phổi ác tính. Tuy nhiên kỹ thuật này khá xâm lấn và có nhiều nguy cơ.

Lựa chọn kỹ thuật

Trong các biện pháp lấy bệnh phẩm để nghiên cứu tính chất viêm trên bệnh nhân hen phế quản – COPD thì kỹ thuật GKĐ là kỹ thuật được lựa chọn, vì sự tiện lợi, ít xâm lấn và kết quả chính xác tương đương với NSPQ^{58,59}.

Với lao phổi, kỹ thuật GKĐ đã được chứng minh là có hiệu quả chẩn đoán cao trên bệnh nhân nghi lao phổi AFB (-) hoặc những bệnh nhân nghi lao không có đờm. Hiệu quả chẩn đoán tương đương với NSPQ^{11, 12}, cao hơn khác đờm tự nhiên có hướng dẫn và cao hơn dịch dạ dày^{13, 14, 15, 16}. Vì vậy nếu chỉ để lấy bệnh phẩm để chẩn đoán nguyên nhân vi sinh (bao gồm lao và các nhiễm trùng hô hấp khác) thì nên ưu tiên kỹ thuật GKĐ hơn là NSPQ.

Tuy nhiên, trong một số trường hợp đặc biệt thì NSPQ là cần thiết, có giá trị cao hơn những kỹ thuật khác, ví dụ bệnh nhân có khối u ở phế quản trung tâm khi đó chúng ta thường phải chỉ định NSPQ để sinh thiết.

Ngoài ra, khi bệnh nhân có rối loạn thông khí tắc nghẽn rất nặng ($FEV1 < 1l$), và/hoặc kèm theo suy hô hấp, lúc này các kỹ thuật xâm lấn như NSPQ và GKĐ là rất khó khăn, khi đó đờm khạc tự nhiên có thể được sử dụng.

Như vậy, để lựa chọn kỹ thuật lấy bệnh phẩm thì bác sĩ phải căn cứ vào tình huống lâm sàng cụ thể của từng bệnh nhân, trên nguyên tắc hạn chế tối đa các thủ thuật xâm lấn. Bên cạnh đó, các nhà lâm sàng đôi khi phải chỉ định nhiều phương pháp lấy bệnh phẩm đồng thời để tăng xác suất chẩn đoán bệnh.

Trong các kỹ thuật lấy bệnh phẩm trên kỹ thuật GKĐ ít xâm lấn, bệnh phẩm có giá trị cao trong chẩn đoán lao phổi và nghiên cứu tính chất viêm của hệ hô hấp. Chúng tôi, tóm tắt các ưu nhược điểm của các phương pháp lấy bệnh phẩm đờm chính ở bảng dưới đây.

Bảng 1.3. Ưu nhược điểm của các phương pháp lấy bệnh phẩm

	Ưu điểm	Nhược điểm
Nội soi phế quản	- Cho phép sinh thiết và rửa phế quản phế nang (BAL) - Cung cấp thông tin về biến đổi cấu trúc - Có thể nhuộm hóa mô miễn dịch, lai tại chỗ, soi kính hiển vi điện tử.	- Yêu cầu trang thiết bị đắt tiền, thủ thuật viên phải được đào tạo. - Là thủ thuật xâm nhập. - Bệnh phẩm có thể chứa máu - Mảnh sinh thiết có thể chỉ lấy được ở đường thở lớn.
Gây khạc đờm	- Ít xâm lấn. - Thu được mẫu từ những vùng phổi khác nhau: bao gồm các phế quản tận và phế nang - Có thể thực hiện lại nhiều lần - An toàn - Rẻ tiền - Cho phép thực hiện trên số lượng lớn bệnh nhân.	- Có nguy cơ gây co thắt phế quản - Có thể không lấy được đờm. Tỷ lệ thành công thường trên 80% - Quy trình xử lý labo áp dụng phân tích đặc điểm viêm đường thở phức tạp
Khạc đờm tự nhiên	- Dễ thực hiện	- Độ nhạy và độ đặc hiệu trong chẩn đoán lao thấp - Dễ tạp nhiễm - Không cho phép đánh giá phản ứng viêm đường hô hấp.

1.3.1.3. Gây khạc đờm bằng máy khí dung siêu âm hay máy khí dung khí nén?

Hiện nay, trên lâm sàng chúng ta đang sử dụng phổ biến máy khí dung khí nén để khí dung các loại thuốc giãn phế quản, corticoid... phục vụ điều trị các bệnh hô hấp trên và dưới. Tuy nhiên, tỷ lệ thành công khi thực hiện kỹ thuật GKĐ bằng máy khí dung khí nén rất thấp, nghiên cứu của Popov T A cho thấy

chỉ có 1 trường hợp GKĐ thành công bằng máy khí dung khí nén trong tổng số 11 trường hợp được khí dung ⁶⁰.

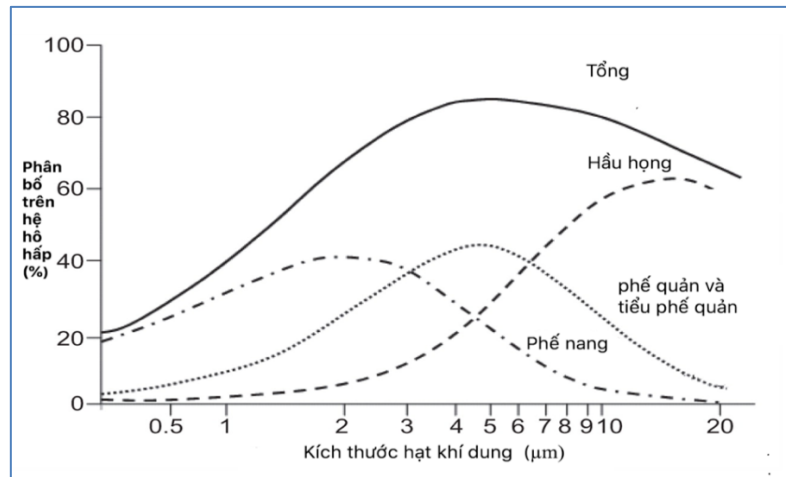
Khí dung nước muối ưu trương bằng máy khí dung siêu âm có tỷ lệ thành công rất cao vào khoảng 70% đến 100%, tùy theo quần thể nghiên cứu, bệnh nhân có bệnh COPD hoặc hen phế quản tỷ lệ thành công thấp hơn, trong khi đó tỷ lệ thành công đạt đến 100% ở những nhóm bệnh nhân không có bệnh lý phổi tắc nghẽn ⁶¹. Sự khác biệt do máy khí dung siêu âm có lưu lượng tạo hạt khí dung đủ lớn, các hạt khí dung có kích thước phù hợp, đồng nhất, do đó phân bố tốt hơn ở hệ thống phế quản đến các tiểu phế quản tận- phế nang, từ đó hiệu quả gây khạc đờm tốt hơn cả về số lượng bệnh phẩm và chất lượng bệnh phẩm. Vì vậy, hiện nay máy khí dung siêu âm được lựa chọn sử dụng trong kỹ thuật GKĐ ⁵.

Sau đây chúng tôi sẽ phân tích nguyên nhân, cơ chế cho việc lựa chọn máy khí dung siêu âm trong GKĐ.

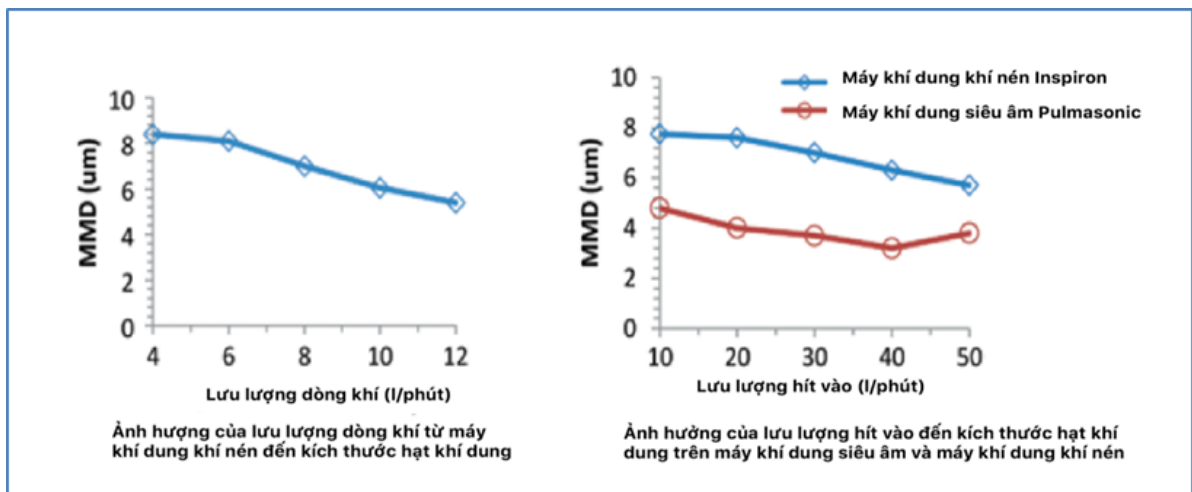
Đề bệnh phẩm của GKĐ có giá trị cao trong chẩn đoán các bệnh hô hấp thì hạt khí dung được tạo ra phải có kích thước trung bình khoảng 5 μm (3-7 μm) để có thể tiếp cận được phế quản, tiểu phế tận và phế nang ⁶².

Nghiên cứu của Hashish A H cho thấy đường kính trung bình khối lượng (MMD- mass median diameter) của hạt khí dung được tạo ra từ máy khí dung khí nén bị ảnh hưởng bởi lưu lượng dòng khí của máy khí dung ⁶³. Với lưu lượng <10 l/phút đường kính trung bình khối lượng >6 μm . Với lưu lượng cố định (8l/phút) thì kích thước hạt tạo ra từ máy khí dung khí nén chịu ảnh hưởng bởi lưu lượng hít vào của bệnh nhân, lưu lượng hít vào càng lớn thì kích thước hạt càng nhỏ.

Khi sử dụng máy khí dung siêu âm kích thước hạt tạo ra khá ổn định, có kích thước phù hợp (khoảng 5 μm) và ít chịu ảnh hưởng của lưu lượng hít vào của bệnh nhân ⁶³. Vì vậy, máy khí dung siêu âm tạo ra được hạt khí dung có kích thước phù hợp, độ đồng nhất và độ ổn định cao, thích hợp với mục đích sử dụng để GKĐ.



Biểu đồ 1.3. Phân bố hạt khí dung trên hệ hô hấp theo kích thước theo Laube BL⁶²



Biểu đồ 1.4. Kích thước hạt khí dung trên máy khí dung khí nén và máy khí dung siêu âm, theo Hashish A H⁶³

Khi tìm hiểu về các loại máy khí dung siêu âm chúng tôi thấy hiện nay để tạo ra hạt khí dung có 3 loại máy chính với các tần số siêu âm khác nhau để tạo ra các hạt có kích thước và độ tập trung khác nhau⁶⁴.

- Máy khí dung tần số cao (SAWN - the surface acoustic wave nebulizer): yêu cầu tần số cao (9,6MHz), hạt nhỏ, độ tập trung thấp.

- Máy khí dung tần trung bình (Mist maker) sử dụng phổ biến trên lâm sàng, tần số trung bình (1,7MHz), hạt kích thước phù hợp (5,6 μm), độ tập trung cao.

- Máy khí dung tần số thấp (Nebulizer chip): tần số thấp (105kHz), hạt to, không phù hợp cho GKĐ (mục đích làm ẩm môi trường).

Bảng 1.4. Phân bố kích thước hạt khí dung với các máy khí dung siêu âm khác nhau, theo Stefan K⁶⁴

Loại máy khí dung	Tần số	D ₅₀ (μm)	D ₅₀ /λ
Máy khí dung tần số cao (SAWN)	9,6 MHz	1,1	0,39
Máy khí dung tần trung bình (Mist maker)	1,7MHz	5,6	0,56
Máy khí dung tần số thấp (Nebulizer chip)	105±5kHz	9,5	0,17

Vì vậy khi trang bị máy khí dung siêu âm để phục vụ mục đích GKĐ chúng ta phải chọn máy có tần số phù hợp để đảm bảo thành công của kỹ thuật.

Bên cạnh đó để đảm bảo sự thành công của GKĐ chúng ta cần đưa được lượng dung dịch muối ưu trương đủ lớn vào hệ thống phế quản trong khoảng thời gian thích hợp. Với máy khí dung khí nén thể tích của bầu khí dung thường <10ml và tốc độ tạo hạt khí dung thấp, Smith EC nghiên cứu 23 loại máy khí dung khí nén cho thấy trong 10 phút đầu trung bình khí dung được $46 \pm 9\%$ với thể tích dung dịch ban đầu là 2,5 ml và $34 \pm 12\%$ với thể tích dung dịch lúc đầu là 5ml ⁶⁵. Với máy khí dung siêu âm, lưu lượng tạo hạt khá cao từ 1 đến 3ml/phút, nếu điều chỉnh lưu lượng 1ml/phút thì tốc độ tạo hạt là 10ml/phút, cao hơn gấp nhiều lần so với máy khí dung khí nén. Vì vậy, máy khí dung siêu âm đưa được lượng lớn dung dịch muối ưu trương vào hệ thống phế quản, làm tăng số lượng và chất lượng bệnh phẩm, từ đó góp phần đảm bảo sự thành công của kỹ thuật.

1.6.1.4. Lựa chọn nồng độ nước muối ưu trương thích hợp cho khí dung

Nồng độ muối khác nhau ảnh hưởng đến chất lượng và số lượng bệnh phẩm. Popov T và cộng sự (1995) đã thực nghiệm khí dung với các nồng độ

muối khác nhau bằng máy khí dung siêu âm, kết quả cho thấy nếu dùng muối đẳng trương 0,9% thì số lượng bệnh phẩm ít hơn so với sử dụng nước muối ưu trương. Tỷ lệ bệnh phẩm đạt yêu cầu khi sử dụng nước muối đẳng trương chỉ có 36% ít hơn có ý nghĩa thống kê so với khí dung bằng nước muối ưu trương. Trong khi đó, không có sự khác biệt về chất lượng và số lượng bệnh phẩm giữa các nồng độ muối ưu trương khác nhau từ 3% đến 5% (Bảng 1.4) ⁶⁰.

Bảng 1.5. Tỷ lệ GKĐ thành công bằng máy khí dung siêu âm với các nồng độ muối khác nhau theo Popov T ⁶⁰

Các nồng độ muối	% các bệnh phẩm có thể đếm được tế bào sau khi ly tâm	Khối lượng đờm (mg)	Tổng số tế bào trên 1 ml bệnh phẩm (10^3)	% tế bào sống
0,9%	36	$109 \pm 43,5$	$224 \pm 102,3$	62
3%	64	$263 \pm 107,9$	$298 \pm 129,7$	65
3%	57	$226 \pm 119,5$	$258 \pm 83,9$	68
3-5%	79	$297 \pm 131,0$	$425 \pm 154,0$	73

P.L. Paggiaro (2002) đứng đầu nhóm làm việc (Working Group 1) của Hội Hô Hấp Châu Âu về kỹ thuật GKĐ, qua tập hợp các bằng chứng từ các nghiên cứu lúc bấy giờ đã khuyến cáo dùng nước muối ưu trương trong GKĐ, nồng độ khuyến cáo là 4,5% (từ 3% đến 5%), các nồng độ muối thấp hơn sẽ cho hiệu quả GKĐ kém hơn, các nồng độ muối cao hơn có nguy cơ gây co thắt phế quản hơn trong khi hiệu quả GKĐ không cao hơn ⁵.

1.3.1.5. Thời gian khí dung và lưu lượng đầu ra của máy khí dung

Thời gian khí dung

Thời gian khí dung là một biến quan trọng trong GKĐ. Có một vài nghiên cứu cho thấy rằng thành phần tế bào và sinh hóa có sự thay đổi theo các thời

điểm khác nhau của quá trình GKĐ^{66, 67}. Các nghiên cứu cho thấy bạch cầu trung tính và bạch cầu acid nhiều trong các mẫu thu thập ở giai đoạn đầu của quá trình GKĐ, trong khi lymphocyte và tính đại thực bào tăng lên trong các mẫu thu thập sau đó. Ngoài ra, nồng độ mucin cao hơn trong các mẫu thu thập sớm (giai đoạn từ 0 đến 4 phút đầu) hơn so với các mẫu thu được sau này (16 – 20 phút). Các tác giả cũng thấy nồng độ cao hơn của chất surfactant ở các mẫu được thu thập sau so với những người thu thập sớm^{66, 67}. Điều này cho thấy các phần khác nhau của đường hô hấp được lấy mẫu tại thời điểm khác nhau trong quá trình GKĐ. Bệnh phẩm từ các phế quản trung tâm được lấy ra đầu tiên, sau đó là bệnh phẩm từ các phế quản ngoại vi, tiểu phế quản tận và phế nang. Tuy nhiên, trong một nghiên cứu khác, khi thời gian GKĐ trên cùng một bệnh nhân thay đổi, bao gồm các bệnh nhân được điều trị trước bằng salbutamol và giả dược, người ta không quan sát thấy có sự khác biệt trong thành phần tế bào đờm⁶⁸. Vì vậy, một số tác giả đã gợi ý rằng khi nghiên cứu tính chất viêm đường thở trên bệnh nhân hen phế quản các mẫu đầu tiên nên được loại bỏ và thu thập để phân tích các mẫu tiếp theo.

Các dữ liệu từ các nghiên cứu này nêu bật sự cần thiết phải chuẩn hóa thời gian của GKĐ. Thời hạn tối đa GKĐ đã không được chính thức nghiên cứu ở hầu hết các nghiên cứu đã xuất bản, mặc dù thời gian khí dung có ảnh hưởng đến tỷ lệ thành công, sự dung nạp cũng như biến chứng của GKĐ. Người ta thấy rằng khí dung với thời gian ngắn (15 – 20 phút) có tỷ lệ thành công tương tự khí dung với thời gian dài (30 phút). Nhóm làm việc của ERS đã đưa ra đồng thuận thời gian tổng số để GKĐ phục vụ cho hầu hết các mục đích là từ 15 phút đến 20 phút⁵.

Lưu lượng đầu ra của máy khí dung

Số lượng nước muối đưa vào hệ hô hấp bằng *lưu lượng*thời gian khí dung*. Khi sử dụng máy khí dung khí nén lượng nước muối đưa vào hệ hô hấp

thường ít và kích thước hạt của máy khí dung khí nén thường không đều và kích thước hạt lớn hơn vì vậy tỷ lệ thành công của GKĐ thường thấp hơn so với GKĐ bằng máy khí dung siêu âm ⁶⁰.

Các nghiên cứu khác sử dụng máy khí dung siêu âm với dòng ra lưu lượng thấp, nói chung ít ảnh hưởng đến các biến kết quả ⁶¹⁻⁶⁹. Tuy nhiên, các nghiên cứu không chỉ ra được một cách chính xác số lượng nước muối cần thiết là bao nhiêu hay thời gian khí dung chính xác là bao lâu để đạt được hiệu quả GKĐ tốt nhất. Một yếu tố khác cũng chưa được nhiều nghiên cứu đề cập đến là ảnh hưởng đến sự thành công của kỹ thuật GKĐ là cấu hình máy khí dung siêu âm bao (gồm chiều dài dây dẫn, van...). Cuối cùng, kích thước của các hạt khí dung ảnh hưởng đến lắng đọng và phân phối của nước muối ưu trương trên đường hô hấp, điều này đã được chứng minh là dùng máy khí dung siêu âm có kích thước mịn và nhỏ hơn nên lắng đọng ở những phần xa hơn của phổi, từ đó nâng cao chất lượng bệnh phẩm đờm lấy được. Báo cáo của nhóm làm việc của ERS năm 2002 đưa ra đồng thuận sử dụng máy khí dung siêu âm điều chỉnh lưu lượng 1ml/phút đủ để đạt được một tỷ lệ thành công cao ⁵.

1.3.1.6. Độ an toàn của kỹ thuật gây khạc đờm

Chúng ta đã biết rằng nước muối ưu trương có thể gây co thắt phế quản. Cơ chế gây co thắt có thể do nồng độ osmol cao làm mất nước tế bào niêm mạc đường hô hấp gây phản ứng co thắt. Chính vì vậy, người ta còn có thể dùng nước muối ưu trương làm test kích thích ⁷⁰.

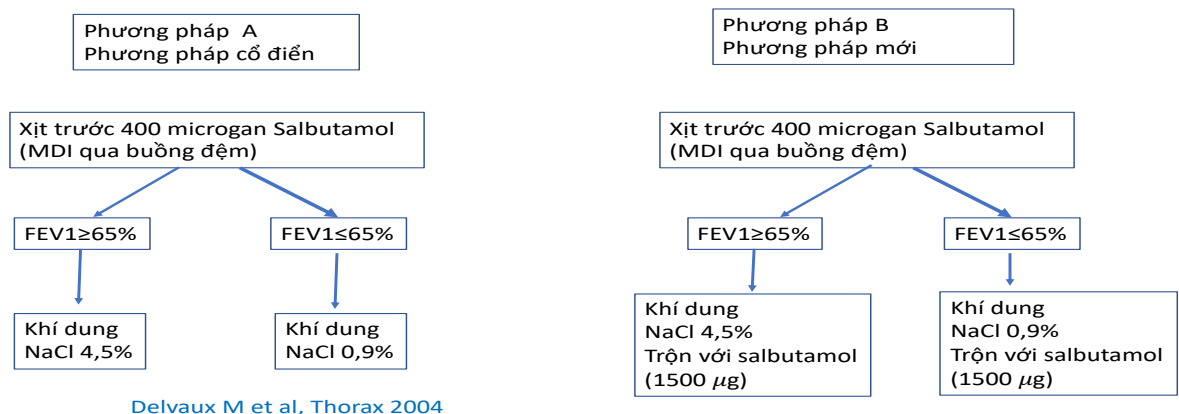
Nhìn chung GKĐ là thủ thuật khá đơn giản và an toàn. Những nguy cơ ở bệnh nhân hen phế quản ổn định hoặc bệnh nhân COPD với mức độ tắc nghẽn từ nhẹ đến trung bình có thể dung nạp được ^{61, 71, 72}. Thậm chí nhiều tác giả còn cho thấy GKĐ có thể an toàn trên cả bệnh nhân có tắc nghẽn luồng khí nặng hơn với một quy trình GKĐ được điều chỉnh phù hợp ^{69, 73}. Cho đến chưa ghi nhận được trường hợp nào tử vong do gây khạc đờm. Co thắt phế quản trong GKĐ rất

nhANH chóng phục hồi sau khi khí dung chất kích thích β_2 .

Tăng độ an toàn cho gây khạc đờm

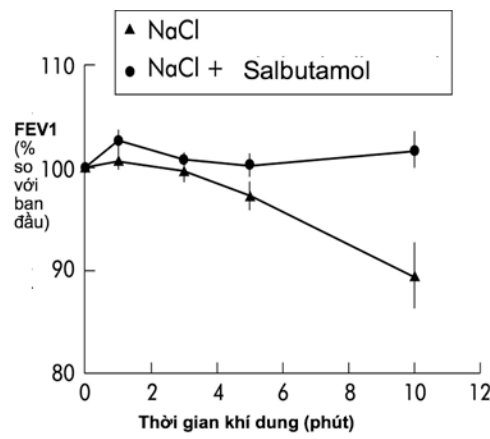
Để đảm bảo tính an toàn tính an toàn cho kỹ thuật GKĐ người ta đã khí dung, xịt chất kích thích β_2 trước khi khí dung muối ưu trương hoặc trộn chất kích thích β_2 vào hỗn hợp muối ưu trương để tăng tính an toàn, và đã chứng minh tác dụng^{74, 68, 73}.

Delvaux M và cộng sự (2004), đã thiết kế một nghiên cứu so sánh ngẫu nhiên giữa 2 phương pháp khí dung ventolin trước GKĐ (phương pháp A) và trộn 1500 mg salbutamol trong quá trình GKĐ (phương pháp B) trên những bệnh nhân hen phế quản (Hình 1.4). Bệnh nhân được GKĐ bằng phương pháp A sau 1 tuần sẽ tiếp tục được GKĐ bằng phương pháp B và ngược lại.

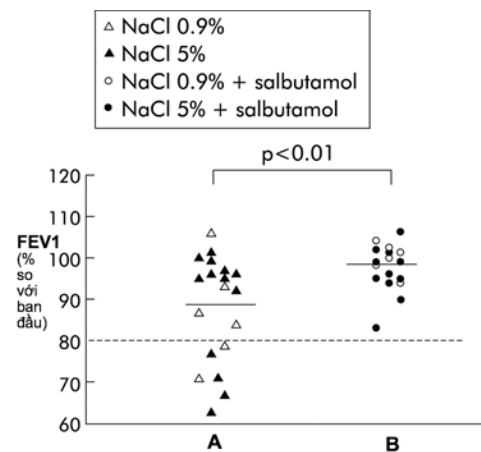


Hình 1.3. Tóm tắt sơ đồ nghiên cứu của Delvaux M⁷³

Kết quả cho thấy phương pháp B an toàn hơn, gây giảm FEV1 ít hơn, thêm ventolin vào trong quá trình GKĐ không làm ảnh hưởng tới chất lượng bệnh phẩm⁷³.



Biểu đồ 1.5. Sụt giảm FEV1 sau GKĐ giữa 2 nhóm được điều trị trước bằng salbutamol (phương pháp A) và trộn thêm 1500 mg salbutamol trong quá trình khí dung (phương pháp B) theo thời gian khí dung ⁷³



Biểu đồ 1.6. Phân bố sự sụt giảm FEV1 giữa 2 phương pháp A và phương pháp B so với FEV1 trước gây khạc đờm ⁷³

Vậy để tăng tính an toàn với bệnh nhân hen phế quản và COPD các tác giả khuyến cáo phải đo chức năng thông khí sau xịt 400 microgram salbutamol, sau đó phân loại bệnh nhân, nếu FEV1 > 65% thì ta cho bệnh nhân khí dung nước muối ưu trương trộn với 1500 mg salbutamol, nếu FEV1 < 65% thì ta cho bệnh nhân khí dung nước muối đẳng trương trộn với 1500 mg salbutamol.

1.3.2. Ứng dụng kỹ thuật GKĐ trong các bệnh lý hô hấp không lao

Ngoài lao phổi, hiện nay GKĐ được ứng dụng rộng rãi trên lâm sàng và trong nghiên cứu trong nhiều bệnh lý hô hấp khác nhau đặc biệt là hen phế quản và COPD.

1.3.2.1. Hen phế quản và COPD

GKĐ được ứng dụng trong nghiên cứu tính chất viêm đường thở trên bệnh nhân hen phế quản và COPD bao gồm nghiên cứu về thành phần tế bào viêm và các biomarker khác.

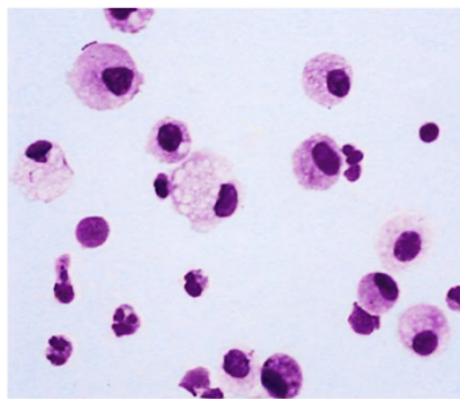
Tế bào học đờm

Ở người khỏe mạnh tế bào học đờm (lấy bằng GKĐ) chủ yếu là các đại thực bào phế nang ($69,2 \pm 13\%$), tiếp đó là các tế bào bạch cầu đa nhân trung tính ($27,3 \pm 13\%$), các bạch cầu ái toan, lympho và tế bào nội mạc thường rất thấp⁷⁵.

Hai kiểu hình viêm đường thở căn bản là viêm tăng bạch cầu đa nhân trung tính và viêm tăng bạch cầu ái toan đại diện cho 2 bệnh lý COPD và hen phế quản, tuy nhiên giờ đây người ta thấy rằng trong COPD cũng có viêm đường thở tăng bạch cầu ái toan và ngược lại hen phế quản cũng có viêm tăng bạch cầu đa nhân trung tính.

Viêm đường thở tăng bạch cầu đa nhân trung tính

Viêm tăng bạch cầu đa nhân trung tính là quá trình viêm điển hình trong COPD, đặc biệt ở những người hút thuốc lá. Một số nghiên cứu trên người hút thuốc lá khỏe mạnh người ta cũng thấy sự gia tăng bạch cầu đa nhân trung tính so với người bình thường không hút thuốc (Hình 1.4). Hiện nay chưa có một đồng thuận chính xác về tỷ lệ bạch cầu đa nhân trung tính trong đờm, Simpson J.L 2006 đã đưa ra cut-off ở mức $>61\%$ BC bạch cầu đa nhân trung tính trong đờm⁷⁶, R.Louis và cộng sự lại đưa ra cut-off ở mức 71% ⁷⁷.



Hình 1.4. Hình ảnh tế bào đờm lấy bằng GKĐ ở người khỏe không hút thuốc. Tế bào chủ yếu là đại thực bào và bạch cầu đa nhân⁷⁸

Tăng bạch cầu đa nhân trung tính trong đờm đã được chứng minh có

tương quan với giảm chức năng hô hấp ⁷⁹. D. Stanescu và cộng sự nghiên cứu theo dõi 46 người hút thuốc và đã bỏ thuốc lá trong 15 năm, cho thấy FEV1 giảm trung bình 19,4 ml/1 năm (CI: 12-39), tăng bạch cầu đa nhân trung tính trong đờm tương quan với sự sụt giảm nhanh FEV1 trong 15 năm theo dõi ⁸⁰. Mức độ nặng của bệnh có tương quan với số lượng bạch cầu đa nhân trung tính có mặt trong đường thở nhỏ ⁸¹. Vậy sự xuất hiện thường xuyên bạch cầu đa nhân trung tính trong bệnh phẩm GKD là một yếu tố tiên lượng xấu của bệnh nhân COPD.

Đáp ứng điều trị của kiểu hình viêm tăng bạch cầu đa nhân trung tính

Kiểu hình viêm đường thở tăng bạch cầu đa nhân trung tính có các đặc điểm về điều trị như sau:

- Đáp ứng kém với điều trị corticoid hít do không có viêm qua trung gian Th-2, tuy nhiên trong đợt cấp vẫn nên dùng corticoid đường toàn thân.
- Clarithromycin có hiệu quả làm giảm IL-8, giảm số lượng B bạch cầu đa nhân trung tính trong đờm.
- Liệu pháp trúng đích điều trị bằng kháng thể kháng các cytokines chưa chứng minh được tác dụng rõ rệt.

Viêm tăng bạch cầu ái toan

Bạch cầu ái toan tăng phản ánh quá trình viêm theo con đường Th-2 trong hen phế quản, gần đây với sự công nhận của kiểu hình trùng lặp hen phế quản-COPD (ACO), bạch cầu ái toan được coi là một trong các marker để chẩn đoán ACO^{82, 83}. Hiện nay, các đồng thuận đều thống nhất lấy mức tỷ lệ $\geq 3\%$ BC ái toan trong đờm được coi là tăng bạch cầu ái toan⁷.

Trong đợt cấp COPD người ta cũng quan sát thấy tăng bạch cầu ái toan trong đờm và trong máu ⁸⁴, đây có lẽ là nguyên nhân lý giải đáp ứng với điều trị corticoid trong đợt cấp.

Đáp ứng điều trị: tăng bạch cầu ái toan là một trong những yếu tố dự

đoán đáp ứng với điều trị corticoid.

Các dấu ấn sinh học khác trong đờm

- Đại thực bào phế nang: số lượng đại thực bào phế nang tăng đã được chứng minh liên quan đến tình trạng giãn phế nang ở COPD.

- Các chất hóa ứng động bạch cầu hạt: có khoảng 50 chất trong đó vai trò quan trọng nhất là của LTB₄ và IL-8⁸⁵.

- Các chất hóa ứng động bạch cầu ái toan: eotaxin (CCL11) tăng trong các trường hợp viêm phế quản có hoặc không có tắc nghẽn. Người ta cũng thấy một chất hoá ứng động bạch cầu ái toan khác là CCL5 (RANTES) tăng trên niêm mạc đường thở ở trong đợt cấp COPD⁸⁶.

1.3.2.2. Ho kéo dài

Ho mãn tính thường gặp ở những trường hợp viêm tăng bạch cầu đa nhân trung tính trong đờm, tuy nhiên có đến 40% trường hợp ho có tế bào bạch cầu ái toan >3% trong đờm. Bệnh nhân ho đờm tăng bạch cầu ái toan thường đáp ứng với điều trị corticoid, người ta thấy với những bệnh nhân này giảm ho đi kèm với giảm tế bào trong đờm, ngược lại bệnh nhân không tăng bạch cầu ái toan thì không đáp ứng với điều trị trên⁴⁹.

1.3.2.3. Xơ nang phổi (cystic fibrosis)

Xơ nang là một bệnh di truyền, bất thường cơ bản là rối loạn hoạt động tiết của một loạt các tuyến ngoại tiết. Bệnh gặp chủ yếu ở trẻ sơ sinh và trẻ em, mặc dù các trường hợp người lớn đang được ghi nhận với tần số ngày càng nhiều hơn. Biểu hiện lâm sàng ở phổi là hậu quả của giãn phế quản, thường biểu hiện nhiễm trùng tái phát (với các tác nhân thường gặp như *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *H. influenzae*) có kèm theo các triệu chứng thở rít, khó thở, ho đờm nhiều, ho máu⁵¹.

Các kỹ thuật lấy bệnh phẩm sử dụng hiện nay đều có những hạn chế nhất định. Nhiều trẻ em không thể khạc đờm tự nhiên. NSPQ là kỹ thuật xâm lấn,

hiệu nguy cơ và tốn kém⁵¹. Hơn nữa, rửa phế quản phế nang chỉ tiếp cận được một hoặc hai thùy phổi, do đó có thể hạn chế sự phát hiện của nhiễm trùng. Cây dịch mũi hầu thường được sử dụng ở trẻ nhỏ mắc bệnh xơ nang không đáng tin cậy trong dự đoán sự hiện diện của các tác nhân gây bệnh đường hô hấp dưới, độ nhạy trong chẩn đoán nhiễm *P. aeruginosa* và *S. aureus* không cao, và không cho thông tin về tình trạng viêm. Trong những trường hợp trên, GKĐ có thể là một công cụ lấy bệnh phẩm hữu ích⁵¹.

1.3.2.4. Viêm phổi do *Pneumocystis carinii*

Viêm phổi do *Pneumocystis carinii* vẫn một nguyên nhân đáng kể của bệnh tật và tỷ lệ tử vong trên bệnh nhân bị nhiễm HIV. Các biểu hiện lâm sàng được đặc trưng bao gồm sốt, khó thở, tức nặng ngực, và ho khan. Trên bệnh nhân nhiễm HIV, các triệu chứng có thể tương đối nhẹ và chậm tiến triển, có thể làm chậm chẩn đoán⁸⁷. NSPQ sinh thiết xuyên vách phế quản và rửa phế quản phế nang đã được chứng minh có hiệu quả cao trong chẩn đoán viêm phổi do *P. carinii*. Mặc dù được coi là tiêu chuẩn vàng, nhưng NSPQ có một số tai biến và là thủ thuật tương đối đắt tiền và có nguy cơ lây nhiễm. Vì vậy, GKĐ có thể có một vai trò trong chẩn đoán viêm phổi do *P. carinii*. Từ giữa những năm 80 của thế kỷ trước GKĐ lần đầu tiên được áp dụng để chẩn đoán viêm phổi do *P. carinii* trên bệnh nhân nhiễm HIV⁴⁵. Kể từ đó, phương pháp này trở thành phương pháp lựa chọn đầu tiên khi cần chẩn đoán viêm phổi do *P. carinii*.

1.3.2.5. Bệnh phổi mô kẽ

Vai trò của GKĐ với nhóm bệnh phổi mô kẽ còn chưa được nhiều nghiên cứu đề cập tới. Các nghiên cứu cho đến thời điểm hiện tại cho thấy GKĐ là một kỹ thuật có thể áp dụng có hiệu quả trên một số bệnh trong nhóm bệnh phổi mô kẽ như: sarcoidosis, xơ phổi vô căn (IPF), viêm phổi tăng cảm và các bệnh phổi nghề nghiệp⁵².

Một số tác giả so sánh GKĐ và rửa phế quản-phế nang trên những bệnh nhân mắc sarcoidosis⁸⁸, viêm phổi tăng cảm⁸⁹ và trong xơ phổi vô căn (IPF)⁹⁰. Đối với sarcoidosis dịch rửa phế quản-phế nang và GKĐ đều tăng lympho bào trong đó chủ yếu là bạch cầu lympho CD4⁸⁸, gần đây người ta dùng tỷ lệ CD4/CD8 thay vì đếm số lượng % của tế bào viêm trong bệnh phẩm. Với viêm phổi tăng cảm, bệnh phẩm từ cả rửa phế quản-phế nang và GKĐ đều tăng số lượng tế bào viêm nói chung và tăng số lượng tế bào lympho có ý nghĩa so sánh với người bình thường⁸⁹. Với IPF người ta thấy có sự tương quan có ý nghĩa giữa tế bào BCAT và tỷ lệ CD4/CD8 trong dịch rửa phế quản - phế nang và GKĐ⁹⁰. Phân tích đờm cũng là một công cụ hữu ích để chẩn đoán, đánh giá và theo dõi các bệnh phổi nghề nghiệp. Vì vậy các tác giả cho rằng nên bổ xung GKĐ vào các tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh phổi mô kẽ đang có hiện nay, đặc biệt là những trường hợp có chống chỉ định với NSPQ hay những trường hợp không có mô bệnh học vì bất kỳ lý do gì⁵².

1.3.2.6. Ung thư phổi

Phát hiện sớm ung thư phổi ở người hút thuốc được coi là chiến lược tốt nhất cho ngăn ngừa bệnh¹⁰. Tế bào học đờm đã được chứng minh có thể phát hiện sớm ung thư phổi, do đó cải thiện tỷ lệ sống trên 5 năm của bệnh nhân. Các nghiên cứu gần đây từ các mẫu đờm và dữ liệu lâm sàng, cho thấy mối liên hệ giữa mẫu đờm và ung thư phổi, mẫu đờm có thể cho thông tin phân tử nhằm chẩn đoán ung thư trước khi có triệu chứng lâm sàng vài năm. Điều này đã trở thành khả thi thông qua việc sử dụng các xét nghiệm đánh giá sự thay đổi biểu hiện gen, bao gồm phát hiện yếu tố kích hoạt gen ung thư đặc hiệu và phát hiện gen ức chế khối u, cũng như sự bất ổn định bộ gen và bất thường methyl hóa. Các nghiên cứu cho thấy các mẫu đờm tốt có thể cho phép những phân tích di truyền phức tạp⁹¹. Như vậy, có thể xem xét GKĐ như là một công cụ sàng lọc ung thư.

1.3.3. Kỹ thuật GKĐ ứng dụng trong chẩn đoán lao phổi AFB âm tính

1.3.3.1. Sự cần thiết của kỹ thuật GKĐ trong chẩn đoán lao AFB âm tính

Theo báo cáo của CTCLQG năm 2015, tỷ lệ lao AFB (-) là 21,9% trong đó tỷ lệ bệnh nhân lao phổi AFB (-)/ tổng số cao nhất ở các tỉnh miền Bắc (28,5%) so với các tỉnh miền Trung (26,7%) và thấp nhất ở các tỉnh miền Nam (16,9%)². Điều này cho thấy tỷ lệ lao AFB (-) là khá cao, bên cạnh đó nhiều bệnh nhân lao AFB (-) có thể còn chưa được chẩn đoán, đây là một trong những thách thức trong chẩn đoán và điều trị lao hiện nay ở trên thế giới cũng như ở Việt Nam.

Một số ca bệnh lâm sàng và hình ảnh ung hộ lao phổi mà AFB (-) đã được điều trị lao mà không có bằng chứng vi khuẩn học, theo hướng dẫn chẩn đoán và điều trị lao của TCYTTC và của Bộ Y Tế^{92, 43}. Như vậy, sẽ có trường hợp không mắc lao mà vẫn phải điều trị thuốc chống lao.

Trong thực hành lâm sàng, khi gặp những bệnh nhân nghi lao AFB (-), chúng ta thường chỉ định NSPQ nhằm lấy dịch rửa phế quản-phế nang tìm vi khuẩn lao. Tuy nhiên ở những tuyến cơ sở, ngay cả ở những tuyến chuyên khoa, không phải lúc nào bệnh nhân cũng có thể NSPQ được, vì vậy một biện pháp ít xâm nhập hơn, có thể lấy được bệnh phẩm có giá trị cao hơn khạc đờm tự nhiên như kỹ thuật GKĐ là một yêu cầu rất cần thiết đối với thực tế lâm sàng.

Một tình huống thực tế nữa là những bệnh nhân nghi lao không khạc được đờm thường được chỉ định NSPQ, nếu có một biện pháp ít xâm lấn hơn thì sẽ hạn chế được những tai biến, nguy cơ lây nhiễm chéo và sự khó chịu của NSPQ. Trong những trường hợp trên kỹ thuật GKĐ là sự lựa chọn thay thế tốt.

1.3.3.2. Tình hình nghiên cứu về GKĐ trong chẩn đoán lao phổi AFB âm tính

Để cải thiện chất lượng bệnh phẩm, và lấy được bệnh phẩm ở những bệnh nhân không khạc được đờm, chúng ta có một số biện pháp lấy bệnh phẩm phổ biến như: NSPQ, nội soi hút dịch dạ dày, GKĐ bằng khí dung nước muối ưu trương. Nhiều nghiên cứu trên thế giới đã chứng minh rằng GKĐ có hiệu quả

trong chẩn đoán lao phổi, tương đương với soi phế quản, có giá trị hơn soi dạ dày và khạc đờm tự nhiên^{11, 12, 15, 42}.

Ở Việt Nam đã có rất nhiều nghiên cứu về lao phổi AFB (-), tuy nhiên các nghiên cứu chủ yếu sử dụng bệnh phẩm đờm khạc tự nhiên có hướng dẫn⁹³ hoặc dịch rửa phế quản phế nang^{39,40,41}. Các nghiên cứu về GKĐ trong chẩn đoán lao phổi AFB (-) còn ít được chú ý, chưa có sự thống nhất về quy trình khí dung và chưa có nghiên cứu so sánh hiệu quả chẩn đoán giữa các phương pháp lấy bệnh phẩm khác nhau trên đối tượng bệnh nhân nghi lao AFB (-).

Các nghiên cứu so sánh GKĐ và NSPQ

Anderson C và cộng sự (1995) nghiên cứu 101 bệnh nhân nghi lao phổi, AFB (-) hoặc không có đờm, các bệnh nhân được GKĐ bằng khí dung nước muối ưu trương bằng máy khí dung siêu âm, kết quả có 93 bệnh nhân lấy được đờm đạt yêu cầu (tỷ lệ thành công 92%), sau 48 giờ các bệnh nhân được NSPQ ống mềm. Kết quả xét nghiệm cho thấy độ nhạy và giá trị dự đoán âm tính của NSPQ lần lượt là 73% và 91%, không khác biệt, thậm chí nhỏ hơn bệnh phẩm lấy bằng kỹ thuật GKĐ với các giá trị trên lần lượt là 87% và 96%. Trong khi đó chi phí trực tiếp của NSPQ là 187.60 đô la Canada so sánh với kỹ thuật GKĐ chỉ tiêu tốn 22.22 đô la Canada¹².

