

ĐẶT VẤN ĐỀ

Lao là một bệnh nhiễm trùng mạn tính do vi khuẩn lao (*Mycobacterium tuberculosis*) gây ra, vi khuẩn lao được Robert Koch phát hiện năm 1882 và là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu trong các bệnh truyền nhiễm. Bệnh lao có thể gặp ở tất cả các bộ phận của cơ thể, trong đó lao phổi là thể lao gặp phổ biến nhất (chiếm 80-85%) và là nguồn lây chính cho những người xung quanh [1],[2],[3].

Việt Nam là một nước nằm trong khu vực nhiệt đới nóng, ẩm, môi trường sống chật hẹp, đặc biệt là nhiều thế hệ sống trong cùng một nhà là yếu tố thuận lợi cho sự lây nhiễm lao và lây lan bệnh lao trong những người nhà của bệnh nhân lao. Mặt khác, những người nghiện ma túy, người bị bệnh ác tính, người nhiễm HIV/AIDS, người có tiếp xúc thường xuyên với bệnh nhân lao, người có khả năng đề kháng của cơ thể kém đều là những người có nguy cơ dễ nhiễm lao trong cộng đồng [4].

Hệ thống tạo máu là một cơ quan quan trọng trong cơ thể có liên quan đến hầu hết các cơ quan khác. Các cơ quan tạo máu có thể bị ảnh hưởng bởi bệnh lao; bao gồm các dòng tế bào máu, đặc trưng bằng những chỉ số huyết học và các thành phần huyết tương. Các thay đổi huyết học đóng vai trò quan trọng cung cấp những dấu hiệu để chẩn đoán, đánh giá tiên lượng và theo dõi điều trị trên lâm sàng bệnh nhân lao [5].

Số lượng hồng cầu và nồng độ hemoglobin giảm thường xuất hiện trên những người bệnh nhiễm trùng mạn tính, trong đó có bệnh lao. Số lượng bạch cầu thường tăng và tăng bạch cầu trung tính, tăng bạch cầu mono và có thể giảm bạch cầu lympho. Tăng số lượng tiểu cầu và đôi khi gây kết dính tiểu cầu [6],[7],[8].

Một số nghiên cứu của các tác giả thấy rằng do việc sử dụng thuốc chống lao phải phối hợp nhiều loại, dùng trong thời gian dài và các tác dụng

phụ của thuốc chống lao có ảnh hưởng trực tiếp cơ quan tạo máu, đến các tế bào máu và các chức năng khác của cơ thể, cũng như ảnh hưởng đến chức năng gan. Các thuốc chống lao có thể làm giảm số lượng hồng cầu, giảm nồng độ hemoglobin, có khi làm kết dính hồng cầu; giảm bạch cầu trung tính, giảm tiểu cầu; thuyên tắc phổi và cũng như huyết khối tĩnh mạch sâu [9],[10],[11],[12].

Nghiên cứu các bệnh lý phổi hợp trên bệnh nhân lao đã có nhiều, nhưng nghiên cứu về huyết học ở bệnh nhân lao phổi thì chưa nhiều tác giả thực hiện. Để góp phần điều trị hiệu quả và tiên lượng tốt hơn về diễn biến của bệnh lao phổi qua sự thay đổi các chỉ số huyết học, chúng tôi nghiên cứu đề tài này với hai mục tiêu:

- 1. Nghiên cứu một số đặc điểm xét nghiệm máu và tủy xương ở bệnh nhân lao phổi không kháng thuốc được điều trị tại bệnh viện Phổi Trung ương từ 2015 đến 2017.*
- 2. Đánh giá sự thay đổi các chỉ số huyết học ở bệnh nhân nghiên cứu trước và sau điều trị thuốc chống lao.*

CHƯƠNG I

TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. TÌNH HÌNH BỆNH LAO HIỆN NAY

1.1.1. Tình hình bệnh lao trên thế giới

Theo số liệu thống kê của Tổ chức Y tế Thế giới (TCYTTG-WHO report 2018-Global Tuberculosis control) ước tính năm 2017 trên toàn cầu có khoảng 10 triệu người mắc lao mới, trong đó có khoảng 90% trường hợp là người trưởng thành, 64% là nam giới, 9% là người đồng nhiễm HIV [13].