Nghiên cứu của Conde M B và cộng sự (2000) so sánh 2 phương pháp lấy bệnh phẩm là GKĐ và NSPQ ống mềm, tại địa bàn có tỷ lệ mắc lao và HIV cao (Rio de Janeiro- Brazil), tất cả các bệnh nhân được lấy bệnh phẩm bằng khí dung nước muối ưu trương 3% (bằng máy khí dung siêu âm Devilbis 99 Ultra Neb) sau đó được NSPQ. Kết quả 57% (143/251) bệnh nhân đã được chẩn đoán lao phổi, trong đó 17% (25/143) có HIV (+). Không có sự khác biệt hiệu quả chẩn đoán lao giữa kỹ thuật GKĐ và NSPQ (trong cả kết quả nhuộm soi tìm AFB và nuôi cấy vi khuẩn lao). Trong số 207 bệnh nhân HIV(-), kết quả nhuộm soi tìm AFB và nuôi cấy vi khuẩn lao từ các bệnh phẩm GKĐ và rửa phế quản

- phế nang phù hợp tương ứng là 97% (202/207) (Kappa Test 0,92) và 90% (186/207) (Kappa Test 0,78). Trong số các bệnh nhân HIV (+), kết quả nhuộm soi trực tiếp tìm AFB và nuôi cấy vi khuẩn lao từ các bệnh phẩm GKĐ và rửa phế quản-phế nang phù hợp tương ứng là 98% (43/44) (Kappa Test 0,93) và 86% (38/44) (Kappa Test 0,69). Tác giả kết luận GKĐ là kỹ thuật an toàn, tỷ lệ chẩn đoán lao phổi cao tương đương với NSPQ ống mềm ở cả bệnh nhân nghi lao nhiễm HIV và nghi lao không nhiễm HIV¹¹.

McWilliams T và cộng sự (2002) nghiên cứu so sánh hiệu quả chẩn đoán lao phổi giữa bệnh phẩm GKĐ và NSPQ. Đối tượng của nghiên cứu là những bệnh nhân nghi lao phổi AFB (-) hoặc không khác được đờm. Bệnh nhân được chỉ định NSPQ nếu ít nhất 2 mẫu bệnh phẩm GKĐ soi tìm AFB âm tính. Kết quả có 129 bệnh nhân hoàn thành tất cả các thủ thuật, 27 (21%) có xét nghiệm AFB (+) và nuôi cấy (+), 14 (52%) từ bệnh phẩm NSPQ và 26 (96%) từ bệnh phẩm đờm ($p < 0.005$). Có 1 bệnh nhân nuôi cấy tìm lao (+) chỉ từ bệnh phẩm NSPQ, trong khi đó có 13 bệnh nhân (+) chỉ với bệnh phẩm GKĐ; 13 bệnh nhân nuôi cấy (+) với cả 2 bệnh phẩm lấy từ GKĐ và lấy từ NSPQ. Chi phí của kỹ thuật GKĐ chỉ bằng 1/3 so với NSPQ⁹⁴.

Qua tổng hợp các nghiên cứu chúng tôi nhận thấy bệnh phẩm từ GKĐ có giá trị tương đương với bệnh phẩm từ NSPQ trong chẩn đoán lao phổi AFB (-) và bệnh nhân nghi lao không khác được đờm khi được thực hiện với một quy trình chuẩn. GKĐ có giá cao trong chẩn đoán lao phổi vì hạt khí dung có thể tiếp cận toàn bộ cây khí phế quản, trong khi rửa phế quản phế nang chỉ có thể tiếp cận những vùng nhất định do thủ thuật viên lựa chọn. Bên cạnh đó GKĐ có ưu điểm vượt trội so với NSPQ ở giá thành, là kỹ thuật đơn giản có thể thực hiện nhiều lần, an toàn hơn và ít xâm lấn hơn.

Các nghiên cứu so sánh GKĐ và hút dịch dạ dày

Chẩn đoán xác định căn nguyên vi sinh ở trẻ em nghi mắc lao phổi đôi

khí gặp khó khăn do nhiều trẻ không khạc được đờm để xét nghiệm. Trẻ thường nuốt đờm do đó hút dịch dạ dày tìm vi khuẩn lao là một thủ thuật phổ biến trong nhi khoa. Ở các nước phát triển, người ta sử dụng GKĐ như là một biện pháp thay thế cho hút dịch dạ dày, thủ thuật này đã được chứng minh là dung nạp tốt và hiệu quả chẩn đoán cao hơn dịch dạ dày.

Từ những năm 60 của thế kỷ trước Nestor HM đã sử dụng kỹ thuật GKĐ lấy bệnh phẩm chẩn đoán lao phổi, tác giả thấy rằng bệnh phẩm GKĐ có tỷ lệ nuôi cấy (+) với vi khuẩn lao cao hơn dịch dạ dày ở trên cùng một nhóm bệnh nhân ⁹⁵.

Zar HJ cộng sự (2005) nghiên cứu trên 250 trẻ em từ 1 đến 5 tuổi nghi lao phổi ở Cape Town - Nam Phi. GKĐ và hút dịch dạ dày được tiến hành trong 3 ngày liên tiếp với quy trình chuẩn. Các bệnh phẩm lấy được sẽ được nhuộm soi trực tiếp tìm AFB và nuôi cấy tìm vi khuẩn lao. Kết quả AFB (+) hoặc nuôi cấy (+) trên 62 trẻ (25%), trong số đó 58 (94%) nuôi cấy (+), 29 trẻ (47%) AFB (+). Tỷ lệ dương tính của bệnh phẩm từ GKĐ và hút dịch dạ dày lần lượt là 87% (54 trẻ) và 65% (40 trẻ), khác biệt tỷ lệ chẩn đoán là 5,6% [95% CI: 1,4–9,8%] với $p=0,018$. Kết quả chẩn đoán của 1 mẫu GKĐ ngang bằng với 3 mẫu dịch dạ dày ($p=1,0$). Không có sự khác biệt kết quả giữa trẻ nhiễm HIV và không nhiễm HIV ($p=0,17$, OR =0,7 [95% CI: 0,3–1,3]). Trẻ dung nạp tốt với kỹ thuật GKĐ; một vài tác dụng phụ của GKĐ bao gồm ho tăng, chảy máu cam, nôn, có tiếng rít. Tác giả kết luận GKĐ an toàn và hiệu quả với trẻ nhỏ trong lấy bệnh phẩm chẩn đoán lao phổi, so với dịch dạ dày thì bệnh phẩm từ GKĐ có giá trị cao hơn cả ở trẻ nhiễm HIV và trẻ không nhiễm HIV¹³.

Nghiên cứu của Brown M và cộng sự (2007) cho thấy ở những bệnh nhân không khạc được đờm tự nhiên, 3 mẫu đờm lấy bằng kỹ thuật GKĐ có độ nhạy cao hơn 3 mẫu dịch dạ dày trong chẩn đoán lao phổi. Sử dụng NSPQ không làm tăng thêm độ nhạy của chẩn đoán ¹⁴.

Từ các nghiên cứu trên, chúng tôi nhận thấy với trẻ em hoặc những bệnh nhân không khạc được đờm, GKĐ là một kỹ thuật phù hợp để lấy bệnh phẩm nếu nghi ngờ lao phổi, với hiệu quả chẩn đoán cao hơn dịch dạ dày và dung nạp tốt. Kỹ thuật này cần được nghiên cứu áp dụng rộng rãi hơn cho trẻ em tại Việt Nam để nâng cao chất lượng bệnh phẩm từ đó nâng cao hiệu quả chẩn đoán, không chỉ với lao phổi mà còn với các bệnh nhiễm trùng hô hấp khác.

Các nghiên cứu so sánh GKĐ và khạc đờm tự nhiên

GKĐ thường được thực hiện khi bệnh nhân không khạc được đờm hoặc khạc đờm tự nhiên soi AFB (-). Tuy nhiên cũng có những nghiên cứu thực hiện so sánh giữa khạc đờm tự nhiên có hướng dẫn và GKĐ trong chẩn đoán lao phổi. Các nghiên cứu cho thấy GKĐ có số lượng phát hiện thêm đáng kể với bệnh nhân AFB (-) từ bệnh phẩm khạc đờm tự nhiên, và khạc đờm tự nhiên có hướng dẫn giám sát.

Chang K. C và cộng sự (2008) nghiên cứu so sánh khạc đờm có giám sát và GKĐ trên bệnh nhân lao phổi AFB (-) cho thấy GKĐ có hiệu quả chẩn đoán lao phổi cao hơn khạc đờm tự nhiên có giám sát ⁹⁶.

Atiq-ur-Rehman M và cộng sự (2009) nghiên cứu so sánh hiệu quả chẩn đoán lao phổi giữa GKĐ và khạc đờm tự nhiên trên 164 bệnh nhân nghi ngờ lao phổi. Kết quả có 32 bệnh nhân không khạc được đờm tự nhiên, trong số đó GKĐ thành công ở 22 bệnh nhân, kết quả AFB và nuôi cấy (+) 7 bệnh nhân. Với 132 bệnh nhân còn lại bệnh nhân được khạc đờm tự nhiên ngày thứ nhất, ngày thứ 2 bệnh nhân sẽ được GKĐ. Trong ngày 1 AFB (+) 20 bệnh nhân (15,15%), nuôi cấy (+) 24 bệnh nhân (18,8%). Ngày 2, AFB (+) 28 bệnh nhân (21,21%), 36 bệnh nhân (27,27%) nuôi cấy (+). Chúng ta thấy GKĐ chẩn đoán được nhiều trường hợp lao phổi hơn khạc đờm tự nhiên, tuy nhiên sự khác biệt y chưa có ý nghĩa thống kê với $p=0,079$. Tác giả kết luận, GKĐ cải thiện hiệu quả chẩn đoán lao phổi trên bệnh nhân không khạc được đờm⁹⁷.

Gần đây tác giả Mohiuddin Q A và cộng sự (2019) thậm trí còn đề nghị thay 3 mẫu đờm khạc tự nhiên có hướng dẫn trong 3 ngày bằng 1 mẫu bệnh phẩm GKĐ. Tác giả đã chứng minh được hiệu quả chẩn đoán tương đương và giảm được thời gian cách ly và chi phí ⁹⁸.

Qua phân tích y văn chúng tôi rút ra một vài nhận xét như sau: (1) Với lao phổi AFB (+) giá trị của khạc đờm tự nhiên vẫn có ý nghĩa trong chẩn đoán có thể so sánh với GKĐ vì lượng vi khuẩn trong đờm của người bệnh lớn. (2) Khạc đờm tự nhiên là phương pháp đơn giản hơn, rẻ tiền hơn vẫn nên được áp dụng. (3) Đối với những trường hợp không khạc được đờm và khạc đờm tự nhiên 2-3 lần AFB (-) khi đó kỹ thuật GKĐ sẽ giúp ích cho chẩn đoán.

CHƯƠNG 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng, thời gian, địa điểm nghiên cứu

2.1.1. Đối tượng nghiên cứu

Tiêu chuẩn lựa chọn:

Các bệnh nhân nghi lao phổi khám hoặc điều trị tại Trung tâm Hô hấp Bệnh viện Bạch Mai, Khoa Hô hấp Bệnh viện Hữu Nghị thỏa mãn các điều kiện sau:

- Có triệu chứng lâm sàng và/hoặc tổn thương X quang nghi ngờ lao phổi⁴³.
- Có ít nhất 2 mẫu đờm khạc tự nhiên có hướng dẫn giám sát cách nhau ít nhất 2 giờ xét nghiệm AFB (-) hoặc không có đờm.
- Đồng ý làm kỹ thuật GKĐ
- Độ tuổi ≥ 15 tuổi.

Bệnh nhân nghi lao phổi là những người có triệu chứng lâm sàng và/hoặc tổn thương X-quang như sau⁴³:

- Triệu chứng lâm sàng:
 - + Ho kéo dài trên 2 tuần (ho khan, ho có đờm, ho ra máu) là triệu chứng nghi lao quan trọng nhất.
 - + Ngoài ra có thể: Gầy sút, kém ăn, mệt mỏi, sốt nhẹ về chiều, ra mồ hôi “trộm” ban đêm, đau ngực, đôi khi khó thở.
- Hình ảnh trên phim Xquang phổi chuẩn và/hoặc CLVT ngực gợi ý lao phổi tiến triển là nốt, thâm nhiễm, hang, xơ, vôi, cụ thể:
 - + Nốt: Là bóng mờ đường kính < 10 mm

- + Thâm nhiễm: Là đám mờ thuần nhất hoặc không thuần nhất có đường kính $> 10 \text{ mm}$
- + 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.

Tiêu chuẩn loại trừ:

• Bệnh nhân có chống chỉ định với kỹ thuật GKĐ^{99,100} bao gồm những tình trạng bệnh lý có thể diễn biến xấu nếu ho nhiều hoặc có nguy cơ co thắt phế quản nguy hiểm như:

- + Suy hô hấp nặng.
 - + Giảm oxy máu ($\text{SpO}_2 < 90\%$)
 - + $\text{FEV1} < 1 \text{ lít}$.
 - + Tràn khí màng phổi.
 - + Co thắt phế quản nặng: trong đợt cấp COPD, trong cơn hen cấp.
 - + Ho ra máu chưa xác định được nguyên nhân.
 - + Tình trạng huyết động không ổn định.
 - + Rối loạn nhịp tim nặng.
 - + Đau thắt ngực không ổn định.
 - + Phình tách động mạch chủ, động mạch não.
 - + Tắc động mạch phổi.
 - + Chấn thương thương ngực.
 - + Mới phẫu thuật mắt.
- Bệnh nhân không có khả năng phối hợp để ho khạc chủ động như:
- + Bệnh nhân không ngồi được để thực hiện kỹ thuật GKĐ: yếu không ngồi được, di chứng tai biến mạch não sinh hoạt tại giường...

- + Bệnh nhân liệt hầu họng
- + Bệnh nhân hạn chế nhận thức không thực hiện được hướng dẫn của nhân viên y tế.

Tiêu chuẩn ca bệnh nghi lao phổi AFB (-)

Định nghĩa ca bệnh nghi lao phổi AFB (-) trong nghiên cứu là những bệnh nhân nghi lao có 2 mẫu đờm khạc tự nhiên có hướng dẫn AFB (-), và/hoặc kết quả xét nghiệm của mẫu bệnh phẩm GKĐ AFB (-).

Tiêu chuẩn chẩn đoán lao phổi AFB (-)

Chúng tôi chẩn đoán lao phổi AFB (-) dựa vào tiêu chuẩn chẩn đoán của CTLCQG⁴³. Người bệnh được chẩn đoán lao phổi AFB (-) cần thỏa mãn 1 trong 2 điều kiện sau:

- + Có bằng chứng vi khuẩn lao trong đờm, dịch phế quản, dịch dạ dày bằng phương pháp nuôi cấy hoặc các kỹ thuật mới như Xpert MTB/RIF.
- + Được thầy thuốc chuyên khoa chẩn đoán và chỉ định một phác đồ điều trị lao đầy đủ dựa trên (1) lâm sàng, (2) bất thường nghi lao trên X-quang phổi và (3) không đáp ứng với điều trị kháng sinh phổ rộng.

Tiêu chuẩn chẩn đoán các bệnh khác

Viêm phổi

Dựa vào các dấu hiệu sau¹⁰¹:

- Tổn thương mới xuất hiện trên phim chụp X-quang ngực, tổn thương một hoặc hai bên phổi.
- Kèm theo một hoặc nhiều các biểu hiện cấp tính của đường hô hấp như: ho: mới xuất hiện hoặc gia tăng, có thể ho khan hoặc ho có đờm; khạc đờm với sự thay đổi tính chất và màu sắc đờm (đục, xanh, vàng); khó thở, đau ngực, sốt trên 38°C hoặc có thể hạ nhiệt độ ($\leq 36^{\circ}\text{C}$).
- Có hội chứng đông đặc hoặc có ran ẩm hoặc ran nổ ở phổi.
- Đáp ứng với phác đồ điều trị kháng sinh và cải thiện rõ rệt tổn thương trên phim X quang sau điều trị.

Giãn phế quản

- Lâm sàng: ho khạc đờm mủ đục kéo dài hoặc ho ra máu, đau ngực khu trú, khám phổi thấy ran ẩm, nổ.

- Chẩn đoán xác định dựa vào chụp CLVT phổi độ phân giải cao: có hình ảnh giãn phế quản¹⁰².

Ung thư phổi: Chẩn đoán xác định dựa vào có tế bào ung thư trong bệnh phẩm lấy từ khối u.

Hen phế quản

Chẩn đoán hen dựa vào bệnh sử của các kiểu triệu chứng hô hấp dao động và chứng cứ của giới hạn luồng khí dao động, được ghi nhận bằng test giãn phế quản hoặc các test khác¹⁰³.

COPD

Chẩn đoán xác định khi: rối loạn thông khí tắc nghẽn không hồi phục hoàn toàn sau test hồi phục phế quản: chỉ số FEV₁/FVC < 70% sau test¹⁰⁴.

Áp xe phổi

Dựa vào các dấu hiệu sau¹⁰⁵:

- Lâm sàng: khởi đầu đột ngột và có các triệu chứng sốt, ho, khạc đờm mủ, ộc mủ, đờm và hơi thở thối. Khám thực thể có hội chứng đông đặc phổi, hội chứng hang hoặc chỉ nghe thấy ran ẩm, nổ.

- X quang: hình ổ áp xe với thành dày.

- Công thức máu: bạch cầu tăng

Các bệnh khác

Bao gồm: nấm phổi, bệnh phổi mô kẽ, tràn dịch màng phổi, tràn khí màng phổi...NCS ghi nhận chẩn đoán tại thời điểm ra viện dựa vào tham khảo bệnh án, đối chiếu lâm sàng và các xét nghiệm cận lâm sàng.

Các bệnh đồng mắc: Đái tháo đường, bệnh hệ thống, bệnh tim mạch, tiêu hoá...NCS ghi nhận qua khai thác tiền sử.

2.1.2. Địa điểm nghiên cứu

- + Trung tâm Hô hấp Bệnh viện Bạch Mai
- + Khoa Hô hấp - Dị ứng, Bệnh viện Hữu Nghị

2.1.3. Thời gian nghiên cứu

Nghiên cứu đã được tiến hành trong thời gian từ tháng 1/2017-3/2020

2.2. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu tiền cứu, mô tả cắt ngang

2.3. Chọn mẫu nghiên cứu

Chọn mẫu theo phương pháp chọn mẫu thuận tiện trên những bệnh nhân đủ tiêu chuẩn nghiên cứu tại Bệnh viện Bạch Mai và Bệnh viện Hữu Nghị cho đến khi đạt đủ số lượng cỡ mẫu.

Cỡ mẫu: tính theo công thức cho nghiên cứu cắt ngang ước tính tỉ lệ¹⁰⁶:

$$n \geq Z^2_{(1-\alpha/2)} \frac{p(1-p)}{d^2}$$

Trong đó: n: cỡ mẫu; $Z^2_{(1-\alpha/2)}$: hệ số tin cậy, lấy ở mức 95%, $Z^2_{(1-\alpha/2)}=1,96$; p: là tỷ lệ lao chẩn đoán lao dương tính bằng kỹ thuật GKĐ; d: sai số tuyệt đối, lấy ở mức 5%.

Theo T McWilliams và cộng sự (2002) nghiên cứu trên đối tượng bệnh nhân nghi lao phổi AFB (-) hoặc không khắc được đờm, kết quả cho thấy kỹ thuật GKĐ chẩn đoán được 26,4% BN (37 BN: 11 AFB (+), 26 nuôi cấy dương tính) lao phổi trong tổng số 140 BN⁹⁴. Trong nghiên cứu này chúng tôi lấy $p=26\%$, chọn sai số $d=5\%$.

Thay vào công thức tính được cỡ mẫu tối thiểu là 296 bệnh nhân được gây khạc đờm.

2.4. Các bước tiến hành nghiên cứu

Các bệnh nhân đủ tiêu chuẩn chọn sẽ được cung cấp thông tin, mời tham gia nghiên cứu (*phụ lục 1*). Bệnh nhân chỉ được chọn vào nghiên cứu nếu đồng ý ký vào giấy đồng ý tham gia nghiên cứu, nếu chưa đủ 18 tuổi phải có thêm ý kiến đồng ý của cha mẹ hoặc người giám hộ (*phụ lục 2*). Nghiên cứu sinh trực tiếp thực hiện nội dung này.

- Bệnh nhân được hỏi, khám và thu thập các số liệu về lâm sàng và cận lâm sàng theo mẫu bệnh án được thiết kế thống nhất (*phụ lục 3*). Nghiên cứu sinh trực tiếp thực hiện nội dung này.

- Những bệnh nhân không khạc được đờm tự nhiên hoặc có 2 mẫu đờm tự nhiên liên tiếp AFB (-) sẽ được làm kỹ thuật gây khạc đờm. Phải lấy đủ tối thiểu 2 lọ bệnh phẩm, mỗi lọ $\geq 2\text{ml}$. Nếu không lấy đủ bệnh phẩm thì thủ thuật thất bại. Nghiên cứu sinh trực tiếp thực hiện nội dung này.

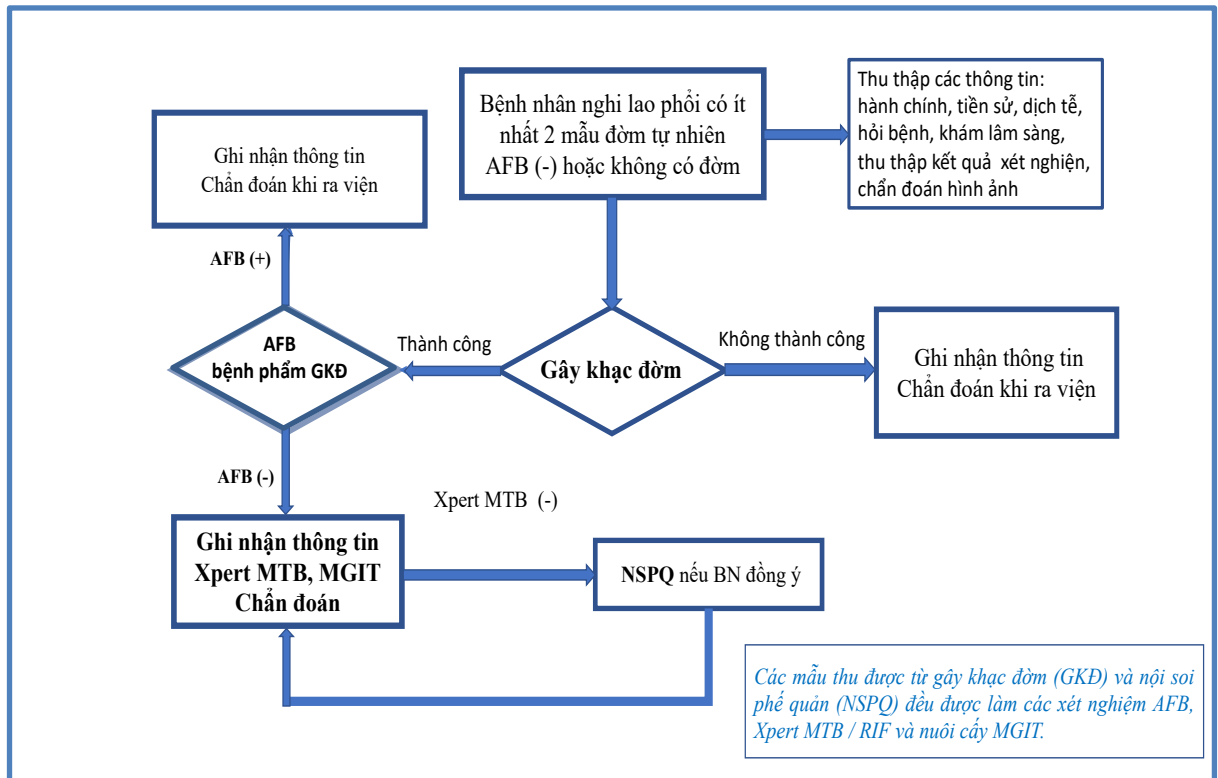
- Các bệnh phẩm lấy được sẽ được làm các xét nghiệm nhuộm soi trực tiếp tìm AFB, Xpert MTB/RIF, nuôi cấy vi khuẩn lao theo phương pháp MGIT. Nghiên cứu sinh trực tiếp theo dõi và ghi nhận kết quả các xét nghiệm trên.

- Nếu xét nghiệm AFB và Xpert MTB/ RIF của bệnh phẩm GKĐ (-) thì bệnh nhân sẽ được NSPQ nếu bệnh nhân đồng ý. NSPQ được thực hiện tại Trung tâm Hô hấp Bệnh viện Bạch Mai và Khoa Hô hấp - Dị ứng Bệnh viện Hữu Nghị, nghiên cứu sinh thu thập kết quả sau khi soi.

- Bệnh phẩm lấy bằng NSPQ sẽ được làm các xét nghiệm: nhuộm soi trực tiếp tìm AFB, Xpert MTB/ RIF, nuôi cấy vi khuẩn lao theo phương pháp MGIT. Nghiên cứu sinh trực tiếp theo dõi và thu thập kết quả các xét nghiệm trên.

- Đối tượng nghi lao AFB (-) là tất cả những bệnh nhân đủ tiêu chuẩn chọn và có xét nghiệm AFB từ bệnh phẩm GKĐ âm tính.

Sơ đồ tóm tắt các bước tiến hành nghiên cứu



Hình 2.1. Sơ đồ các bước tiến hành nghiên cứu

2.5. Quy trình kỹ thuật lấy bệnh phẩm sử dụng trong nghiên cứu

2.5.1. GKĐ bằng khí dung natriclorua ưu trương

GKĐ là biện pháp lấy đờm, dịch phế quản bằng cách kích thích gây ho khạc đờm sau khi khí dung natriclorua ưu trương. Quá trình GKĐ được thực hiện ở phòng riêng biệt, thoáng khí, dưới sự giám sát của nghiên cứu sinh.

Quy trình kỹ thuật sử dụng trong nghiên cứu dựa trên quy trình kỹ thuật khí dung gây ho khạc đờm của Bộ Y Tế đã ban hành¹⁰⁷, chỉnh sửa bổ xung dựa vào báo cáo của Hội hô hấp Châu Âu⁵ và điều chỉnh phù hợp với điều kiện Việt Nam. Điểm khác biệt so với quy trình hiện tại của Bộ Y Tế là chúng tôi dùng máy khí dung siêu âm GKĐ nên có thể đưa số lượng lớn (20-50ml) dung dịch muối ưu trương vào phế quản bệnh nhân trong 1 thời gian ngắn, vì vậy có thể nâng cao số lượng và chất lượng bệnh phẩm^{5, 16, 73}.

** Phương tiện*

- Chúng tôi dùng máy khí dung siêu âm Ultra-neb 2000 của hãng Devilbiss - Hoa Kỳ, lưu lượng tối đa 3ml/phút, chúng tôi điều chỉnh lưu lượng khí dung 1ml/phút.

- Khí dung đường miệng.

- Dung dịch khí dung: nước cất, muối 10%, từ đó pha thành các dung dịch natriclorua 3% và dung dịch natriclorua 5%.

- Cách pha dung dịch natriclorua 3%: lấy 15ml natriclorua 10% pha với 35 ml nước cất.

- Cách pha dung dịch natriclorua 5%: lấy 25ml natriclorua 10% pha với 25ml nước cất.

- Thuốc dự phòng và điều trị biến chứng: Ventolin bình xịt định liều 100µg/ nhát xịt, Ventolin 5mg/ nang khí dung, bình oxy, SpO₂ cầm tay.

- Các phương tiện bảo hộ: khẩu trang, mũ dùng 1 lần.

- Khay quả đậu

- Lọ đựng đờm

** Các bước tiến hành.*

- Bệnh nhân nhịn ăn ít nhất 2 giờ trước khi làm thủ thuật.

- Giải thích cho bệnh nhân về thủ thuật.

- Xúc miệng bằng 200ml nước sạch trước khi khí dung.

- Xịt 4 nhát Ventolin 100µg/nhát xịt hoặc khí dung 1 nang Ventolin 5mg đối với những người có tiền sử hen phế quản hoặc COPD để đề phòng co thắt phế quản.

- Khí dung 50ml muối ưu trương 3% cho những bệnh nhân có tiền sử hen phế quản, COPD hoặc có triệu chứng khó thở tại thời điểm thực hiện khí dung.

- Khí dung 50ml muối 5% cho những bệnh nhân không có triệu chứng khó thở, không mắc 1 trong 2 bệnh trên.

- Dùng khí dung mỗi 5 phút, cho bệnh nhân ho, khạc đờm vào lọ đựng bệnh phẩm vô trùng sau đó lại tiếp tục.

- Ngừng thủ thuật khi:
 - + Bệnh nhân đã khắc đủ số lượng bệnh phẩm (tối thiểu 2 lọ, mỗi lọ 2ml)
 - + Có triệu chứng khó thở hoặc thở rít.
- Dụng cụ được khử khuẩn sau khi làm được ngâm dung dịch sát khuẩn cidex, rửa lại bằng nước sạch, sau đó gửi hấp sấy và đóng gói.
- Riêng dây dẫn khí dung sử dụng 1 lần.

** Tai biến và xử trí:*

- Nếu khó thở, thở rít, nghe phổi có ran rít, ran ngáy: ngừng thủ thuật, khí dung Ventolin 5mg 1 đến 2 nang, thở oxy.
- Sau thủ thuật bệnh nhân được tiếp tục theo dõi ít nhất 1 giờ.

** Phòng tránh lây nhiễm*

- Kỹ thuật được thực hiện ở môi trường thông khí mở, có quạt gió 1 chiều.
- Người làm thủ thuật đi găng tay y tế, đeo khẩu trang N95.
- Dây dẫn khí dung và các dụng cụ bảo hộ được thu gom vào túi rác lây nhiễm theo quy định.

** Đánh giá quy trình GKĐ:*

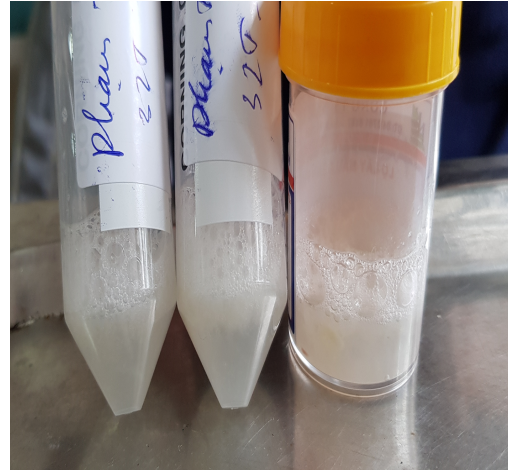
- + Thành công: khi lấy đủ số lượng bệnh phẩm yêu cầu.
- + Không thành công: không khắc được đờm hoặc số lượng đờm chưa đạt yêu cầu.



Hình 2.2. Máy khí dung Ultra-neb 2000 của hãng Devilbiss



Hình 2.3. Bệnh nhân đang khí dung



Hình 2.4. Bệnh phảmlấy được sau khi khí dung natriclorua ưu trương

2.5.2. Nội soi phế quản ống mềm

*Chống chỉ định*¹⁰⁷

- Rối loạn tim mạch: rối loạn nhịp tim nặng, suy tim nặng, nhồi máu cơ tim, cơn đau thắt ngực gần đây hoặc không ổn định, tăng huyết áp nhiều không kiểm soát được...

- Người bệnh suy hô hấp, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính nhóm D hoặc đang đợt

cấp nặng, hen phế quản chưa được kiểm soát, người bệnh giãn phế nang nhiều kén khí lớn dễ vỡ, người bệnh tràn khí màng phổi chưa được dẫn lưu, người bệnh có tiền sử tràn khí màng phổi trong vòng 1 tháng,...

- Có rối loạn về đông máu.

- Người bệnh không hợp tác.

*NSPQ rửa phế quản- phế nang*¹⁰⁷

NSPQ rửa phế quản phế nang được thực hiện bởi các bác sĩ đã được đào tạo và có kinh nghiệm nội soi ở Trung Tâm Hô hấp Bệnh viện Bạch Mai và Khoa Hô hấp – Dị ứng Bệnh viện Hữu Nghị theo quy trình chuẩn của Bộ Y Tế¹⁰⁷.

Các bước thực hiện rửa phế quản phế nang:

- Đưa ống soi đến phân thùy định tiến hành rửa phế quản phế nang, đẩy ống soi xuống sao cho ống soi bịt kín phế quản định rửa nhưng không đẩy quá mạnh làm tổn thương thành phế quản.

- Bơm từ từ 50ml dung dịch Natriclorua 0,9% vào trong lòng phế quản.

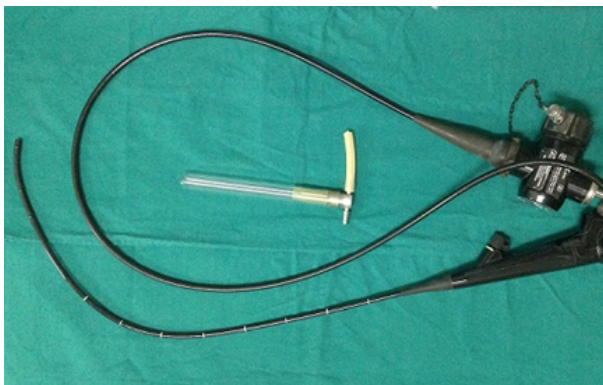
- Giữ nguyên ống soi và hút nhẹ nhàng để lấy được lượng dịch rửa nhiều nhất có thể vào bộ thu dịch vô trùng.

- Tiến hành bơm rửa 3 lần.

Dịch rửa phế quản phế nang sẽ được làm các xét nghiệm soi tìm AFB, Xpert MTB/RIF và nuôi cấy MGIT.



Hình 2.5. Hệ thống NSPQ Olympus



Hình 2.6. Ống soi phế quản



Hình 2.7. Các lọ bệnh phẩm

2.6. Các biến số nghiên cứu, các kỹ thuật thực hiện, đánh giá kết quả

Những bệnh nhân thỏa mãn tiêu chuẩn chọn sẽ được, hỏi bệnh, khám bệnh theo mẫu bệnh án được thiết kế sẵn, các thông số được ghi vào mẫu bệnh án nghiên cứu. Nghiên cứu sinh sẽ trực tiếp thực hiện những nội dung này.

2.6.1. Các thông tin dịch tễ học

Thông tin hành chính, tuổi, giới, nghề nghiệp, nơi ở, tiền sử tiếp xúc nguồn lây, tiền sử bệnh nội khoa, tiền sử điều trị thuốc ức chế miễn dịch, tiền sử hút thuốc lá, nghiện rượu.

2.6.2. Các thông tin triệu chứng lâm sàng

Ghi nhận các dấu hiệu chung như: cân nặng, chiều cao. Đánh giá chỉ số khối cơ thể BMI (body mass index) theo TCYTTG¹⁰⁸: $BMI = W \text{ (kg)} / H^2$, trong đó: W là cân nặng (kg), H: chiều cao (m)

- + “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 gồm:

- Triệu chứng toàn thân: sốt, mệt mỏi, chán ăn, gầy sút, ra mồ hôi đêm.
Sốt được ghi nhận khi nhiệt độ ngoại vi (hố nách) trên 37,5°C. Phân loại sốt:
 - + Sốt nhẹ: > 37,5°C đến 38,5°C
 - + Sốt vừa >38,5°C đến 39°C
 - + Sốt cao > 39°C.
- Triệu chứng cơ năng: ho, ho khan, ho có đờm, ho máu, tức ngực, khó thở.
- Triệu chứng thực thể: ran ẩm, ran nổ, ran rít, ngáy, hội chứng 3 giảm, rì rào phế nang giảm.

2.6.3. Các xét nghiệm cận lâm sàng

2.6.3.1. Xét nghiệm máu thường quy

*Công thức máu: số lượng hồng cầu, số lượng bạch cầu, công thức bạch cầu.

- *Phân loại thiếu máu theo số lượng hồng cầu*¹⁰⁹:

- + Thiếu máu nặng: số lượng hồng cầu < 2 T/L.
- + Thiếu máu vừa: số lượng hồng cầu từ 2-3 T/L
- + Thiếu máu nhẹ: số lượng hồng cầu từ trên 3-3,49 T/L
- + Không thiếu máu: hồng cầu từ $> 3,49$ T/L

- *Phân loại thiếu máu theo số lượng Hemoglobin*¹⁰⁹:

- + Thiếu máu nhẹ 110-129 g/l
- + Thiếu máu trung bình: 80-109 g/l
- + Thiếu máu nặng: < 80 g/l

- *Phân loại số lượng bạch cầu*¹⁰⁹:

- + Số lượng bạch cầu bình thường: 5-8 G/L
- + Giảm số lượng bạch cầu: 5 G/L
- + Tăng số lượng bạch cầu: > 8 G/L

*Sinh hóa máu: các chỉ số xét nghiệm sinh hoá thường quy bao gồm: glucose, ure, creatinin, AST, ALT.

2.6.3.2. Phản ứng phản ứng Mantoux

Theo tiêu chuẩn của CTCLQG¹¹⁰

Cách tiến hành:

- Vị trí: 1/3 trước, ngoài cẳng tay trái, tránh mạch máu.
- Người bệnh đặt cánh tay trái trên mặt phẳng.
- Sát trùng vị trí tiêm bằng bông cồn và chờ bay hơi hết.
- Kéo căng da vị trí tiêm theo chiều dọc cẳng tay bằng tay trái.

- Tay phải cầm bơm tiêm song song với cẳng tay người bệnh, chiều vát kim hướng lên. Đưa nhẹ kim vào trong da sao cho nhìn thấy mũi vát của kim nằm ngập hết trong da (qua lớp biểu bì).

- Dừng căng da, bơm từ từ 0,1 ml tuberculin vào trong da, nếu kỹ thuật tốt sẽ tạo một nốt sần khoảng 6 - 8 mm, tồn tại khoảng 10 phút.

Đọc kết quả phản ứng:

- Đọc kết quả sau 48-72 giờ

- Phản ứng dương tính khi đường kính ngang của nốt sần đo được $\geq 10\text{mm}$

- Phản ứng âm tính khi đường kính ngang của nốt sần $< 10\text{mm}$

2.6.3.3. X quang ngực thẳng thường quy và CLVT ngực

Nghiên cứu sinh xem phim và ghi nhận kết quả đọc phim X quang phổi thường quy và/hoặc phim CLVT ngực của bác sĩ chuyên khoa chẩn đoán hình ảnh của Bệnh viện Bạch Mai, Bệnh viện Hữu Nghị.

** Tổn thương trên phim X quang ngực thẳng^{25,43,111}*

Các tổn thương được đánh giá, phân loại theo các biến số sau:

- Mô tả tổn thương: *Xác định loại tổn thương gồm các tổn thương cơ bản trên X quang gồm; nốt, thâm nhiễm, đông đặc, hang, xơ, vôi*

+ *Nốt*: Là bóng mờ đường kính $< 10\text{ mm}$.

+ *Thâm nhiễm*: Là đám mờ thuần nhất hoặc không thuần nhất có đường kính $> 10\text{ mm}$.

+ *Đông đặc*: hình mờ đồng nhất nhu mô phổi do thay thế khoảng chứa khí của phổi bằng các tổ chức khác nhau.

+ *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.

* *Tổn thương trên CLVT ngực* ^{25,43,111}

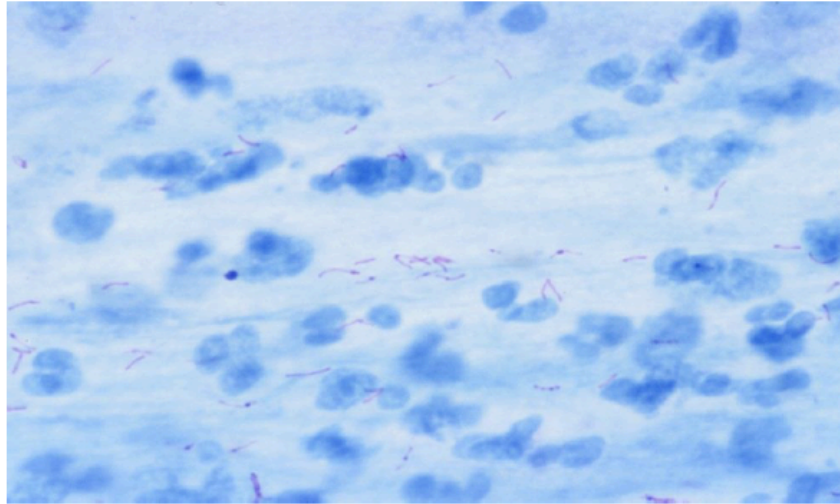
Các tổn thương được đánh giá, phân loại theo các biến số sau:

- Mô tả tổn thương gồm: *nốt, thâm nhiễm, đông đặc, hang, xơ, vôi*.
 - + *Nốt mờ*: hình nốt, thường ranh giới không rõ, có thâm nhiễm xung quanh.
 - + *Thâm nhiễm*: là hình tăng đậm nhu mô, có thể thành đám có kích thước khác nhau.
 - + *Đông đặc*: hình mờ đồng nhất nhu mô phổi, có thể thấy các dấu hiệu như che khuất mạch máu, xoá bờ, phế quản hơi và thường theo vị trí giải phẫu không vượt quá rãnh liên thùy.
 - + *Hang*: hang có bờ mỏng hoặc hơi dày với bờ trong của hang nhẵn đều, có thể thấy hình hơi – mức dịch trong hang. Quanh hang thường có các tổn thương đông đặc nhu mô, những thay đổi dạng xơ và hình giãn phế quản cục bộ.
 - + *Xơ*: là các dải mờ co kéo các tổ chức xung quanh
 - + *Vôi*: đám đậm độ vôi hoá.
- Vị trí tổn thương trên CLVT ngực:
 - + Phổi trái gồm: thùy trên trái, thùy dưới trái,
 - + Phổi phải gồm: trên phải, thùy giữa, thùy dưới phải.

2.6.5.4. *Soi trực tiếp mẫu bệnh phẩm bằng phương pháp nhuộm Ziehl- Nielsen*

- Mẫu bệnh phẩm: bệnh phẩm đờm GKD và dịch phế quản thu thập được.
- Nơi thực hiện: tại Khoa Vi sinh Bệnh viện Bạch Mai, Khoa Vi sinh Bệnh viện Hữu nghị
- Quy trình thực hiện: theo quy trình chuẩn của Bộ Y tế ¹¹²:
 - + *Nguyên lý*: Mycobacteria (trong đó có vi khuẩn lao) có lớp vách sáp dày nên khó bắt màu với thuốc nhuộm thông thường và có tính kháng cồn – acid. Phương pháp nhuộm Ziehl do thuốc nhuộm có chứa phenol và hơi nóng khi nhuộm nên fuchsin ngấm qua lớp vách của vi khuẩn, khi tẩy màu bằng dung dịch cồn-acid 3%, AFB vẫn giữ được màu đỏ Fuchsin trong khi các tế bào và vi khuẩn khác bị tẩy mất màu đỏ, bước nhuộm nền tạo sự tương phản giữa AFB màu đỏ trên nền xanh sáng.

+ *Kết quả:* Hình ảnh AFB từ bệnh phẩm: AFB có hình que mảnh, hơi cong, bắt màu đỏ, đứng riêng biệt hay xếp thành từng cụm, dễ nhận biết trên nền xanh (hình 2.8).



Hình 2.8. Hình ảnh vi khuẩn lao

Số lượng AFB	Kết quả	Phân loại
0 AFB/100 vi trường	Âm tính	
1-9 AFB/100 vi trường	Dương tính	Ghi số lượng AFB cụ thể
10-99 AFB/100 vi trường	Dương tính	1+
1-10 AFB/1 vi trường (soi ít nhất 50 vi trường)	Dương tính	2+
>10 AFB/1 vi trường (soi ít nhất 20 vi trường)	Dương tính	3+

Nghiên cứu sinh thu thập kết quả bao gồm các biến số sau:

- + Dương tính, âm tính
- + Mức độ dương tính

2.6.3.5. Xét nghiệm Xpert MTB/RIF

- Mẫu bệnh phẩm: đờm GKĐ và dịch phế quản thu thập được.
- Nơi thực hiện: tại Khoa Vi sinh Bệnh viện Hữu nghị và Khoa Vi Sinh Bệnh viện Phổi Trung ương.

- **Quy trình: theo quy trình chuẩn của Bộ Y tế** ¹¹²

+ Nguyên lý:

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.

+ Mô tả thiết bị

Máy Xpert MTB được lắp đặt tại các bệnh viện hiện nay thuộc loại máy có 4 modules, sản xuất bởi công ty Cepheid Inc Mỹ. Hộp sinh phẩm thực hiện xét nghiệm chẩn đoán vi khuẩn lao và lao kháng RMP thuộc thế hệ thứ 4.



Hình 2.9. Hệ thống máy Xpert MTB/RIF

Nghiên cứu sinh thu thập kết quả bao gồm các biến số sau:

- + Dương tính hay âm tính.
- + Có kháng rifampicin hay không

2.6.3.6. Nuôi cấy vi khuẩn lao trên môi trường lỏng BACTEC – MGIT 960

- Mẫu bệnh phẩm: bệnh phẩm đờm GKD và dịch phế quản thu thập được.
- Nơi thực hiện: tại Khoa Vi Sinh Bệnh viện Phổi Trung ương.
- Quy trình thực hiện: theo quy trình chuẩn của Bộ Y tế ¹¹²:

+ Nguyên lý:

- Một hợp chất phát quang nhạy cảm với oxy được gắn vào lớp silicon ở đáy tuýp môi trường. Lượng oxy hòa tan trong môi trường làm mờ đi sự phát quang hoặc phát quang rất ít. Khi vi khuẩn sinh trưởng sẽ tiêu thụ oxy, hợp chất phát quang thoát ức chế sẽ phát quang, mức độ phát quang tương ứng với mật độ vi khuẩn có trong môi trường, máy báo dương khi mật độ vi khuẩn trong tuýp khoảng 10^5 đến 10^6 / 1ml. Máy BATEC MGIT 960 báo kết quả tự động 60 phút /lần bằng bảng tín hiệu đèn sáng và âm thanh.

- MGIT Growth Supplement cung cấp các chất chủ yếu giúp cho *mycobacteria* phát triển, acid Oleic đóng vai trò quan trọng trong việc trao đổi chất, Dextrose cung cấp năng lượng, Albumin gắn vào các acid béo tự do, Catalase tiêu hủy peroxide độc hại.

- BBL MGIT PANTA ức chế sự phát triển của nấm và vi khuẩn không phải *mycobacteria*, giảm tỉ lệ ngoại nhiễm.

+ Kỹ thuật:

- Bệnh phẩm được lấy như bệnh phẩm để soi kính hiển vi bình thường, sau đó bệnh phẩm được loại bỏ tạp nhiễm bằng dung dịch Natrihydroxyl 4%

- Sau đó bệnh phẩm này được đưa vào lọ 50ml và ly tâm trong vòng 15 phút và bỏ phần nổi ở trên ống ly tâm.

- Sau khi đã loại bỏ phần nổi cao ở ống đã ly tâm, đưa dung dịch còn lại vào lọ 50ml có chứa PBS pH 6,4 và tiếp tục ly tâm loại bỏ phần nổi cao.

- Ống nuôi cấy MGIT có chứa 7ml Middlebrook 7H9 và 0,8 ml PANTA.

- Tiếp tục thêm 0,5ml PHS pH=6,8 vào lọ bệnh phẩm đã ly tâm ở trên Bactec – MGIT 960 và quan sát các mẫu dương tính, nếu không chờ tối đa 8 tuần sau.

- Những mẫu có khả năng dương tính thường cho kết quả sau 8- 14 ngày, khi đó sẽ xác định loại AFB và thử độ nhạy của loại AFB này.

+ *Soi định danh*

Làm tiêu bản soi định danh trên lam kính đã tạo nền bằng albumin: hút 1 giọt cặn nhỏ lên lam kính để khô tự nhiên nhuộm soi thấy các hiện tượng sau:

- Có AFB dạng cuộn thừng, có AFB vụn thành đám, có AFB rải rác: định danh bằng sắc ký miễn dịch tìm kháng nguyên MPT 64.

- Có AFB lẫn vi khuẩn khác → khử nhiễm, cấy sang môi trường LJ để định danh.

- Có vi khuẩn khác hoặc nấm: mẫu nhiễm trùng

- Không thấy gì: tiếp tục ủ ấm làm lại tiêu bản nhuộm soi sau 3 ngày

Những mẫu có khả năng dương tính thường cho kết quả sau 8- 14 ngày dựa vào hiện tượng phát quang. Những trường hợp âm tính, tiếp tục theo dõi mẫu nếu sau 42 đến 52 ngày vẫn âm tính thì máy sẽ báo kết quả âm tính.

Nghiên cứu sinh thu thập kết quả gồm các biến số:

+ Âm tính hay dương tính.

+ Nếu dương tính: MTB, NTM

2.6.3.7. Các biến số thu thập từ kỹ thuật GKĐ

Nghiên cứu sinh thu thập các kết quả xét nghiệm từ bệnh phẩm GKĐ gồm nhuộm soi trực tiếp tìm AFB, Xpert/MTB RIF và nuôi cấy MGIT.

Thu thập các thông tin liên quan đến kỹ thuật GKĐ bao gồm:

- Gây khạc đờm thành công hay không: GKĐ thành công khi lấy được ít nhất 2 lọ bệnh phẩm, mỗi lọ ít nhất 2ml đờm.

- Nguyên nhân không thành công: do không dung nạp (buồn nôn, nôn, nguyên nhân khác), do co thắt phế quản (khó thở nhẹ, suy hô hấp)

- Nồng độ muối sử dụng:
 - + Dung dịch natriclorua 3%.
 - + Dung dịch natriclorua 5%.
 - Thời gian khí dung: tính bằng phút
 - Số lần dừng lại để khạc đờm
 - Số lượng đờm lấy được: 3 lọ mỗi lọ >2ml, 2 lọ mỗi lọ >2ml.
 - Màu sắc đờm: trong, mù đục, lẫn máu.
 - Biến chứng của kỹ thuật gây khạc đờm:
 - + Khó thở: đánh giá theo thang điểm 10 mức độ theo Borg¹¹³: khó thở nhẹ Borg ≤ 2 , khó thở trung bình: Borg =3, khó thở nặng: Borg ≥ 4
 - + Nôn, buồn nôn.
 - + Biến chứng khác nếu có.
 - + Tử vong do biến chứng
- Xử trí biến chứng:
- + Dừng khí dung.
 - + Dừng khí dung muối ưu trương và khí dung Ventolin.
 - + Thở oxy.
 - + Xử trí khác.
- Yếu tố liên quan đến biến chứng: tiền sử hen phế quản, tiền sử COPD
 - + Đánh giá độ nặng của hen phế quản theo GINA 3 mức: hen nhẹ, hen trung bình và hen nặng¹⁰³.
 - + Đánh giá độ nặng của COPD đánh giá theo độ nặng của tình trạng rối loạn thông khí tắc nghẽn theo GOLD gồm 4 mức: tắc nghẽn nhẹ, tắc nghẽn trung bình, tắc nghẽn nặng và tắc nghẽn rất nặng¹⁰⁴.

2.7. Xử lý số liệu

Số liệu thu được xử lý trên máy vi tính, sử dụng các phần mềm SPSS 20.0, STATA 12. Kết quả được xử lý bằng toán thống kê y học^{106, 114}.

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, tổng số, số trung bình, độ lệch chuẩn, phương sai, tỷ lệ phần trăm, giá trị xác suất (p).
- Phân tích hồi quy logistic: 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.
- Tính 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, Xpert MTB và nuôi cấy MGIT của bệnh phẩm GKD. Tiêu chuẩn chẩn đoán xác định ca bệnh lao phổi AFB (-) theo CTCLQG.

Bảng 2.1. Bảng công thức tính giá trị chẩn đoán

	Có bệnh	Không bệnh	Tổng số
Xét nghiệm (+)	a	b	a+b
Xét nghiệm (-)	c	d	c+d
Tổng	a+c	b+d	a+b+c+d

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

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

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

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

Trong đó:

- Dương tính thật: là triệu chứng, kết quả xét nghiệm cần đánh giá dương tính trong số trường hợp được chẩn đoán mắc lao phổi AFB (-) theo CTCLQG.
- Dương tính giả: là triệu chứng, kết quả xét nghiệm cần đánh giá dương tính trong số trường hợp được chẩn đoán là không mắc lao phổi AFB (-) theo CTCLQG.
- Âm tính thật: là triệu chứng, kết quả xét nghiệm cần đánh giá âm tính

trong số trường hợp được chẩn đoán là không mắc lao phổi AFB (-) theo CTCLQG.

- Âm tính giả: là triệu chứng, kết quả xét nghiệm cần đánh giá âm tính trong số trường hợp được chẩn đoán mắc lao phổi AFB (-) theo CTCLQG.

2.8. Đạo đức nghiên cứu

- Các bệnh nhân tham gia nghiên cứu một cách tự nguyện: các kỹ thuật GKĐ, NSPQ đều được sự tự nguyện đồng ý của bệnh nhân.

- Đối với đối tượng tham gia nghiên cứu ở độ tuổi <16 tuổi, và từ 16 đến dưới 18 tuổi cần có sự đồng ý của người giám hộ theo quy định tại khoản h, mục 1, điều 29 thông tư 45.2017/BYT.

- Kỹ thuật GKĐ ít xâm lấn được thực hiện trước, nếu kết quả AFB (+) hoặc Xpert MTB/ Rif (+) thì bệnh nhân không NSPQ (kỹ thuật xâm lấn).

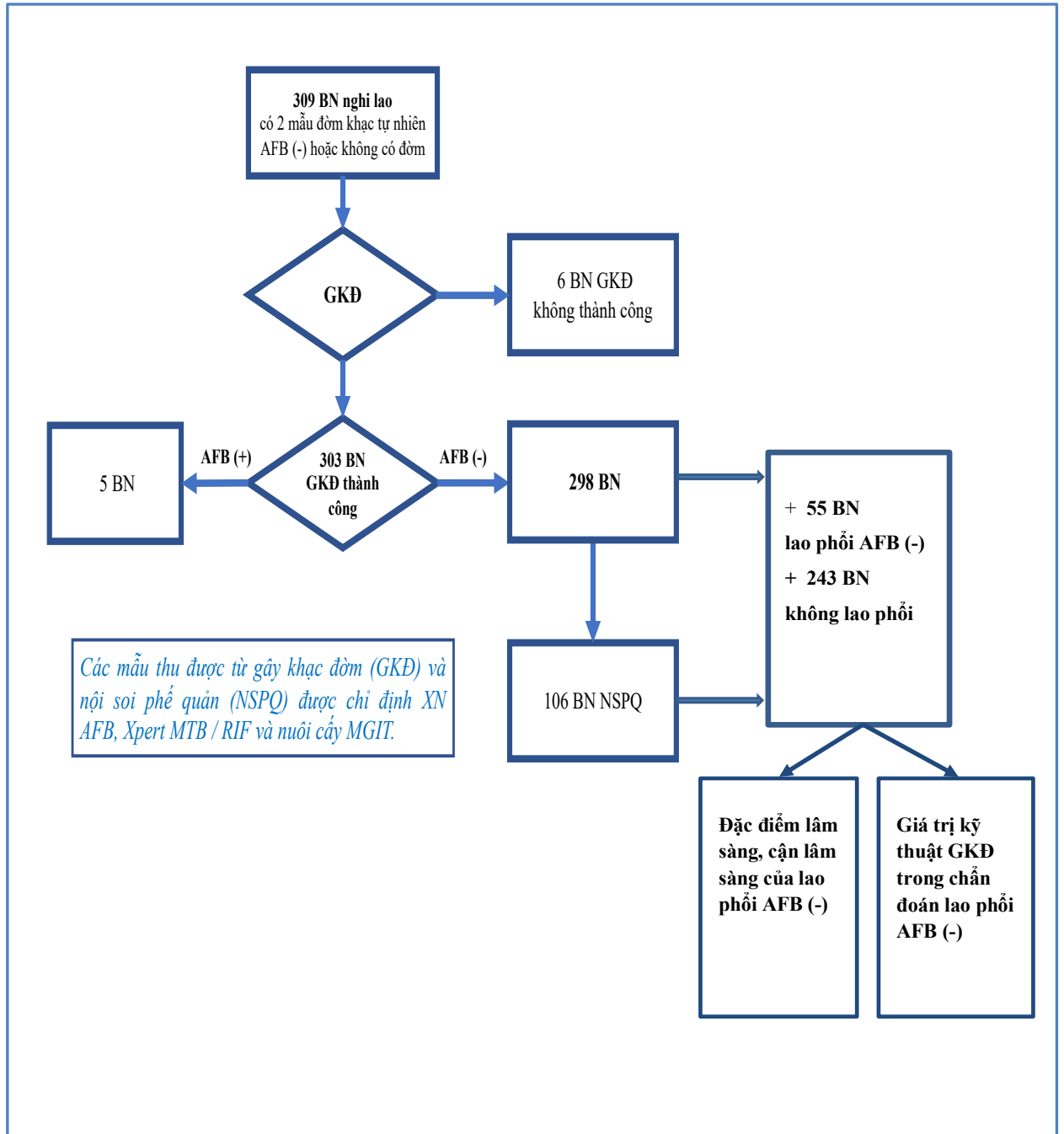
- Những bệnh nhân không tham gia nghiên cứu không bị phân biệt đối xử trong quá trình điều trị.

- Tất cả thông tin liên quan đến bệnh nhân tham gia nghiên cứu đều được giữ bí mật.

- Các số liệu thu thập được trung thực, các kết quả được xử lý và phân tích theo phương pháp khoa học.

- Đề cương nghiên cứu đã được Hội đồng Đạo đức Trường Đại học Y Hà Nội thông qua, chứng nhận số 50/HĐĐĐĐHYHN ngày 12 tháng 1 năm 2017.

Tóm tắt sơ đồ nghiên cứu



Hình 2.10. Sơ đồ nghiên cứu

CHƯƠNG 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Chúng tôi thu thập được 309 bệnh nhân nghi lao phổi đủ tiêu chuẩn vào nghiên cứu, trong đó có 262 bệnh nhân tại Bệnh viện Bạch Mai và 47 bệnh tại Bệnh viện Hữu Nghị. Có 6 bệnh nhân GKĐ không thành công, 303 bệnh nhân GKĐ thành công. Trong 303 bệnh nhân GKĐ thành công có 5 bệnh nhân xét nghiệm AFB (+), còn lại 298 bệnh nhân nghi lao phổi AFB (-).

3.1. Đặc điểm chung của bệnh nhân nghiên cứu

3.1.1. Tuổi và giới

Bảng 3.1. Tuổi và giới của nhóm bệnh nhân nghiên cứu (n=309)

Đặc điểm		GKĐ				Tổng (n=309)	
		Thành công (n=303)		Không thành công (n=6)			
		n	%	n	%	n	%
Tuổi	≤ 20	5	1,7	0	0	5	1,6
	21-30	20	6,6	0	0	20	6,5
	31-40	32	10,6	0	0	32	10,4
	41-50	26	8,6	0	0	26	8,4
	> 50	220	72,6	6	100	226	73,1
	$\bar{X} \pm SD$	61,9 ± 19,1		70,3 ± 7,5		62,0 ± 19,0	
Giới	Nam	206	68,0	6	100	212	68,7
	Nữ	97	32,0	0	0	97	31,3

Nhận xét: Có 68,7% đối tượng nghiên cứu là nam giới; độ tuổi trung bình là $62,0 \pm 19,0$ tuổi, trong đó nhóm tuổi > 50 tuổi chiếm đa số (73,1%). Trong số 303 bệnh nhân được GKĐ thành công có 68% là nam và phần lớn > 50 tuổi (trung bình $61,9 \pm 19,1$). Bên cạnh đó, có 6 bệnh nhân gây khạc đờm không thành công đều là nam và thuộc nhóm tuổi > 50 (tuổi trung bình $70,3 \pm 7,5$).

3.1.2. Nghề nghiệp

Bảng 3.2. Nghề nghiệp của nhóm bệnh nhân nghiên cứu (n=309)

Nghề nghiệp	GKD				Tổng (n=309)	
	Thành công (n=303)		Không thành công (n=6)			
	n	%	n	%	n	%
Trí thức	128	42,2	6	100	134	43,4
Làm ruộng	109	36,0	0	0	109	35,3
Công nhân	35	11,6	0	0	35	11,3
Tự do	31	10,2	0	0	31	10,0

Nhận xét: Về nghề nghiệp, trí thức và làm ruộng chiếm tỷ lệ cao nhất lần lượt là 43,4% và 35,3%. Trong nhóm GKD thành công có 42,2% là trí thức, chiếm tỷ lệ cao nhất.

3.1.3. Địa dư

Bảng 3.3. Nơi sống của nhóm bệnh nhân nghiên cứu (n=309)

Nơi sống	GKD				Tổng (n=309)	
	Thành công (n=303)		Không thành công (n=6)			
	n	%	n	%	n	%
Thành thị	126	41,6	2	33,3	128	41,4
Nông thôn	159	52,5	4	66,7	163	52,8
Miền núi	18	5,9	0	0	18	5,8

Nhận xét: Có 52,8% đối tượng sinh sống tại nông thôn. Trong nhóm GKD thành công có sinh sống tại nông thôn cũng chiếm tỷ lệ cao nhất (52,2%).

3.1.4. Chẩn đoán cuối cùng

Bảng 3.4. Kết quả chẩn đoán cuối cùng (n=309)

Kết quả chẩn đoán cuối	GKĐ thành công				GKĐ không thành công (n=6)		Tổng (n=309)	
	AFB (-) (n=298)		AFB (+) (n=5)					
	n	%	n	%	n	%	n	%
Viêm phổi	131	44,0	0	0	2	33,3	133	43,0
Lao phổi	55	18,5	5	100	0	0	60	19,4
Giãn phế quản	30	10,1	0	0	0	0	30	9,7
COPD	21	7,0	0	0	4	66,7	25	8,1
Áp xe phổi	15	5,0	0	0	0	0	15	4,9
Ung thư phổi	15	5,0	0	0	0	0	15	4,9
Chẩn đoán khác*	31	10,4	0	0	0	0	31	10,0

* Chẩn đoán khác bao gồm: bệnh phổi kẽ, NTM, lao màng phổi, lao màng não, lao hạch, suy tim xung huyết, nấm phổi, kén khí...

Nhận xét: tỷ lệ chẩn đoán lao phổi chung của nhóm bệnh nhân nghiên cứu là 19,4%.

3.2. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của lao phổi AFB âm tính

Trong 303 bệnh nhân GKĐ thành công có 5 bệnh nhân AFB (+), còn lại 298 bệnh nhân nghi lao AFB (-), các bệnh nhân này là đối tượng phân tích đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và nhận xét giá trị của kỹ thuật GKĐ trong chẩn đoán lao phổi AFB (-).

3.2.1. Kết quả chẩn đoán lao phổi AFB âm tính

Bảng 3.5. Kết quả chẩn đoán lao phổi AFB (-) (n=298)

Căn cứ chẩn đoán		Số bệnh nhân (+)	n	%
Nuôi cấy MGIT	GKĐ	43	298	14,42
	NSPQ	9	106	8,49
	Chung	45	298	15,1
XPRT MTB/ Rif	GKĐ	39	298	13,09
	NSPQ	1	106	0,94
	Chung	40	298	13,42
Chẩn đoán lâm sàng		5	298	1,68
Chung		55	298	18,46

Nhận xét: tỷ lệ chẩn đoán xác định lao phổi AFB (-) trong số 298 bệnh nhân nghi lao AFB (-) là 18,46% (55/298).

3.2.2. Đặc điểm lâm sàng của lao phổi AFB âm tính

3.2.2.1. Một số yếu tố nguy cơ

Bảng 3.6. Một số yếu tố nguy cơ của bệnh nhân lao phổi AFB (-) so sánh với bệnh nhân không mắc lao phổi (n=298)

Một số yếu tố nguy cơ	Lao phổi (n=55)		Không lao phổi (n=243)		Chung (n=298)		p
	n	%	n	%	n	%	
Hút thuốc lá	23	41,8	117	48,2	140	47,0	0,40
Gia đình có người mắc lao	8	14,6	12	4,9	20	6,7	0,02*
Điều trị ức chế miễn dịch	7	12,7	30	12,4	37	12,4	0,94
Nghiện rượu	2	3,6	14	5,8	16	5,4	0,75*

* Test bằng Fisher exact test (nếu tần số mong đợi của ô nhỏ hơn 5)

Nhận xét: Yếu tố nguy cơ gia đình có người mắc lao ở nhóm lao phổi AFB (-) có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với nhóm không mắc lao phổi với $p < 0,05$.

3.2.2.2. Tiền sử bệnh

Bảng 3.7. Tiền sử bệnh của bệnh nhân lao phổi so sánh với bệnh nhân không mắc lao phổi (n=298)

Tiền sử bệnh	Lao phổi (n=55)		Không lao phổi (n=243)		Chung (n=298)		p
	n	%	n	%	n	%	
Đái tháo đường	7	12,7	47	19,3	54	18,1	0,25
COPD	5	9,1	36	14,8	41	13,8	0,27
Bệnh thận mạn	3	5,5	16	6,6	19	6,4	1,00**
Tiền sử điều trị lao	2	3,6	16	6,6	18	6,0	0,54**
Xơ gan	2	3,6	9	3,7	11	3,7	1,00**
Hen phế quản	1	1,8	10	4,1	11	3,7	0,70**
Giãn phế quản	1	1,8	6	2,5	7	2,4	1,00**

* Test bằng Fisher exact test (nếu tần số mong đợi của ô nhỏ hơn 5)

Nhận xét: Tiền sử bệnh ở nhóm lao phổi không có khác biệt có ý nghĩa thống kê so với nhóm không mắc lao.

3.2.2.3. Triệu chứng toàn thân

Bảng 3.8. Triệu chứng toàn thân của bệnh nhân lao phổi AFB (-) so sánh với bệnh nhân không mắc lao phổi (n=298)

Triệu chứng toàn thân	Lao phổi (n=55)		Không lao phổi (n=243)		Chung (n=298)		p
	n	%	n	%	n	%	
Sốt nhẹ ($>37,5^{\circ}\text{C}$ đến $38,5^{\circ}\text{C}$)	22	40,0	63	25,9	85	28,5	0,04
Sốt vừa đến cao ($>38,5^{\circ}\text{C}$)	17	30,9	92	37,9	109	36,6	0,33
Mệt mỏi	32	58,2	97	39,9	129	43,3	0,01
Gầy sút cân	25	45,5	82	33,7	107	35,9	0,10
Chán ăn	14	25,5	56	23,1	70	23,5	0,70
Ra mồ hôi đêm	12	21,8	30	12,4	42	14,1	0,07

Nhận xét: trong nhóm lao phổi AFB (-) các triệu chứng mệt mỏi, gầy sút cân và sốt nhẹ là các triệu chứng hay gặp nhất với tỷ lệ lần lượt là 58,2%; 45,5% và 40,0%. Các triệu chứng sốt nhẹ, mệt mỏi có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm với $p < 0.05$.

3.2.2.4. Triệu chứng cơ năng và thực thể

Bảng 3.9. Triệu chứng cơ năng, thực thể của bệnh nhân lao phổi AFB (-) so sánh với bệnh nhân không mắc lao (n=298)

Triệu chứng	Lao phổi (n=55)		Không lao phổi (n=243)		Chung (n=298)		p
	n	%	n	%	n	%	
Ho khan	27	49,1	110	45,3	137	46,0	0,61
Ho đờm	27	49,1	131	53,9	158	53,0	0,52
Ho ra máu	4	7,3	21	8,6	25	8,4	1,00*
Đau ngực	24	43,6	83	34,2	107	35,9	0,19
Khó thở	23	41,8	124	51,0	147	49,3	0,22
Ran nổ	40	72,7	182	74,9	222	74,5	0,74
Ran ẩm	35	63,6	151	62,1	186	62,4	0,84
Ran rít, ran ngáy	4	7,3	45	18,5	49	16,4	0,04
Hội chứng 3 giảm	5	9,1	25	10,3	30	10,1	0,79
Rì rào phế nang giảm	2	3,6	29	11,9	31	10,4	0,07

*Test bằng Fisher exact test (nếu tần số mong đợi của ô nhỏ hơn 5).

Nhận xét: Hay gặp nhất là ran nổ, ran ẩm (72,7% và 63,6%), ít gặp nhất là rì rào phế nang giảm (chiếm 3,6%) trong nhóm lao phổi AFB (-). Triệu chứng ran rít, ran ngáy gặp nhiều hơn ở nhóm không mắc lao phổi (18,5%) so với nhóm lao phổi AFB (-) (7,3%), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm với $p < 0.05$.

3.2.3. Đặc điểm cận lâm sàng của lao phổi AFB âm tính

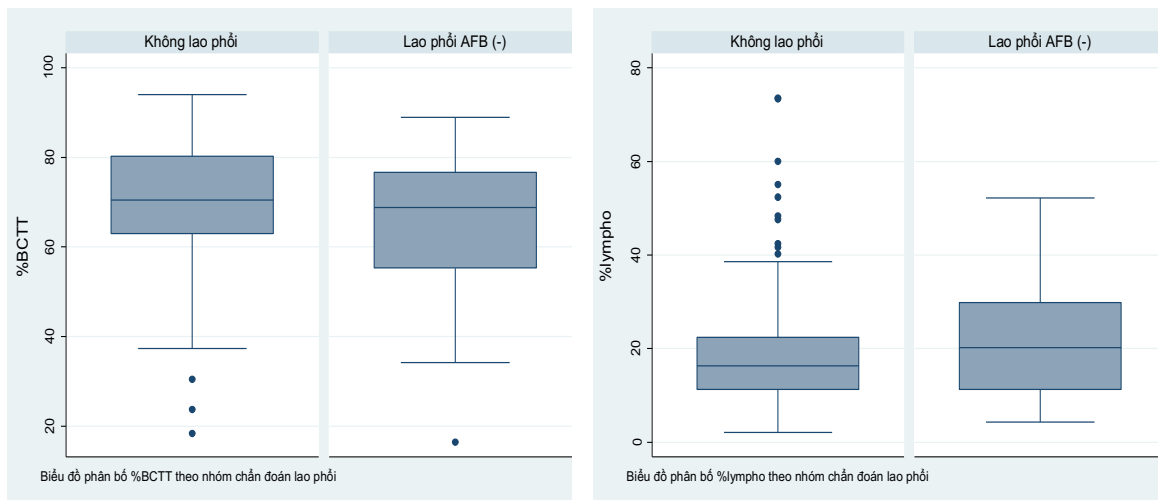
3.2.3.1. Tế bào máu ngoại vi

Bảng 3.10. Giá trị trung bình các chỉ số huyết học của bệnh nhân lao phổi AFB (-) so sánh với bệnh nhân không mắc lao phổi (n=298)

Chỉ số	Lao phổi (n=55)	Không lao phổi (n=243)	Chung (n=298)	p*
Số lượng HC (T/l)	4,27 ± 0,85	4,10 ± 0,78	4,13 ± 0,79	0,23
Hemoglobin (g/l)	121,13 ± 22,30	119,28 ± 22,27	119,62 ± 22,25	0,51
Số lượng BC (G/l)	8,44 ± 3,31	10,66 ± 5,98	10,25 ± 5,64	0,01
Trung tính (%)	65,08 ± 15,16	70,24 ± 13,41	69,29 ± 13,86	0,03
Lympho (%)	20,96 ± 11,34	18,25 ± 11,07	18,75 ± 11,15	0,08

* Test bằng Mann-Whitney U test (so sánh giá trị trung bình biến không chuẩn).

Nhận xét: Số lượng bạch cầu và % BCTT có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ở 2 nhóm ($p < 0,05$).



Biểu đồ 3.1. Phân bố % bạch cầu trung tính và % bạch cầu lympho máu ngoại vi theo chẩn đoán lao phổi (n=298)

Nhận xét: Tỷ lệ % bạch cầu trung tính thấp hơn ở nhóm lao phổi AFB (-); ngược lại tỷ lệ % bạch cầu lympho cao hơn ở nhóm này.

Bảng 3.11. Phân loại thiếu máu theo lượng hemoglobin của bệnh nhân lao phổi AFB (-) so sánh với bệnh nhân không mắc lao phổi (n=298)

Phân loại thiếu máu theo Hemoglobin	Lao phổi (n=55)		Không lao phổi (n=243)		Chung (n=298)		p**
	n	%	n	%	n	%	
Không thiếu máu (Hb>129 g/l)	20	36,4	85	35,0	105	35,2	0,94
Thiếu máu nhẹ (Hb:110-129 g/l)	17	30,9	78	32,1	95	31,9	
Thiếu máu vừa (Hb: 80- 109 g/l)	17	30,9	70	28,8	87	29,2	
Thiếu máu nặng (Hb<80g/l)	1	1,8	10	4,1	11	3,7	
Tổng	55	100	243	100	298	100	

** Test bằng Fisher exact test (tần số mong đợi của ô nhỏ hơn 5).

Nhận xét: không có sự khác biệt về mức độ thiếu máu tính theo lượng hemoglobin giữa 2 nhóm.

Bảng 3.12. Số lượng bạch cầu của bệnh nhân lao phổi AFB (-) so sánh với bệnh nhân không mắc lao phổi (n=298)

Số lượng bạch cầu	Lao phổi (n=55)		Không lao phổi (n=243)		Chung (n=298)		p*
	n	%	n	%	n	%	
Giảm bạch cầu (BC<5 G/l)	8	14,5	13	5,4	21	7,0	0,08
Bình thường (BC từ 5 đến 8 G/l)	15	27,3	72	29,6	87	29,2	
Tăng bạch cầu (BC>8 G/l)	32	58,2	158	65,0	190	63,8	
Tổng	55	100	243	100	298	100	

Nhận xét: nhóm bệnh nhân lao phổi AFB (-) có tỷ lệ giảm bạch cầu cao hơn so với nhóm nghi lao (14,5% so với 5,4%) tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê (p=0,08).

3.2.3.2. Phản ứng Mantoux

Trong số 298 bệnh nhân có 110 bệnh nhân được làm phản ứng Mantoux.

Bảng 3.13. Phản ứng Mantoux của bệnh nhân lao phổi AFB (-) so sánh với bệnh nhân không mắc lao phổi (n=110)

Mantoux	Lao phổi (n=20)		Không lao phổi (n=90)		Chung (n=110)		p*
	n	%	n	%	n	%	
Dương tính	16	80,0	62	68,9	78	70,9	0,32
Âm tính	4	20,0	28	31,1	32	29,1	
Tổng	20	100	90	100	110	100	

*Test bằng fisher exact test (tần số mong đợi của ô nhỏ hơn 5)

Nhận xét: Phản ứng Mantoux không có khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm.

3.2.3.3. Tổn thương trên X quang phổi

Chúng tôi thu thập được 203 bệnh nhân (68,1%) chụp X quang phổi. Đặc điểm tổn thương trên X quang được mô tả trong bảng dưới đây.

Bảng 3.14. Đặc điểm tổn thương X quang phổi của bệnh nhân lao phổi AFB (-) so sánh không mắc lao phổi (n=203)

Đặc điểm X-quang	Lao phổi (n=45)		Không lao phổi (n=158)		Chung (n=203)		p
	n	%	n	%	n	%	
Thâm nhiễm	28	62,2	71	44,9	99	48,8	0,04
Đông đặc	18	40,0	65	41,1	83	40,9	0,89
Nốt	15	33,3	33	20,9	48	23,7	0,08
Tràn dịch màng phổi	4	8,9	30	19,0	34	16,8	0,11
Xơ vôi	4	8,9	19	12,0	23	11,3	0,56
Hang	3	6,7	13	8,2	16	7,9	1,00*

*Test bằng fisher exact test (nếu tần số mong đợi của ô nhỏ hơn 5)

Nhận xét: Tổn thương thâm nhiễm, đông đặc, nốt là những đặc điểm hay gặp nhất trong nhóm bệnh nhân lao phổi AFB (-), với tỷ lệ lần lượt là 62,2%; 40,0% và 33,3%; trong đó tổn thương thâm nhiễm có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

3.2.3.4. Tổn thương trên CLVT ngực

Chúng tôi thu thập được 275 bệnh nhân (92,3%) chụp CLVT. Đặc điểm tổn thương trên CT được mô tả trong bảng dưới đây.

Bảng 3.15. Đặc điểm tổn thương CLVT của bệnh nhân lao phổi AFB (-) so sánh với bệnh nhân không mắc lao phổi ($n=275$)

Đặc điểm CLVT ngực	Lao phổi ($n=50$)		Không lao phổi ($n=225$)		Chung ($n=275$)		p
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
Thâm nhiễm	35	70,0	107	47,6	142	51,6	0,004
Đông đặc	31	62,0	119	52,9	150	54,6	0,24
Nốt	15	30,0	54	24,0	69	25,1	0,38
Hang	10	20,0	27	12,0	37	13,5	0,13
Xơ vôi	1	2,0	30	13,3	31	11,3	0,02
Tràn dịch màng phổi	7	14,0	61	27,1	68	24,7	0,05
Vị trí tổn thương							
Phổi Phải							
Trên	33	66,0	112	49,8	145	52,7	0,04
Giữa	25	50,0	100	44,4	125	45,5	0,47
Dưới	21	42,0	101	44,9	122	44,4	0,71
Phổi trái							
Trên	28	56,0	97	43,1	125	45,5	0,10
Dưới	19	38,0	98	43,6	117	42,6	0,47

Nhận xét: Tổn thương thâm nhiễm, đông đặc, ở vị trí trên phổi phải là những đặc điểm hay gặp nhất trong nhóm lao phổi AFB (-), với tỷ lệ lần lượt là 70%; 62%; và 66%. Tổn thương thâm nhiễm và ở vị trí trên phổi phải gặp nhiều hơn ở nhóm lao phổi AFB (-) có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$; trong khi đó tổn thương xơ vôi gặp ít hơn ở nhóm lao phổi AFB (-) có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

3.2.4. Phân tích đơn biến một số yếu tố liên quan chẩn đoán lao phổi AFB âm tính

3.2.4.1. Phân tích đơn biến một số đặc điểm chung và chẩn đoán lao phổi AFB âm tính

Bảng 3.16. Phân tích đơn biến các đặc điểm về tuổi, giới, BMI và kết quả chẩn đoán lao phổi AFB (-) ($n=298$)

Các yếu tố nguy cơ	n	OR	95 % CI		p
Nhóm tuổi					
> 50 tuổi	216	1			
≤ 50 tuổi	82	1,23	0,65	2,32	0,53
Giới					
Nữ	95	1			
Nam	203	1,31	0,68	2,51	0,42
BMI					
≥ 18,5	202	1			
<18,5	96	1,38	0,75	2,54	0,30

Nhận xét : Kết quả phân tích đơn biến cho thấy không có sự khác biệt nào có ý nghĩa thống kê trong tỷ suất chênh OR của các yếu tố nguy cơ như tuổi, giới, BMI.

3.2.4.2. Phân tích đơn biến một số yếu tố nguy cơ, tiền sử bệnh và chẩn đoán lao phổi AFB âm tính

Bảng 3.17. Phân tích đơn biến một số yếu tố nguy cơ, tiền sử bệnh và kết quả chẩn đoán lao phổi AFB (-) (n=298)

Các yếu tố nguy cơ	n	OR	95 % CI		p
Yếu tố nguy cơ					
Hút thuốc	140	0,77	0,43	1,40	0,40
Điều trị ức chế miễn dịch	37	1,04	0,43	2,50	0,94
Gia đình có người mắc lao	20	3,28	1,27	8,46	0,01
Nghiện rượu	16	0,62	0,14	2,80	0,53
Tiền sử bệnh					
Đái tháo đường	54	0,61	0,26	1,43	0,25
COPD	41	0,58	0,21	1,54	0,27
Bệnh thận mạn	19	0,82	0,23	2,91	0,76
Lao phổi cũ	18	0,54	0,12	2,40	0,41
Hen phế quản	11	0,43	0,05	3,44	0,43
Xơ gan	11	0,98	0,21	4,67	0,98
Giãn phế quản	7	0,73	0,09	6,20	0,77

Nhận xét: Kết quả phân tích đơn biến cho thấy gia đình có người mắc lao có sự khác biệt về tỷ suất chênh giữa 2 nhóm, OR=3,28 với $p<0,05$; trong khi các đặc điểm khác không có khác biệt có ý nghĩa thống kê

3.2.4.3. Phân tích đơn biến số triệu chứng lâm sàng và chẩn đoán lao phổi AFB âm tính

Bảng 3.18. Phân tích đơn biến một số triệu chứng lâm sàng và kết quả chẩn đoán lao phổi AFB (-) (n=298)

Các yếu tố nguy cơ	n	OR	95 % CI		p
Triệu chứng toàn thân					
Sốt nhẹ (37,5 °C đến 38,5°C)	85	1,91	1,03	3,51	0,04
Sốt vừa đến cao (>38,5°C)	109	0,73	0,39	1,38	0,33
Mệt mỏi	129	2,09	1,16	3,79	0.02
Gầy sút cân	107	1,64	0,90	2,96	0,10
Chán ăn	70	1,14	0,58	2,24	0,70
Ra mồ hôi đêm	42	1,98	0,94	4,18	0,07
Triệu chứng cơ năng					
Ho đờm	158	0,82	0,46	1,48	0,52
Ho khan	137	1,17	0,65	2,09	0,61
Ho ra máu	25	0,83	0,27	2,52	0,74
Khó thở	147	0,69	0,38	1,25	0,22
Đau ngực	107	1,49	0,82	2,71	0,19
Triệu chứng cơ năng và thực thể					
Ran nổ	222	0,89	0,46	1,73	0,74
Ran ẩm	186	1,07	0,58	1,96	0,84
Ran rít, ran ngáy	49	0,35	0,12	1,00	0,05
Hội chứng 3 giảm	30	0,87	0,32	2,39	0,79
Rì rào phế nang giảm	31	0,28	0,06	1,20	0,09

Nhận xét: triệu chứng sốt nhẹ và mệt mỏi có sự khác biệt về tỷ xuất chênh giữa 2 nhóm, OR lần lượt là 1,91 và 2,09 với $p < 0,05$; triệu chứng sốt nhẹ

và một mỗi làm tăng xác suất chẩn đoán lao phổi AFB (-) tương ứng là 1,91 lần và 2,09 lần; trong khi các triệu chứng khác không có khác biệt có ý nghĩa thống kê.

3.2.4.4. Phân tích đơn biến một số đặc điểm X quang và chẩn đoán lao phổi AFB âm tính

Bảng 3.19. Phân tích đơn biến một số đặc điểm X quang và kết quả chẩn đoán lao phổi AFB (-) (n=203)

Các yếu tố nguy cơ	n	OR	95 % CI		p
Thâm nhiễm	99	2,02	1,02	3,98	0,04
Đông đặc	83	0,95	0,49	1,87	0,89
Nốt	48	1,89	0,91	3,93	0,09
Tràn dịch màng phổi	34	0,42	0,14	1,25	0,12
Xơ vôi	23	0,71	0,23	2,22	0,56
Hang	16	0,80	0,22	2,93	0,73

Nhận xét: Kết quả phân tích đơn biến cho thấy các đặc điểm hình ảnh thâm nhiễm trên phim X-quang có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê trong tỷ suất chênh với OR=2,02 ($p<0,05$, hình ảnh thâm nhiễm trên phim X quang gặp nhiều hơn 2.02 lần ở nhóm bệnh nhân lao phổi AFB (-) so với nhóm không mắc lao; các tổn thương khác không có sự khác biệt về tỷ suất chênh giữa 2 nhóm.

3.2.4.5. Phân tích đơn biến một số đặc điểm tổn thương CLVT ngực và chẩn đoán lao phổi AFB âm tính

Bảng 3.20. Phân tích đơn biến một số đặc điểm tổn thương CLVT ngực và kết quả chẩn đoán lao phổi AFB (-) (n=275)

Đặc điểm tổn thương CLVT ngực	n	OR	95 % CI		p
Đông đặc	150	1,45	0,78	2,72	0,24
Thâm nhiễm	142	2,57	1,33	4,97	0,005
Nốt	69	1,36	0,69	2,67	0,38
Tràn dịch màng phổi	68	0,44	0,19	1,03	0,06
Hang	37	1,83	0,82	4,08	0,14
Xơ vôi	31	0,13	0,02	0,99	0,051
Vị trí tổn thương tập trung					
<i>Phổi phải</i>					
Trên	145	1,96	1,03	3,71	0,04
Giữa	125	1,25	0,68	2,31	0,48
Dưới	122	0,89	0,48	1,65	0,71
<i>Phổi trái</i>					
Trên	125	1,68	0,91	3,11	0,14
Dưới	117	0,79	0,42	1,49	0,47

Nhận xét: Hình ảnh thâm nhiễm và vị trí tổn thương phía trên phổi phải trên CLVT ngực là yếu tố tương quan thuận làm tăng xác suất chẩn đoán lao phổi với OR lần lượt là 2,57 và 1,96; sự tương quan này có ý nghĩa thống kê trong tỷ suất chênh OR ($p < 0,05$).