Trong năm 2017, bệnh lao đã gây ra khoảng 1,3 triệu ca tử vong trong số những người âm tính với HIV và có thêm 300.000 ca tử vong do lao trong số những người dương tính với HIV; khoảng 3,5% trường hợp mắc lao mới kháng đa thuốc và 18% trong số bệnh nhân điều trị lại [13].

1.1.2. Tình hình bệnh lao ở Việt Nam

Việt Nam hiện vẫn là nước có gánh nặng bệnh lao khá cao, đứng thứ 16 trong 30 nước có số người bệnh lao cao nhất toàn cầu, đồng thời đứng thứ 15 trong số 30 nước có gánh nặng bệnh lao kháng đa thuốc cao nhất thế giới [14].

Tổng số bệnh nhân lao mới mắc các thể (bao gồm cả HIV+) được phát hiện 2017 là 124.000 người; Tỷ lệ phát hiện lao các thể trên 100.000 dân là 129 người, trong đó tỷ lệ kháng đa thuốc trong bệnh nhân mới (%) là 4,1/100.000 dân; Tử vong do lao (loại trừ HIV) là 12.000 người [14].

1.2. LAO PHỔI

1.2.1. Tác nhân gây bệnh

Bệnh lao do vi khuẩn lao (*Mycobacterium tuberculosis*) gây ra, được Robert Koch phát hiện năm 1882, nên còn có tên gọi là Bacilie de Koch (viết tắt là BK). Vi khuẩn lao thuộc họ *Mycobacterium* [1].

Mycobacteria là các vi khuẩn hiếu khí, thường có dạng trực khuẩn mảnh hơi cong, không di động, kích thước 0,2 μm - 0,6 μm x 1 μm - 10 μm .

Nhuộm Ziehl-Neelsen bắt màu đỏ trên nền xanh, không bị cồn và acid làm mất màu fucsin, do vậy chúng được gọi là vi khuẩn kháng cồn, kháng toan (acid fast bacilli-AFB). Dựa vào đặc điểm này có thể giúp phát hiện vi khuẩn lao trong các mẫu bệnh phẩm bằng cách soi AFB [15],[16],[17].

1.2.2. Vị trí tổn thương

Vi khuẩn lao có thể vào cơ thể qua nhiều đường. Thường là qua đường hô hấp, có thể qua đường tiêu hóa, da, kết mạc mắt...Sau khi gây tổn thương tiên phát, vi khuẩn lao có thể theo đường bạch huyết hoặc đường máu tới cơ quan khác gây tổn thương thứ phát [1].

Nhiều cơ quan như phổi, thận, màng não, xương, da, hạch... đều có thể bị bệnh lao, nhưng thường bị hơn cả là phổi (80-85%), vị trí thường gặp ở phổi là đỉnh phổi hoặc vùng dưới đòn, có thể do máu ở đây chảy chậm nên vi khuẩn có thể tập trung để gây bệnh [17].

1.2.3. Cơ chế bệnh sinh

Nhiễm lao bắt đầu khi trực khuẩn lao vào đến phế nang, xâm nhiễm vào đại thực bào phế nang và sinh sôi theo cấp số nhân. Vi khuẩn bị tế bào đuôi gai bắt giữ và mang đến hạch lympho ở vùng trung thất, sau đó theo dòng máu đến các mô và cơ quan xa, nơi mà bệnh lao có khả năng phát triển: đỉnh phổi, hạch lympho ngoại biên, thận, não và xương [1].

Đại thực bào, lympho bào T, lympho bào B và nguyên bào sợi là các tế bào kết tập lại tạo u hạt, với các lympho bào vây quanh đại thực bào. Chức năng của u hạt không chỉ ngăn cản sự lan toả của vi khuẩn, mà còn tạo môi trường tại chỗ cho các tế bào của hệ miễn dịch trao đổi thông tin. Bên trong u hạt, lympho bào T tiết cytokine, như interferon gamma, hoạt hoá đại thực bào và khiến chúng diệt vi khuẩn tốt hơn.

Điều quan trọng là vi khuẩn lao không bị u hạt loại trừ hoàn toàn, mà trở nên bất hoạt, tạo dạng nhiễm lao tiềm ẩn. Nhiễm khuẩn lao tiềm ẩn chỉ có

thể được phát hiện với thử nghiệm da tuberculin - người nhiễm lao sẽ có đáp ứng quá mẫn muộn đối với dẫn xuất protein tinh khiết từ *M. tuberculosis* [16].