3.2.4.6. Phân tích đơn biến kết quả phản ứng Mantoux và chẩn đoán lao phổi AFB âm tính

Bảng 3.21. Phân tích đơn biến kết quả phản ứng Mantoux và kết quả chẩn đoán lao phổi AFB (-) (n=110)

Yếu tố nguy cơ	OR	95% CI		p
Phản ứng Mantoux	1,81	0,55	5,90	0,33

Nhận xét: kết quả phản ứng Mantoux dương tính làm tăng khả năng chẩn đoán lao phổi với OR=1,81, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

3.2.5. Giá trị của các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng trong chẩn đoán lao phổi AFB âm tính

3.2.5.1. Giá trị của một số đặc điểm sàng lọc trong chẩn đoán lao phổi AFB âm tính

Bảng 3.22. Giá trị một số đặc điểm về tiền sử, yếu tố nguy cơ, triệu chứng lâm sàng trong chẩn đoán lao phổi AFB (-) (n=298)

Đặc điểm	n	Se (%)	Sp (%)	PPV (%)	NPV (%)
Hút thuốc lá	140	41,8	51,9	16,4	79,7
Đái tháo đường	54	12,7	80,7	13,0	80,3
Điều trị ức chế miễn dịch	37	12,7	87,7	18,9	81,6
Gia đình có người mắc lao	20	14,5	95,1	40,0	83,1
Ho đờm	158	49,1	46,1	17,1	80,0
Ho khan	137	49,1	54,7	19,7	82,6
Ho máu	25	7,3	91,4	16,0	81,3
Mệt mỏi	129	58,2	60,1	24,8	86,4
Sốt vừa đến cao	109	30,9	62,1	15,6	79,9
Sốt nhẹ	85	40,0	74,1	25,9	84,5
Gầy sút cân	107	45,5	66,3	23,4	84,3
Chán ăn	70	25,5	77,0	20,0	82,0
Ra mồ hôi đêm	42	21,8	87,7	28,6	83,2

Nhận xét: Các triệu chứng lâm sàng có độ nhạy không cao, thường dưới 60%, trong đó triệu chứng mệt mỏi có độ nhạy cao nhất là 58,2%. Tuy nhiên, các triệu chứng này thường có độ đặc hiệu cao hơn. Gia đình có người mắc lao, ho máu là những đặc điểm có độ đặc hiệu cao nhất, lần lượt là 95,1% và 91,4%.

3.2.5.2. *Giá trị của phản ứng Mantoux trong chẩn đoán lao phổi AFB âm tính*

**Bảng 3.23. Giá trị của phản ứng Mantoux trong
chẩn đoán lao phổi AFB (-) (n=110)**

Đặc điểm	n	Se	Sp	PPV	NPV
Mantoux	78	80,0	31,1	20,5	87,5

Nhận xét: Phản ứng Mantoux có độ nhạy cao 80,0% nhưng độ đặc hiệu thấp 31,1%.

3.2.5.3. *Giá trị của X quang trong chẩn đoán lao phổi âm tính*

**Bảng 3.24. Giá trị của các tổn thương X quang trong chẩn đoán lao phổi
AFB (-) (n=203)**

Đặc điểm tổn thương X quang	n	Se	Sp	PPV	NPV
Thâm nhiễm	99	62,2	55,1	28,3	83,7
Nốt	48	33,3	79,1	31,3	80,6
Đông đặc	83	40,0	58,9	21,7	77,5
Xơ vôi	23	8,9	88,0	17,4	77,2
Tràn dịch màng phổi	34	8,9	81,0	11,8	75,7
Hang	16	6,7	91,8	18,8	77,5

Nhận xét: Các đặc điểm tổn thương trên phim X-quang có độ đặc hiệu cao, trong đó tổn thương hang có độ đặc hiệu cao nhất 91,8%. Tuy nhiên độ nhạy thường không cao.

3.2.5.4. Giá trị của CLVT ngực trong chẩn đoán lao phổi AFB âm tính

Bảng 3.25. Giá trị của các tổn thương trên CLVT ngực trong chẩn đoán lao phổi AFB (-) (n=275)

Đặc điểm tổn thương CLVT ngực	n	Se	Sp	PPV	NPV
Thâm nhiễm	142	70,0	52,4	24,6	88,7
Đông đặc	150	62,0	47,1	20,7	84,8
Nốt	69	30,0	76,0	21,7	83,0
Hang	37	20,0	88,0	27,0	83,2
Tràn dịch màng phổi	68	14,0	72,9	10,3	79,2
Xơ vôi	31	2,0	86,7	3,2	79,9
Vị trí tổn thương					
<i>Phổi phải</i>					
Trên	145	66,0	50,2	22,8	86,9
Giữa	125	50,0	55,6	20,0	83,3
Dưới	122	42,0	55,1	17,2	81,0
<i>Phổi trái</i>					
Trên	125	56,0	56,9	22,4	85,3
Dưới	117	38,0	56,4	16,2	80,4

Nhận xét: tổn thương thâm nhiễm, đông đặc và vị trí ở thùy trên phổi phải có độ nhạy cao nhất lần lượt là 70%; 62% và 66%; tổn thương hang và xơ vôi có độ đặc hiệu cao nhất lần lượt là 88,1% và 86,7%.

3.2.5.5. Giá trị của các tổ hợp triệu chứng lâm sàng và tổn thương CLVT ngực trong chẩn đoán lao phổi AFB âm tính

Bảng 3.26. Giá trị của các tổ hợp triệu chứng lâm sàng, tổn thương CLVT ngực trong chẩn đoán lao phổi AFB (-) (n=275)

Nhóm triệu chứng	n	Se	Sp	PPV	NPV
Ho, sốt, tổn thương thùy đỉnh	120	52,0	58,2	21,7	84,5
Ho, sốt, tổn thương thâm nhiễm	79	40,0	73,8	25,3	84,7
Ho, sốt, tổn thương hang	27	14,0	91,1	25,9	82,7
Ho, sốt, gầy sút cân, ra mồ hôi đêm	13	6,0	95,6	23,1	82,1
Ho sốt, gầy sút cân, ra mồ hôi đêm + tổn thương thùy đỉnh	11	6,0	96,4	27,3	82,2
Ho, sốt, gầy sút cân, ra mồ hôi đêm + tổn thương thâm nhiễm	9	6,0	97,3	33,3	82,3
Ho, sốt, gầy sút cân, ra mồ hôi đêm + tổn thương hang	3	2,0	99,1	33,3	82,0

Nhận xét: Các tổ hợp triệu chứng lâm sàng có độ nhạy không cao, thường dưới 55%, trong đó tổ hợp ho, sốt, tổn thương thùy đỉnh có độ nhạy cao nhất là 52%. Tuy nhiên, các tổ hợp triệu chứng này thường có độ đặc hiệu cao hơn. Tổ hợp ho, sốt, gầy sút cân, ra mồ hôi đêm, tổn thương hang có độ đặc hiệu cao nhất, với 99,1%.

3.3. Kỹ thuật GKĐ trong chẩn đoán lao phổi AFB (-)

3.3.1. Kết quả xét nghiệm bệnh phẩm GKĐ

3.3.1.1. Kết quả xét nghiệm AFB bệnh phẩm GKĐ

Bảng 3.27. Kết quả xét nghiệm AFB bệnh phẩm GKĐ (n=303)

AFB GKĐ	n	Tỷ lệ (%)
Dương tính	5	1,65
Âm tính	298	98,35
Tổng số	303	100

Nhận xét: trong số 303 bệnh nhân gây khạc đờm thành công, có 5 bệnh nhân (chiếm 1,65%) có AFB (+), 5 bệnh nhân này được loại ra khi phân tích đặc điểm lâm sàng và giá trị của kỹ thuật GKĐ của lao phổi AFB (-).

3.3.1.2. Kết quả xét nghiệm Xpert MTB/RIF bệnh phẩm GKĐ

Bảng 3.28. Kết quả xét nghiệm Xpert MTB/RIF bệnh phẩm GKĐ của bệnh nhân nghi lao AFB (-) (n=298)

XPERT MTB/RIF GKĐ	n	Tỷ lệ (%)
Dương tính	39	13,09
Âm tính	259	86,9
Tổng số	298	100

Nhận xét: trong số 298 bệnh nhân nghi lao AFB (-), có 39 bệnh nhân có Xpert MTB/RIF (+), chiếm 13,09%.

- *Tính kháng thuốc:* trong 39 bệnh nhân có kết quả Xpert MTB/ RIF (+) phát hiện 2 trường hợp kháng rifampicin, chiếm 5,13%.

3.3.1.3. Kết quả nuôi cấy MGIT bệnh phẩm GKĐ

Bảng 3.29. Kết quả nuôi cấy MGIT bệnh phẩm GKĐ của bệnh nhân nghi lao AFB (-) (n=298)

Kết quả MGIT GKĐ	n	Tỷ lệ (%)
MTB (+)	43	14,43
NTM (+)	7	2,35
Âm tính	248	83,22
Tổng số	298	100

Nhận xét: trong số 298 bệnh nhân nghi lao AFB (-), có 43 bệnh nhân kết quả nuôi cấy MGIT MTB (+), chiếm 14,43%.

3.3.2. Giá trị chẩn đoán lao phổi AFB âm tính của bệnh phẩm GKĐ

3.3.2.1. Độ nhạy, độ đặc hiệu của Xpert MTB/ RIF bệnh phẩm GKĐ trong chẩn đoán lao phổi AFB âm tính

Bảng 3.30. Độ nhạy, độ đặc hiệu của Xpert MTB/ RIF bệnh phẩm GKĐ trong chẩn đoán lao phổi AFB (-) (n=298)

Xét nghiệm	Lao phổi	Không lao	Thông l
Xpert MTB/Rif GKĐ (+)	39	0	39
Xpert MTB/Rif GKĐ (-)	16	243	259
Tổng số	55	243	298

Xét nghiệm	Se	Sp	PPV	NPV
Xpert MTB	70,9%	100%	100%	93,8%

Nhận xét: độ nhạy và độ đặc hiệu của Xpert MTB/RIF bệnh phẩm GKĐ trong chẩn đoán lao phổi AFB (-) lần lượt là 70,9% và 100%.

3.3.2.2. Độ nhạy, độ đặc hiệu của MGIT của bệnh phẩm GKĐ trong chẩn đoán lao phổi AFB âm tính

Bảng 3.31. Độ nhạy, độ đặc hiệu của MGIT của bệnh phẩm GKĐ trong chẩn đoán lao phổi AFB (-) (n=298)

Xét nghiệm	Lao phổi	Không mắc lao	Thông m
MGIT MTB (+)	43	0	43
MGIT MTB (-)	12	243	255
Tổng số	55	243	298

Xét nghiệm	Se	Sp	PPV	NPV
MGIT MTB	78,2%	100%	100%	95,3%

Nhận xét: độ nhạy và độ đặc hiệu của nuôi cấy MGIT bệnh phẩm GKĐ trong chẩn đoán lao phổi AFB (-) lần lượt là 78,2% và 100%.

3.3.3. So sánh kết quả GKĐ và NSPQ trong chẩn đoán lao phổi

3.3.3.1. Kết quả xét nghiệm của bệnh phẩm NSPQ

Nghiên cứu của chúng tôi thu thập được 106 bệnh nhân được thực hiện NSPQ rửa phế quản phế nang lấy bệnh phẩm xét nghiệm tìm lao.

**Kết quả xét nghiệm xét nghiệm AFB của bệnh phẩm NSPQ (n=106)*

Bảng 3.32. Kết quả xét nghiệm xét nghiệm AFB của dịch rửa phế quản – phế nang (n=106)

AFB NSPQ	n	Tỷ lệ (%)
Dương tính	0	0
Âm tính	106	100
Tổng số	106	100

Nhận xét: Không có bệnh nhân nào dịch rửa phế quản- phế nang AFB (+).

**Kết quả xét nghiệm Xpert MTB/RIF bệnh phẩm NSPQ*

Bảng 3.33. Kết quả xét nghiệm Xpert MTB/RIF của dịch rửa phế quản – phế nang (n=106)

XPERT MTB/RIF NSPQ	n	Tỷ lệ (%)
Dương tính	1	0,94
Âm tính	105	99,6
Tổng số	106	100

Nhận xét: trong số 106 bệnh nhân nội soi phế quản, có 01 bệnh nhân có Xpert MTB/RIF (+), chiếm 0,94%.

**Kết quả xét nghiệm MGIT bệnh phẩm NSPQ*

Bảng 3.34. Kết quả xét nghiệm MGIT của dịch rửa phế quản – phế nang (n=106)

Kết quả MGIT NSPQ	n	Tỷ lệ (%)
MTB (+)	9	8,5
NTM (+)	1	0,9
Tổng số	106	100

Nhận xét: trong số 106 bệnh nhân nội soi phế quản, có 9 bệnh nhân có MGIT MTB dương tính, chiếm 8,5%.

3.3.3.2. So sánh mức độ tương đồng trong chẩn đoán lao phổi AFB âm tính của bệnh phẩm GKĐ và bệnh phẩm NSPQ bằng tiêu chuẩn nuôi cấy MGIT

Chúng tôi thực hiện so sánh trên 106 bệnh nhân được thực hiện cả 2 kỹ thuật lấy bệnh phẩm là GKĐ và NSPQ.

Bảng 3.35. So sánh mức độ đồng thuận trong chẩn đoán lao phổi AFB (-) của GKĐ và NSPQ dựa vào kết quả nuôi cấy MGIT (n=106)

Xét nghiệm	MGIT MTB NSPQ (+)		MGIT MTB NSPQ (-)		Chung	
	n	%	n	%	n	%
MGIT MTB GKĐ (+)	7	6,6	1	0,9	8	7,5
MGIT MTB GKĐ (-)	2	1,9	96	90,6	98	92,5
Tổng	9	8,5	97	91,5	106	100

Kappa=0,81, p=0,0000

Nhận xét: Kết quả nuôi cấy MGIT, trong số 106 bệnh nhân được thực hiện cả 2 kỹ thuật lấy bệnh phẩm, phát hiện được 8 bệnh nhân lao phổi từ bệnh phẩm GKĐ và 9 bệnh nhân từ dịch rửa phế quản – phế nang. Kappa giữa 2 phương pháp là 0,81, p=0,0000, hai phương pháp có độ đồng thuận rất tốt.

3.3.3.3. Giá trị chẩn đoán lao phổi AFB âm tính của MGIT trên bệnh nhân được thực hiện đồng thời cả GKĐ và NSPQ (n=106)

Bảng 3.36. Giá trị chẩn đoán lao phổi AFB (-) của nuôi cấy MGIT từ bệnh phẩm GKĐ và NSPQ (n=106)

Xét nghiệm	Se	Sp	PPV	NPV
MGIT MTB GKĐ	57,1	100	100	93,9
MGIT MTB NSPQ	64,3	100	100	94,8

Nhận xét: Độ đặc nhạy (Se) của nuôi cấy MGIT từ bệnh phẩm GKĐ và NSPQ lần lượt là 57,1% và 64,3%.

3.3.4. Đặc điểm của kỹ thuật gây khạc đờm

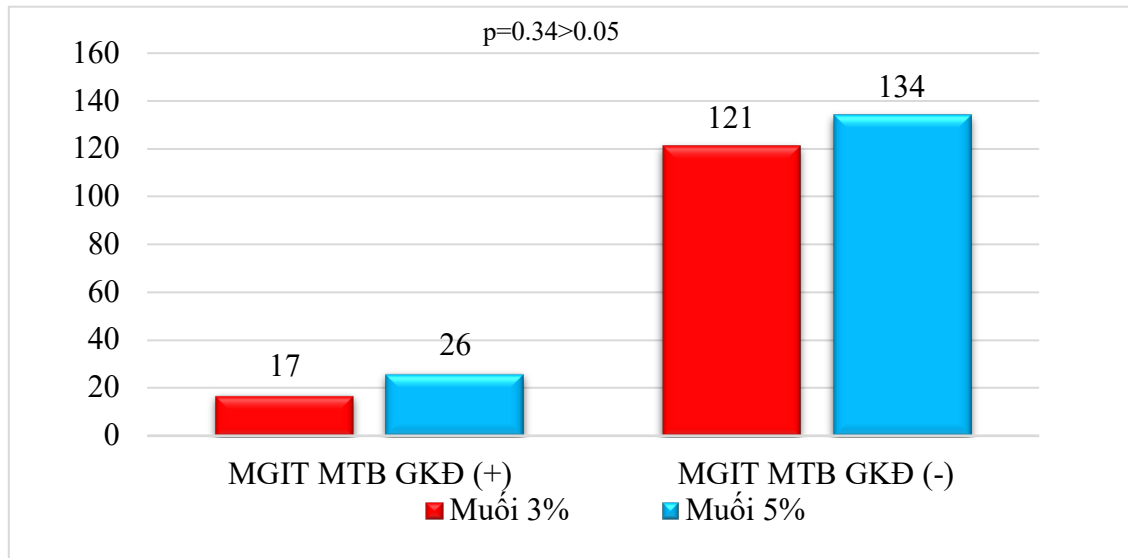
3.3.4.1. Một số đặc điểm của kỹ thuật GKĐ

Bảng 3.37. Một số đặc điểm của kỹ thuật GKĐ ($n = 309$)

Đặc điểm kỹ thuật	
BN tham gia nghiên cứu	$n = 309$
GKĐ thành công	303 (98,1%)
GKĐ không thành công	6 (1,9%)
Lý do GKĐ không thành công	83,3% (5/6) khó thở
	16,7% (1/6) không dung nạp (Bệnh nhân buồn nôn, nôn)
GKĐ thành công	$n=303$
Màu sắc đờm	Mủ đục 177 (58,4%)
	Trong 115 (38,0%)
	Lẫn máu 11 (3,6%)
Thời gian khí dung	$27,5 \pm 6,0$ phút, thấp nhất 3 phút, cao nhất 40 phút
Số lần dừng lại để khạc đờm	$5,13 \pm 1,10$ lần, thấp nhất 2 lần, cao nhất 8 lần
Nồng độ muối	Muối 5%: 161 (53,1%)
	Muối 3%: 142 (46,9%)

Nhận xét: Có 309 bệnh nhân nghi lao được lựa chọn tham gia vào nghiên cứu, trong đó 303 bệnh nhân GKĐ thành công (98,1%). Màu sắc đờm chủ yếu là mủ đục (58,4%). Thời gian khí dung trung bình là $27,5 \pm 6,0$ phút với trung bình $5,13 \pm 1,10$ lần dừng lại để khạc đờm. Nồng độ muối được sử dụng là muối 5% (161 trường hợp, chiếm 53,1%) và muối 3% với tần suất thấp hơn.

3.3.4.2. So sánh nồng độ muối và kết quả chẩn đoán lao phổi AFB âm tính bằng tiêu chuẩn nuôi cấy MGIT



Biểu đồ 3.2. Biểu đồ so sánh nồng độ dung dịch muối khí dung trên nhóm bệnh nhân MGIT MTB (+) và MGIT MTB (-) từ bệnh phẩm GKĐ (n=298)

Nhận xét: Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các nồng độ muối trong kết quả xét nghiệm MGIT MTB của bệnh phẩm GKĐ ($p=0,34$).

3.3.4.3. So sánh thời gian khí dung và kết quả chẩn đoán lao phổi AFB âm tính bằng tiêu chuẩn nuôi cấy MGIT

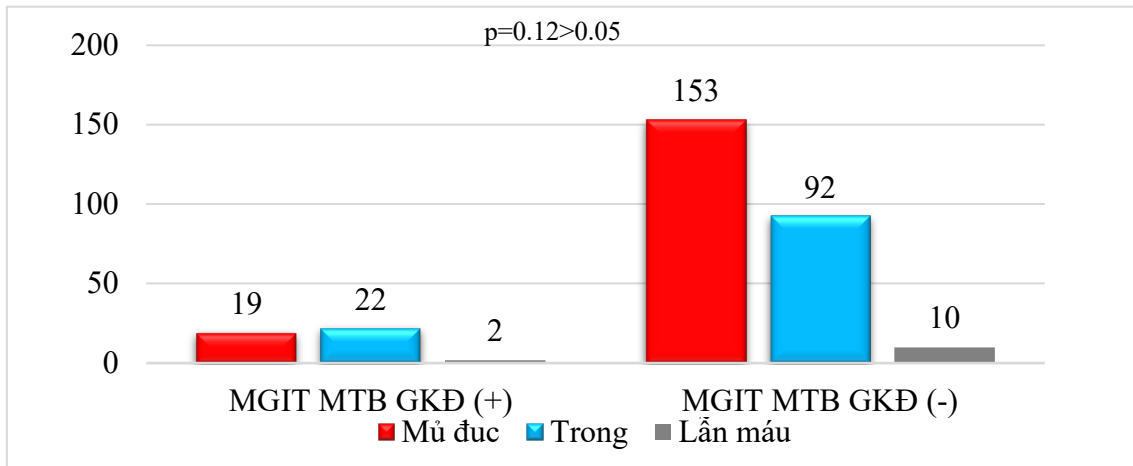
Bảng 3.38. So sánh thời gian khí dung trung bình trên nhóm bệnh nhân MGIT MTB (+) và MGIT MTB (-) của bệnh phẩm GKĐ (n=298)

Thời gian khí dung trung bình (phút)	n = 298	$\bar{X} \pm SD$	Min - max	p*
MGIT MTB GKĐ (+) (n=43)	43	$28,26 \pm 5,76$	15 - 40	0,26
MGIT MTB GKĐ (-) (n=255)	255	$27,47 \pm 5,72$	5 - 40	

* Kiểm định Mann-Whitney

Nhận xét: Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về thời gian khí dung trung bình giữa 2 nhóm bệnh nhân có kết quả xét nghiệm MGIT (-) và MGIT (+) từ bệnh phẩm GKĐ.

3.3.4.4. So sánh giữa màu sắc đờm và kết quả chẩn đoán lao phổi AFB âm tính bằng tiêu chuẩn nuôi cấy MGIT



Biểu đồ 3.3. Biểu đồ so sánh màu sắc đờm trên nhóm bệnh nhân MGIT MTB (+) và MGIT MTB (-) của bệnh phẩm GKĐ (n=298)

Nhận xét: Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa màu sắc đờm trong kết quả xét nghiệm MGIT MTB của bệnh phẩm GKĐ.

3.3.4.5. Độ an toàn của kỹ thuật GKĐ

Đặc điểm về độ an toàn của kỹ thuật GKĐ

Bảng 3.39. Độ an toàn của kỹ thuật GKĐ (n=309)

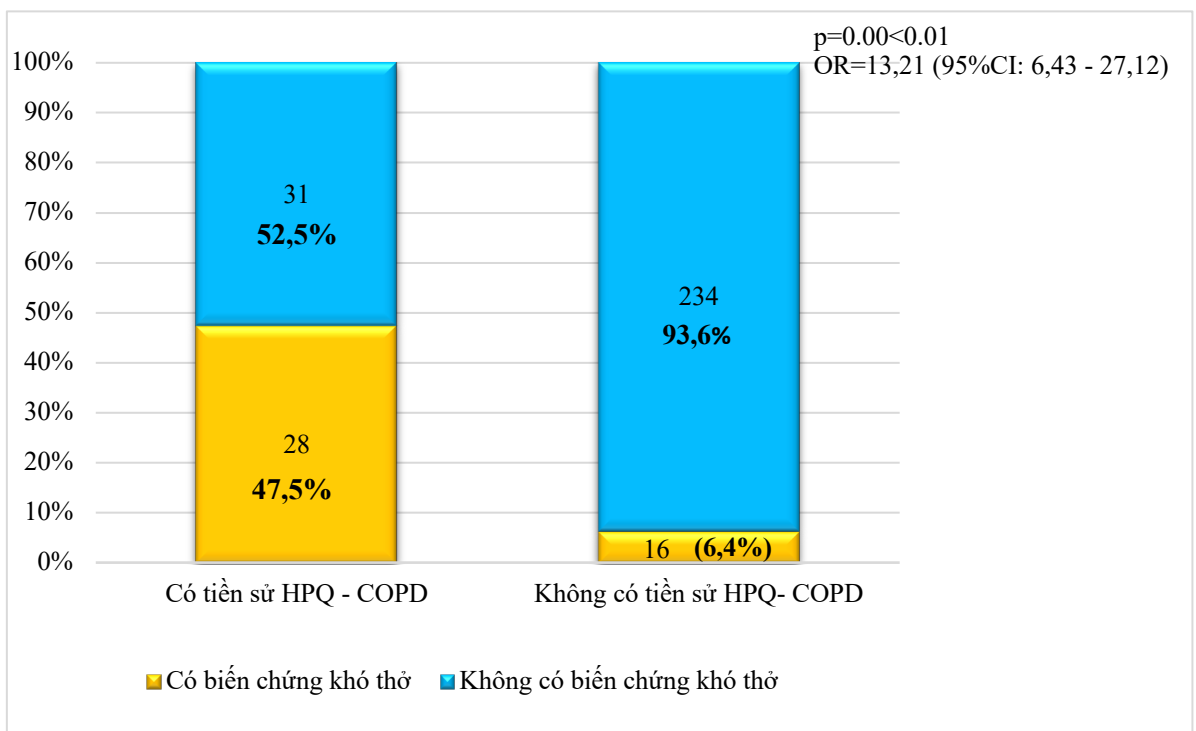
Độ an toàn	n = 309
Không có biến chứng	263 (85,1%)
Có biến chứng	46 (14,9%)
Loại biến chứng	Khó thở nhẹ đến trung bình *: 38 (82,6%)
	Khó thở nặng*: 6 (13,0%)
	Nôn: 1 (2,2%)
	Khó chịu, buồn nôn: 1 (2,2%)
	Tử vong : 0
Xử trí biến chứng	Dùng khí dung, không cần xử trí: 22 (47,8%)
	Thở oxy, khí dung ventolin: 24 (52,2%)

* Khó thở nhẹ đến trung bình: Borg ≤3, khó thở nặng: Borg ≥4

Nhận xét: Trong 309 trường hợp được lấy mẫu bệnh phẩm bằng kỹ thuật GKĐ, có 14,9% gặp biến chứng; biến chứng hay gặp nhất là khó thở nhẹ (82,6%); phương pháp xử trí biến chứng là dùng khí dung, không cần xử trí (47,8%) và thở oxy, khí dung ventolin (52,2%).

Liên quan giữa tiền sử hen phế quản - COPD và biến chứng GKĐ (n=309)

- Liên quan giữa tiền sử COPD và/hoặc hen phế quản và biến chứng khó thở khi thực hiện kỹ thuật GKĐ.



Biểu đồ 3.4. Tiền sử hen phế quản - COPD và biến chứng khó thở khi GKĐ

Nhận xét: Tỷ lệ gặp biến chứng khó thở khi GKĐ của nhóm có tiền sử hen phế quản - COPD cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm không có tiền sử hen phế quản - COPD ($p<0,05$). Bệnh nhân có tiền sử hen phế quản - COPD có nguy cơ khó thở khi GKĐ gấp 13,21 lần với $OR=13,21$ (95%CI: 6,43 - 27,12), $p=0,00<0,01$.

- Mức độ nặng của hen phế quản và biến chứng khó

Bảng 3.40. Mức độ hen phế quản và biến chứng khó thở khi GKĐ (n=11)

Mức độ hen phế quản	Biến chứng khó thở		Không có biến chứng khó thở		Chung		p
	n	%	n	%	n	%	
Nặng	3	60,0	0	0	3	27,3	0,06
Trung bình/ Nhẹ	2	40,0	6	100	8	72,7	
Tổng	5	100	6	100	11	100	

Nhận xét: Trong số 11 BN có tiền sử hen phế quản có 5 BN có biến chứng khó thở, tỷ lệ có biến chứng khó thở ở bệnh nhân HPQ nặng cao hơn so với nhóm HPQ mức độ nhẹ/ trung bình tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

- Mức độ tắc nghẽn phế quản của bệnh nhân có tiền sử COPD và biến chứng khó thở

Bảng 3.41. Mức độ COPD và biến chứng khó thở khi GKĐ (n=48)

Mức độ COPD	Biến chứng khó thở		Không có biến chứng khó thở		Chung		OR=14,95 95% CI [2,83 – 78,91] p=0,001
	n	%	n	%	n	%	
Nặng/ Rất nặng	13	56,5	2	8,0	15	31,3	
Nhẹ/ Trung bình	10	43,5	23	92,0	33	68,7	
Tổng	23	100	25	100	48	100	

Nhận xét: Tỷ lệ gặp biến chứng khó thở khi GKĐ của nhóm có tiền sử COPD mức độ nặng/ rất nặng cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm có tiền sử COPD mức độ nhẹ/ trung bình ($P < 0,05$). Bệnh nhân có tiền sử COPD mức độ nặng và rất nặng/ rất nặng có nguy cơ khó thở khi GKĐ gấp 14,95 lần với $OR=14,95$ ($95\%CI: 2,83 - 78,91$), $p=0,001 < 0,01$.

CHƯƠNG 4

BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm chung của nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Chúng tôi thu thập được 309 bệnh nhân đủ tiêu chuẩn vào nghiên cứu, trong đó 6 bệnh nhân GKĐ không thành công, còn lại 303 bệnh nhân GKĐ thành công. Trong 303 bệnh nhân GKĐ thành công có 5 bệnh nhân xét nghiệm AFB (+), còn lại 298 bệnh nhân nghi lao phổi AFB (-).

4.1.1. Phân bố bệnh nhân theo giới

Trong 309 bệnh nhân nghi lao phổi được chọn vào nghiên cứu, nam giới chiếm 68,7%, nữ giới chiếm 31,3%, tỷ lệ nam/nữ là 2,2 (Bảng 3.1).

Các nghiên cứu về tỷ lệ mắc lao theo giới tính cho thấy tỷ lệ bệnh nhân lao nam cao hơn bệnh nhân nữ ^{115,116}. Số liệu CTCLQG Việt Nam năm 2015, cho thấy tỷ lệ lao ở nam giới chiếm 65% tổng số bệnh nhân². Nhiều tác giả khác cũng cho kết quả tỷ lệ nam cao hơn tỷ lệ nữ. Nghiên cứu của Nguyễn Kim Cương (2017), tỷ lệ nam chiếm ưu thế 81,3%, so với nữ 18,7%, tỷ lệ nam/nữ là 4,2 ¹¹⁷. 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%) ¹¹⁸, Nguyễn Thị Lan Anh (2002) tỷ lệ mắc lao phổi ở nam cao hơn nữ 3,2 lần ¹¹⁹. Tỷ lệ bệnh nhân nghi lao trong nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với tính chất dịch tễ của lao phổi nói chung và lao phổi AFB (-) nói riêng là nam gặp nhiều hơn nữ.

Nghiên cứu của Nguyễn Công Tuấn cho thấy phần lớn bệnh nhân nghi lao trong nghiên cứu là nam giới chiếm 59,6%, nữ giới chiếm 40,4%, tỷ lệ nam/nữ khoảng 1,5¹²⁰. Nghiên cứu của Cheol-Hong Kim (2014) cho thấy nam chiếm 60,8% ¹²¹, nghiên cứu của Le Palud P năm 2014 có tỷ lệ nam/nữ là 1,7 ¹²², nghiên cứu của Rakotosamimanana N (2019) có tỷ lệ nam/nữ là 1,5 ¹²³, nghiên cứu của Chew M Y (2019) có tỷ lệ nam là 63,3% ¹²⁴. Nghiên cứu của Liang Q (2019) cho thấy tỷ lệ nam/ nữ là 3,6 (tỷ lệ nam là 78,1%, tỷ lệ nữ là 21,9%) ¹²⁵.

Nghiên cứu của chúng tôi có tỷ lệ bệnh nhân nghi lao nam/nữ là 2,2, phù hợp với các nghiên cứu trên.

Nguyên nhân đặc điểm tỷ lệ bệnh nhân nghi lao nam cao hơn nữ do ảnh hưởng của văn hóa, xã hội, yếu tố sinh học, nam giới thường tham gia hoạt động xã hội nhiều hơn nữ giới, vì vậy có nhiều nguy cơ tiếp xúc với nguồn lây, dễ mắc lao hơn nữ như nhận định của Benito N¹²⁶. Bên cạnh đó, một nguyên nhân mang tính giới cao nữa là nam giới thường lao động nặng nhọc hơn nữ giới, họ còn có nhiều thói quen sinh hoạt không có lợi cho sức khỏe như nghiện rượu, nghiện thuốc lá, các đặc thù này có thể liên quan đến nguy cơ mắc lao làm tăng tỷ lệ nam/nữ¹²⁷.

4.1.2. Phân bố bệnh nhân theo tuổi

Trong nghiên cứu của chúng tôi, bệnh nhân >50 tuổi chiếm đa số (73,1%), tuổi trung bình trong nghiên cứu là $62,0 \pm 19,0$ tuổi (thấp nhất 15, cao nhất 96) (Bảng 3.1). Độ tuổi trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi khá cao.

Các nghiên cứu trong nước và quốc tế trên đối tượng bệnh nhân lao phổi AFB (-) đều có độ tuổi trung bình khá cao. Nghiên cứu của Trịnh Việt Anh (2014) tuổi trung bình là $55,93 \pm 17,56$ tuổi và hay gặp nhiều bệnh nhân có độ tuổi từ trên 60 tuổi chiếm 43,1%¹²⁸. Nghiên cứu của Nguyễn Công Tuấn (2019), phần lớn bệnh nhân trong nghiên cứu >50 tuổi chiếm 79,8%, chỉ có 1,1% bệnh nhân ≤ 20 tuổi, tuổi trung bình trong nghiên cứu là $61,7 \pm 16,8$ (19-95) tuổi¹²⁰. Nghiên cứu của Le Palud P (2014), tuổi trung bình là 54 tuổi¹²², Cheol-Hong Kim (2014) tuổi trung bình là $58,6 \pm 17,58$ ¹²¹, Lee H Y (2013) tuổi trung bình là 54 tuổi¹²⁹.

Bệnh nhân lao AFB (-) thường có độ tuổi cao hơn lao AFB (+) có thể do có thể do người cao tuổi thường có hệ miễn dịch hoạt động kém hơn người trẻ. Tuổi cao là một yếu tố nguy cơ mắc lao đặc biệt là lao phổi AFB (-) ở quần thể dịch tễ HIV ít lưu hành như Việt Nam^{29,130}.

Tuy nhiên, quần thể nghiên cứu của chúng tôi có tuổi trung bình cao hơn các tác giả khác có thể do một phần bệnh nhân được thu thập tại Bệnh viện Hữu

Nghị nơi chủ yếu bệnh nhân là người cao tuổi.

4.1.3. Phân bố bệnh nhân theo nghề nghiệp, địa dư

Nghề nghiệp và địa dư cũng là yếu tố quan trọng trong lây nhiễm và lan truyền bệnh lao. Trong nghiên cứu của chúng tôi (bảng 3.2), nghề nghiệp của đối tượng nghiên cứu thuộc nhóm trí thức (bao gồm cán bộ hưu trí, kỹ sư, nhân viên văn phòng, sinh viên...) chiếm 43,4%, còn lại 56,6% làm các nghề lao động bao gồm nông dân (35,3%), công nhân (11,3%) và lao động tự do (10%).

Nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với nghiên cứu của Nguyễn Thị Phương Lan và cộng sự năm 2011 là 42,2% bệnh nhân là lao động chân tay và 42,2% là nông dân, buôn bán ¹³¹. Duarte R (2018) tổng hợp y văn cho thấy các tình trạng kinh tế xã hội thấp như trình độ học vấn thấp, thu nhập thấp, không có việc làm, nơi ở chật trội...là yếu tố nguy cơ mắc lao ¹²⁷.

Như chúng ta đã biết, lao phổi thường gặp hơn ở những người có mức sống thấp, ở vùng nông thôn và miền núi, nhưng thực tế hiện nay bệnh nhân nghi lao có thể gặp ở bất kỳ nhóm dân cư và địa dư nào. Trong nghiên cứu của chúng tôi nông dân trong nghiên cứu của chúng tôi chiếm tỷ lệ 35,3%, tuy nhiên nhóm nghề nghiệp khác như trí thức (bao gồm văn phòng, học sinh-sinh viên và người hưu trí...) cũng chiếm tỷ lệ cao đến 43,4%. Bên cạnh đó có một tỷ lệ khá cao khá cao (41,4%) bệnh nhân sống ở thành thị (bảng 3.3), nơi có trung bình mức sống cao hơn vùng nông thôn. Qua số liệu này chúng tôi nhận thấy bộ mặt dịch tễ của lao phổi, đặc biệt lao phổi AFB (-) có sự thay đổi dịch chuyển về những nơi có điều kiện kinh tế xã hội tốt hơn.

Lý giải về sự dịch chuyển này chúng tôi nhận thấy điều kiện về kinh tế, dinh dưỡng chỉ là một trong các yếu tố nguy cơ mắc lao. Các đặc điểm của môi trường, tình trạng thông khí và số người chia sẻ không gian cũng ảnh hưởng đến nguy cơ phơi nhiễm ¹³². Ở thành thị và các nhóm dân trí cao hơn nguy cơ mắc lao có thể do môi trường làm việc quá chật hẹp đông đúc, thông khí không

gian làm việc không tốt ¹²⁷. Cụ thể, mật độ dân số quá cao cũng có liên quan đến nguy cơ phơi nhiễm với bệnh lao cao hơn. Điều kiện nhà ở có thể ảnh hưởng đến nguy cơ phơi nhiễm do hệ thống thông gió kém hoặc chất lượng không khí trong nhà kém. Nguy cơ phơi nhiễm cũng tăng lên nếu không khí bị hạn chế chuyển động trong không gian kín. Một nghiên cứu của Canada cho thấy rằng cứ tăng 0,1 người/phòng sẽ làm tăng 40% nguy cơ mắc bệnh lao cho hai người trở lên ¹³³.

Vì vậy bên cạnh những nhóm dân cư có điều kiện kinh tế - xã hội thấp, chúng ta phải chú ý tầm soát lao ở cả những người sống ở thành thị và nhóm dân cư có mức sống cao hơn, những nhân viên văn phòng, những người sống và làm việc thời gian dài trong phòng kín. Đặc biệt là bệnh nhân nghi lao AFB (-) vì lao AFB âm tính tiến triển âm ỉ, thời gian tiếp xúc kéo dài làm gia tăng nguy cơ lây truyền bệnh lao qua thời gian.

4.2. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh nhân lao phổi AFB âm tính

4.2.1. Đặc điểm lâm sàng

Nghiên cứu của chúng tôi thu được 298 bệnh nhân nghi lao AFB (-), trong đó 55 bệnh nhân (18,5%) được chẩn đoán xác định lao phổi AFB (-) theo tiêu chuẩn của CTCLQG. Chẩn đoán lao phổi AFB (-) có bằng chứng vi khuẩn học là 50/55 bệnh nhân, trong đó nuôi cấy dương tính là 45/55 bệnh nhân. Chẩn đoán lâm sàng (không có bằng chứng vi khuẩn) chỉ có 5/55 bệnh nhân chiếm tỷ lệ thấp. Với sự phát triển của khoa học kỹ thuật hiện nay, chẩn đoán lao AFB (-) có bằng chứng vi khuẩn học ngày càng được chú ý để nâng cao chất lượng chẩn đoán và điều trị cho bệnh nhân.

4.2.1.1. Tiền sử và các yếu tố nguy cơ

Tiền sử hút thuốc

Trong nghiên cứu của chúng tôi, có 47% đối tượng nghiên cứu có tiền sử

hút thuốc lá, thuốc lả, trong đó nhóm lao phổi có 41,8% bệnh nhân hút thuốc (Bảng 3.6). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự với tác giả Phan Thị Hạnh (2013) số người hút thuốc lá, thuốc lả chiếm 44,3%¹³⁴. Nghiên cứu của Ngô Thanh Bình và cộng sự năm 2013 có 36,8% bệnh nhân hút thuốc¹³⁵.

Hút thuốc lá là nguyên nhân chính dẫn tới bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính và nhiều bệnh lý hô hấp khác. Bên cạnh đó thuốc lá cũng có thể là yếu tố nguy cơ của lao phổi vì khói thuốc lá làm tổn thương niêm mạc phế quản, tổn thương phế nang, làm giảm tính chống đỡ sự xâm nhập và tăng khả năng gây bệnh của vi khuẩn lao, giảm tỷ lệ điều trị thành công, kéo dài thời gian âm tính hoá đờm ở những bệnh nhân đang được điều trị^{127, 136, 137}.

Các can thiệp cai thuốc lá có thể là tác động quan trọng đến tần xuất bệnh lao. Do vậy, tổ chức y tế thế giới đã nhấn mạnh giải quyết vấn đề hút thuốc lá trong các chiến dịch phòng bệnh, chăm sóc và kiểm soát bệnh lao¹³⁸.

Tiền sử tiếp xúc với nguồn lây

Trong 298 bệnh nhân nghiên cứu 6,7% sống trong gia đình có người mắc lao và tỷ lệ này trong nhóm bệnh nhân được chẩn đoán xác định là 14,6%, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê, tiếp xúc với người nhà mắc lao làm gia tăng tỷ lệ mắc lao phổi một cách có ý nghĩa (Bảng 3.6).

Tương tự như nghiên cứu của Ngô Thanh Bình năm 2013 có 5,1% bệnh nhân có nguồn lây lao trong gia đình¹³⁵, nghiên cứu của Nguyễn Công Tuấn có 8,5% đối tượng nghiên cứu đã có tiền sử tiếp xúc với lao¹²⁰.

Những người sống cùng nhà với bệnh nhân lao AFB (+) có nguy cơ cao bị mắc lao phổi, điều này đã được chứng minh bằng rất nhiều nghiên cứu trong đó điển hình là nghiên cứu của Fox GJ và cộng sự (2018) ở Việt Nam được đăng trên tạp chí New England Journal of Medicine¹³⁹. Với bệnh nhân lao AFB (-), tuy khả năng lây truyền kém hơn, nhưng họ lại biểu hiện ít triệu chứng dẫn đến chủ quan trong phòng ngừa lây nhiễm và thường không được phát hiện sớm để điều trị kịp

thời, nghiên cứu của Tostmann A (2008) nghiên cứu khả năng lây nhiễm của bệnh nhân lao AFB âm tính trên 1285 bệnh nhân, kết quả lao AFB (-) nuôi cấy (+) chịu trách nhiệm cho 13% số ca bệnh lây truyền. Tác giả khuyến cáo ở các nước có nguồn lực dồi dào nên mở rộng các nỗ lực kiểm soát bệnh lao bao gồm phòng ngừa lây truyền từ bệnh nhân lao AFB (-) ³³.

Tiền sử mắc bệnh của đối tượng nghiên cứu

Trong nghiên cứu của chúng tôi nhóm bệnh nhân lao có 12,7% mắc đái tháo đường, 9,1% có tiền sử COPD, 3,6% bệnh nhân có tiền sử mắc lao phổi... Không có tiền sử bệnh lý nào liên quan có ý nghĩa đến chẩn đoán lao phổi AFB (-) (Bảng 3.7).

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy nhóm bệnh nhân nghiên cứu có tỷ lệ mắc đái tháo đường cao hơn so với kết quả nghiên cứu của Trần Thị Minh Hằng năm 2008 tỷ lệ bệnh nhân có mắc kèm theo đái tháo đường là 7,4% ²⁶, tương tự như nghiên cứu của Ngô Thanh Bình và cộng sự năm 2013 tỷ lệ mắc đái tháo đường là 15,2%¹³⁵. Bệnh đái tháo đường, nhất là bệnh nhân có tình trạng đường máu cao kéo dài không được kiểm soát là yếu tố nguy cơ quan trọng trong việc phát triển bệnh lao¹³⁴.