Một đặc điểm nữa của u hạt ở lao người là diễn tiến đến chết tế bào, còn gọi là hoại tử, ở trung tâm của củ lao. Nhìn bằng mắt thường, củ lao có dạng pho mát trắng mềm và được gọi là hoại tử bã đậu.

Nếu vi khuẩn lao xâm nhập vào dòng máu và lan toả khắp cơ thể, chúng tạo vô số ổ nhiễm, với biểu hiện là các củ lao màu trắng ở mô. Trường hợp này được gọi là lao kê và có tiên lượng nặng [17].

1.2.4. Chẩn đoán lao phổi

1.2.4.1. Lâm sàng:

a. Triệu chứng toàn thân:

- Các triệu chứng kinh điển có liên quan đến bệnh lao bao gồm sốt, đổ mồ hôi ban đêm, biếng ăn và giảm cân [1].

- Sốt có thể gặp sốt cao, sốt thất thường nhưng hay gặp nhất là sốt nhẹ 37,5°C-38°C hoặc gai gai lạnh về chiều, sốt kéo dài từ 2–3 tuần, kèm ra mồ hôi về ban đêm [3],[18].

b. Triệu chứng cơ năng:

- + Triệu chứng hay gặp nhất là ho khạc đờm, đờm nhày màu vàng nhạt, có thể màu xanh hoặc mủ đặc.

- + Ho ra máu: Khoảng 10% bệnh nhân, bắt đầu bằng triệu chứng ho ra máu, thường ho ra máu ít và đờm có lẫn máu tươi.

- + Đau ngực: Đây là triệu chứng không gặp thường xuyên, thường đau khu trú ở một vị trí cố định.

- + Khó thở: Chỉ gặp khi tổn thương rộng ở phổi [3],[19].

c. Triệu chứng thực thể:

Rì rào phế nang giảm ở vùng đỉnh phổi hoặc vùng liên bả-cột sống, ran nổ cố định ở một vị trí (vùng cao của phổi) là một dấu hiệu có giá trị.

- Dấu hiệu quan trọng gợi ý đến bệnh lao phổi là các triệu chứng trên nặng lên theo hàng tuần hoặc hàng tháng đặc biệt đối với triệu chứng toàn thân [1],[3],[5],[20].

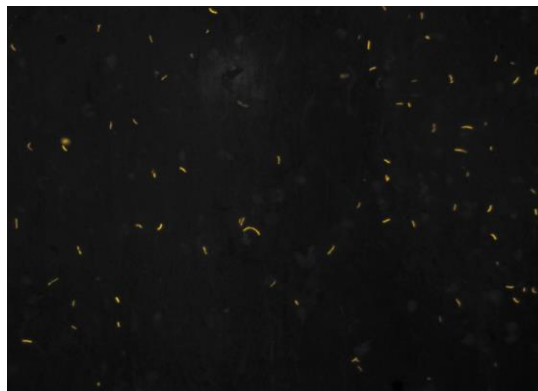
1.2.4.2. Cận lâm sàng:

a. *Các xét nghiệm vi khuẩn:* xác định sự có mặt của BK trong đờm, dịch phế quản, dịch dạ dày.

- Kỹ thuật nhuộm soi trực tiếp tìm AFB (Acid Fast Bacilli) theo phương pháp nhuộm Ziehl-Neelsen (ZN) sử dụng kính hiển vi quang học.

Phương pháp này có ưu điểm là cho kết quả nhanh, chẩn đoán chính xác bệnh lao. Nhưng có nhược điểm là trong 1 ml đờm phải có từ khoảng 10^4 - 10^6 vi khuẩn trở lên mới có thể cho kết quả dương tính [3],[16].

- Soi đờm trực tiếp tìm vi khuẩn lao theo phương pháp nhuộm huỳnh quang sử dụng kính hiển vi huỳnh quang đèn LED:



Hình 1.1. Hình ảnh AFB trên tiêu bản nhuộm huỳnh quang [3]

Kính hiển vi huỳnh quang có ưu điểm là soi nhanh hơn kính hiển vi quang học (ánh sáng trắng) với nhuộm Ziehl-Neelsen. Kỹ thuật này cũng có độ nhạy cao hơn ở những mẫu bệnh phẩm ít vi khuẩn vì số vi trường được quan sát nhiều hơn [3],[16].

- Kỹ thuật nuôi cấy tìm vi khuẩn lao:

+ Nuôi cấy tìm vi khuẩn lao trong môi trường đặc Lowenstein-Jensen.

+ Nuôi cấy M-GIT (Mycobacterium Growth Indicator Tube): Là kỹ thuật nuôi cấy vi khuẩn lao sử dụng môi trường lỏng [1],[3].

- Kỹ thuật sinh học phân tử:

+ Kỹ thuật PCR-BK (Polymerase chain reaction-Bacillus de Koch): Kỹ thuật PCR-BK được coi như một tiến bộ lớn trong phát hiện, chẩn đoán bệnh lao, xác định DNA của vi khuẩn bằng cách lai ghép với các DNA dò. Độ nhạy của kỹ thuật này khoảng 74-91%, độ đặc hiệu 95-100% khi dùng để phát hiện các Mycobacterium Tuberculosis complex. Thời gian chẩn đoán nhanh: 24-48 giờ [1],[3],[5],[21].

+ Kỹ thuật GeneXpert MTB/RIF (Mycobacterium Tuberculosis/rifamycin): Là một kỹ thuật ứng dụng sinh học phân tử, mang tính đột phá, cho biết mẫu bệnh phẩm có vi khuẩn lao hay không, có nhiều hay ít vi khuẩn và vi khuẩn lao có kháng rifamycin hay không. Thời gian thực hiện xét nghiệm chỉ khoảng 2 giờ [3],[21],[22].

+ Kỹ thuật Hain test: Dựa trên kỹ thuật sinh học phân tử khuếch đại chuỗi (PCR) qua đó phát hiện các gen đột biến với rifampicin và isoniazid. Kỹ thuật Hain test được thực hiện trên những mẫu đờm AFB (+). Bệnh nhân nhận kết quả chỉ sau 1- 2 ngày [3].

- Phản ứng Mantoux:

Thử phản ứng bằng tuberculin sử dụng 5 đơn vị (0,1ml) protein dẫn xuất protein tinh khiết được tiêm trong da được sử dụng để sàng lọc hoặc bổ sung các xét nghiệm chẩn đoán khác. Nốt phỏng được đo từ 48 đến 72 giờ sau khi tiêm, xét nghiệm có thể dương tính 1 tuần sau khi tiêm [23].

b. Hình ảnh X quang lao phổi: Có các hình ảnh đặc trưng như:

- Nốt: Nốt là một bóng mờ có kích thước nhỏ. Tập hợp của các nốt gọi là đám thâm nhiễm.

- Thâm nhiễm: Thâm nhiễm là đám mờ đồng đều.

- Hang: Hang là hình sáng giới hạn bởi một bờ mờ tròn khép kín liên tục, đường kính $\geq 0,5$ cm.

- Hình ảnh tràn dịch, tràn khí màng phổi.

- Dải xơ mờ: là các đường mờ có đường kính rộng từ 0,5-1 mm, thường tạo giống “hình lưới” hoặc hình “vân đá”.

- Nốt vôi hoá: là những nốt có đậm độ cao, ranh giới rõ, thường gặp ở những trường hợp lao ổn định hoặc lao cũ ...

- Bóng mờ (u lao): Hình tròn hoặc hình ovan đậm độ đồng đều, bờ rõ, có thể đơn độc hoặc phối hợp với các dạng tổn thương khác của lao phổi.

- Bóng mờ giả định là hạch (thường gặp trong lao sơ nhiễm) [3].

1.2.4.3. Chẩn đoán xác định:

Tiêu chuẩn chẩn đoán dựa theo xét nghiệm soi đờm trực tiếp tìm AFB:

a. Lao phổi AFB(+): có ít nhất 1 mẫu đờm hoặc dịch phế quản, dịch dạ dày có kết quả soi trực tiếp AFB(+) tại các phòng xét nghiệm được kiểm chuẩn bởi Chương trình chống lao Quốc gia.

b. Lao phổi AFB(-): 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 thoả 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) thêm 1 trong 2 tiêu chuẩn sau: HIV(+) hoặc không đáp ứng với điều trị kháng sinh phổ rộng [3].

1.2.5. Phân loại bệnh lao

1.2.5.1. Lao mới:

Người bệnh chưa bao giờ dùng thuốc chống lao hoặc mới dùng thuốc chống lao dưới 1 tháng.