Phân tích đơn biến một số yếu tố nguy cơ và tiền sử liên quan đến chẩn đoán lao phổi

Trong nghiên cứu của chúng tôi, phân tích hồi quy logistic đơn biến một số tiền sử bệnh và yếu tố nguy cơ có liên quan tới bệnh lao phổi (bảng 3.17). Kết quả phân tích đơn biến chúng tôi thấy chỉ có những bệnh nhân sống trong gia đình có người mắc lao là có nguy cơ mắc lao phổi cao hơn có ý nghĩa thống kê 3,28 lần (OR=3,28, 95% CI [1,27-8,46]) với $p < 0,05$. Điều này cho thấy có tiền sử tiếp xúc với bệnh nhân lao là nguy cơ cao mắc lao và việc khai thác tiền sử tiếp xúc với người mắc lao rất có ý nghĩa trên lâm sàng.

4.2.1.2. Triệu chứng toàn thân

Lao phổi AFB (-) thường khởi phát từ từ, ít có các triệu chứng lâm sàng hơn lao phổi AFB (+) ^{140,43}. Về triệu chứng toàn thân, thường có hội chứng nhiễm trùng mạn tính: sốt nhẹ, kéo dài, thường về chiều, ra mồ hôi đêm, mệt mỏi, ăn kém, mất ngủ, sút cân. Tuy nhiên các triệu chứng này không đặc hiệu vì nó còn gặp trong nhiều bệnh khác.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, triệu chứng toàn thân hay gặp nhất ở nhóm lao phổi là mệt mỏi (58,2%), gầy sút cân (45,5%), sốt nhẹ (40%), sốt vừa đến cao (30,9%), (bảng 3.8). Theo Trần Văn Sáng triệu chứng này thường thấy ở bệnh nhân nghi lao phổi ²⁵. Các triệu chứng này có thể gặp ở nhiều bệnh khác nhưng cũng góp phần định hướng chẩn đoán bệnh lao, là biểu hiện của tình trạng nhiễm trùng mạn tính. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự kết quả nghiên cứu Nguyễn Ngọc Thụy (2008), các triệu chứng toàn thân có tỷ lệ là 35,8% sốt về chiều, 34,8% sút cân¹⁴¹. Nghiên cứu của Nguyễn Công Tuấn cũng cho thấy các triệu chứng toàn thân hay gặp nhất là mệt mỏi, sốt, gầy sút cân¹²⁰.

Các triệu chứng toàn thân của bệnh lao rất đa dạng, không đặc hiệu và không có triệu chứng nào quyết định chẩn đoán bệnh. Nghiên cứu của Đinh Thị Thanh Hồng (2011) có tỷ lệ sốt 51,2% ¹⁴², cũng như của tác giả Phan Lương Ái Linh (2002) có tỷ lệ sốt 66,6% ¹⁴³. Nguyễn Thị Phương Lan (2011) các triệu chứng lâm sàng thường gặp có bao gồm sốt về chiều (85,29%) và sút cân (28,43%) ¹³¹.

Tìm hiểu về triệu chứng toàn thân trong nhóm nghiên cứu, chúng tôi thấy triệu chứng mệt mỏi và sốt nhẹ có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nhóm lao phổi và nhóm không lao phổi với p lần lượt là 0,01 và 0.04 (Bảng 3.8). Khi đưa các yếu tố này vào phân tích đơn biến chúng tôi thấy những bệnh nhân có triệu chứng mệt mỏi và sốt nhẹ có nguy cơ mắc lao phổi cao

hơn lần lượt 2,09 lần (OR=2,09 95%CI: 1,16-3,79) và 1,91 lần (OR=1,91, 95%CI: 1,03-3,51) so với những bệnh nhân không có các triệu chứng này, với $p < 0,05$ (Bảng 3.18). Nghiên cứu của Linguissi LSG (2015) cho thấy những bệnh nhân có triệu chứng mệt mỏi và gầy sút cân có nguy cơ mắc lao cao hơn với OR lần lượt là 1.48 (95%CI: 0.95–2.31), $p=0,082$ và 5.75 (95% CI: 3.03–10.89), $p < 0,001$ ¹⁴⁴.

Triệu chứng toàn thân là triệu chứng quan trọng gợi ý chẩn đoán lao phổi ở những bệnh nhân nghi lao AFB (-). Trong nghiên cứu của chúng tôi triệu chứng mệt mỏi và sốt nhẹ có ý nghĩa trong chẩn đoán lao phổi AFB (-).

4.2.1.3. Triệu chứng cơ năng

Triệu chứng cơ năng của những bệnh nhân lao phổi AFB (-) hay gặp trong nghiên cứu của chúng tôi là ho có đờm (49,1%), ho khan (49,1%), đau ngực (43,6%), khó thở (41,8%), ngược lại, ho ra máu có tỷ lệ thấp nhất (7,3%) (Bảng 3.9). Phân tích đơn biến cho thấy ho khan và đau ngực làm tăng nhẹ khả năng chẩn đoán xác định lao phổi (OR=1,17, và OR= 1,49, lần lượt), không có sự khác biệt thống kê ($p > 0,05$) (Bảng 3.18).

Nghiên cứu của Đinh Thị Thanh Hồng (2011) tỷ lệ ho khạc đờm 50,7%¹⁴², nghiên cứu của Phan Lương Ái Linh (2002) tỷ lệ ho khạc đờm 83,5%¹⁴³. Nghiên cứu của Rakotosamimanana N (2019) cho thấy các triệu chứng lâm sàng hay gặp là ho (85%), đau ngực (60%), khó thở (61%), ho ra máu (25%)¹²³.

Ho máu ở bệnh nhân lao phổi trong nghiên cứu của chúng tôi là 7,3% thấp hơn so với các nghiên cứu của Đinh Thị Thanh Hồng (2011) ho máu 18,3%¹⁴², nghiên cứu của Kiyan E (2003) ho máu 18,8%¹⁴⁵, nghiên cứu của Rakotosamimanana N ho máu chiếm 25%¹²³.

Các triệu chứng cơ năng như ho khạc đờm, đau ngực, khó thở của chúng tôi khá tương đồng với những tác giả khác. Tuy nhiên triệu chứng ho máu của chúng tôi thấp hơn, có thể do khi tuyển bệnh nhân nghiên cứu chúng tôi là chọn

lọc đối tượng bệnh nhân kỹ hơn. Bệnh nhân nghi lao phổi được chọn vào nghiên cứu của chúng tôi sau khi đã có 2 mẫu đờm khạc tự nhiên AFB (-), khi thực hiện kỹ thuật GKĐ chúng tôi tiếp tục xét nghiệm AFB 1 lần nữa và đã tìm được 5 bệnh nhân AFB (-), vậy 298 bệnh nhân còn lại là những bệnh nhân có AFB (-) cả với đờm khạc tự nhiên và đờm lấy được từ kỹ thuật GKĐ. Như chúng ta đã biết lao phổi AFB (-) là một thể lao ít hoạt động, ít phá huỷ nên triệu chứng ho ra máu ít gặp hơn.

4.2.1.4. Triệu chứng thực thể

Triệu chứng thực thể của lao phổi thường không rõ ràng, đặc biệt ở những trường hợp tổn thương ít, giai đoạn sớm. Triệu chứng thực thể chỉ rõ ràng khi phổi tổn thương rộng, bệnh giai đoạn muộn, nhiễm trùng phổi hoặc các biến chứng ở phổi kèm theo. Thăm khám thực thể bệnh nhân nghi lao phổi các triệu chứng thường không rõ ràng và không đặc hiệu bởi tiếng ran bệnh lý là dấu hiệu biểu hiện của tình trạng tổn thương phế quản, phế nang gặp ở nhiều bệnh phổi khác nhau.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, triệu chứng thực thể của nhóm lao phổi hay gặp nhất là ran nổ (72,7%), ran ẩm (63,6%), ít gặp nhất là giảm rì rào phế nang (chiếm 3,6%) (Bảng 3.9). Phân tích đơn biến cho thấy ran ẩm làm tăng khả năng chẩn đoán xác định lao phổi (với OR là 1,07). Tuy nhiên, không có triệu chứng thực thể nào có khác biệt thống kê giữa nhóm lao và nhóm không lao phổi (Bảng 3.18).

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cao hơn so với các nghiên cứu khác như: Nghiên cứu của Trần Thị Lan Khanh và cộng sự năm 2009 ran nổ, ẩm chiếm 41,8%, hội chứng 3 giảm chiếm 16,4%¹⁴⁶. Nghiên cứu của Ngô Thanh Bình và cộng sự năm 2013 các triệu chứng thực thể bao gồm 57,6% bệnh nhân ran bệnh lý ở phổi, 27,2% bệnh nhân có hội chứng 3 giảm¹³⁵. Điều này có thể do đối tượng nghiên cứu của chúng tôi là những bệnh nhân nhập viện vì hoặc

đi khám vì có triệu chứng hô hấp ở Bệnh viện Bạch Mai và Bệnh viện Hữu Nghị; một phần các bệnh nhân đã có các bệnh phổi nền như giãn phế quản, COPD.v.v; bên cạnh đó, có một số bệnh nhân đang điều trị các bệnh phổi khác nhưng đáp ứng không tốt, có lâm sàng và X quang nghi lao nên các triệu chứng thực thể ở phổi có thể gặp nhiều hơn.

4.2.2. Đặc điểm cận lâm sàng

4.2.2.1. Xét nghiệm máu

Xét nghiệm huyết học thường quy ở bệnh nhân nghi 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. Bảng 3.10 cho thấy số lượng hồng cầu, lượng huyết sắc tố trung bình của đối tượng nghiên cứu ở trong giới hạn bình thường, lần lượt là $4,13 \pm 0,79$ T/L và $119,62 \pm 22,25$ g/L. Không có sự khác biệt thống kê giữa nhóm lao phổi và nhóm còn lại về các chỉ số hồng cầu.

Lao phổi là một tình trạng nhiễm trùng mạn tính có thể gây thiếu máu. 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 thận¹⁴⁷. Ngoài ra có thể liên quan tới rối loạn hấp thu, do dùng thuốc, do các rối loạn dinh dưỡng, và các bệnh nền khác như bệnh thận mạn, bệnh huyết học.

Trong nghiên cứu của chúng tôi không ghi nhận sự khác biệt giữa nhóm lao phổi so với nhóm không lao phổi về mức độ thiếu máu đánh giá theo lượng hemoglobin (bảng 3.11). Điều này có thể là do đối tượng của chúng tôi là bệnh nhân lao phổi AFB (-), thể bệnh vi khuẩn lao không hoạt động mạnh, chính vì vậy ít gây ra những thay đổi về số lượng hồng cầu và huyết sắc tố hơn lao phổi AFB (+). Bên cạnh đó, đối tượng của nghiên cứu bao gồm nhiều bệnh nhân

mắc bệnh nên có lượng hồng cầu và huyết sắc tố thấp như suy thận mạn, bệnh tiêu hoá mạn tính, bệnh ác tính hệ tạo máu... nên giá trị số lượng hồng cầu trung bình và lượng hemoglobin so sánh giữa 2 nhóm bị ảnh hưởng làm chúng ta không thấy sự khác biệt giữa 2 nhóm.

Từ bảng 3.10, số lượng bạch cầu trung bình của quần thể nghiên cứu là $10,25 \pm 5,64$ G/l. Trong nhóm lao phổi thấp hơn so với nhóm không lao phổi ($8,44 \pm 3,31$ G/l so với $10,66 \pm 5,98$ G/l) và sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p=0,01$. Tỷ lệ bạch cầu trung tính trung bình của quần thể nghiên cứu ($69,29 \pm 13,86\%$) trong giới hạn bình thường (giá trị tham chiếu 40-80%) và nhóm lao phổi ($65,08 \pm 15,16\%$) thấp hơn có ý nghĩa thống kê giữa so với nhóm không lao phổi ($70,24 \pm 13,41\%$) với $p=0,03$. Giá trị trung bình của tỷ lệ bạch cầu lympho giảm nhẹ ($18,75 \pm 11,15\%$) ở quần thể nghiên cứu so với giá trị tham chiếu (20-40%). Tỷ lệ % bạch cầu lympho trung bình ở nhóm lao phổi ($20,96 \pm 11,34\%$) cao hơn so với nhóm không lao phổi ($18,26 \pm 11,13\%$) tuy nhiên khác biệt không có ý nghĩa thống kê (Bảng 3.10; Biểu đồ 3.1).

Số lượng bạch cầu thường thay đổi, trong các đợt tiến triển 8 - 40% lao phổi bạch cầu tăng nhẹ, số lượng bạch cầu thường tăng vừa phải. Ngược lại, lao kê có khi bạch cầu trên 20.000 có khi giảm, diện tích tổn thương liên quan đến số lượng bạch cầu máu ngoại vi^{148,149}. Hoàng Văn Huân nghiên cứu trên 136 bệnh nhân lao cũng nhận thấy bạch cầu tăng nhiều nhất từ 8.000-10.000 tế bào/ml (44,7-48,5%), sau đến 10.000-15.000 tế bào/ml (14,9-23,6%) ít khi trên 15.000 tế bào/ml (2,1-2,2%)¹⁴⁹.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, giá trị số lượng trung bình bạch cầu ở nhóm không mắc lao cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm lao phổi ($p=0,01$). Nhóm không mắc lao có số lượng bạch cầu cao hơn có thể do nhóm này đang mắc các bệnh phổi khác đang trong giai đoạn cấp như viêm phổi, giãn phế quản bội nhiễm hay COPD bội nhiễm ... Nhận định này khá phù hợp vì đối tượng nghiên cứu là bệnh nhân của các khoa Hô hấp Bệnh viện Hữu Nghị và

Trung tâm Hô hấp Bệnh viện Bạch Mai. Giá trị bạch cầu trung bình của nhóm lao phổi phù hợp với tính chất của lao phổi AFB (-). Nhận định số lượng bạch cầu trong nhóm không lao phổi cao có thể do nhiễm trùng cấp tính được củng cố thêm khi chúng tôi phân tích tỷ lệ bạch cầu đa nhân trung tính giữa các nhóm. Chúng tôi nhận thấy nhóm lao phổi có tỷ lệ bạch cầu đa nhân trung tính thấp hơn có ý nghĩa so với nhóm không lao phổi.

4.2.2.2. *Kết quả phản ứng Mantoux*

Trong 298 bệnh nhân nghiên cứu, có 110 bệnh nhân (36,9%) được thực hiện phản ứng Mantoux. Trong đó, có 78 bệnh nhân (70,9%) có kết quả dương tính và 32 bệnh nhân âm tính (Bảng 3.13).

Phản ứng Mantoux là phương pháp đánh giá tình trạng nhiễm lao và định hướng chẩn đoán bệnh lao. Sau vài tuần cơ thể nhiễm vi khuẩn lao, tế bào lympho trở lên mẫn cảm với trực khuẩn lao. Tuberculin là sản phẩm kháng nguyên, được chiết xuất từ môi trường nuôi cấy vi khuẩn lao. Tiêm tuberculin trong da sẽ hoạt hóa tế bào lympho đã mẫn cảm tạo nên phản ứng quá mẫn muộn sau 48-72 giờ.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi, khi phân tích logistic đơn biến, những bệnh nhân có phản ứng mantoux dương tính làm tăng khả năng chẩn đoán xác định lao phổi bằng với OR=1,81 (95% CI=0,55-5,9) (Bảng 3.21). Điều này cho thấy những bệnh nhân có phản ứng mantoux dương tính có nguy cơ lao phổi cao gấp 1,81 lần những bệnh nhân có kết quả mantoux âm tính. Tuy nhiên kết quả này không có ý nghĩa thống kê.

Phản ứng Mantoux dương tính chỉ là một điểm gợi ý cho chẩn đoán, có giá trị trong chẩn đoán phân biệt và chẩn đoán lao tiềm ẩn, chứng tỏ bệnh nhân đang có kháng thể chống lại vi khuẩn lao¹⁵⁰. Tình trạng lao tiềm ẩn có thể tiến triển thành lao hoạt động với bệnh cảnh lâm sàng khác nhau, trong đó có lao phổi AFB (-). Tuy nhiên lao phổi AFB (-) là thể lao phổi ít hoạt động, thường ở những người có giảm miễn dịch nhất định như người già, trẻ em, người mắc đái

tháo đường, người đang điều trị thuốc ức chế miễn dịch, người nhiễm HIV.v.v. Vì vậy, trên lâm sàng thực tế chúng ta đã quan sát thấy những bệnh nhân lao phổi AFB (-), nuôi cấy (+) nhưng test tuberculin (-). Đồng Khắc Hưng và cộng sự (2006) nghiên cứu trên 30 bệnh nhân lao phổi AFB (-), nuôi cấy vi khuẩn lao (+), các kết quả thu được cho thấy lao phổi AFB (-) thường xuất hiện ở người già, phản ứng Mantoux (-)³⁰. Nghiên cứu của chúng tôi thấy 4 bệnh nhân được chẩn đoán là lao phổi nhưng phản ứng Mantoux (-) (bảng 3.13).

4.2.2.3. Đặc điểm X quang phổi

Chụp X quang ngực thường quy và cắt lớp vi tính lồng ngực là các kỹ thuật X quang được áp dụng phổ biến nhất trong chẩn đoán các bệnh phổi nói chung và lao phổi nói riêng. X quang và CLVT có thể xác định được vị trí và tính chất tổn thương. Kamaran S (2003) nhận thấy những trường hợp lao phổi AFB (-) ở tuyến cơ sở phần lớn được chẩn đoán dựa trên phim X quang và triệu chứng lâm sàng^{29,130}.

* Phân loại tổn thương

Nghi nhận hình ảnh tổn thương trên X quang với số liệu ở bảng 3.14, tổn thương thâm nhiễm 62,2%, đông đặc 40,0% và nốt 33,3% là những hình ảnh tổn thương hay gặp nhất trên X quang của bệnh nhân lao phổi AFB (-). Tỷ lệ tổn thương thâm nhiễm cao hơn có ý nghĩa thống kê ở nhóm lao phổi AFB (-) so với nhóm không lao phổi. Sự có mặt của tổn thương thâm nhiễm trên X quang làm tăng khả năng chẩn đoán xác định lao phổi có ý nghĩa thống kê với OR là 2,02 (95% CI: 1,02-3,98); p=0,04 (bảng 3.19). Tổn thương dạng nốt cũng làm tăng khả năng chẩn đoán xác định lao phổi với OR = 1,89 nhưng không có ý nghĩa thống kê.

Helena Huerga (2012) mô tả trên 247 bệnh nhân lao phổi AFB (-) có nhiễm HIV, tổn thương thâm nhiễm 77,3%, đông đặc 27,1%, hang 8,1%, tràn dịch 7,3%, dạng kê là 1,3%¹⁵¹, Hỷ Kỳ Phóng (2002) thấy tổn thương thâm

nhễm 60,6%, nốt 90,9%, hang 30,36%¹⁵², 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%¹⁵³.

Theo Walusimbi S (2013) bất kỳ hình ảnh X quang bất thường nào cũng có thể do lao gây nên nhưng hay gặp nhất là tổn thương nốt hoặc thâm nhiễm lao, lao hang¹⁵⁴. Theo nghiên cứu của Koh W J và cộng sự năm 2003, hình ảnh X quang đông đặc 54,6%, hang 43,2%, tràn dịch màng phổi 10,5%, nốt 86,5%¹⁵⁵.

Nghiên cứu của Trần Thị Lan Khanh (2009), hình ảnh X quang phổi chủ yếu là thâm nhiễm 44,7%, hang lao 20,9% hay gặp ở trẻ lớn 11-15 tuổi, tổn thương thường gặp ở cả hai bên phổi 44,8%¹⁴⁶.

Theo Trần Thị Minh Hằng (2008), hình ảnh thâm nhiễm 72,9%, nốt 22,9%, chỉ có 2 trường hợp có tổn thương dạng hang trên X quang²⁶. Theo tác giả Nguyễn Thu Hà (2006), tổn thương thâm nhiễm trên X quang chiếm tỷ lệ 64%, tổn thương dạng nốt là 20%, chỉ có 10% bệnh nhân có hình ảnh hang lao²³. Nghiên cứu của Ngô Thanh Bình (2013) có 94,4% bệnh nhân có hình ảnh X quang phổi bất thường, trong đó 74,6% bệnh nhân thâm nhiễm, 20,3% có hình ảnh hang¹³⁵.

Hình ảnh X quang của lao phổi ngày càng đa dạng và ngày càng gặp nhiều loại tổn thương X quang không điển hình, nhưng đa số các nghiên cứu về X quang trong lao phổi đều thấy tổn thương cơ bản là thâm nhiễm, đông đặc, nốt, hang, xơ vôi, các loại tổn thương này thường phối hợp, xen kẽ nhau. Hình ảnh tổn thương của chúng tôi so với các nghiên cứu trước tương đồng về tỷ lệ tổn thương thâm nhiễm và đông đặc, thường là những hình ảnh hay gặp nhất. Tuy nhiên các hình ảnh tổn thương còn lại trong nghiên cứu của chúng tôi thường thấp hơn so với các nghiên cứu khác, bởi bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi là những bệnh nhân nghi lao phổi AFB (-) nên X quang ít đặc điểm tổn thương

mang tính chất phá huỷ, trong khi đó một số nghiên cứu đề cập ở trên có đối tượng là những bệnh nhân lao phổi AFB (+) nên tổn thương trên phim sẽ nhiều hơn. Trong nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ có tràn dịch màng phổi ở nhóm lao phổi thấp hơn nhóm không lao phổi và có tương quan ngược trong chẩn đoán lao phổi có thể do đối tượng của chúng tôi là những người có bệnh nội khoa trong đó có tràn dịch màng phổi do nguyên nhân khác như viêm phổi - màng phổi, suy thận, suy tim; bên cạnh đó tràn dịch màng phổi có thể gặp trong lao màng phổi nhưng đối tượng nghiên cứu của chúng tôi là lao phổi AFB (-) nên tỷ lệ gặp tràn dịch màng phổi ít hơn.

4.2.2.4. Đặc điểm CLVT ngực

**Tổn thương cơ bản*

Số liệu từ bảng 3.15 cho thấy tổn thương thâm nhiễm 70%, đông đặc 62% là những hình ảnh tổn thương hay gặp nhất trên hình ảnh chụp CLVT ngực của bệnh nhân lao phổi. Tỷ lệ tổn thương thâm nhiễm cao hơn có ý nghĩa thống kê ở nhóm lao phổi so với nhóm không lao phổi và sự có mặt của tổn thương thâm nhiễm làm tăng khả năng chẩn đoán lao phổi với OR=2,57 (95% CI: 1,33-4,97). Tổn thương dạng hang, đông đặc, nốt, đều làm tăng khả năng chẩn đoán xác định lao phổi với OR lần lượt là 1,83, 1,45 và 1,36 nhưng không có ý nghĩa thống kê. Tổn thương tràn dịch màng phổi gặp ít hơn ở nhóm chẩn đoán lao so với nhóm không mắc bệnh với OR=0,44, p=0,06 (bảng 3.20).

Tổn thương thâm nhiễm trên phim CLVT có OR cao hơn so với X quang phổi (2,57 so với 2,02) do chụp CLVT ngực làm rõ thêm tổn thương và làm tăng xác suất chẩn đoán đúng.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự với nghiên cứu của Phan Thị Hạnh (2013), tổn thương đám mờ 65,7%, tổn thương chấm nốt 42,6%¹³⁴. Nghiên cứu của Caliskan T trên đối tượng lao phổi AFB âm tính cho thấy tổn thương hay gặp nhất là tổn thương nốt nhỏ chiếm 87%¹⁵⁶.

** Vị trí tổn thương*

Vị trí tổn thương lao phổi điển hình hay gặp trên CLVT ngực là thùy đỉnh, vùng trên phổi²⁵. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tổn thương trên CLVT ngực cũng gặp nhiều nhất ở vị trí thùy trên phổi phải (66%), thùy trên phổi trái (56,0%) và thùy giữa phổi phải (50,0%), tuy nhiên chỉ có tổn thương ở vị trí thùy trên phổi phải có sự khác biệt có ý nghĩa giữa nhóm lao phổi và nhóm không lao phổi (bảng 3.15). Phân tích đơn biến chúng tôi thấy tổn thương thùy trên phổi phải làm tăng xác suất chẩn đoán lao phổi lên với OR=1,96 (95%CI: 1,03-3,71) (bảng 3.20).

Caliskan T nghiên cứu hình ảnh tổn thương trên CLVT ngực độ phân giải cao của 78 bệnh nhân lao phổi AFB (-), kết quả nhóm 50 bệnh nhân nuôi cấy vi khuẩn lao dương tính tổn thương gặp nhiều nhất là ở vị trí thùy trên phổi phải 70%, tiếp theo là thùy trên phổi trái 60%¹⁵⁶.

Nghiên cứu của Jong Hun Kim (2019) trên đối tượng bệnh nhân lao phổi AFB (+) và lao phổi AFB (-), kết quả tổn thương thùy đỉnh (phải và/ hoặc trái) ở bệnh nhân lao AFB (-) là 87,4%, lao phổi AFB (+) là 97%, p= 0,006¹⁵⁷.

Môi trường ở thùy đỉnh có phân áp oxy cao thuận lợi cho vi khuẩn lao phát triển. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tổn thương thùy đỉnh phổi phải gặp nhiều hơn có thể do cấu trúc phế quản phải tương đối thẳng hơn dẫn khả năng thông khí ở đây có thể tốt hơn phế quản trái. Theo Hội Lồng Ngực Mỹ (2000) tổn thương lao thường ở thùy trên của một hoặc hai phổi. Vị trí hay gặp nhất là ở đỉnh và phân thùy sau của thùy trên phổi¹⁵⁸.

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

4.2.3.1. Độ nhạy, độ đặc hiệu của tiền sử và các yếu tố nguy cơ trong chẩn đoán lao phổi AFB âm tính

Trong bảng 3.22, các đặc điểm tiền sử bệnh và yếu tố nguy cơ có giá trị khác nhau trong chẩn đoán lao phổi. Một số tiền sử có độ đặc hiệu và giá trị dự

đoán âm tính cao như gia đình có người mắc lao (95,1% và 83,1%) và tiền sử điều trị thuốc ức chế miễn dịch (87,7% và 81,6%). Hầu hết các tiền sử và yếu tố nguy cơ có độ nhạy không cao trong chẩn đoán lao phổi, cao nhất là hút thuốc lá, với độ nhạy 41,8%.

4.2.3.2. Độ nhạy, độ đặc hiệu của một số triệu chứng lâm sàng trong chẩn đoán lao phổi AFB âm tính

Các triệu chứng lâm sàng có độ nhạy không cao, thường dưới 60%, trong đó triệu chứng mệt mỏi có độ nhạy cao nhất là 58,2% (Bảng 3.22). Độ nhạy thấp thì giá trị âm tính giả thường cao¹¹⁴. Các nguyên nhân âm tính giả có thể do bệnh lao nói chung có nhiều trường hợp biểu hiện ít triệu chứng và đặc biệt đối tượng nghiên cứu lại là những bệnh nhân lao phổi AFB (-).

Tuy nhiên, một số triệu chứng này thường có độ đặc hiệu cao như ho máu, ra mồ hôi đêm, chán ăn với tỷ lệ lần lượt là 91,4, 87,7% và 77,0% (Bảng 3.22). Với độ đặc hiệu cao, giá trị dương tính giả sẽ thấp¹¹⁴. Nhận định trên có ý nghĩa ứng dụng trong thực hành, ví dụ nếu xuất hiện ra ho máu ở một người nghi lao thì có nhiều khả năng là do lao phổi nếu loại trừ được các nguyên nhân khác gây ra ho máu.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự như nghiên cứu của Jun Cheng (2015) so sánh giá trị chẩn đoán của các triệu chứng lâm sàng của 2 nhóm bệnh nhân <65 tuổi và >65 tuổi trên 315 bệnh nhân lao phổi cho thấy 48,57% bệnh nhân lao không có triệu chứng. Độ nhạy của các triệu chứng không vượt quá 52%, trong khi đó độ đặc hiệu các triệu chứng cao, đồng thuận với nghiên cứu của chúng tôi¹⁵⁹.

Ở quần thể bệnh nhân HIV, độ nhạy của các triệu chứng thường cao hơn và độ đặc hiệu thường thấp hơn, có thể do biểu hiện triệu chứng của HIV và nhiễm trùng cơ hội nên triệu chứng phong phú hơn. Nghiên cứu của Kevin (2010) trên 267 bệnh nhân lao nhiễm HIV, 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 ¹⁶⁰. 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% ¹⁶¹.

4.2.3.3. Độ nhạy, độ đặc hiệu của phản ứng Mantoux trong chẩn đoán lao phổi AFB âm tính

Độ nhạy, độ đặc hiệu của phản ứng Mantoux trong nghiên cứu của chúng tôi lần lượt là 80% và 31,1%. Độ nhạy của Mantoux cao nhưng độ đặc hiệu thấp, vì vậy Mantoux (+) chỉ là một trong các gợi ý mắc lao (bảng 3.23). Nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với nghiên cứu các tác giả khác, như nghiên cứu của Liudmila (2018) cho thấy độ nhạy của Mantoux rất cao (98%) nhưng độ đặc hiệu lại thấp (46,3%) ¹⁶².

4.2.3.4. Độ nhạy, độ đặc hiệu của các tổn thương X quang và CLVT ngực trong chẩn đoán lao phổi AFB âm tính

Các đặc điểm tổn thương trên phim X quang có độ nhạy không cao, thường dưới 70%, trong đó hình ảnh thâm nhiễm có độ nhạy cao nhất là 62,2%. Tuy nhiên, các triệu chứng này thường có độ đặc hiệu cao hơn. Tổn thương hang, xơ vôi là những đặc điểm có độ đặc hiệu cao nhất, với tỷ lệ lần lượt là 91,8 %, 88% (Bảng 3.24).

Tương tự như trên X quang phổi, tổn thương trên CLVT ngực cũng thường có độ nhạy $\leq 70\%$, trong đó thâm nhiễm có độ nhạy cao nhất là 70,0%. Tổn thương hang trên CLVT ngực có độ đặc hiệu cao nhất 88%, tiếp đến là tổn thương xơ vôi 86,7%. Về vị trí tổn thương, thùy trên các phổi có độ nhạy cao nhất trong các nhóm vị trí tổn thương (thùy trên phải 66%, thùy trên trái 56,0%). Độ đặc hiệu của các vị trí tổn thương không cao, dao động trong khoảng từ 50,2% đến 56,9% (bảng 3.25).

Như vậy, trên cả X quang và CLVT ngực thì tổn thương hang có độ đặc hiệu cao nhất (91,8% và 88%), tiếp đến là tổn thương xơ vôi (88% và 86,7%). Ứng dụng trong thực tế lâm sàng nếu gặp tổn thương dạng hang thì khả năng bệnh nhân mắc lao phổi cao.

4.2.3.5. Độ nhạy, độ đặc hiệu của tổ hợp các triệu chứng lâm sàng và tổn thương CLVT ngực trong chẩn đoán lao phổi AFB âm tính

Hướng dẫn của CTCLQG và khuyến cáo của TCYTTG khi có bất kỳ một trong 4 triệu chứng nghi lao bao gồm ho, sốt, sút cân, ra mồ hôi đêm cần phải nghĩ tới bệnh lao, khuyến cáo làm thêm các xét nghiệm chẩn đoán lao trong đó có chụp X quang^{163,164}. 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.

Khác với một số tác giả trước thường tìm hiểu giá trị của tổ hợp triệu chứng và tổn thương X quang, trong nghiên cứu này, chúng tôi xây dựng giá trị tổ hợp các triệu chứng và tổn thương trên CLVT ngực, vì CLVT ngực ngày càng phổ biến và cho nhận định tổn thương chính xác hơn. Kết quả cho thấy các tổ hợp triệu chứng lâm sàng kết hợp với CLVT ngực có độ nhạy không cao, trong đó tổ hợp ho, sốt, tổn thương thùy đỉnh có độ nhạy cao nhất là 52,0% (bảng 3.26). Khi kết hợp đồng thời 4 triệu chứng : ho, sốt, sút cân, ra mồ hôi đêm, trong nghiên cứu của chúng tôi kết quả độ nhạy thấp 6%, nhưng độ đặc hiệu rất cao 95,6%, Kết quả của chúng tôi phù hợp với nghiên cứu của Nguyễn Thị Đức (2016) nếu sàng lọc lao dựa nhiều triệu chứng thì khả năng phát hiện bệnh giảm¹⁶⁵.

Khi kết hợp cả 4 triệu chứng ho, sốt, gầy sút cân, ra mồ hôi đêm với tổn thương CLVT ngực thì sẽ làm tăng độ đặc hiệu và giảm độ nhạy. Cụ thể, khi kết hợp đồng thời 4 triệu chứng ho, sốt, gầy sút cân, ra mồ hôi đêm + tổn thương hang có độ đặc hiệu cao nhất, với 99,1%. Như vậy, nếu bệnh nhân có tổ hợp 5

triệu chứng này, có thể khá chắc chắn bệnh nhân có lao phổi. Khi kết hợp 4 triệu chứng ho, sốt, gầy sút cân, ra mồ hôi đêm + tổn thương thùy đỉnh; ho, sốt, gầy sút cân, ra mồ hôi trộm + tổn thương thâm nhiễm, độ đặc hiệu của từng tổ hợp triệu chứng đều trên 95% (Bảng 3.26). Như vậy, khi bệnh nhân có ho, sốt, gầy sút cân trên lâm sàng kết hợp với hình ảnh CLVT ngực có tổn thương hang, tổn thương thùy đỉnh hoặc tổn thương thâm nhiễm thì có thể nghĩ đến lao phổi.

Từ kết quả trên, trong thực hành lâm sàng nếu bệnh nhân có 2 triệu chứng lâm sàng ho và sốt, kết hợp với bất thường CLVT ngực thì nên sàng lọc lao (có độ nhạy cao, độ đặc hiệu thấp). Ngược lại, nếu bệnh nhân có 4 triệu chứng nghi lao kết hợp với tổn thương CLVT ngực thì khả năng bệnh nhân mắc lao phổi rất cao (độ đặc hiệu rất cao, độ nhạy thấp), có thể tiến hành điều trị nếu điều kiện xét nghiệm chẩn đoán xác định không cho phép vì lý do nào đó.

4.3. Giá trị của kỹ thuật GKĐ trong chẩn đoán lao phổi

4.3.1. Xét nghiệm nhuộm soi trực tiếp tìm AFB từ bệnh phẩm gây khạc đờm

Nghiên cứu của chúng tôi tuyển được 309, trong đó GKĐ thành công 303 bệnh nhân. Kết quả xét nghiệm soi trực tiếp tìm AFB có 5 bệnh nhân dương tính trong số 303 bệnh nhân là những người đã có 2 lần AFB âm tính với phương pháp lấy đờm thường quy, hoặc không có đờm (bảng 3.27). Vậy với kỹ thuật này chúng tôi đã chẩn đoán được thêm 5 bệnh nhân lao AFB (+).

Các nghiên cứu so sánh đôi đầu trực tiếp giữa lấy đờm thường quy có hướng dẫn và GKĐ cho thấy GKĐ có hiệu quả cao hơn, phát hiện thêm được thêm bệnh nhân có AFB (+).

Chang K C và cộng sự (2008) nghiên cứu so sánh khạc đờm có giám sát và GKĐ trên bệnh nhân lao phổi AFB (-) cho thấy GKĐ có hiệu quả chẩn đoán lao phổi cao hơn khạc đờm tự nhiên có giám sát ⁹⁶. Muhammad Atiq-ur-

Rehman A N và cộng sự (2009) nghiên cứu so sánh hiệu quả chẩn đoán lao phổi giữa GKĐ và khạc đờm tự nhiên trên 164 bệnh nhân nghi ngờ lao phổi. Kết quả có 32 bệnh nhân không khạc được đờm tự nhiên, trong đó GKĐ thành công ở 22 bệnh nhân, kết quả AFB và nuôi cấy (+) 7 bệnh nhân. Với 132 bệnh nhân còn lại bệnh nhân được khạc đờm tự nhiên để xét nghiệm trong ngày thứ nhất, ngày thứ 2 bệnh nhân sẽ được GKĐ. Trong ngày 1 AFB (+) 20 bệnh nhân (15,15%), ngày 2, AFB (+) 28 bệnh nhân (21,21%). Như vậy ở ngày thứ 2 với kỹ thuật GKĐ đã chẩn đoán thêm được 8 bệnh nhân AFB (+)⁹⁷. Biswas S và cộng sự (2013) nghiên cứu trên 100 bệnh nhân nghi lao phổi không khạc được đờm hoặc AFB (-). Tác giả cho bệnh nhân thực hiện kỹ thuật GKĐ với natriclorua ưu trương. Kết quả có 95 bệnh nhân lấy được bệnh phẩm, trong đó có 32 bệnh nhân AFB và nuôi cấy (+), và 3 bệnh nhân AFB (-) nhưng nuôi cấy (+). Tác giả kết luận GKĐ là kỹ thuật rẻ tiền, không xâm lấn, có giá trị cao trong chẩn đoán lao phổi¹⁶.

Từ kết quả nghiên cứu của chúng tôi và tổng hợp y văn chúng tôi nhận thấy, khạc đờm tự nhiên có hướng dẫn là phương pháp đơn giản hơn, rẻ tiền hơn vẫn nên được áp dụng. Với những trường hợp không khạc được đờm hoặc đờm tự nhiên AFB (-) khi đó kỹ thuật GKĐ sẽ giúp ích cho chẩn đoán thêm được những trường hợp lao AFB (+).

4.3.2. Giá trị của kỹ thuật GKĐ trong chẩn đoán lao phổi AFB (-)

Nghiên cứu của chúng tôi thu thập được 298 bệnh nhân nghi lao phổi AFB (-). Kết quả xét nghiệm bệnh phẩm GKĐ cho thấy Xpert MTB/RIF (+) 39 bệnh nhân (bảng 3.28) và nuôi cấy MGIT (+) 43 bệnh nhân (bảng 3.29), trong tổng số 55 bệnh nhân được chẩn đoán xác định lao phổi AFB (-) (bảng 3.5).

4.3.2.1. Giá trị của Xpert MTB/ RIF của bệnh phẩm GKĐ trong chẩn đoán lao phổi AFB (-)

Gần đây hệ thống xét nghiệm Xpert MTB / RIF đã tạo ra hiệu quả đáng

kể trong kiểm soát bệnh lao và lao kháng thuốc. Xpert MTB/ RIF có khả năng chẩn đoán lao và phát hiện lao kháng RIF với nhiều ưu điểm: khép kín, tự động, dễ thao tác, trả kết quả sớm. 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* 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. Kỹ thuật xác định kháng RMP 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. 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 RMP¹⁶⁶. Chính vì lý do đó mà phát hiện đột biến gen *rpoB* được sử dụng trong kỹ thuật Xpert MTB nhằm phát hiện vi khuẩn lao *M. tuberculosis* cũng như phát hiện sớm lao đa kháng thuốc^{167, 166, 168}.

Kết quả trong nghiên cứu của chúng tôi có độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị dự đoán dương tính, giá trị dự đoán âm tính của Xpert MTB lần lượt là 70,9%, 100%, 100% và 93,8% (bảng 3.30).

Độ nhạy và độ đặc hiệu của Xpert MTB trong nghiên cứu của chúng tôi khá tương đồng so với các nghiên cứu trên cùng đối tượng nghi lao AFB (-).

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 nhóm¹⁶⁹. Annelies (2010) tổng hợp từ 24 nghiên cứu cho tỷ lệ độ nhạy chung nhóm soi âm tính, nuôi cấy dương tính Se 68% (95% CI 61% - 74%).

Theo một nghiên cứu đa trung tâm được thực hiện tại Nam Phi năm 2013, Theron G thấy rằng ở những bệnh nhân có nuôi cấy vi khuẩn lao dương tính thì Xpert MTB/ RIF có độ nhạy 92,6%, độ đặc hiệu 96%, trị số dự đoán dương tính là 83,4%, trị số dự đoán âm tính là 98%¹⁷⁰. Theo nghiên cứu của Lee H.J (2013) cho thấy ở những bệnh nhân có nuôi cấy vi khuẩn lao dương tính thì độ nhạy của Xpert MTB/ RIF là 81,6%, độ đặc hiệu là 100%, trị số dự đoán dương tính là 100%, trị số dự đoán âm tính là 92,1%¹²⁹. Theo nghiên cứu của Le Palud P (2014), ở những bệnh nhân có nuôi cấy vi khuẩn lao dương tính thì Xpert MTB/ RIF có độ nhạy 80%, độ đặc hiệu 98,6%. Ở những bệnh nhân được chẩn đoán lao phổi thì Xpert MTB/ RIF có độ nhạy 60,0%, đặc hiệu 100%¹²².

Nghiên cứu của Niaina Rakotosamimanana (2019) cho thấy Xpert MTB/ RIF nhạy hơn và đặc hiệu hơn so với kính hiển vi soi huỳnh quang với độ nhạy và độ đặc hiệu lần lượt đạt 86,6% (95% CI 81,1-90,7%) và 97,4% (95% CI 94,9-98,8%)¹²³.

Nghiên cứu của Steingart K R cho thấy Xpert MTB/ RIF độ nhạy và độ đặc hiệu lần lượt là 88,0% (95% CI 83,0-92,0%) và 98,0% (95% CI 97,0-99,0%)¹⁷¹. Nghiên cứu của Terzi H A (2019) cho thấy độ nhạy của Xpert MTB/ RIF là 83,3%, độ đặc hiệu là 98,9%, giá trị dự đoán dương tính là 89,7% và giá trị dự đoán âm tính là 98,1%¹⁷². Nghiên cứu của Kin Wang To và cộng sự trên 227 bệnh nhân rửa phế quản năm 2018 cho thấy độ nhạy và độ đặc hiệu của Xpert MTB/ RIF trong chẩn đoán lao lần lượt là 80% và 98%, giá trị dự đoán dương và âm của xét nghiệm lần lượt là 92,3 và 95,1%¹⁷³.

Boehme (2011) nghiên cứu tiến cứu 6648 bệnh nhân khu vực Nam Phi, Peru, Ấn Độ, Philippin, Uganda, so sánh Xpert MTB/RIF với soi trực tiếp, nuôi cấy. Kết quả Xpert MTB/RIF phát hiện 90,3% (933/1033) số trường hợp nuôi

cây 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) ¹⁷⁴.

Ở 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 quần, nhận xét độ nhạy độ đặc hiệu của xét nghiệm Xpert MTB/ RIF lần lượt là 77,4% và 100%, giá trị dự đoán dương tính và giá trị dự đoán âm tính lần lượt là 100% và 91% ¹⁷⁵, Hoàng Hà (2014) nghiên cứu 151 bệnh nhân nghi lao, kết quả Xpert MTB/RIF có MTB chiếm 31,6% ¹⁷⁶.

Nguyễn Kim Cương (2017) nghiên cứu giá trị của Xpert MTB/ RIF trên đối tượng nhiễm HIV đã được chẩn đoán lao phổi AFB (-), kết quả độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị dự đoán dương tính, giá trị dự đoán âm tính của Xpert MTB/RIF lần lượt là 66,7%; 77,1%; 82% và 59,7% ¹¹⁷. Kết quả này thấp hơn trong nghiên cứu của chúng tôi có thể vì trong nghiên cứu tác giả sử dụng bệnh phẩm khạc đờm tự nhiên ở những bệnh nhân lấy được đờm, mà như chúng ta đã biết khạc đờm tự nhiên có hướng dẫn thường có giá trị thấp hơn GKĐ. Một số tác giả khác khi nghiên cứu về lao phổi trên bệnh nhân HIV cũng thấy độ nhạy của Xpert MTB/ RIF khá thấp, nghiên cứu của G. Theron (2011) độ nhạy là 55% ¹⁷⁷, của A. Rachow (2011) là 61,1% ¹⁷⁸, có lẽ độ nhạy của Xpert MTB thấp là một đặc điểm của lao đồng nhiễm HIV.

Một nghiên cứu khác ở Việt Nam thực hiện trên đối tượng nghi lao, lấy đờm bằng phương pháp GKĐ của Nguyễn Công Tuấn (2019) cho thấy độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị dự đoán dương tính, giá trị dự đoán âm tính của Xpert MTB lần lượt là 81,3%; 100%; 100% và 96,3% ¹²⁰. Kết quả này cao hơn của chúng tôi do chúng tôi đã loại trừ những bệnh nhân có kết quả soi AFB (+) ra khỏi phân tích và cỡ mẫu của chúng tôi lớn hơn (298 bệnh nhân so với 94 bệnh nhân).

Từ bảng 3.30, có 16 trường hợp Gen Xpert (-) có chẩn đoán xác định là lao phổi, tỷ lệ âm tính giả 6,17%, tỷ lệ này thấp hơn so với tác giả Getala (2015) nghiên cứu 58 mẫu đờm nuôi cấy MGIT 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 (chẩn đoán xác định) có thể phát hiện vi khuẩn lao ở ngưỡng 10-5-cfu/ml, hoặc sự có mặt của chất ức chế phản ứng khuếch đại gen (PCR) trong bệnh phẩm xét nghiệm.

Bên cạnh đó, kết quả xét nghiệm Xpert có chính xác hay không còn phụ thuộc rất nhiều vào kỹ thuật lấy đờm làm xét nghiệm, kỹ thuật bảo quản bệnh phẩm trong quá trình chờ đợi đưa đi làm xét nghiệm, và quá trình vận chuyển đến nơi làm xét nghiệm, cũng như kỹ thuật xét nghiệm. Trong nghiên cứu này, với độ đặc hiệu rất cao đạt 100%, chúng tôi nhận thấy nếu dùng Xpert MTB/RIF để làm xét nghiệm sàng lọc sẽ rất tốt. Điều này sẽ giúp cho bệnh nhân được điều trị sớm và làm giảm nguy cơ lây nhiễm trong cộng đồng. Nhận định này cũng đã được TCYTTG khuyến cáo từ năm 2013 rằng Xpert MTB/RIF 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/ RIF 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) ¹⁷⁹.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi đã cung cấp thêm một bằng chứng ủng hộ sử dụng Xpert MTB/ RIF trong sàng lọc bệnh lao, đặc biệt là những bệnh nhân nghi lao đã có xét nghiệm AFB (-). Mới đây, Bộ Y Tế đã ra hướng dẫn chẩn đoán, điều trị và dự phòng bệnh lao (2020), trong hướng dẫn này Bộ Y Tế đã đưa ra

lộ trình sử dụng Xpert MTB/ RIF từ năm 2020 áp dụng cho đối tượng nghi lao (tuỳ nguồn lực)¹⁸⁰.

4.3.2.2. So sánh GKĐ và NSPQ

Nghiên cứu của chúng tôi có 106 bệnh nhân được thực hiện cả 2 kỹ thuật lấy bệnh phẩm là GKĐ và NSPQ, những bệnh nhân này đều có kết quả soi AFB và Xpert MTB /RIF âm tính từ bệnh phẩm GKĐ. Chúng tôi thu thập kết quả xét nghiệm tìm AFB, Xpert MTB/ RIF và theo dõi kết quả nuôi cấy MGIT của bệnh phẩm từ NSPQ. Kết quả không có bệnh nhân nào AFB (+), có 1 bệnh nhân Xpert MTB (+) và 9 BN MGIT MTB (+) từ bệnh phẩm dịch phế quản. Trong khi đó 106 bệnh nhân này tiếp tục theo dõi kết quả cấy MGIT thì có 8 bệnh nhân có MGIT MTB (+). Như vậy trong 106 bệnh nhân thì NSPQ chỉ chẩn đoán được thêm 1 bệnh nhân (Bảng 3.33-3.35). Kết quả so sánh Kappa về độ tương đồng chẩn đoán, $k=0,81$, 2 phương pháp lấy bệnh phẩm có độ tương đồng rất tốt trong chẩn đoán lao. Độ nhạy, giá trị dự báo âm tính của MGIT GKĐ và NSPQ trong chẩn đoán lao phổi lần AFB (-) ở 106 bệnh nhân được thực hiện cả 2 kỹ thuật lấy bệnh phẩm lượt là 57,1%, 93,9% và 64,3%, 94,8% (Bảng 3.36).

Nghiên cứu của Anderson (1995) trên những bệnh nhân nghi lao có xét nghiệm AFB (-) với đờm khạc tự nhiên hoặc không khạc được đờm, so sánh hiệu quả chẩn đoán của và NSPQ trên 101 bệnh nhân. Kết quả cho thấy độ nhạy và giá trị dự báo âm tính của NSPQ lần lượt là 73% và 91% so sánh với 87% và 96% của GKĐ¹².

Nghiên cứu của Conde (2000) nghiên cứu trên đối tượng bệnh nhân có lâm sàng và X quang nghi ngờ lao phổi nhưng không khạc được đờm hoặc khạc đờm tự nhiên AFB âm tính. Các bệnh nhân đủ tiêu chuẩn được GKĐ bằng dung dịch muối ưu trương 3% với máy khí dung siêu âm, sau đó sẽ được NSPQ rửa phế quản - phế nang. Kết quả với những bệnh nhân HIV (-) kết quả nuôi cấy vi khuẩn lao dương tính của 2 phương pháp lấy bệnh phẩm trùng khớp 90%

(186/207), Kappa =0,78. Với những bệnh nhân HIV (+) tỷ lệ chẩn đoán trùng khớp là 86% (38/44), Kappa=0,69. Tác giả kết luận GKĐ có năng suất chẩn đoán lao phổi cao và đồng thuận tốt với NSPQ ở cả bệnh nhân HIV (-) và HIV (+)¹¹.

Nghiên cứu của Mc Williams (2002) nghiên cứu so sánh hiệu quả chẩn đoán lao phổi giữa bệnh phẩm GKĐ và NSPQ. Đối tượng của nghiên cứu là những bệnh nhân nghi lao phổi AFB (-) hoặc không khắc được đờm. Bệnh nhân được chỉ định NSPQ nếu ít nhất 2 mẫu bệnh phẩm GKĐ soi tìm AFB âm tính. Kết quả có 129 bệnh nhân hoàn thành tất cả các thủ thuật. Trong đó có 1 bệnh nhân nuôi cấy tìm lao (+) chỉ từ bệnh phẩm NSPQ, 13 bệnh nhân (+) chỉ với bệnh phẩm GKĐ; 13 bệnh nhân nuôi cấy (+) với cả 2 bệnh phẩm lấy từ GKĐ và lấy từ NSPQ ⁹⁴. Nghiên cứu này cho thấy GKĐ có hiệu quả chẩn đoán cao hơn NSPQ, tuy nhiên tác giả có giải thích trong phần bàn luận lý do kết quả NSPQ trong nghiên cứu lại chẩn đoán được ít trường hợp lao phổi có thể do thủ thuật viên thực hiện NSPQ trong nghiên cứu là các bác sỹ đang thực tập, kỹ năng nội soi có thể chưa tốt ⁹⁴.

Nghiên cứu của Brown M và cộng sự (2007) cho thấy ở những bệnh nhân không khắc được đờm tự nhiên, 3 mẫu đờm lấy bằng kỹ thuật GKĐ có độ nhạy cao hơn 3 mẫu dịch dạ dày trong chẩn đoán lao phổi. Sử dụng NSPQ không làm tăng thêm độ nhạy của chẩn đoán ¹⁴.

Nghiên cứu của Saglam trên 55 bệnh nhân nghi lao, các bệnh nhân đều được GKĐ sau đó NSPQ, so sánh kết quả nhuộm soi trực tiếp tìm AFB, nuôi cấy vi khuẩn lao của bệnh phẩm GKĐ và NSPQ. Kết quả độ nhạy và giá trị dự đoán âm tính của xét nghiệm nuôi cấy vi khuẩn lao từ bệnh phẩm GKĐ lần lượt là 63% và 25%, của dịch rửa phế quản - phế nang lần lượt là 65% và 27%. Kết quả nghiên cứu cho thấy GKĐ và NSPQ có độ nhạy tương đương nhau ¹⁸¹.

Nghiên cứu của Brown M và cộng sự (2007) cho thấy ở những bệnh nhân

không khác được đờm tự nhiên, 3 mẫu đờm lấy bằng kỹ thuật GKĐ có độ nhạy cao hơn 3 mẫu dịch dạ dày trong chẩn đoán lao phổi. Sử dụng NSPQ không làm tăng thêm độ nhạy của chẩn đoán ¹⁴.

Gopathi N. R và cộng sự (2016) nghiên cứu so sánh GKĐ và NSPQ trong chẩn đoán lao phổi AFB (-) trên 120 bệnh nhân, kết quả thu được 76 bệnh nhân (63,3%) AFB (+) từ bệnh phẩm GKĐ và 94 bệnh nhân (78,3%) AFB (+) bệnh phẩm từ NSPQ¹⁸². Tuy nhiên nghiên cứu này có hạn chế là không có kết quả nuôi cấy vi khuẩn lao, vì vậy khó khẳng định được bệnh phẩm từ NSPQ có tỷ lệ (+) cao hơn, mặc dù cả NSPQ và GKĐ đều cho tỷ lệ AFB (+) cao, và tỷ lệ này ở NSPQ là cao hơn. Điểm yếu thứ 2 trong nghiên cứu này là tuy các tác giả đã dùng máy khí dung siêu âm với natriclorua ưu trương 3% nhưng thể tích natriclorua đưa vào chỉ từ 5 đến 10ml là ít, trong khi lượng natriclorua cần thiết để khí dung có hiệu quả là ít nhất 15ml đến 20ml (lưu lượng 1ml/phút trong 15 đến 20 phút, có thể 30 phút hoặc lâu hơn)⁵.

Nghiên cứu của Prakash (2016) thu nhận được 50 bệnh nhân nghi lao phổi AFB (-). Các bệnh nhân đều được thực hiện GKĐ và NSPQ. Kết quả cho thấy độ nhạy của xét nghiệm nuôi cấy với bệnh phẩm GKĐ là 85,7%, so với 77,1% từ dịch rửa phế quản - phế nang. Năng xuất chẩn đoán của bệnh phẩm GKĐ cao hơn dịch rửa phế quản - phế nang. Tác giả kết luận GKĐ nên được gợi ý như là một cách tiếp cận khác đối với bệnh nhân nghi lao phổi AFB (-)¹⁸³. Phân tích gộp của Lou W và cộng sự (2020), so sánh NSPQ và GKĐ trong chẩn đoán lao phổi AFB (-), phân tích dữ liệu từ 5 nghiên cứu đáng tin cậy gồm 586 bệnh nhân cho thấy độ nhạy và độ đặc hiệu của GKĐ trong chẩn đoán lao phổi với tiêu chuẩn vàng là nuôi cấy (+) lần lượt là 72% (95%CI: 66%-77%) và 100% (95%CI: 99%-100%), độ nhạy và độ đặc hiệu của NSPQ lần lượt là 0,70 (95% CI: 64%-75%) và 100% (95%CI: 99%-100%). Tác giả kết luận GKĐ và NSPQ có hiệu quả như nhau trong chẩn đoán lao phổi AFB (-). Tác giả đề nghị rằng đối với những bệnh nhân nghi ngờ lao phổi AFB (-), nên thực hiện kỹ thuật

GKĐ thay vì soi phế quản như những quy trình ban đầu ¹⁸⁴.

Như đã biết, NSPQ là một kỹ thuật quan trọng để lấy bệnh phẩm với chất lượng cao trong chẩn đoán các bệnh nhiễm trùng hô hấp dưới và cũng được khuyến cáo trong chẩn đoán lao phổi. Tuy nhiên, kỹ thuật này xâm lấn, dung nạp kém và tốn kém so với GKĐ. Ngoài ra, NSPQ không dễ dàng thực hiện được ở những khu vực hạn chế về nguồn lực và không phù hợp ở những nơi cần xét nghiệm với số lượng lớn.

GKĐ là một phương pháp rất ít biến chứng và hiệu quả để chẩn đoán bệnh lao phổi, đặc biệt thích hợp để sử dụng ở những nơi hạn chế về nguồn lực. Bên cạnh đó GKĐ có ưu điểm vượt trội so với NSPQ ở giá thành, là kỹ thuật đơn giản có thể thực hiện nhiều lần, an toàn hơn và ít xâm lấn hơn. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi đều đồng thuận với hầu hết các nghiên cứu khác rằng bệnh phẩm từ GKĐ có giá trị tương đương với bệnh phẩm từ NSPQ trong chẩn đoán lao phổi AFB (-) và bệnh nhân nghi lao không khác được đờm khi được thực hiện với một quy trình chuẩn. GKĐ có giá trị cao trong chẩn đoán lao phổi vì hạt khí dung có thể tiếp cận toàn bộ cây khí phế quản, trong khi rửa phế quản phế nang chỉ có thể tiếp cận những vùng nhất định do thủ thuật viên lựa chọn. Ở những nơi không có sẵn NSPQ, GKĐ là một phương pháp thay thế, ngay cả ở những nơi NSPQ có sẵn GKĐ vẫn nên là lựa chọn thay thế hoặc bổ sung để chẩn đoán lao phổi AFB (-) ¹⁸⁴.

4.3.3. Các đặc điểm của kỹ thuật gây khạc đờm

Kỹ thuật GKĐ đã được ứng dụng phổ biến trên thế giới để chẩn đoán các nhiễm trùng hô hấp như: lao phổi, viêm phổi do *Pneumocystis carinii* trên bệnh nhân mắc hội chứng suy giảm miễn dịch mắc phải (HIV/AIDS)...và ứng dụng để nghiên cứu tính chất viêm đường thở ở bệnh nhân hen phế quản, COPD và một số bệnh phổi mô kẽ.

Ở Việt Nam, trong quy trình nội khoa chuyên ngành hô hấp do Bộ Y Tế ban hành năm 2014 ¹⁰⁷ có quy trình khí dung natriclorua ưu trương nhưng sử

dụng máy khí dung khí nén nên lượng dung dịch muối ưu trương đưa vào phổi ít (5 đến 10ml so với 30 đến 50ml nếu sử dụng máy khí dung siêu âm), hạt khí dung kích thước lớn hơn và không đồng đều dẫn đến hiệu quả khó lấy được bệnh phẩm và chất lượng bệnh phẩm không cao. Với máy khí dung siêu âm, hạt khí dung sẽ vào được phế quản tận - phế nang với số lượng đủ lớn vì vậy chất lượng và số lượng bệnh phẩm thu được sẽ cao hơn.

4.3.3.1. Tỷ lệ thành công

Nghiên cứu của chúng tôi tuyển được 309 bệnh nhân, kỹ thuật GKĐ thành công trên 303 bệnh nhân, tỷ lệ thành công của kỹ thuật GKĐ trong nghiên cứu của chúng tôi là 98,1% (bảng 3.37).

Khí dung natriclorua ưu trương bằng máy khí dung siêu âm có tỷ lệ thành công rất cao vào khoảng 70% đến 100%, tùy theo quần thể nghiên cứu, bệnh nhân có bệnh phổi tắc nghẽn hoặc hen phế quản tỷ lệ thành công thấp hơn, trong khi đó tỷ lệ thành công đạt đến 100% ở những nhóm bệnh nhân không có bệnh lý phổi tắc nghẽn⁶¹. Các nghiên cứu sử dụng máy khí dung khí nén tỷ lệ lấy được bệnh phẩm thấp hơn rất nhiều. Popov T A và cộng sự trong 1 nghiên cứu đăng trên tạp chí của Hội Hô hấp Châu Âu cho thấy chỉ có 1 trường hợp GKĐ thành công bằng máy khí dung khí nén trong tổng số 11 trường hợp được khí dung⁶⁰. Toubé M E và cộng sự nghiên cứu so sánh đối đầu giữa khí dung nước muối ưu trương 3% bằng máy khí dung siêu âm Devillbiss và khí dung khí nén oxy 6l/phút qua mặt nạ Venturi, kết quả cho thấy trong số 94 thực hiện 2 phương pháp khí dung, khí dung siêu âm lấy được bệnh phẩm 86 bệnh nhân (93,4%) và khí dung khí nén lấy được bệnh phẩm 66 bệnh nhân (71%), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$ ¹⁸⁵.

Sự khác biệt do máy khí dung siêu âm tạo được dòng ra với lưu lượng đủ lớn, các hạt có kích thước đều, nhỏ hơn, phân bố tốt hơn ở các phế quản tận, từ đó hiệu quả gây ho khạc đờm tốt hơn cả về số lượng bệnh phẩm, lẫn chất lượng bệnh

phẩm. Vì vậy, hiện nay người ta thống nhất dùng máy khí dung siêu âm trong kỹ thuật GKĐ để lấy bệnh phẩm chẩn đoán các bệnh hô hấp⁵.

Kết quả của chúng tôi cũng phù hợp với các tác giả khác dùng máy khí dung siêu âm. Nghiên cứu của Mc Williams GKĐ trên 160 bệnh nhân trong đó có 3 bệnh nhân không dung nạp với GKĐ, 6 trường hợp không thành công do các yếu tố kỹ thuật⁹⁴. M Y Chew khí dung siêu âm thực hiện trên 423 bệnh nhân nghi lao ở Singapore, chỉ có 2 trường hợp GKĐ không thành công¹²⁴. Anderson C và cộng sự (1995) cho 101 bệnh nhân nghi lao phổi lấy đờm bằng khí dung natriclorua ưu trương bằng máy khí dung siêu âm, kết quả có 93 bệnh nhân lấy được đờm đạt yêu cầu (tỷ lệ thành công 92%)¹². Biswas S và cộng sự (2013) nghiên cứu trên 100 bệnh nhân nghi lao phổi không khạc được đờm hoặc AFB (-). Tác giả cho bệnh nhân thực hiện kỹ thuật GKĐ với natriclorua ưu trương. Kết quả có 95 bệnh nhân lấy được bệnh phẩm. Tác giả kết luận GKĐ là kỹ thuật rẻ tiền, không xâm lấn, có giá trị cao trong chẩn đoán lao phổi¹⁶.

4.3.3.2. Ảnh hưởng của các yếu tố kỹ thuật đến kết quả chẩn đoán lao phổi AFB âm tính

Chúng tôi cũng xem xét một số yếu tố ảnh hưởng tới kỹ thuật GKĐ như nồng độ muối và thời gian khí dung.

Nồng độ muối

Trong nghiên cứu của chúng tôi, nồng độ muối được sử dụng lần lượt là muối 5% (chiếm 53,1%) và muối 3% (chiếm 46,9%), không có sự khác biệt trong chẩn đoán cuối cùng giữa nhóm khí dung muối 3% và nhóm khí dung muối 5% (kết quả nuôi cấy MGIT với $p=0.34$) (Biểu đồ 3.2).

Theo tác giả P.L. Paggiaro (2002) đứng đầu nhóm làm việc (Working Group 1) của Hội Hô Hấp Châu Âu (ERS) khi báo cáo về kỹ thuật GKĐ, qua tập hợp các bằng chứng từ các nghiên cứu lúc bấy giờ báo cáo này đã khuyến cáo dùng natriclorua ưu trương trong gây khạc đờm, nồng độ khuyến cáo là

4,5% (từ 3% đến 5%), các nồng độ muối thấp hơn sẽ cho hiệu quả GKĐ kém hơn, các nồng độ muối cao hơn có nguy cơ gây co thắt phế quản cao hơn trong khi không nâng cao hơn hiệu quả GKĐ⁵.

Theo Popov T và cộng sự (1995) đã thực hiện nghiên cứu thực nghiệm khí dung với các nồng độ muối khác nhau bằng máy khí dung siêu âm, kết quả cho thấy nếu dùng muối đẳng trương 0,9% thì số lượng bệnh phẩm ít hơn so với sử dụng natriclorua ưu trương. Tỷ lệ bệnh phẩm đạt yêu cầu (có thể ly tâm đếm tế bào) khi sử dụng natriclorua đẳng trương chỉ có 36% ít hơn có ý nghĩa thống kê so với khí dung bằng natriclorua ưu trương.⁶⁰

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với nghiên cứu của tác giả Popov T và cộng sự (1995) đã thực hiện nghiên cứu thực nghiệm khí dung với các nồng độ muối khác nhau bằng máy khí dung siêu âm, kết quả cho thấy khi so sánh giữa các nồng độ muối ưu trương khác nhau từ 3% đến 5% không có sự khác biệt trong chẩn đoán cuối cùng⁶⁰.

Thời gian khí dung

Thời gian khí dung là một biến quan trọng trong gây khạc đờm. Có một vài nghiên cứu cho thấy rằng thành phần tế bào và sinh hóa có sự thay đổi theo các thời điểm khác nhau của quá trình GKĐ^{66,67}. Các nghiên cứu cho thấy bạch cầu trung tính và bạch cầu acid nhiều trong các mẫu thu thập ở giai đoạn đầu của quá trình gây khạc đờm, trong khi lymphocyte và tính đại thực bào tăng lên trong các mẫu thu thập sau đó. Ngoài ra, nồng độ mucin cao hơn trong các mẫu thu thập sớm (giai đoạn từ 0 đến 4 phút đầu) hơn so với các mẫu thu được sau này (16 – 20 phút). Các tác giả cũng thấy nồng độ cao hơn của chất surfactant ở các mẫu được thu thập sau so với những người thu thập sớm^{66,67}. Điều này cho thấy các phần khác nhau của đường hô hấp được lấy mẫu tại thời điểm khác nhau trong quá trình gây khạc đờm. Bệnh phẩm từ các phế quản trung tâm được lấy ra đầu tiên, sau đó là bệnh phẩm từ các phế quản ngoại vi, tiểu phế quản tận

và phế nang. Tuy nhiên, trong một nghiên cứu khác, khi thời gian GKĐ trên cùng một bệnh nhân thay đổi, bao gồm các bệnh nhân được điều trị trước bằng salbutamol và giả dược, người ta không quan sát thấy có sự khác biệt trong thành phần tế bào đờm ⁶⁸. Tuy nhiên với mục đích lấy đờm xét nghiệm chẩn đoán căn nguyên vi sinh thì còn ít tác giả đề cập đến sự ảnh hưởng của thời gian khí dung đến hiệu quả chẩn đoán.

Trong nghiên cứu của chúng tôi thời gian khí dung trung bình là $27,5 \pm 6$ phút với trung bình $5,13 \pm 1,10$ lần dừng lại để khạc đờm (bảng 3.37). Không có sự khác biệt về thời gian khí dung giữa nhóm MGIT MTB (+) và nhóm MGIT MTB (-) (bảng 3.38).

Các dữ liệu từ nghiên cứu của chúng tôi và các nghiên cứu khác cho thấy sự cần thiết phải chuẩn hóa thời gian của gây khạc đờm. Thời hạn tối đa GKĐ đã không được chính thức nghiên cứu ở hầu hết các nghiên cứu đã xuất bản, mặc dù thời gian khí dung có ảnh hưởng đến tỷ lệ thành công, sự dung nạp cũng như biến chứng của gây khạc đờm. Người ta thấy rằng khí dung với thời gian ngắn (15 – 20 phút) có tỷ lệ thành công tương tự khí dung với thời gian dài (30 phút). Nhóm làm việc của ERS đã đưa ra đồng thuận thời gian tổng số để GKĐ phục vụ cho hầu hết các mục đích là từ 15 phút đến 20 phút⁵.

Từ kết quả trên chúng tôi thấy rằng thời gian khí dung không ảnh hưởng đến kết quả nuôi cấy MGIT nhưng phải đủ thời gian khí dung đủ khoảng 25-30 phút và số lần dừng lại để khạc đờm khoảng 5 lần lấy được đủ số lượng và đảm bảo chất lượng đờm cần thiết phục vụ chẩn đoán.

Màu sắc đờm

Chúng tôi thu được tỷ lệ bệnh phẩm mủ đục và bệnh phẩm trong lần lượt là 58,4% và 38,0% (bảng 3.37). Khi theo dõi kết quả xét nghiệm tìm lao từ các bệnh phẩm này chúng tôi thấy hiệu quả phát hiện lao là giữa các nhóm có màu sắc đờm khác nhau không có sự khác biệt với $p=0.12$ (hình 3.4).

Một trong những đặc điểm của bệnh phẩm GKĐ là màu thường trong hơn bệnh phẩm khạc đờm tự nhiên, nhất là bệnh phẩm GKĐ của bệnh nhân không có đờm tự nhiên. Nguyên nhân do những bệnh nhân được GKĐ là những bệnh nhân AFB (-) nên tổn thương phổi ít tính chất phá huỷ, bên cạnh đó bệnh phẩm GKĐ về bản chất là dịch lót phế nang và phế quản tận nên màu sắc thường trong hơn.

Vit trong những đặc điểm của bệnh phẩm GKĐ là màu thường trong hơn bệnh phẩm khạc đờm tự nhiên, nhất là bệnh phẩm GKĐ của bệnh nhân không có đờm tự nhiên. Nguyên nhân do những bệnh nhân được GKĐ là những bệnh nhân AFHoa Kỳ (ATS) và Trung tâm Kiểm soát Bệnh tật Hoa Kỳ (CDC) trong hướng dẫn chung về bệnh lao ở người lớn và trẻ em năm 1999 đã khuyến cáo bệnh phẩm GKĐ có thể loãng và trong, người thực hiện phải ghi rõ trên nhãn lọ bệnh phẩm là “bệnh phẩm GKĐ” để tránh bị loại bỏ vì không đảm bảo chất lượng¹⁸⁶.

4.3.3.3. Độ an toàn của kỹ thuật GKĐ

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi trong tại bảng 3.37, trong số 309 bệnh nhân tham gia nghiên cứu, có 303 bệnh nhân GKĐ thành công (98,1%) và 6 bệnh nhân GKĐ không thành công, chỉ chiếm 1.9%. Trong đó có 5/6 bệnh nhân GKĐ không thành công do khó thở và 1/6 bệnh nhân không dung nạp. Theo kết quả tại bảng 3.39, tỷ lệ biến chứng gặp phải khi thực hiện thủ thuật GKĐ là 14,9% trong đó 82,6% đối tượng có tình trạng khó thở nhẹ đến trung bình, 13% có khó thở nặng, các biểu hiện nôn và buồn nôn ít gặp hơn (2,2%), và không ghi nhận có trường hợp nào tử vong sau khi gây khạc đờm. Xử trí biến chứng là dùng khí dung, không cần xử trí (47,8%) và thở oxy, khí dung Ventolin (52,2%).

Kết quả về tỷ lệ các loại biến chứng gặp phải khi GKĐ trong nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự như báo cáo của các nghiên cứu của các tác giả như:

Morse (2008) nhận xét tỷ lệ tác dụng phụ lấy đờm tác động: 1,4% nôn và ho ¹⁸⁷; tác giả 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) ¹⁸⁸. Theo tác giả Nguyễn Kim Cương (2017) 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, 1,6% trường hợp bệnh nhân có hiện tượng co thắt phế quản, 3,2% bệnh nhân có cảm giác lo lắng hoảng hốt ¹¹⁷.

Chúng ta đã biết rằng natriclorua ưu trương có thể gây co thắt phế quản. Cơ chế gây co thắt có thể do nồng độ Osmol cao làm mất nước tế bào niêm mạc đường hô hấp gây phản ứng co thắt. Chính vì vậy, người ta còn có thể dùng natriclorua ưu trương làm test kích thích⁷⁰.

Nhìn chung GKĐ là thủ thuật khá an toàn. Những nguy cơ ở bệnh nhân hen phế quản ổn định hoặc bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính với mức độ tắc nghẽn từ nhẹ đến trung bình là chấp nhận được ^{61, 71, 72}. Thậm chí nhiều tác giả còn cho thấy GKĐ có thể an toàn trên cả bệnh nhân có tắc nghẽn luồng khí nặng hơn với một quy trình GKĐ được điều chỉnh phù hợp ^{69, 73}. Cho đến nay chưa ghi nhận được trường hợp nào tử vong do gây khạc đờm. Co thắt phế quản trong GKĐ rất nhanh chóng phục hồi sau khi khí dung chất kích thích β_2 .

Để đảm bảo tính an toàn tính an toàn cho kỹ thuật gây khạc đờm, bệnh nhân thường được khí dung, xịt chất kích thích β_2 trước khi khí dung muối ưu trương hoặc trộn chất kích thích β_2 vào hỗn hợp muối ưu trương để tăng tính an toàn, và đã chứng minh tác dụng ^{74, 68, 73}.

Phần lớn các trường hợp gặp biến chứng, bệnh nhân có thể hồi phục hoàn toàn sau khi ngừng tiếp xúc, nên hướng xử trí thường là dừng khí dung, không

cần xử trí. Trong một số trường hợp có biểu hiện co thắt phế quản, khó thở, chúng tôi cho bệnh nhân thở oxy, khí dung ventolin và người bệnh đã hồi phục lại sau thời gian ngắn.

Yếu tố liên quan đến tai biến của GKĐ

Theo kết quả được trình bày trong biểu đồ 3.4, tỷ lệ gặp biến chứng khi GKĐ trong nhóm đối tượng nghiên cứu có tiền sử hen - COPD cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm không có tiền sử hen - COPD ($p < 0,05$), với $OR = 13,21$ (95% CI: 6,43-27,12). Phân tích sâu hơn chúng tôi thấy, với bệnh nhân có tiền sử hen phế quản nhóm hen nặng có tỷ lệ gặp biến chứng khó thở nhiều hơn nhóm hen nhẹ/ trung bình, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê (bảng 3.40). Ngược lại, ở nhóm bệnh nhân có tiền sử COPD có sự khác biệt rõ rệt, nhóm COPD nặng/ rất nặng có tỷ lệ biến chứng khó thở cao hơn 14,95 lần so với nhóm COPD nhẹ/ trung bình với $p < 0,01$, 95%CI [2,83-78,91]. Vì vậy với bệnh nhân COPD nặng/ rất nặng chúng tôi khuyến cáo hạn chế thủ thuật GKĐ.

GKĐ bằng khí dung natriclorua ưu trương là phương pháp có nhiều ưu điểm để nghiên cứu tính chất viêm đường thở của bệnh nhân COPD và hen phế quản⁴⁹. Tiền sử hen – COPD cũng là yếu tố nguy cơ gây tai biến khi thực hiện GKĐ, và các biến chứng gặp phải đều không quá nghiêm trọng, phần lớn là có thể tự hồi phục sau khi ngừng khí dung¹⁰⁰. Khi thực hiện thủ thuật này trên nhóm bệnh nhân có tiền sử hen – COPD, các nhà thực hành lâm sàng cần lưu ý rằng nguy cơ gặp tai biến trên cao hơn so với nhóm không có tiền sử bệnh nhằm hạn chế tối đa các tai biến không mong muốn. Trong nghiên cứu của chúng tôi, để dự phòng tai biến này, đối với những người có tiền sử hen phế quản hoặc COPD để đề phòng co thắt phế quản chúng tôi đã tiến hành xịt 4 nhát ventolin 100µg/nhát xịt hoặc khí dung 1 nang Ventolin 5mg trước khi GKĐ^{5, 100, 73}.

Kết quả nghiên cứu về tác dụng không mong muốn của kỹ thuật GKĐ phù hợp với nhận xét của nhiều tác giả trong và ngoài nước rằng: đây là phương pháp ít xâm lấn, có thể thực hiện lại nhiều lần, an toàn, rẻ tiền, tuy nhiên có nguy cơ gây co thắt phế quản nên khi thực hiện cần có sự hướng dẫn, chuẩn bị và theo dõi sát.

KẾT LUẬN

1. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của lao phổi AFB (-)

1.1. Đặc điểm lâm sàng

- Các triệu chứng thường gặp ở bệnh nhân lao phổi AFB (-) là mệt mỏi, gầy sút cân và sốt nhẹ với tỷ lệ lần lượt là 58,2%, 45,5% và 40%.
- Bệnh nhân sống trong gia đình có người mắc lao có nguy cơ mắc lao phổi AFB (-) gấp 3,4 lần.
- Triệu chứng mệt mỏi và sốt nhẹ làm tăng xác suất chẩn đoán lao phổi AFB (-) lần lượt là 2,09 lần và 1,91.

1.2. Đặc điểm cận lâm sàng

- Hình ảnh X quang: hay gặp nhất là thâm nhiễm, đông đặc với tỷ lệ lần lượt là 62,2% và 40,0%; trong đó tổn thương thâm nhiễm có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.
- Hình ảnh CLVT ngực: hay gặp nhất là thâm nhiễm và vị trí tổn thương thùy trên phổi phải với tỷ lệ lần lượt là 70,0% và 66,0%; sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

2. Giá trị của kỹ thuật GKĐ trong chẩn đoán lao phổi AFB âm tính

2.1. Tỷ lệ thành công

Tỷ lệ lấy bệnh phẩm thành công của kỹ thuật GKĐ là 98,1% (303/309 bệnh nhân), 6 bệnh nhân GKĐ không thành công do khó thở (4/6 BN) và không dung nạp (2/6 BN).

2.2. Kết quả chẩn đoán lao phổi AFB (-) từ bệnh phẩm GKĐ

- Trong 298 bệnh nhân nghi lao phổi AFB (-):
 - + Có 39 bệnh nhân có Xpert MTB/RIF (+) chiếm 13,09%. Trong đó có 2 trường hợp kháng rifampicin, chiếm 5,13%.
 - + Có 43 bệnh nhân MGIT MTB dương tính chiếm 14,43%.

2.3. Giá trị của GKĐ trong chẩn đoán lao phổi AFB (-)

- Độ nhạy, độ đặc hiệu của xét nghiệm Xpert MTB/RIF bệnh phẩm GKĐ lần lượt là 70,9% và 100%.

- Độ nhạy, độ đặc hiệu của MGIT bệnh phẩm GKĐ lần lượt là 78,2 và 100%.

- Trên 106 bệnh nhân được thực hiện đồng thời GKĐ và NSPQ, Kappa giữa 2 kỹ thuật là 0,81, $p=0,0000$, hai kỹ thuật lấy bệnh phẩm có độ đồng thuận rất tốt trong chẩn đoán lao phổi AFB (-).

2.4. Một số đặc điểm kỹ thuật GKĐ

- Độ an toàn: GKĐ là một thủ thuật an toàn. Tỷ lệ biến chứng là 14,6%, trong đó chủ yếu là khó thở nhẹ chiếm 88,6%, không có bệnh nhân tử vong.

- Thời gian khí dung trung bình là $27,5 \pm 6,0$ phút với trung bình $5,13 \pm 1,10$ lần dừng lại để khắc đờm.

- Giá trị chẩn đoán lao phổi AFB (-) của kỹ thuật GKĐ không phụ thuộc vào màu sắc bệnh phẩm, thời gian khí dung.

KIẾN NGHỊ

Qua nghiên cứu chúng tôi đề xuất có thể áp dụng kỹ thuật GKĐ ở bệnh nhân nghi lao phổi AFB (-) hoặc không có đờm trước khi nội soi phế quản.

Chúng tôi có một số lưu ý để đảm bảo tính an toàn và hiệu quả của GKĐ như sau:

- Với bệnh nhân có tiền sử hen phế quản - COPD:
 - + Cần thận trọng khi thực hiện thủ thuật.
 - + Để tăng tính an toàn có thể cho bệnh nhân khí dung trước salbutamol 5mg hoặc xịt 4 nhát salbutamol 100mcg/nhát trước khi GKĐ.
 - + Cần chuẩn bị sẵn máy đo SpO₂, thuốc salbutamol khí dung và bình oxy.
- Thời gian GKĐ: nên khí dung trong vòng 20-30 phút với khoảng 5 lần khạc đờm.
- Khi bệnh nhân khó thở phải dừng thủ thuật, có thể cho bệnh nhân thở oxy và khí dung salbutamol nếu cần.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. World Health Organization. *Improving the diagnosis and treatment of smear-negative pulmonary and extrapulmonary tuberculosis among adults and adolescents: recommendations for HIV-prevalent and resource-constrained settings*. Geneva;2007.
2. Bộ Y Tế - Chương Trình Chống Lao Quốc Gia. Báo cáo tổng kết hoạt động chương trình chống lao năm 2015. 2016.
3. Colebunders R, Bastian I. A review of the diagnosis and treatment of smear-negative pulmonary tuberculosis. *The international journal of tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease*. 2000;4(2):97-107.
4. Na HJ, Eom JS, Lee G, et al. Exposure to Mycobacterium tuberculosis during Flexible Bronchoscopy in Patients with Unexpected Pulmonary Tuberculosis. *PloS one*. 2016;11(5):e0156385.
5. Paggiaro PL, Chanez P, Holz O, et al. Sputum induction. *The European respiratory journal Supplement*. 2002;37:3s-8s.
6. Scheicher ME, Terra Filho J, Vianna EO. Sputum induction: review of literature and proposal for a protocol. *Sao Paulo medical journal = Revista paulista de medicina*. 2003;121(5):213-219.
7. Gibson PG, Simpson JL. The overlap syndrome of asthma and COPD: what are its features and how important is it? *Thorax*. 2009;64(8):728-735.
8. Brightling CE, McKenna S, Hargadon B, et al. Sputum eosinophilia and the short term response to inhaled mometasone in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2005;60(3):193-198.
9. Bigby TD, Margolskee D, Curtis JL, et al. The usefulness of induced sputum in the diagnosis of Pneumocystis carinii pneumonia in patients

with the acquired immunodeficiency syndrome. *The American review of respiratory disease*. 1986;133(4):515-518.

10. Vignola AM, Rennar SI, Hargreave FE, et al. Standardised methodology of sputum induction and processing. Future directions. *The European respiratory journal Supplement*. 2002;37:51s-55s.
11. Conde MB, Soares SL, Mello FC, et al. Comparison of sputum induction with fiberoptic bronchoscopy in the diagnosis of tuberculosis: experience at an acquired immune deficiency syndrome reference center in Rio de Janeiro, Brazil. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162(6):2238-2240.
12. Anderson C, Inhaber N, Menzies D. Comparison of sputum induction with fiber-optic bronchoscopy in the diagnosis of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152(5 Pt 1):1570-1574.
13. Zar HJ, Hanslo D, Apolles P, Swingler G, Hussey G. Induced sputum versus gastric lavage for microbiological confirmation of pulmonary tuberculosis in infants and young children: a prospective study. *Lancet*. 2005;365(9454):130-134.
14. Brown M, Varia H, Bassett P, Davidson RN, Wall R, Pasvol G. Prospective study of sputum induction, gastric washing, and bronchoalveolar lavage for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in patients who are unable to expectorate. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2007;44(11):1415-1420.
15. Bell D, Leckie V, McKendrick M. The role of induced sputum in the diagnosis of pulmonary tuberculosis. *Journal of Infection*. 2003;47(4):317-321.

16. Biswas S, Das A, Sinha A, Das SK, Bairagya TD. The role of induced sputum in the diagnosis of pulmonary tuberculosis. *Lung India : Official Organ of Indian Chest Society*. 2013;30(3):199-202.
17. World Health Organization. TB disease burden. *Global tuberculosis report 2020*. 2020:23-70.
18. Bộ Y Tế - Chương Trình Chống Lao Quốc Gia. Báo cáo tổng kết hoạt động chương trình chống lao năm 2019. 2019.
19. Mendelson M. Diagnosing tuberculosis in HIV-infected patients: challenges and future prospects. *British medical bulletin*. 2007;81-82:149-165.
20. Monge S, Diez M, Pulido F, et al. Tuberculosis in a cohort of HIV-positive patients: epidemiology, clinical practice and treatment outcomes. *The international journal of tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease*. 2014;18(6):700-708.
21. Harries A, Hargreaves N, Kwanjana J, Salaniponi FJTijot, disease 1. Clinical diagnosis of smear-negative pulmonary tuberculosis: an audit of diagnostic practice in hospitals in Malawi. 2001;5(12):1143-1147.
22. Rossman MD, Mayock RL. Pulmonary tuberculosis,. In: McGraw Hill Press, ed. *Tuberculosis and Nontuberculosis Mycobacterial Infections*,. 5th edition., ed. New York,2006.
23. Nguyễn Thu Hà. *Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng bệnh nhân lao phổi AFB (-) và kết quả phát hiện vi khuẩn lao của kỹ thuật nuôi cấy PCR, MGIT*: Luận văn thạc sĩ y học, Đại học Y Hà Nội; 2006.
24. Nguyễn Việt Cồ. Điều trị lao phổi mới phát hiện AFB (-), tổn thương X-quang nhẹ và bằng công thức ngắn hạn 2SHZ/6HE và 2S3R3Z3/6HE. *Nội san Lao và Bệnh phổi* 2000;tập 31.

25. Trần Văn Sáng. *Bệnh học Lao*. Đại học Y Hà Nội: Nhà xuất bản Y học; 2014.
26. Trần Thị Minh Hằng. *Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả của phương pháp MGIT trong lao phổi AFB âm tính*. Luận văn Bác sỹ chuyên khoa II, Đại học Y Hà Nội; 2008.
27. Wen Y, Zhang Z, Li X, et al. Treatment outcomes and factors affecting unsuccessful outcome among new pulmonary smear positive and negative tuberculosis patients in Anqing, China: a retrospective study. 2018;18(1):1-12.
28. Zhang Z, Sng L, Yong Y, et al. Delays in diagnosis and treatment of pulmonary tuberculosis in AFB smear-negative patients with pneumonia. 2017;21(5):544-549.
29. Siddiqi K, Lambert ML, Walley J. Clinical diagnosis of smear-negative pulmonary tuberculosis in low-income countries: the current evidence. *The Lancet Infectious diseases*. 2003;3(5):288-296.
30. Đồng Khắc Hưng, Đỗ Quyết, Nguyễn Văn Thiêm. Nghiên cứu lâm sàng lao phổi AFB đờm âm tính *Tạp chí Y - Dược y học Quân sự*. 2006;3.
31. Al Marri MRHA. The tuberculin skin test in confirmed pulmonary tuberculosis in the state of Qatar: where we stand? 2013;2012(2).
32. Behr MA, Warren SA, Salamon H, et al. Transmission of *Mycobacterium tuberculosis* from patients smear-negative for acid-fast bacilli. *The Lancet*. 1999;353(9151):444-449.
33. Tostmann A, Kik SV, Kalisvaart NA, et al. Tuberculosis transmission by patients with smear-negative pulmonary tuberculosis in a large cohort in the Netherlands. 2008;47(9):1135-1142.
34. Macpherson P, Dimairo M, Bandason T, et al. Risk factors for mortality in smear-negative tuberculosis suspects: a cohort study in Harare,

Zimbabwe. *The international journal of tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease*. 2011;15(10):1390-1396.

35. Jackson C, Stagg HR, Doshi A, et al. Tuberculosis treatment outcomes among disadvantaged patients in India. *Public Health Action*. 2017;7(2):134-140.
36. Bộ Y Tế. Báo cáo Hoạt động phối hợp Chương trình Phòng, chống HIV/AIDS và Dự án Phòng, chống Lao năm 2014. Hà nội;2015.
37. Kaufmann SH, Walker BD. *AIDS and tuberculosis: a deadly liaison*. John Wiley & Sons; 2009.
38. Getahun H, Gunneberg C, Granich R, Nunn PJCID. HIV infection—associated tuberculosis: the epidemiology and the response. 2010;50(Supplement_3):S201-S207.
39. Vũ Thị Diệu. *Nghiên cứu giá trị của nội soi phế quản ống mềm trong chẩn đoán lao phổi AFB âm tính tại BV 198 Bộ công an*: Luận văn thạc sĩ y học, Đại Học Y Hà Nội; 2014.
40. Phạm Văn Đoàn. *Giá trị của xét nghiệm GENEXPERT MTB/RIF trong dịch rửa phế quản ở bệnh nhân lao phổi AFB âm tính tại Bệnh viện Phổi Trung Ương*. Hà Nội: Luận văn thạc sĩ y học, Đại học Y Hà Nội; 2019.
41. Hoàng Hà, Ngô Thị Hoài. MGIT dịch rửa nội soi phế quản phế nang chẩn đoán lao phổi AFB âm tại Thái Nguyên. *Tạp chí Y học Việt Nam*. 2021;501(2).
42. Park JS. Efficacy of Induced Sputum for the Diagnosis of Pulmonary Tuberculosis in Adults Unable to Expectorate Sputum. *Tuberculosis and respiratory diseases*. 2015;78(3):203-209.
43. Bộ Y Tế. Hướng dẫn chẩn đoán, điều trị và dự phòng bệnh lao. 2015.

44. Elliott RC, Reichel J. THE EFFICACY OF SPUTUM SPECIMENS OBTAINED BY NEBULIZATION VERSUS GASTRIC ASPIRATES IN THE BACTERIOLOGIC DIAGNOSIS OF PULMONARY TUBERCULOSIS. A COMPARATIVE STUDY. *The American review of respiratory disease*. 1963;88:223-227.
45. Pitchenik AE, Ganjei P, Torres A, Evans DA, Rubin E, Baier H. Sputum Examination for the Diagnosis of Pneumocystis carinii Pneumonia in the Acquired Immunodeficiency Syndrome 1, 2. *American Review of Respiratory Disease*. 1986;133(2):226-229.
46. Pin I, Gibson PG, Kolendowicz R, et al. Use of induced sputum cell counts to investigate airway inflammation in asthma. *Thorax*. 1992;47(1):25-29.
47. Louis R, Lau LC, Bron AO, Roldaan AC, Radermecker M, Djukanovic R. The relationship between airways inflammation and asthma severity. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161(1):9-16.
48. Fahy JV. Type 2 inflammation in asthma--present in most, absent in many. *Nature reviews Immunology*. 2015;15(1):57-65.
49. Pavord ID, Sterk PJ, Hargreave FE, et al. Clinical applications of assessment of airway inflammation using induced sputum. *The European respiratory journal Supplement*. 2002;37:40s-43s.
50. Al Zahrani K, Al Jahdali H, Poirier L, Rene P, Menzies D. Yield of smear, culture and amplification tests from repeated sputum induction for the diagnosis of pulmonary tuberculosis. *The international journal of tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease*. 2001;5(9):855-860.
51. Sagel SD, Kapsner R, Osberg I, Sontag MK, Accurso FJ. Airway inflammation in children with cystic fibrosis and healthy children

- assessed by sputum induction. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(8 Pt 1):1425-1431.
52. Fireman E, Lerman Y. Induced sputum in interstitial lung diseases. *Current opinion in pulmonary medicine*. 2006;12(5):318-322.
 53. Khajotia RR, Mohn A, Pokieser L, Schalleschak J, Vetter N. Induced sputum and cytological diagnosis of lung cancer. *Lancet (London, England)*. 1991;338(8773):976-977.
 54. Fireman E. Induced sputum: opening a new window to the lung. *Sarcoidosis, vasculitis, and diffuse lung diseases : official journal of WASOG*. 2001;18(3):263-271.
 55. Nicholas B, Djukanovic R. Induced sputum: a window to lung pathology. *Biochemical Society transactions*. 2009;37(Pt 4):868-872.
 56. van de Kant KDG, van der Sande LJTM, Jöbsis Q, van Schayck OCP, Dompeling E. Clinical use of exhaled volatile organic compounds in pulmonary diseases: a systematic review. *Respiratory research*. 2012;13(1):117.
 57. Tsoumakidou M, Tzanakis N, Siafakas NM. Induced sputum in the investigation of airway inflammation of COPD. *Respiratory medicine*. 2003;97(8):863-871.
 58. Grootendorst DC, Sont JK, Willems LN, et al. Comparison of inflammatory cell counts in asthma: induced sputum vs bronchoalveolar lavage and bronchial biopsies. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 1997;27(7):769-779.
 59. Fahy JV, Wong H, Liu J, Boushey HA. Comparison of samples collected by sputum induction and bronchoscopy from asthmatic and healthy subjects. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152(1):53-58.

60. Popov TA, Pizzichini MM, Pizzichini E, et al. Some technical factors influencing the induction of sputum for cell analysis. *The European respiratory journal*. 1995;8(4):559-565.
61. Hunter CJ, Ward R, Woltmann G, Wardlaw AJ, Pavord ID. The safety and success rate of sputum induction using a low output ultrasonic nebuliser. *Respiratory medicine*. 1999;93(5):345-348.
62. Laube BL, Janssens HM, de Jongh FHC, et al. What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies. 2011;37(6):1308-1417.
63. Hashish A. Droplet Size and Charge Distribution Analysis of Aerosols Generated by Jet and Ultrasonic Nebulizers. *Respiratory Drug Delivery*. 2012:751-756.
64. Kooij S, Astefanei A, Corthals GL, Bonn DJSr. Size distributions of droplets produced by ultrasonic nebulizers. 2019;9(1):1-8.
65. Smith E, Denyer J, Kendrick A. Comparison of twenty three nebulizer/compressor combinations for domiciliary use. 1995;8(7):1214-1221.
66. Holz O, Jorres RA, Koschyk S, Speckin P, Welker L, Magnussen H. Changes in sputum composition during sputum induction in healthy and asthmatic subjects. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 1998;28(3):284-292.
67. Gershman NH, Liu H, Wong HH, Liu JT, Fahy JV. Fractional analysis of sequential induced sputum samples during sputum induction: evidence that different lung compartments are sampled at different time points. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 1999;104(2 Pt 1):322-328.

68. Cianchetti S, Bacci E, Ruocco L, et al. Salbutamol pretreatment does not change eosinophil percentage and eosinophilic cationic protein concentration in hypertonic saline-induced sputum in asthmatic subjects. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 1999;29(5):712-718.
69. Pizzichini MM, Pizzichini E, Clelland L, et al. Sputum in severe exacerbations of asthma: kinetics of inflammatory indices after prednisone treatment. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1997;155(5):1501-1508.
70. Mai XM, Nilsson L, Kjellman NI, Bjorksten B. Hypertonic saline challenge tests in the diagnosis of bronchial hyperresponsiveness and asthma in children. *Pediatric allergy and immunology : official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology*. 2002;13(5):361-367.
71. Wark PA, Simpson JL, Hensley MJ, Gibson PG. Safety of sputum induction with isotonic saline in adults with acute severe asthma. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2001;31(11):1745-1753.
72. Vlachos-Mayer H, Leigh R, Sharon RF, Hussack P, Hargreave FE. Success and safety of sputum induction in the clinical setting. *The European respiratory journal*. 2000;16(5):997-1000.
73. Delvaux M, Henket M, Lau L, et al. Nebulised salbutamol administered during sputum induction improves bronchoprotection in patients with asthma. *Thorax*. 2004;59(2):111-115.
74. Wong HH, Fahy JV. Safety of one method of sputum induction in asthmatic subjects. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;156(1):299-303.

75. Spanevello A, Confalonieri M, Sulotto F, et al. Induced sputum cellularity. Reference values and distribution in normal volunteers. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162(3 Pt 1):1172-1174.
76. Simpson JL, Scott R, Boyle MJ, Gibson PG. Inflammatory subtypes in asthma: assessment and identification using induced sputum. *Respirology (Carlton, Vic)*. 2006;11(1):54-61.
77. Louis R, Godinas L, Schleich F. Induced sputum-towards normal values. *Non Invasive Assessment of airways inflammation in asthma and COPD*. 2011;113:123.
78. Djukanovic R, Sterk P. *An atlas of induced sputum: an aid for research and diagnosis*. Taylor & Francis; 2003.
79. O'Donnell RA, Peebles C, Ward JA, et al. Relationship between peripheral airway dysfunction, airway obstruction, and neutrophilic inflammation in COPD. *Thorax*. 2004;59(10):837-842.
80. Stanescu D, Sanna A, Veriter C, et al. Airways obstruction, chronic expectoration, and rapid decline of FEV1 in smokers are associated with increased levels of sputum neutrophils. *Thorax*. 1996;51(3):267-271.
81. Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. 2004;350(26):2645-2653.
82. Postma DS, Rabe KF. The Asthma-COPD Overlap Syndrome. *The New England journal of medicine*. 2015;373(13):1241-1249.
83. Barnes PJ. Asthma-COPD Overlap. *Chest*. 2016;149(1):7-8.
84. Barker BL, Brightling CE. Phenotyping the heterogeneity of chronic obstructive pulmonary disease. *Clinical Science*. 2013;124(6):371-387.

85. Beeh KM, Kornmann O, Buhl R, Culpitt SV, Giembycz MA, Barnes PJ. Neutrophil chemotactic activity of sputum from patients with COPD: role of interleukin 8 and leukotriene B4. *Chest*. 2003;123(4):1240-1247.
86. Zhu J, Qiu YS, Majumdar S, et al. Exacerbations of Bronchitis: bronchial eosinophilia and gene expression for interleukin-4, interleukin-5, and eosinophil chemoattractants. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(1):109-116.
87. Kovacs JA, Gill VJ, Meshnick S, Masur H. New insights into transmission, diagnosis, and drug treatment of *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Jama*. 2001;286(19):2450-2460.
88. Tsiligianni J, Tzanakis N, Kyriakou D, Chrysosfakis G, Siafakas N, Bouros D. Comparison of sputum induction with bronchoalveolar lavage cell differential counts in patients with sarcoidosis. *Sarcoidosis, vasculitis, and diffuse lung diseases : official journal of WASOG*. 2002;19(3):205-210.
89. Welker L, Jorres RA, Costabel U, Magnussen H. Predictive value of BAL cell differentials in the diagnosis of interstitial lung diseases. *The European respiratory journal*. 2004;24(6):1000-1006.
90. Antoniou KM, Alexandrakis M, Tzanakis N, et al. Induced sputum versus bronchoalveolar lavage fluid in the evaluation of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiration; international review of thoracic diseases*. 2005;72(1):32-38.
91. Hubers AJ, Prinsen CFM, Sozzi G, Witte BI, Thunnissen E. Molecular sputum analysis for the diagnosis of lung cancer. *British Journal of Cancer*. 2013;109(3):530-537.
92. World Health Organization. *Global tuberculosis report 2015*. 2015.

93. Nguyễn Kim Cương, Nguyễn Huy Hoàng. Nghiên cứu giá trị của xét nghiệm Xpert MTB/RIF Ultra đờm ở người bệnh nghi lao có hai mẫu xét nghiệm soi đờm trực tiếp AFB (-). *Tạp chí Nghiên cứu Y học*. 2021;147(11):7-14.
94. McWilliams T, Wells A, Harrison A, Lindstrom S, Cameron R, Foskin E. Induced sputum and bronchoscopy in the diagnosis of pulmonary tuberculosis. *Thorax*. 2002;57(12):1010-1014.
95. Hensler NM, Spivey CG, Dees TM. The Use of Hypertonic Aerosol in Production of Sputum for Diagnosis of Tuberculosis: Comparison with Gastric Specimens. *Diseases of the chest*. 1961;40(6):639-642.
96. Chang KC, Leung CC, Yew WW, Tam CM. Supervised and induced sputum among patients with smear-negative pulmonary tuberculosis. 2008;31(5):1085-1090.
97. Atiq-ur-Rehman M, Naseem A, Hussain T. Comparison of diagnostic yield of AFB with sputum induction to spontaneous sputum examination in suspected pulmonary tuberculosis. *Journal of the College of Physicians and Surgeons--Pakistan : JCPSP*. 2009;19(8):506-509.
98. Mohiuddin QA, Parkes L, Gardam MJAjoic. Switching from expectorated to induced sputum cultures for tuberculosis diagnosis reduces cost without increasing risk. 2019;47(8):1022-1024.
99. New South Wales Department of Health, Government of Australia. Tuberculosis - Sputum Induction Guidelines. In: NSW Department of Health, ed. Sydney, NSW, Australia.2015.
100. Pizzichini MMM, Leigh R, Djukanović R, Sterk PJ. Safety of sputum induction. *European Respiratory Journal*. 2002;20(37 suppl):9s-18s.

101. NICE-The National Institute for Health and Care Excellence. Pneumonia in adults: diagnosis and management. Vol 191: NICE Clinical Guidelines,; 2019.
102. Ngô Quý Châu. Giãn Phế Quản. *Bệnh Hô Hấp* Hà Nội,: Nhà xuất bản Giáo dục Việt Nam; 2011:203-212.
103. Global Initiative for Asthma. *Global strategy for asthma management and prevention*. 2019.
104. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. 2019.
105. Ngô Quý Châu. Áp xe phổi. *Bệnh Hô Hấp*. Hà Nội: Nhà Xuất bản Giáo dục Việt Nam; 2011:97-104.
106. Lưu Ngọc Hoạt. *Thống kê - Tin học ứng dụng trong nghiên cứu Y học*. Hà nội: Nhà xuất bản Y học; 2008.
107. Bộ Y Tế. Hướng dẫn quy trình kỹ thuật nội khoa chuyên ngành hô hấp. Hà nội: Nhà xuất bản Y học; 2016.
108. WHO Expert Committee. The use and interpretation of anthropometry. 1995;854(9).
109. Phạm Quang Vinh. *Thiếu máu: phân loại và điều trị thiếu máu* Hà Nội: Nhà xuất bản Y học; 2012.
110. Bộ Y Tế. Hướng dẫn phát hiện và điều trị lao tiềm ẩn,. 2020.
111. Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H, McLoud TC, Muller NL, Remy JJR. Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging. 2008;246(3):697.
112. Bộ Y Tế. Hướng dẫn quy trình thực hành chuẩn xét nghiệm vi khuẩn lao. Hà Nội: Nhà xuất bản y học; 2014.
113. Kendrick KR, Baxi SC, Smith RM. Usefulness of the modified 0-10 Borg scale in assessing the degree of dyspnea in patients with COPD and asthma. *Journal of emergency nursing*. 2000;26(3):216-222.

114. Dương Đình Thiện. *Dịch tễ học lâm sàng*. Hà Nội: Nhà xuất bản Y học; 2006.
115. Lưu Thị Liên. *Nghiên cứu đặc điểm dịch tễ học bệnh lao và lâm sàng, cận lâm sàng lao HIV tại Hà Nội*, Học viện Quân y; 2007.
116. Thuỷ TT, Shah NS, Anh MH, et al. HIV-associated TB in An Giang Province, Vietnam, 2001–2004: epidemiology and TB treatment outcomes. *PloS one*. 2007;2(6):507.
117. Nguyễn Kim Cương. *Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và giá trị kỹ thuật gene xpert MTB / Rif trong chẩn đoán lao phổi AFB âm tính ở người nhiễm HIV*. Luận án Tiến sĩ Y học, Đại học Y Hà Nội; 2017.
118. Hà Thị Tuyết Trinh. *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 sĩ y học, Trường Đại học Y Hà Nội; 2004.
119. Nguyễn Thị Lan Anh. *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 sĩ y học., Trường Đại học Y Hà Nội; 2002.
120. Nguyễn Công Tuấn. *Nhận xét kết quả của xét nghiệm genexpert MTB/ Rif trong đờm sau khi dung NaCl 5% ở bệnh nhân nghi lao tại Trung tâm Hô hấp Bệnh viện Bạch Mai*. Hà Nội: Luận văn chuyên khoa cấp II, Đại học Y Hà Nội; 2019.
121. Cheol-Hong Kim, Heungjeong, Hyun Soo Kim, al e. A comparison between the efficiency of the Xpert MTB/RIF assay and nested PCR in identifying Mycobacterium tuberculosis during routine clinical practice. *J Thorac Dis*. 2014;6(6): p. 625–631.
122. Le Palud P, Cattoir V, Malbruny B, et al. Retrospective observational study of diagnostic accuracy of the Xpert® MTB/RIF assay on fiberoptic

bronchoscopy sampling for early diagnosis of smear-negative or sputum-scarce patients with suspected tuberculosis. *BMC Pulmonary Medicine* 2014. 2014 14:p. 137.

123. Niaina R, Simon GL, Vaomalala R. Performance and impact of GeneXpert MTB/RIF® and Loopamp MTBC Detection Kit® assays on tuberculosis case detection in Madagascar. *BMC infectious diseases*. 2019;19(1):512.
124. Chew MY, Ng J, Lim TK. Diagnosing pulmonary tuberculosis by pooling induced sputum. *Journal of clinical tuberculosis and other mycobacterial diseases*. 2019;15:100100.
125. Liang Q, Pang Y, al YYe. An improved algorithm for rapid diagnosis of pleural tuberculosis from pleural effusion by combined testing with GeneXpert MTB/RIF and an anti-LAM antibody-based assay. *BMC infectious diseases*. 2019;19(1):548.
126. Benito N, Moreno A., al MJMe. Pulmonary infections in HIV-infected patients: an update in the 21st century. *The European respiratory journal*. 2010;39(3):730-745.
127. Duarte R, Lönnroth K, Carvalho C, et al. Tuberculosis, social determinants and co-morbidities (including HIV). 2018;24(2):115-119.
128. Trịnh Việt Anh. *Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và xét nghiệm Genexpert trong đờm những bệnh nhân nghi lao phổi tại Trung tâm Hô hấp Bệnh viện Bạch Mai: Luận văn Thạc sỹ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội; 2014.*
129. Lee H. Y., Seong M. W., Park S. S., et al. Diagnostic accuracy of Xpert® MTB/RIF on bronchoscopy specimens in patients with suspected pulmonary tuberculosis. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2013;17(7):p. 917-921.

130. Zevallos M, Justman JEJCig. Tuberculosis in the elderly. 2003;19(1):121-138.
131. Nguyễn Thị Phương Lan, Ngô Thanh Bình, Trần Minh Trúc Hằng. Tỷ lệ kháng thuốc trên bệnh nhân lao phổi AFB(+) mới tại bệnh viện lao và bệnh phổi đồng nai. *Y học thành phố Hồ Chí Minh*. 2011;15(1):433-411.
132. Lönnroth K, Jaramillo E, Williams BG, Dye C, Raviglione M. Drivers of tuberculosis epidemics: the role of risk factors and social determinants. *Social science & medicine*. 2009;68(12):2240-2246.
133. Committee CT. Housing conditions that serve as risk factors for tuberculosis infection and disease. An Advisory Committee Statement (ACS). *Canada communicable disease report= Releve des maladies transmissibles au Canada*. 2007;33(ACS-9):1-13.
134. Phan Thị Hạnh. *Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và sinh thiết xuyên thành ngực dưới hướng dẫn chụp cắt lớp vi tính ở bệnh nhân lao phổi* [Luận văn thạc sỹ y học], Đại học Y Hà Nội; 2013.
135. Ngô Thanh Bình. Khảo sát tình trạng hút thuốc lá ở bệnh nhân nam mắc lao phổi. *Y học thành phố Hồ Chí Minh*. 2013;17(1):44-51.
136. Altet N, Latorre I, Jiménez-Fuentes MÁ, et al. Assessment of the influence of direct tobacco smoke on infection and active TB management. 2017;12(8):e0182998.
137. Wang E, Arrazola R, Mathema B, Ahluwalia I, Mase SJTIJoT, Disease L. The impact of smoking on tuberculosis treatment outcomes: a meta-analysis. 2020;24(2):170-175.
138. Walusimbi S., Bwanga F., al DCAe. Meta-analysis to compare the accuracy of GeneXpert, MODS and the WHO 2007 algorithm for diagnosis of smear-negative pulmonary tuberculosis. *BMC infectious diseases*. 2013;13(1):507.

139. Fox GJ, Nhung NV, Sy DN, et al. Household-contact investigation for detection of tuberculosis in Vietnam. 2018;378(3):221-229.
140. Ngô Quý Châu. Lao phổi. *Bệnh Hô hấp*. Hà nội: Nhà xuất bản giáo dục Việt Nam; 2011:105-120.
141. Nguyễn Ngọc Thụy, Đặng Quốc Ái Quỳnh, Đặng Hữu Ích. 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. *Tạp chí Y học Thành phố Hồ Chí Minh*. 2008;12(1):5-10.
142. Đinh Thị Thanh Hồng. *Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh nhân lao phổi điều trị tại khoa hô hấp bệnh viện Bạch Mai từ 6/2008 đến 6/2010*. Luận văn tốt nghiệp bác sỹ đa khoa, Đại học Y Hà Nội; 2011.
143. Phan Lương Ánh Linh. *Nghiên cứu kháng thuốc tiên phát và kết quả điều trị sau 2 tháng tấn công của phác đồ 2SHRZ/6HE ở bệnh nhân lao phổi mới AFB (+) tại nội thành Đà Nẵng tháng 1/2001-6/2001*. Luận văn thạc sỹ y học, Đại học Y Hà Nội; 2002.
144. Linguissi LSG, Vouvoungui CJ, Poulain P, Essassa GB, Kwedi S, Ntoumi F. Diagnosis of smear-negative pulmonary tuberculosis based on clinical signs in the Republic of Congo. *BMC Research Notes*. 2015;8(1):804.
145. E. Kiyan, Z. Kilicaslan, M. Gurgan, et al. Clinical and radiographic features of pulmonary tuberculosis in non-AIDS immunocompromised patients. *The international journal of tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease*. 2003;7(8):p. 764-770.

146. Trần Thị Lan Khanh, Phan Hữu Nguyệt Diễm. Đặc điểm lao phổi-màng phổi ở trẻ em tại Bệnh viện Nhi đồng I và Bệnh viện Phạm Ngọc Thạch. *Y học thành phố Hồ Chí Minh*. 2009;13(1):1-7.
147. Umashankar. P. Hematological Profile in Pulmonary Tuberculosis. *Int J Health Rehabil Sci*. 2013;2(1):50-55.
148. Nguyễn Đạt Anh, Nguyễn Thi Hương. *Các xét nghiệm thường quy áp dụng trong thực hành lâm sàng*. Hà nội: Nhà xuất bản Y học; 2013.
149. Hoàng Văn Huân. " *Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, Xquang chuẩn, cắt lớp vi tính và ELISA trong chẩn đoán lao thâm nhiễm người lớn*: Luận án tiến sỹ Y học, Học viện Quân y; 2002.
150. Trần Văn Sáng. *Miễn dịch và dị ứng trong bệnh lao*. Nhà xuất bản Y học; 2002.
151. Hueriga H, Varaine F, Okwaro E, et al. Performance of the 2007 WHO algorithm to diagnose smear-negative pulmonary tuberculosis in a HIV prevalent setting. *PloS one*. 2012;7(12):e51336.
152. Hỷ Kỳ Phóng. 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*. 2002;15(6):17-18.
153. Nguyễn Thế Anh. 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*. 2011:889-890.
154. Walusimbi S, Bwanga F, De Costa Aea. Meta-analysis to compare the accuracy of GeneXpert, MODS and the WHO 2007 algorithm for diagnosis of smear-negative pulmonary tuberculosis. *BMC infectious diseases*. 2013;13(1):507.

155. Koh WJ, Yu CM, Suh GY, et al. Pulmonary TB and NTM lung disease: comparison of characteristics in patients with AFB smear-positive sputum. *The international journal of tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease*. 2006;10(9):p. 1001 - 1007.
156. Caliskan T, Ozkisa T, Aribal S, et al. High resolution computed tomography findings in smear-negative pulmonary tuberculosis patients according to their culture status. *Journal of thoracic disease*. 2014;6(6):706-712.
157. Kim JH, Kim MJ, Ham SY. Clinical characteristics and chest computed tomography findings of smear-positive and smear-negative pulmonary tuberculosis in hospitalized adult patients. *Medicine*. 2019;98(34).
158. Negi SS, Khan SFB, Sunil G, et al. Comparison of the conventional diagnostic modalities, bactec culture and polymerase chain reaction test for diagnosis of tuberculosis. *Indian Juornal of Medical Microbiology*. 2005 23(1):p. 29-33.
159. Cheng J, Wang L, Zhang H, Xia Y. Diagnostic value of symptom screening for pulmonary tuberculosis in China. *PloS one*. 2015;10(5):e0127725.
160. Cain KP, McCarthy KD, Heilig CM, et al. An algorithm for tuberculosis screening and diagnosis in people with HIV. *The New England journal of medicine*. 2010;362(8):707-716.
161. Hoffmann CJ, Variava E, Rakgokong M, et al. High prevalence of pulmonary tuberculosis but low sensitivity of symptom screening among HIV-infected pregnant women in South Africa. *PloS one*. 2013;8(4):e62211.

162. Slogotskaya L, Bogorodskaya E, Ivanova D, Sevostyanova T. Comparative sensitivity of the test with tuberculosis recombinant allergen, containing ESAT6-CFP10 protein, and Mantoux test with 2 TU PPD-L in newly diagnosed tuberculosis children and adolescents in Moscow. *PloS one*. 2018;13(12):0208705.
163. Bộ Y tế. Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị HIV/AIDS. Hà Nội.: Nhà xuất bản Y học.; 2015.
164. World Health Organization. Guidelines for intensified tuberculosis case-finding and isoniazid preventive therapy for people living with HIV in resource-constrained settings. 2011.
165. Nguyen DT, Bang ND, Hung NQ, Beasley RP, Hwang LY, Graviss EA. Yield of chest radiograph in tuberculosis screening for HIV-infected persons at a district-level HIV clinic. *The international journal of tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease*. 2016;20(2):211-217.
166. Lawn SD, Nicol MP. Xpert(R) MTB/RIF assay: development, evaluation and implementation of a new rapid molecular diagnostic for tuberculosis and rifampicin resistance. *Future microbiology*. 2011;6(9):1067-1082.
167. World Health Organization. *Xpert MTB/RIF implementation manual*. Switzerland,2014.
168. World Health Organization. *Automated Real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of Tuberculosis and Rifampicin Resistance: Xpert MTB/RIF System*. 2011.
169. Boehme CC, Nabeta P, Hillemann D, et al. Rapid molecular detection of tuberculosis and rifampin resistance. *New England Journal of Medicine*. 2010;363(11):1005-1015.

170. Theron G, Peter J, Meldau R, et al. Accuracy and impact of GenXpert MTB/RIF for the diagnosis of smear negative or sputum scarce tuberculosis using bronchoalveolar lavage fluid. *Thorax*. 2014 68:1043 - 1051.
171. Steingart K, Sohn H, Schiller I, et al. Xpert® MTB/RIF assay for pulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013;31(1):9593.
172. Terzi H, Aydemir O, Karakece E, et al. Comparison of the GeneXpert® MTB/RIF Test and Conventional Methods in the Diagnosis of Mycobacterium tuberculosis. *Clin Lab*. 2019;65(1):54-59.
173. Kin WT, Kai MK, Denise PCC, et al. Utility of GeneXpert in analysis of bronchoalveolar lavage samples from patients with suspected tuberculosis in an intermediate-burden setting. *The Journal of infection*. 2018;77(4):296-301.
174. Boehme CC, Nicol MP, Nabeta P, et al. 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. *Lancet (London, England)*. 2011;377(9776):1495-1505.
175. Mai Thanh Tú. *Kết quả Xpert MTB/RIF trong dịch soi phết quản bệnh nhân nghi lao*. Luận văn Thạc sỹ Y học., Đại học Y Hà Nội.; 2013.
176. Hoàng Hà. 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*. 2014.
177. Theron G, Peter J, van Zyl-Smit R, et al. Evaluation of the Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in a high HIV prevalence setting. 2011;184(1):132-140.

178. Rachow A, Zumla A, Heinrich N, et al. Rapid and accurate detection of *Mycobacterium tuberculosis* in sputum samples by Cepheid Xpert MTB/RIF assay—a clinical validation study. 2011;6(6):e20458.
179. Steingart KR, Schiller I, Horne DJ, Pai M, Boehme CC, Dendukuri N. Xpert(R) MTB/RIF assay for pulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014(1).
180. Bộ Y Tế. Hướng dẫn chẩn đoán, điều trị và dự phòng bệnh lao. 2020.
181. Saglam L, Akgun M, Aktas EJJoimr. Usefulness of induced sputum and fibreoptic bronchoscopy specimens in the diagnosis of pulmonary tuberculosis. 2005;33(2):260-265.
182. Gopathi NR, Mandava V, Namballa UR, Makala S. A Comparative Study of Induced Sputum and Bronchial Washings in Diagnosing Sputum Smear Negative Pulmonary Tuberculosis. *Journal of clinical and diagnostic research : JCDR*. 2016;10(3):Oc07-10.
183. Prakash P, Agarwal P, Gupta A, et al. Comparison of induced sputum and bronchoalveolar lavage fluid examination in the diagnosis of sputum negative pulmonary tuberculosis. *The Indian journal of chest diseases & allied sciences*. 2016;58(3):173-175.
184. Luo W, Lin Y, Li Z, Wang W, Shi Y. Comparison of sputum induction and bronchoscopy in diagnosis of sputum smear-negative pulmonary tuberculosis: a systemic review and meta-analysis. *BMC pulmonary medicine*. 2020;20:1-9.
185. Toubes MEB, M.Barbeyto, L.Gayoso, P.Iglesias, P.Castro-Paz, A.Lamela, J. Comparison of two techniques of sputum induction in the diagnosis of pulmonary tuberculosis. *The international journal of*

tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease. 2005;9(1):56-60.

186. American Thoracic Society. Standards and classification of tuberculosis in adults and children. This official statement of the American Thoracic Society and the Centers for Disease Control and Prevention was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. This statement was endorsed by the Council of the Infectious Disease Society of America, September 1999. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161:1376-1395.
187. Morse M, Kessler J, Albrecht S, et al. Induced sputum improves the diagnosis of pulmonary tuberculosis in hospitalized patients in Gaborone, Botswana. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease.* 2008;12(11):1279-1285.
188. Peter JG, Theron G, Pooran A, Thomas J, Pascoe M, Dheda K. 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.* 2013;1(6):471-478.

PHỤ LỤC CA LÂM SÀNG

1. Hành chính

- Bệnh nhân: Hoàng Kim T, nữ 43 tuổi, nghề nghiệp bác sĩ.
- Số thứ tự: 3; danh sách bệnh nhân ngoại trú; địa điểm nghiên cứu Bệnh Viện Bạch Mai

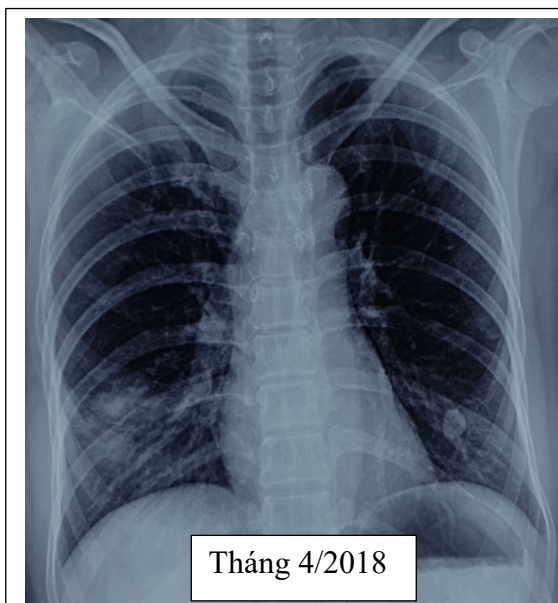
2. Bệnh sử

- Bệnh nhân được chỉ định chụp X quang phổi để chuẩn bị cho phẫu thuật tuyến vú, tình cờ phát hiện ra tổn thương phổi thùy dưới phổi phải.
- Thời gian gần đây bệnh nhân mệt mỏi hơn, ho khan nhưng các triệu chứng khá mờ nhạt làm bệnh nhân không để ý cho đến khi chụp X quang phổi.



3. Diễn biến

- Bệnh nhân không có đờm nên đã được chỉ định gây khạc đờm. Kết quả xét nghiệm AFB và Xpert MTB/Rif của bệnh nhân âm tính, chúng tôi tiếp tục theo dõi kết quả nuôi cấy MGIT.
- Sau đó, bệnh nhân được chỉ định nội soi phế quản. Kết quả xét nghiệm AFB và Xpert dịch rửa phế quản âm tính, chúng tôi tiếp tục theo dõi kết quả nuôi cấy MGIT.
- Kết quả nuôi cấy MGIT **bệnh phẩm gây khạc đờm dương tính**, dịch rửa phế quản âm tính.
- Kết quả sau 3 tháng điều trị lao hình ảnh tổn thương phổi cải thiện rõ.



**Đề tài: NGHIÊN CỨU ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG VÀ
GIÁ TRỊ CỦA KỸ THUẬT GÂY KHẠC ĐỜM TRONG CHẨN ĐOÁN
LAO PHỔI AFB ÂM TÍNH**

1. Hành chính

- Họ và tên:
- Tuổi (năm sinh).....Giới:.....Chiều cao: cân nặng:
- Nghề nghiệp (yêu cầu cụ thể làm nghề gì):.....
- Địa chỉ:
- SĐT.....Email:
- Nội trú: ☐ Ngoại trú: ☐
- Số bệnh án:.....Số phòng: số giường
- Ngày vào viện:.....Ngày ra viện:.....

2. Lí do vào viện:.....

3. Yếu tố nguy cơ

- Hút thuốc: Hút thuốc ☐ Có ☐ Không

Số bao - năm ☐: <10 bao - năm ☐ 10 - 20 bao năm ☐ > 20 bao – năm

Tình trạng hút: Đang hút ☐ Đã bỏ ☐ Thời gian bỏ.....

- Yếu tố khác:

- ☐ Tiếp xúc với người mắc lao ☐ Lao phổi cũ
- ☐ Sử dụng corticoid ☐ Dùng thuốc ức chế miễn dịch

4. Tiền sử bệnh mạn tính

☐ ĐTD	☐ Hen
☐ COPD	☐ Giãn phế quản
☐ Viêm gan	☐ Xơ gan
☐ Suy tim	☐ Tăng huyết áp
☐ Bệnh thận mạn	☐ Ung thư
☐ Bệnh lý huyết học	☐ Bệnh khác...

Mức độ nặng của hen phế quản	Mức độ nặng của COPD theo CNHH
☒ Hen nhẹ ☒ Hen vừa ☐ Hen nặng	☒ Tắc nghẽn nhẹ (FEV1 $\geq$ 80%) ☐ Tắc nghẽn trung bình (50% $\leq$ FEV1<80%) ☐ Tắc nghẽn nặng (30% $\leq$ FEV1<50%) ☐ Tắc nghẽn rất nặng (FEV1<30%)

5. Triệu chứng toàn thân

☐ Mệt mỏi	☐ Ra mồ hôi đêm
☐ Gầy sút cân (.....%)	☐ Chán ăn
☐ Sốt ☐ Sốt nhẹ ☐ Sốt vừa ☐ Sốt cao	☐ Triệu chứng khác

6. Triệu chứng cơ năng

☐ Ho khan	☐ Đau ngực
☐ Ho đờm	☐ Khó thở
☐ Ho máu ☐ Nhẹ ☐ Trung bình ☐ Nặng ☐ Sét đánh	☐ Triệu chứng khác

7. Triệu chứng thực thể tại phổi

☐ Rạn nổ	☐ Hội chứng 3 giảm
☐ Rạn ẩm	☐ RRPN giảm
☐ Rạn rít, rạn ngáy	☐ Dấu hiệu khác

8. Mantoux

☐ Âm tính

☐ Dương tính

☐ Dương tính nhẹ

☐ Dương tính vừa

☐ Dương tính mạnh

Kích thước quãng: mm,

Kích thước sần: mm

9. Công thức máu

- Số lượng hồng cầu:.....T/L

HB: g/l HCT:

- Số lượng bạch cầu:.....G/L

Công thức bạch cầu (Tỷ lệ %):

Bạch cầu trung tính: Bạch cầu lympho:

Bạch cầu mono: Bạch cầu ái toan: Bạch cầu ái kiềm:

10. Sinh hóa máu

Glucose: mmol/l HbA1C (nếu có): %

AST: UI/L ALT: UI/L

Ure: mmol/l Creatinin: μmol/l

11. Lý do gây khạc đờm:

AFB âm tính ☐ Không khạc được đờm: ☐

12. X quang phổi☐ Có☐ Không

- Tổn thương cơ bản:

☐ Thâm nhiễm	☐ Đông đặc
☐ Nốt	☐ Xơ vôi
☐ Hang	☐ Tổn thương khác

- Vị trí tổn thương

☐ Vùng cao☐ Vùng thấp☐ Lan toả

- Mức độ tổn thương

☒ Độ I☐ Độ II☐ Độ III

- Tổn thương phối hợp

☐ TDMP☐ Dây dính MP☐ Co kéo rốn phổi☐ Giãn PN☐ Viêm rãnh liên thùy☐ Tổn thương khác

Mô tả tổn thương:

13. CLVT phổi☐ Có☐ Không

- Tổn thương cơ bản:

☐ Thâm nhiễm	☐ Đông đặc
☐ Nốt	☐ Xơ vôi
☐ Hang	☐ Tổn thương khác

- Vị trí tổn thương :

☐ Phổi P☒ Thùy trên☐ Thùy giữa☐ Thùy dưới☐ Phổi T☐ Thùy trên☐ Thùy dưới

- Mức độ tổn thương:

☐ Độ I

☐ Độ II

☐ Độ III

Tổn thương phối hợp:

☐ TDMP:

☐ Dày dính MP :

☐ Co kéo rốn phổi:

☐ Giãn PN:

☐ Viêm rãnh liên thùy:

☐ Giãn phế quản:

☐ Tổn thương khác

Mô tả tổn thương:

14. Gây khạc đờm

- **Kết quả** ☐ Thành công:

☐ Không thành công:

Lý do không thành công:

☐ Không khạc được:

☐ Phải dừng thủ thuật vì co thắt phế quản:

☐ Phải dừng thủ thuật vì cảm thấy khó chịu (không dung nạp):

Lý do khác :.....

- **Số lượng đờm lấy được**

☐ Đủ 3 lọ mỗi lọ >2ml

☐ Được 2 lọ >2ml

☐ Được 1 lọ >2ml

- **Màu sắc đờm** ☐ Mủ đục

☐ Trong

☐ Lẫn máu

- **Biến chứng**

☐ Có

☐ Không

☐ Nôn, buồn nôn	☐ Tử vong do biến chứng
☐ Khó thở ☐ Khó thở nhẹ ☐ Khó thở trung bình ☐ Khó thở nặng Mức độ đánh giá theo thang điểm 10 của Borg (Khó thở nhẹ: Borg ≤ 2 , Khó thở trung bình: Borg=3, khó thở nặng: Borg ≥ 4)	☐ Biến chứng khác

+ Xử trí biến chứng

☐ Dừng khí dung	☐ Tiêm corticoid
☐ Thở oxy	☐ Thở máy không xâm nhập
☐ Khí dung Ventolin	☐ Đặt nội khí quản
☐ Bóp bóng	☐ Xử trí khác

- Thời gian khí dung :phút
- Số lần dừng lại để khạc đờm :
- Dung dịch muối ưu trương : %
- Số lượng muối ưu trương đã pha : ml
- Lượng dịch còn sau kd : ml

15. Nội soi phế quản Có: ☐ không: ☐

Lý do không

- ☒ Không đồng ý
- ☐ Suy hô hấp:
- ☐ Suy tim nặng
- ☐ RL đông máu:
- ☐ Lý do khác

- Nhận định tổn thương

☐ Viêm mủ phế quản	☐ Hẹp lòng phế quản
☐ Vỡ xoắn PQ	☐ Xung huyết phế quản
☐ U sùi phế quản	☐ Sần sùi
☐ Bình thường	☐ Tổn thương khác

16. Nhuộm soi trực tiếp tìm AFB

Bệnh phẩm từ GKĐ:

☐ Dương tính ☐ Âm tính

Bệnh phẩm từ Nội soi phế quản:

☐ Dương tính ☐ Âm tính

17. Xét nghiệm Xpert MTB :

Bệnh phẩm từ GKĐ:

☒ Dương tính ☐ Âm tính

Mức độ dương tính: ☐ rất thấp, ☐ thấp, ☐ trung bình, ☐ cao

Kháng Rifampicin ☐ Có: ☐ không:

Bệnh phẩm từ Nội soi phế quản:

☐ Dương tính ☐ Âm tính

Mức độ dương tính: ☐ rất thấp, ☐ thấp, ☐ trung bình, ☐ cao

Kháng Rifampicin ☐ Có: ☐ không:

18. Kết quả nuôi cấy vi khuẩn

Bệnh phẩm từ GKĐ:

☐ Dương tính ☐ Âm tính

Định danh:

KSD:

Bệnh phẩm từ Nội soi phế quản:

☐ Dương tính

☐ Âm tính

Định danh:

KSD:

19. Kết quả soi nấm

Bệnh phẩm từ GKĐ:

☐ Dương tính

☐ Âm tính

Định danh:

Bệnh phẩm từ Nội soi phế quản:

☐ Dương tính

☐ Âm tính

Định danh:

20. Kết quả nuôi cấy MGIT

Bệnh phẩm từ GKĐ:

☐ Dương tính

☐ Âm tính

☒ MTB

☐ NTM

Bệnh phẩm từ nội soi phế quản: :

☐ Dương tính

☐ Âm tính

☐ MTB

☐ NTM

PHỤ LỤC 1

BẢN CUNG CẤP THÔNG TIN CHO ĐỐI TƯỢNG THAM GIA NGHIÊN CỨU

Tên nghiên cứu: “Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và giá trị của kỹ thuật gây khạc đờm trong chẩn đoán lao phổi AFB âm tính”

Ngày:...../...../.....

Mã số đối tượng:

(Tài liệu này được thông báo đầy đủ đến các đối tượng tham gia nghiên cứu, không có trang hay phần nào trong tài liệu này được bỏ qua. Những nội dung trong tài liệu này được giải thích rõ bằng miệng với các đối tượng tham gia nghiên cứu.)

1. Các vấn đề liên quan đến nghiên cứu

Ở nước ta, lao phổi vẫn còn là vấn đề sức khỏe cộng đồng cần được quan tâm. Trong thực hành lâm sàng, có nhiều bệnh nhân nghi ngờ lao phổi nhưng không thể khạc đờm tự nhiên hoặc khạc đờm tự nhiên 2 lần âm tính, khi đó bác sỹ thường phải sử dụng các biện pháp lấy bệnh phẩm xâm lấn, mà phổ biến nhất là nội soi phế quản rửa phế quản - phế nang. Kỹ thuật gây khạc đờm đã được chứng minh là có hiệu quả cao trong chẩn đoán lao phổi tương đương với nội soi phế quản. Ở Việt Nam hiện nay chưa áp dụng kỹ thuật gây khạc đờm trong chẩn đoán lao phổi cũng như các bệnh phổi khác. Kỹ thuật này nếu được thực hiện sẽ góp thêm một phương pháp lấy bệnh phẩm an toàn, dễ thực hiện, giá trị cao, ít xâm lấn, có thể thực hiện lại nhiều lần, và giá thành hợp lý.

- Mục đích của nghiên cứu:

1. Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh nhân lao phổi AFB đờm âm tính.

2. Nghiên cứu giá trị của kỹ thuật gây khạc đờm trong chẩn đoán lao phổi AFB đờm âm tính.

- Thời gian dự kiến nghiên cứu: Từ tháng 01/2017 đến tháng 06 /2020

- Thiết kế nghiên cứu: Sử dụng phương pháp mô tả trên nhóm bệnh nhân nghi lao phổi ≥ 15 tuổi:

• Những bệnh nhân không khạc được đờm tự nhiên hoặc có ít nhất 2 mẫu đờm tự nhiên liên tiếp AFB âm tính sẽ được lấy bệnh phẩm bằng kỹ thuật gây khạc đờm 2 lần, nếu xét nghiệm AFB âm tính và PCR- BK âm tính thì bệnh nhân sẽ được nội soi phế quản.

• Nuôi cấy vi khuẩn lao được thực hiện ở tất cả các lần lấy bệnh phẩm lấy bằng phương pháp gây khạc đờm và nội soi phế quản, cấy vi khuẩn lao trên môi trường đặc tại Bệnh viện Phổi Trung ương.

2. Tiêu chuẩn lựa chọn đối tượng vào nghiên cứu:

Đối tượng là các bệnh nhân vào khám và điều trị tại Trung tâm Hô hấp Bệnh viện Bạch Mai, Khoa Hô hấp – Dị ứng Bệnh viện Hữu Nghị thỏa mãn các tiêu chuẩn sau:

- Các bệnh nhân lâm sàng và X quang nghi ngờ lao phổi.
- Độ tuổi ≥ 15 tuổi.
- Đồng ý làm các thủ thuật gây khạc đờm và nội soi phế quản.

3. Tiêu chuẩn loại trừ khỏi nghiên cứu

Có chống chỉ định với gây khạc đờm:

- Trong cơn hen
- Trong đợt cấp của bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính
- Suy hô hấp nặng
- Suy tim mất bù

4. Người đánh giá các thông tin cá nhân và y khoa để chọn lọc bạn tham gia vào nghiên cứu này: Chủ nhiệm đề tài và nghiên cứu viên.

5. Số người sẽ tham gia vào nghiên cứu: 296

6. Những rủi ro hoặc bất lợi có thể xảy ra

→ Những rủi ro/bất lợi khi làm kỹ thuật gây khạc đờm

- Co thắt phế quản: dùng kỹ thuật, bệnh nhân được khí dung Salbutamol (Ventolin) và tiếp tục theo dõi.

→ Những rủi ro/bất lợi trong quá trình nội soi phế quản

- Giảm oxy máu: Tăng lưu lượng oxy đảm bảo duy trì đủ oxy cho người bệnh. Tiếp tục theo dõi nếu tình trạng giảm oxy máu không cải thiện phải ngừng việc soi phế quản.

- Co thắt thanh quản, phế quản: Thường gặp ở người tăng tính phản ứng phế quản: hen phế quản, COPD. Xử trí: tiêm Corticoid tĩnh mạch, truyền tĩnh mạch Salbutamol, ngừng thủ thuật nếu SpO₂ giảm, tiếp tục khí dung Ventolin, Pulmicort nếu cần.

- Suy hô hấp cấp: Ngừng thủ thuật, tăng lưu lượng oxy thở để tối ưu hóa độ bão hòa oxy của người bệnh, truyền Salbutamol, tiêm tĩnh mạch Corticoid, khí dung Ventolin, Pulmicort.

7. Lợi ích của đối tượng và cộng đồng từ nghiên cứu

- Khám, tư vấn miễn phí về các bệnh hô hấp.
- Khi bệnh nhân không khắc được đờm sẽ được tiến hành kỹ thuật gây khắc đờm đơn giản và ít xâm lấn so với nội soi phế quản.
- Khi bệnh nhân nội soi phế quản, ngoài mục đích lấy đờm xét nghiệm, sẽ được thăm khám toàn bộ cây khí phế quản để chẩn đoán các bệnh hô hấp khác.

8. Những nguyên tắc chi trả của đối tượng trong nghiên cứu

→ Nguyên tắc:

- Bệnh nhân không phải chi trả chi phí cho những lần khám bệnh, kỹ thuật gây khắc đờm
- Bệnh nhân phải chi trả chi phí cho quá trình điều trị: Chi phí nằm viện, thuốc sử dụng trong quá trình nằm viện, các phương tiện sử dụng cho nội soi phế quản, các xét nghiệm của bệnh phẩm lấy bằng gây khắc đờm và nội soi phế quản.

9. Những phương pháp hoặc cách điều trị thay thế

Không có

10. Phương pháp lưu giữ mật các hồ sơ

→ Về bảo mật trong nghiên cứu:

- Các thông tin cá nhân, những vấn đề riêng tư của cá nhân giữ kín bởi người thu thập số liệu và chủ nhiệm đề tài, không để lộ ra ngoài.
- Có biện pháp để giữ bí mật riêng tư như mã hóa các thông tin cá nhân, quy định cụ thể những người có trách nhiệm được tiếp cận với các thông tin của nghiên cứu và được chia sẻ các thông tin của nghiên cứu. Việc công bố các

kết quả nếu có liên quan đến các thông tin cá nhân phải được phép của cá nhân đối tượng tham gia nghiên cứu.

→ Phương pháp lưu giữ mật các hồ sơ nghiên cứu

- Tất cả bệnh án nghiên cứu sau khi thu thập được mã hóa và lưu trữ trong phần mềm SPSS 20.0. Xử lý kết quả chỉ có mã số cá nhân của đối tượng nghiên cứu do đó những người thu thập, người xử lý kết quả cũng không thể biết được mã số đó là của ai và như vậy danh tính của đối tượng được giữ kín hoàn toàn trong toàn bộ quy trình của nghiên cứu.

11. Quản lý hồ sơ của đối tượng

- Toàn bộ thông tin nghiên cứu của đối tượng được thu thập theo phiếu bệnh án đã xây dựng, có thể đối chiếu với hồ sơ bệnh án của bệnh nhân.

12. Vấn đề bồi thường/hoặc điều trị y tế nếu có thương tích xảy ra

- Khi đối tượng tham gia nghiên cứu bị tổn thương hoặc rủi ro, nhất là bị tàn phế hay tử vong liên quan đến nghiên cứu phải được đền bù thỏa đáng những tổn thất của họ. Phương thức đền bù sẽ được thỏa thuận giữa đối tượng tham gia nghiên cứu và nhóm nghiên cứu. Không ai được yêu cầu đối tượng từ bỏ quyền và hạn mức được đền bù này. Hội đồng đạo đức sẽ xem xét và làm trọng tài khi có tranh chấp, bất đồng.

13. Khi có câu hỏi

Khi đối tượng nghiên cứu có những câu hỏi về nghiên cứu, về quyền của đối tượng nghiên cứu hay trong trường hợp có thương tích liên quan đến nghiên cứu, sẽ được giải đáp/ giải quyết hoặc thỏa thuận giữa đối tượng tham gia nghiên cứu và chủ nhiệm đề tài.

Sự tham gia là tình nguyện, không bị phạt nếu từ chối tham gia và đối tượng tham gia nghiên cứu có thể dừng tham gia vào bất kỳ thời điểm nào.

Hà Nội, ngày 15 tháng 1 năm 2017

Họ tên và chữ ký của nghiên cứu viên

Nguyễn Minh Sang

PHỤ LỤC 2

PHIẾU TÌNH NGUYỆN THAM GIA NGHIÊN CỨU

*(Áp dụng cho đối tượng tình nguyện tham gia nghiên cứu không cần
bí mật danh tính)*

Họ và tên đối tượng:

Tuổi :

Địa chỉ :

Sau khi được bác sỹ thông báo về mục đích, quyền lợi, nghĩa vụ, những nguy cơ tiềm tàng và lợi ích của đối tượng tham gia vào nghiên cứu: **“Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và giá trị của kỹ thuật gây khạc đờm trong chẩn đoán lao phổi AFB âm tính”**.

Tôi (hoặc người đại diện trong gia đình) đồng ý tự nguyện tham gia vào nghiên cứu này (đồng ý trả lời bộ câu hỏi và làm thủ thuật gây khạc đờm, nội soi phế quản). Tôi xin tuân thủ các quy định của nghiên cứu.

Hà Nội, ngày tháng năm

Họ tên của người làm chứng

(Ký và ghi rõ họ tên)

Họ tên của Đối tượng

(Ký và ghi rõ họ tên)

ĐƠN TÌNH NGUYỆN THAM GIA NGHIÊN CỨU

(Áp dụng cho đối tượng tình nguyện tham gia nghiên cứu cần phải bí mật danh tính)

Tôi,

Xác nhận rằng

Tôi đã đọc các thông tin đưa ra cho nghiên cứu lâm sàng : **“Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và giá trị của kỹ thuật gây khạc đờm trong chẩn đoán lao phổi AFB âm tính”**.

Tại.....

.....Phiên bản, ngày/...../.....,

Trang), và tôi đã được các cán bộ nghiên cứu giải thích về nghiên cứu này và các thủ tục đăng ký tình nguyện tham gia vào nghiên cứu.

- Tôi đã có thời gian và cơ hội được cân nhắc tham gia vào nghiên cứu này.
- Tôi hiểu rằng tôi có quyền được tiếp cận với các dữ liệu mà những người có trách nhiệm mô tả trong tờ thông tin.
- Tôi hiểu rằng tôi có quyền rút khỏi nghiên cứu vào bất cứ thời điểm nào vì bất cứ lý do gì.

Tôi đồng ý rằng các bác sỹ chăm sóc sức khỏe chính sẽ được thông báo về việc tôi tham gia trong nghiên cứu này.

Đánh dấu vào ô thích hợp (quyết định này sẽ không ảnh hưởng khả năng bạn tham gia vào nghiên cứu):

Có

Không

Tôi đồng ý tham gia trong nghiên cứu nàyⁱⁱ

Ký tên của người tham gia	Ngày / tháng / năm
Nếu cần,	
* Ghi rõ họ tên và chữ ký của người làm chứng	Ngày / tháng / năm
Ghi rõ họ tên và chữ ký của người hướng dẫn	Ngày / tháng / năm

**DANH SÁCH BỆNH NHÂN NGOẠI TRÚ
TẠI TRUNG TÂM HÔ HẤP BỆNH VIỆN BẠCH MAI**

Stt	Họ và tên	Năm sinh	Giới tính	Ngày khám
1	Đỗ Thị Ch	1931	Nữ	15.05.2018
2	Hoàng Đức T	1950	Nam	24.04.2018
3	Hoàng Kim T	1975	Nam	20.04.2018
4	Lê Hoàng N	1999	Nam	07.06.2018
5	Lê Thị H	1953	Nữ	27.03.2018
6	Lê Văn S	1980	Nữ	03.04.2018
7	Nguyễn Bảo T	1991	Nam	05.06.2018
8	Nguyễn Chi H	1935	Nam	01.06.2018
9	Nguyễn Thị Đ	1932	Nữ	24.05.2018
10	Nguyễn Thị N	1940	Nữ	07.06.2018
11	Nguyễn Thị T	1962	Nữ	24.05.2018
12	Nguyễn Xuân H	1933	Nam	02.05.2018
13	Phạm Thị M	1995	Nữ	15.05.2018
14	Phạm Tuấn H	1986	Nam	24.04.2018
15	Tổng Thị H	1985	Nữ	04.06.2018
16	Trịnh Văn D	1994	Nam	03.04.2018
17	Vũ Quang L	1993	Nam	05.04.2018
18	Vũ Thị Ngọc M	2003	Nữ	06.04.2018

Hà nội, ngày tháng 5 năm 2021

GIÁO VIÊN HƯỚNG DẪN



PGS.TS. PHAN THU PHƯƠNG

**TRUNG TÂM HÔ HẤP
BỆNH VIỆN BẠCH MAI**


PGS.TS. Vũ Văn Giáp
P. GIÁM ĐỐC TRUNG TÂM HÔ HẤP
BỆNH VIỆN BẠCH MAI



**DANH SÁCH BỆNH NHÂN ĐIỀU TRỊ NỘI TRÚ
BỆNH VIỆN BẠCH MAI**

STT	Mã bệnh án	Họ và tên	Năm sinh	Giới tính	Mã bệnh	Ngày vào	Ngày ra
1	180214678	Bùi Huy L	1961	Nam	M10/194	28.05.2018	14.06.2018
2	180216485	Bùi Ngọc T	1961	Nam	J18/784	03.05.2018	23.05.2018
3	180219493	Bùi Thanh H	1972	Nam	A15/190	27.04.2018	04.05.2018
4	180217781	Bùi Thị Nh	1980	Nữ	M34/42	11.01.2018	23.04.2018
5	180208806	Bùi Thị Nh	1931	Nữ	J47/62	23.02.2018	05.03.2018
6	180240041	Bùi Thị Phương Th	1958	Nữ	A15/434	31.08.2018	28.09.2018
7	180011955	Bùi Thu Tr	1983	Nữ	J18/357	30.03.2018	11.04.2018
8	180020344	Bùi Tiến V	1987	Nam	J47/195	30.05.2018	08.06.2018
9	180247152	Bùi Văn K	1938	Nam	J90/203	17.09.2018	03.10.2018
10	180013276	Bùi Văn Th	1935	Nam	J18/668	12.04.2018	24.04.2018
11	180213590	Bùi Văn X	1990	Nam	A15/91	21.03.2018	28.03.2018
12	180216467	Đặng Minh L	1954	Nam	J47/141	03.05.2018	09.05.2018
13	180210876	Đặng Quang Tr	1982	Nam	J90/56	06.03.2018	02.04.2018
14	180021040	Đặng Thế Q	1941	Nam	J45/94	05.06.2018	15.06.2018
15	180004357	Đặng Thị Th	1933	Nữ	J18/273	26.01.2018	07.02.2018
16	180237236	Đặng Văn C	1970	Nam	J18/1297	23.08.2018	06.09.2018
17	180236399	Đinh Thị Bích V	1959	Nữ	J90/208	10.08.2018	31.08.2018
18	180032230	Đỗ Đình Th	1960	Nam	J44/1010	15.08.2018	27.08.2018
19	180238352	Đỗ Hữu Ph	1945	Nam	J85/129	09.07.2018	06.08.2018
20	180217899	Đỗ Huy Nh	1937	Nam	J44/443	12.04.2018	17.04.2018
21	180216771	Đỗ Thị H	1986	Nữ	J18/634	02.05.2018	11.05.2018
22	180043104	Đỗ Thị M	1943	Nữ	J18/1475	31.10.2018	08.11.2018
23	180236067	Đỗ Thị Ng	1936	Nữ	J18/1184	11.08.2018	26.08.2018
24	180036784	Đỗ Thu H	1987	Nữ	J18/1153	15.09.2018	27.09.2018
25	18.00.22505	Đỗ Văn B	1937	Nam	A15/252	14.06.2018	16.06.2018
26	180012624	Đồng Thị C	1944	Nữ	Q21/105	19.04.2018	26.04.2018
27	180219126	Dương Đình D	1936	Nam	J44/625	28.04.2018	15.05.2018
28	180235396	Dương Kim T	1958	Nam	J44/887	02.08.2018	15.08.2018
29	180215146	Dương Thị H	1947	Nữ	C34/240	24.05.2018	08.06.2018
30	180034009	Dương Thị H	1938	Nam	J98/154	27.08.2018	06.09.2018
31	182001165	Dương Văn Tr	1957	Nam	A15/89	27.03.2018	13.04.2018
32	180215269	Hà Duy H	1999	Nam	A15/167	19.05.2018	24.05.2018

Handwritten signature

37	180000193	Hồ Thị B	1945	Nữ	J47/38	03.01.2018	12.01.2018
38	180202224	Hoàng Anh B	1985	Nam	J18/198	02.01.2018	09.02.2018
39	18.20.0190	Hoàng Công Th	1978	Nam	A15/333	16.07.2018	20.07.2018
40	180003679	Hoàng Đức H	1954	Nam	J18/118	21.01.2018	02.02.2018
41	180215262	Hoàng Duy M	1972	Nam	J45/76	19.05.2018	30.05.2018
42	180211642	Hoàng Ngọc L	1962	Nam	J47/130	14.04.2018	26.04.2018
43	180240866	Hoàng Sỹ Th	1957	Nam	A15/380	05.09.2018	10.09.2018
44	180014095	Hoàng Thị Thu H	1953	Nữ	A15/155	14.04.2018	18.04.2018
45	180016494	Hoàng Th	1954	Nam	J18/688	03.05.2018	30.05.2018
46	180216534	Hoàng Thị H	1981	Nữ	J18/646	04.05.2018	16.05.2018
47	170231095	Hoàng Thị L	1980	Nữ	J18/1656	12.10.2017	02.11.2017
48	180208914	Hoàng Văn D	1933	Nam	J18/390	24.02.2018	28.02.2018
49	180019203	Hoàng Văn S	1966	Nam	A15/143	11.05.2018	24.05.2018
50	180239113	Hoàng Văn T	1959	Nam	J18/1300	30.07.2018	01.08.2018
51	180239511	Hoàng Văn Tr	1978	Nam	J86/75	10.08.2018	17.09.2018
52	180215252	Hoàng Văn V	1983	Nam	J85/64	19.05.2018	31.05.2018
53	180216323	Hứa văn L	1974	Nam	N05/100	12.05.2018	23.05.2018
54	180214430	Khúc Thị L	1952	Nữ	J18/780	04.06.2018	12.06.2018
55	180016504	Kiều Duy L	1973	Nam	C34/243	03.05.2018	21.05.2018
56	180213686	Kiều Thị Th	1940	Nữ	A15/115	02.04.2018	05.04.2018
57	180005646	Lã Quang Tr	1948	Nam	J85/25	08.02.2018	12.02.2018
58	180219641	Lê Đình T	1976	Nam	J18/697	05.05.2018	22.05.2018
59	170043141	Lê Doãn Đ	1951	Nam	C34/693	07.11.2017	29.11.2017
60	180018576	Lê Hồng Kh	1956	Nam	J90/94	17.05.2018	01.06.2018
61	180219739	Lê Hồng T	1937	Nam	J47/164	08.05.2018	25.05.2018
62	180212019	Lê H	1951	Nam	J44/214	14.03.2018	22.03.2018
63	180216905	Lê Khắc Kh	1936	Nam	C34/302	07.05.2018	18.05.2018
64	180240665	Lê Nam T	1959	Nam	J18/1287	09.09.2018	10.10.2018
65	180223050	Lê Ngọc O	1947	Nam	J18/946	18.06.2018	27.06.2018
66	180223891	Lê Thị Bích Kh	1936	Nữ	J47/196	08.06.2018	19.06.2018
67	180021868	Lê Thị Ch	1948	Nữ	J47/201	11.06.2018	15.06.2018
68	180211791	Lê Thị Ch	1955	Nữ	J18/325	06.03.2018	20.03.2018
69	180219884	Lê Thị L	1934	Nữ	J18/69	04.05.2018	17.05.2018
70	180036354	Lê Thị T	1952	Nữ	J18/1118	12.09.2018	28.09.2018
71	182000747	Lê Thị Th	1955	Nữ	J18/708	02.05.2018	14.05.2018



76	180018179	Lê Văn M	1944	Nam	A15/7	15.05.2018	19.06.2018
77	172002107	Lương Đình L	1989	Nam	J85/8	01.12.2017	23.01.2018
78	180218213	Lưu Thị V	1981	Nữ	J18/725	19.04.2018	10.05.2018
79	180007673	Lưu Thị X	1993	Nữ	J85/37	03.03.2018	04.04.2018
80	180007784	Lý Thị Hoài Ph	1984	Nữ	A15/64	05.03.2018	09.03.2018
81	180216100	Lý Văn L	1960	Nam	J18/712	15.05.2018	30.05.2018
82	180214509	Mai Ngọc T	1975	Nam	J18/765	29.05.2018	11.06.2018
83	180033016	Mai Thị M	1947	Nữ	J18/1173	21.08.2018	29.08.2018
84	180034524	Mai Xuân L	1955	Nam	C34/374	30.06.2018	14.09.2018
85	180219837	Mùi Văn Th	1973	Nam	J18/691	04.05.2018	18.05.2018
86	180208696	Ngô Đình Gi	1960	Nam	I50/466	28.02.2018	08.03.2018
87	180214714	Ngô Ngọc Th	1949	Nam	J18/1427	27.05.2018	08.06.2018
88	181301770	Ngô Thế M	1992	Nam	J18/1190	06.06.2018	24.07.2018
89	180223788	Ngô Thị Kim H	1959	Nữ	J84/10	13.06.2018	22.06.2018
90	180216831	Ngô Thị Th	1987	Nữ	J180/585	03.05.2018	11.05.2018
91	180215919	Ngô Văn Tr	1995	Nam	A15/151	13.05.2018	17.05.2018
92	180235263	Nguyễn Bá Ch	1950	Nam	J44/881	01.08.2018	28.08.2018
93	180218713	Nguyễn Công H	1956	Nam	J44/365	22.03.2018	03.04.2018
94	180202649	Nguyễn Công Th	1940	Nam	J18/118	14.01.2018	22.01.2018
95	180210936	Nguyễn Đăng B	1955	Nam	J18/201	05.03.2018	13.03.2018
96	180214805	Nguyễn Đình Đ	1977	Nam	J90/85	20.05.2018	18.06.2018
97	180210715	Nguyễn Đình H	1947	Nam	A15/150	19.04.2018	27.04.2018
98	180222376	Nguyễn Đình S	1930	Nam	A15/223	24.06.2018	25.06.2018
99	180006033	Nguyễn Đức Th	1957	Nam	J90/39	21.02.2018	07.03.2018
100	180035152	Nguyễn Dương L	1980	Nam	A15/435	05.09.2018	12.09.2018
101	180031589	Nguyễn Duy C	1954	Nam	C34/365	13.08.2018	17.08.2018
102	180032266	Nguyễn Duy Th	1959	Nam	J90/220	15.08.2018	05.09.2018
103	180215952	Nguyễn Hậu Ph	1930	Nam	A15/153	14.05.2018	21.05.2018
104	180029635	Nguyễn Kim M	1963	Nam	A15/437	31.07.2018	28.08.2018
105	180217917	Nguyễn Kim V	1937	Nam	J47/92	10.04.2018	12.04.2018
106	170041841	Nguyễn Mạnh C	1988	Nam	J18/1559	25.10.2017	08.11.2017
107	180216470	Nguyễn Mạnh T	1992	Nam	J98/70	03.05.2018	22.05.2018
108	180214268	Nguyễn Nam Th	1983	Nam	C34/266	04.06.2018	22.06.2018
109	180219822	Nguyễn Quốc Tr	1978	Nam	J18/631	04.05.2018	18.05.2018
110	180210725	Nguyễn Sơn Th	1932	Nam	J18/598	19.04.2018	05.05.2018

115	180211759	Nguyễn Thị H	1970	Nữ	J18/284	06.03.2018	09.03.2018
116	180216928	Nguyễn Thị H	1976	Nữ	J18/682	06.05.2018	14.05.2018
117	180236381	Nguyễn Thị H	1943	Nữ	M33/276	10.08.2018	15.08.2018
118	180214146	Nguyễn Thị H	1942	Nữ	J18/759	30.05.2018	11.06.2018
119	180020979	Nguyễn Thị Kh	1935	Nữ	J47/192	04.06.2018	08.06.2018
120	180021585	Nguyễn Thị K	1957	Nữ	A15/225	08.06.2018	25.06.2018
121	180217166	Nguyễn Thị Kim H	1938	Nữ	J18/569	05.04.2018	26.04.2018
122	182001798	Nguyễn Thị K	1940	Nữ	J47/202	15.06.2018	21.06.2018
123	180005963	Nguyễn Thị Lại	1933	Nữ	J44/300	21.02.2018	02.03.2018
124	182002117	Nguyễn Thị Lan H	1981	Nữ	J18/1086	26.08.2018	05.09.2018
125	182001620	Nguyễn Thị M	1958	Nữ	A15/204	28.05.2018	29.05.2018
126	180218730	Nguyễn Thị M	1943	Nữ	A15/107	23.03.2018	30.03.2018
127	180215288	Nguyễn Thị M	1937	Nữ	J45/93	19.05.2018	31.05.2018
128	180024887	Nguyễn Thị S	1924	Nữ	A15/258	29.06.2018	11.07.2018
129	180223248	Nguyễn Thị Th	1948	Nữ	J18/1616	17.06.2018	26.06.2018
130	180014333	Nguyễn Thị Th	1936	Nữ	C34/222	16.04.2018	05.05.2018
131	180034869	Nguyễn Thị Thu Ng	1970	Nữ	J45/175	04.09.2018	23.09.2018
132	180205637	Nguyễn Thị Thu Tr	1988	Nữ	J18/887	06.06.2018	18.07.2018
133	180200646	Nguyễn Thị Ứ	1957	Nữ	J93/35	20.01.2017	08.02.2018
134	180200626	Nguyễn Thị X	1935	Nữ	J18/122	21.01.2018	29.01.2018
135	180212211	Nguyễn Tích H	1962	Nam	N18/1091	07.03.2018	02.04.2018
136	180215218	Nguyễn Tiến Th	1962	Nam	J18/919	22.05.2018	01.06.2018
137	180903348	Nguyễn Trung Tr	1970	Nam	J86/84	29.07.2018	09.08.2018
138	180021991	Nguyễn Văn A	1949	Nam	L53/252	11.06.2018	26.06.2018
139	180025822	Nguyễn Văn Ch	1938	Nam	A15/285	06.07.2018	10.07.2018
140	180210327	Nguyễn Văn C	1980	Nam	J18/606	16.04.2018	23.04.2018
141	180236190	Nguyễn Văn Đ	1995	Nam	J93/73	13.08.2018	27.08.2018
142	180020842	Nguyễn Văn Đ	1930	Nam	C34/253	04.06.2018	11.06.2018
143	170234985	Nguyễn Văn H	1956	Nam	J18/1559	23.10.2017	07.11.2017
144	180217301	Nguyễn Văn H	1971	Nam	J18/491	13.04.2018	18.04.2018
145	180223773	Nguyễn Văn K	1944	Nam	A15/238	13.06.2018	21.06.2018
146	180213064	Nguyễn Văn L	1934	Nam	J18/415	18.03.2018	05.04.2018
147	180010812	Nguyễn Văn N	1957	Nam	I50/756	22.03.2018	03.04.2018
148	170239182	Nguyễn Văn N	1957	Nam	J18/48	26.12.2017	08.01.2018
149	180211275	Nguyễn Văn Ng	1937	Nam	J47/124	16.04.2018	03.05.2018



154	180013938	Nguyễn Văn Th	1936	Nam	J44/640	13.04.2018	07.05.2018
155	180205116	Nguyễn Văn Th	1950	Nam	K72/23	03.03.2018	06.03.2018
156	180037349	Nguyễn Văn Th	1949	Nam	J18/1377	19.09.2018	01.10.2018
157	180009586	Nguyễn Văn Tr	1970	Nam	J18/351	14.03.2018	04.04.2018
158	180901618	Nguyễn Văn V	1956	Nam	J18/648	24.04.2018	11.05.2018
159	180020594	Nguyễn Văn V	1938	Nam	J44/705	01.06.2018	11.06.2018
160	180001277	Nguyễn Viết L	1957	Nam	J44/77	08.01.2018	19.01.2018
161	180209729	Nguyễn Viết X	1976	Nam	J18/630	19.02.2018	19.02.2018
162	180219482	Nguyễn Xuân A	1958	Nam	J85/67	28.04.2018	11.05.2018
163	180001809	Nguyễn Xuân D	1952	Nam	J18/92	10.01.2018	26.01.2018
164	180015642	Nguyễn Xuân T	1950	Nam	J18/629	24.04.2018	10.05.2018
165	182001696	Ninh Thị H	1954	Nữ	J18/809	29.05.2018	15.06.2018
166	182001329	Ninh Văn Th	1955	Nam	J44/467	19.04.2018	27.04.2018
167	180235456	Phạm Đình L	1960	Nam	J18/1081	02.08.2018	14.08.2018
168	180240873	Phạm Đức H	1948	Nam	J18/1111	05.09.2018	17.09.2018
169	180218363	Phạm Hoài V	1965	Nam	J18/414	27.03.2018	04.04.2018
170	181100138	Phạm Hồng H	1936	Nam	A17/1	04.04.2018	27.04.2018
171	180022602	Phạm Quốc Đ	1979	Nam	J91/1	14.06.2018	20.06.2018
172	180235224	Phạm Sỹ Ch	1940	Nam	J84/13	31.07.2018	08.08.2018
173	180212631	Phạm Thanh T	1986	Nam	A15/80	13.03.2018	15.03.2018
174	180234398	Phạm Thị Th	1952	Nữ	J17/689	22.07.2018	10.08.2018
175	170044853	Phạm Tuấn A	1995	Nam	A15/434	18.11.2017	29.11.2017
176	180211009	Phạm Văn C	1949	Nam	J44/624	23.04.2018	16.05.2018
177	180023064	Phạm Văn Gi	1966	Nam	A15/235	19.06.2018	22.06.2018
178	180209674	Phạm Văn Th	1958	Nam	J85/51	17.02.2018	05.03.2018
179	180218361	Phạm Văn Th	1966	Nam	J47/88	27.03.2018	13.04.2018
180	180018726	Phan Đăng H	1968	Nam	J98/66	18.05.2018	30.05.2018
181	180216203	Phan Huy S	1935	Nam	J44/643	10.05.2018	15.05.2018
182	180223721	Phan Thị H	1968	Nữ	J47/204	14.06.2018	25.06.2018
183	180036564	Phan Thị T	1941	Nữ	J47/361	13.09.2018	01.10.2018
184	180216344	Phan Thục B	1993	Nữ	J18/728	01.05.2018	18.05.2018
185	180210618	Phan Văn H	1945	Nam	J18/596	20.04.2018	03.05.2018
186	180218897	Phan Văn K	1934	Nam	M48/214	22.03.2018	10.04.2018
187	180021566	Phan Văn T	1965	Nam	J85/79	07.06.2018	20.06.2018
188	170239488	Phan Văn Tr	1938	Nam	J18/70	26.12.2017	08.01.2018

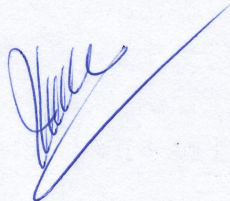


193	180210108	Tạ Quang M	1936	Nam	A15/122	22.04.2018	25.04.2018
194	180223792	Tạ Thị Hồng L	1986	Nữ	J18/834	13.06.2018	26.06.2018
195	180215622	Thái Văn M	1945	Nam	J18/705	14.05.2018	28.05.2018
196	180213244	Tô Văn H	1982	Nam	R04/19	19.03.2018	30.03.2018
197	180006759	Trần Bá H	1991	Nam	J18/727	12.04.2018	16.04.2018
198	180019023	Trần Công Nh	1983	Nam	J98/93	21.05.2018	01.06.2018
199	182002032	Trần Đức Ph	1942	Nam	J18/1083	21.08.2018	31.08.2018
200	180032093	Trần Lê D	1998	Nam	A15/338	14.08.2018	18.08.2018
201	180306358	Trần Ngọc S	1992	Nam	J18/768	24.05.2018	05.06.2018
202	180012288	Trần Quốc B	1938	Nam	J44/352	04.04.2018	18.04.2018
203	180008369	Trần Thái H	1980	Nam	J18/378	07.03.2018	08.03.2018
204	180020194	Trần Thanh H	1982	Nữ	J18/1434	29.05.2018	08.08.2018
205	180236317	Trần Thê C	1958	Nam	J18/1065	13.08.2018	06.09.2018
206	180217297	Trần Thị H	1932	Nữ	J47/89	05.04.2018	18.04.2018
207	180035252	Trần Thị Kh	1967	Nữ	J47/293	05.09.2018	14.09.2018
208	180018583	Trần Thị Mỹ T	1943	Nữ	J15/73	17.05.2018	08.06.2018
209	180019705	Trần Thị T	1942	Nữ	J47/189	25.05.2018	07.06.2018
210	182001210	Trần Thị T	1953	Nữ	J18/614	05.04.2018	11.04.2018
211	180236735	Trần Thị X	1947	Nữ	J18/1174	20.08.2018	28.08.2018
212	170042920	Trần Văn C	1971	Nam	J18/1672	06.11.2017	15.11.2017
213	180011464	Trần Văn Đ	1945	Nam	J44/327	28.03.2018	06.04.2018
214	180222521	Trần Văn Đ	1936	Nam	J44/814	21.06.2018	06.07.2018
215	180033218	Trần Văn H	1963	Nam	J18/1326	21.08.2018	29.08.2018
216	180307097	Trần Văn H	1993	Nam	J180/571	06.05.2018	16.05.2018
217	180236419	Trần Văn Kh	1955	Nam	J18/1298	07.09.2018	18.09.2018
218	170043666	Trần Văn M	1940	Nam	J18/1735	09.11.2017	21.11.2017
219	180209904	Trần Văn Nh	1947	Nam	J18/291	21.03.2018	27.03.2018
220	180214434	Trần Văn Th	1944	Nam	J44/757	04.06.2018	18.06.2018
221	180018639	Trần Xuân B	1968	Nam	J18/1076	17.05.2018	05.06.2018
222	180006693	Trần Xuân T	1942	Nam	J18/447	26.02.2018	08.03.2018
223	180031860	Trịnh Đình Th	1974	Nam	J44/1134	14.08.2018	31.08.2018
224	180214675	Trinh Văn Ph	1973	Nam	J18/745	28.05.2018	08.06.2018
225	180216537	Trương Công G	1981	Nam	Z94/46	03.05.2018	09.05.2018
226	180031790	Trương Công T	1994	Nam	J90/131	13.08.2018	22.08.2018
227	180214193	Trương Thị H	1960	Nữ	J18/742	02.06.2018	14.06.2018

232	182001594	Vũ Hữu T	1998	Nam	A15/195	06.05.2018	11.05.2018
233	170043987	Vũ Huy Ch	1947	Nam	J18/1711	13.11.2017	23.11.2017
234	180016397	Vũ Ngọc Nh	1950	Nam	C34/882	03.05.2018	28.06.2018
235	180202994	Vũ Thị C	1943	Nữ	A15/46	29.01.2018	31.01.2018
236	180200185	Vũ Thị C	1947	Nữ	A15/128	23.01.2018	07.02.2018
237	180033363	Vũ Thị Hương L	1951	Nữ	J18/1195	22.08.2018	31.08.2018
238	180239922	Vũ Thị L	1930	Nữ	A15/350	28.08.2018	01.09.2018
239	180015981	Vũ Thị Th	1995	Nữ	A15/159	28.04.2018	07.05.2018
240	180202633	Vũ Thị T	1949	Nữ	J47/8	14.01.2018	24.01.2018
241	180015365	Vũ Văn Ch	1974	Nam	N18/1281	23.04.2018	14.06.2018
242	180223979	Vũ Văn H	1964	Nam	J86/54	13.06.2018	17.07.2018
243	180216935	Vũ Văn K	1974	Nam	J18/624	06.05.2018	24.05.2018
244	180018745	Vũ Văn T	1971	Nam	C34/202	18.05.2018	24.05.2018

Hà Nội, ngày 18 tháng 8 năm 2022

GIÁO VIÊN HƯỚNG DẪN



**PHÒNG KHTH
BỆNH VIỆN BẠCH MAI**



PGS.TS. PHAN THU PHƯƠNG

Xác nhận của bộ phận lưu trữ hồ sơ
BS. Nguyễn Minh Sang đã nghiên
cứu 244 bệnh án có tên và mã
lưu trữ như trên



Nguyễn Thị Thuý Hằng

**PHÓ TRƯỞNG PHÒNG KẾ HOẠCH TỔNG HỢP
TS.BS. Nguyễn Thị Lan Anh**

DANH SÁCH BỆNH NHÂN NGHIÊN CỨU

TẠI BỆNH VIỆN HỮU NGHỊ

1. Danh sách bệnh nhân nội trú

STT	Mã bệnh án	Họ và tên	Giới tính	Năm sinh	Ngày vào	Ngày ra	Mã bệnh án
1	20.11001	Bùi Minh H	Nam	1949	19.07.2020	11.8.2020	J18/1021
2	20.15215	Chu Văn R	Nam	1935	29.09.2020	28.10.2020	J44/1319
3	18.10908	Đặng Ngọc H	Nam	1952	28.06.2018	10.07.2018	J18/1119
4	19.09997	Đặng Xuân L	Nam	1955	05.06.2019	15.06.2019	J18/1062
5	20.04711	Đỗ L	Nam	1942	31.03.2020	14.04.2020	J18/569
6	20.13203	Đỗ Thị A	Nữ	1941	26.08.2020	28.08.2020	J20/1854
7	18.15264	Đỗ Đình H	Nam	1942	07.09.2018	08.10.2018	J18/1588
8	19.12924	Đào Duy C	Nam	1929	07.07.2019	16.06.2019	J18/1192
9	19.13988	Đào Q	Nam	1939	23.07.2019	20.08.2019	J15/1375
10	20.14683	Đoàn Văn L	Nam	1942	21.09.2020	16.10.2020	A15/497
11	19.15899	Hoàng Sỹ L	Nam	1940	20.08.2019	03.09.2019	A15/418
12	19.14907	Hoàng Thanh Đ	Nam	1933	05.08.2019	20.08.2019	J18/1405
13	20.13721	Hoàng Thị C	Nữ	1940	07.09.2020	24.09.2020	J15/1178
14	20.11251	Hy Chung	Nam	1936	22.07.2020	08.08.2020	J44/1048
15	19.12163	Lâm Quang C	Nam	1939	24.06.2019	25.07.2019	A16/306
16	18.14374	Lê Quang K	Nam	1922	23.08.2018	18.10.2018	J18/1667
17	19.24072	Lê Xuân N	Nam	1945	16.12.2019	03.01.2020	J18/12
18	19.12824	Mai Thế T	Nam	1935	04.07.2019	13.07.2019	J18/1207
19	20.15323	Ngô Thị S	Nữ	1949	06.10.2020	09.10.2020	J18/1221
20	20.14498	Nguyễn Đình K	Nam	1937	17.09.2020	02.10.2020	J15/1194
21	20.10547	Nguyễn Đình N	Nam	1949	13.07.2020	07.08.2020	A15/332
22	18.1.2019	Nguyễn Đức D	Nam	1951	18.11.2019	05.12.2019	K74/1452
23	20.12396	Nguyễn Huy T	Nam	1938	11.08.2020	08.09.2020	A18/404
24	18.10519	Nguyễn Hữu C	Nam	1932	22.06.2018	14.08.2018	J44/1291
25	20.13637	Nguyễn Minh P	Nam	1937	05.09.2020	15.09.2020	J18/1158
26	19.17168	Nguyễn P	Nam	1942	10.09.2019	19.09.2020	C32/2305
27	20.12184	Nguyễn Sỹ G	Nam	1944	08.08.2020	21.08.2020	J18/1050
28	20.12526	Nguyễn Sỹ T	Nam	1948	14.08.2020	07.09.2020	A15/381
29	19.15779	Nguyễn Thị H	Nữ	1945	19.08.2019	06.09.2019	J18/1551
30	19.12058	Nguyễn T	Nam	1941	22.06.2019	04.07.2019	J44/1161
31	18.16486	Nguyễn Trọng Đ	Nam	1930	25.09.2018	12.10.2018	J44/602
32	19.20537	Nguyễn Tuyết N	Nam	1944	24.10.2019	12.04.2019	J18/1880
33	19.18314	Nguyễn Xuân H	Nam	1944	24.09.2019	11.10.2019	J18/1880
34	20.09635	Nguyễn Xuân L	Nam	1948	29.06.2020	16.07.2020	J18/917

35	20.02411	Nguyễn Xuân M	Nam	1930	15.02.2020	02.03.2020	J15/256
36	19.14571	Phạm Quang H	Nam	1940	30.07.2019	13.08.2019	A15/344
37	19.13551	Phạm Thị K	Nữ	1938	16.07.2019	01.08.2019	A15/316
38	19.15371	Phạm Văn B	Nam	1941	13.08.2019	13.09.2019	D46/297
39	19.18586	Phạm Văn T	Nam	1940	27.09.2019	04.10.2019	A15/580
40	18.12919	Phạm Xuân N	Nam	1935	31.07.2019	22.08.2018	J40/1325
41	20.14376	Phan Viết H	Nam	1945	16.09.2020	30.09.2020	A18/450
42	19.12038	Tạ Thị Bảo T	Nữ	1957	21.06.2019	03.07.2019	J18/1158
43	20.10533	Trịnh Xuân S	Nam	1938	12.07.2020	07.08.2020	A15/346
44	20.1083	Trương Trung H	Nam	1940	16.07.2020	30.07.2020	J18/1051
45	2020796	Võ Văn D	Nam	1955	18.12.2020	05.01.2021	D38/1
46	19.21394	Vũ Quốc C	Nam	1939	05.11.2019	26.12.2019	J44/2145

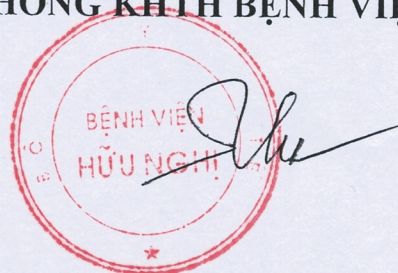
2. Danh sách bệnh nhân ngoại trú

STT	Họ và tên	Giới tính	Năm sinh	Địa chỉ	Ngày khám
1	Nguyễn Thị Hồng H	Nữ	1937	Hà nội	31.12.2019

GIÁO VIÊN HƯỚNG DẪN

PGS.TS. PHAN THU PHƯƠNG

Hà nội, ngày 11 tháng 5 năm 2021
PHÒNG KHTH BỆNH VIỆN HỮU NGHỊ



TRƯỞNG PHÒNG KHTH
ThS.BS. Thái Thị Phương Thảo