1.2.5.2. Lao tái phát:

Người bệnh đã được điều trị lao và được thầy thuốc xác định là khỏi bệnh, hay hoàn thành điều trị nay mắc bệnh trở lại với kết quả AFB(+).

1.2.5.3. Thất bại điều trị:

Người bệnh có AFB(+) từ tháng điều trị thứ 5 trở đi, phải chuyển phác đồ điều trị, người bệnh AFB(-) sau 2 tháng điều trị có AFB(+), người bệnh lao ngoài phổi xuất hiện lao phổi AFB(+) sau 2 tháng điều trị, người bệnh trong bất kỳ thời điểm điều trị nào với thuốc chống lao hàng 1 có kết quả xác định chủng vi khuẩn lao kháng đa thuốc.

1.2.5.4. Điều trị lại sau bỏ trị:

Người bệnh không dùng thuốc liên tục từ 2 tháng trở lên trong quá trình điều trị, sau đó quay trở lại điều trị với kết quả AFB(+).

1.2.5.5. Khác:

a. Lao phổi AFB(+) khác:

Là người bệnh đã điều trị thuốc lao trước đây với thời gian kéo dài trên 1 tháng nhưng không xác định được phác đồ và kết quả điều trị hoặc không rõ tiền sử điều trị, nay chẩn đoán là lao phổi AFB(+).

b. Lao phổi AFB (-) và lao ngoài phổi khác:

Là người bệnh đã điều trị thuốc lao trước đây với thời gian kéo dài trên 1 tháng nhưng không xác định được phác đồ và kết quả điều trị hoặc được điều trị theo phác đồ với đánh giá là hoàn thành điều trị, hoặc không rõ tiền sử điều trị, nay được chẩn đoán lao phổi AFB(-) hoặc lao ngoài phổi.

1.2.5.6. Chuyển đến:

Người bệnh được chuyển từ đơn vị điều trị khác đến để điều trị tiếp [3].

1.2.6. Chỉ định và phác đồ điều trị

Chương trình chống lao Quốc gia quy định năm loại thuốc chống lao thiết yếu hàng 1 là isoniazide (INH), rifampicin (RMP), pyrazinamide (PZA), ethambutol (E) và streptomycin (S).

1.2.6.1. Phác đồ I: 2RHZE/4RHE hoặc 2RHZS/4RHE

a. Chỉ định:

Cho các trường hợp bệnh lao mới (chưa điều trị lao bao giờ hoặc đã từng điều trị lao nhưng dưới 1 tháng).

b. Hướng dẫn:

- + Giai đoạn tấn công kéo dài 2 tháng, gồm 4 loại thuốc R, H, Z, E (hoặc S) dùng hàng ngày.
- + Giai đoạn duy trì kéo dài 4 tháng gồm 3 loại thuốc là R, H và E dùng hàng ngày.

1.2.6.2. Phác đồ II: 2SRHZE/1RHZE/5RHE hoặc 2SRHZE/1RHZE/5R3H3E3

a. Chỉ định:

Cho các trường hợp bệnh lao tái phát, thất bại, điều trị lại sau bỏ trị và các trường hợp bệnh lao được phân loại là “khác”.

b. Hướng dẫn:

- + Giai đoạn tấn công kéo dài 3 tháng, 2 tháng đầu tiên với cả 5 loại thuốc chống lao thiết yếu (SHRZE) dùng hàng ngày, 1 tháng tiếp theo với 4 loại thuốc (RHZE) dùng hàng ngày.
- + Giai đoạn duy trì kéo dài 5 tháng với 3 loại thuốc R, H và E dùng hàng ngày (hoặc dùng cách quãng 3 ngày 1 lần).

1.2.7. Một số tác dụng phụ của thuốc chống lao

1.2.7.1. Streptomycin:

Tác dụng phụ về huyết học bao gồm tăng bạch cầu ưa acid, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu; rối loạn đông cầm máu dẫn đến đông máu rải rác trong lòng mạch và đôi khi gây suy tủy xương [10],[24],[25].

1.2.7.2. Isoniazid:

Gây giảm tiểu cầu; mất bạch cầu hạt; thiếu máu, thiếu máu tán huyết; Viêm gan không biểu hiện lâm sàng xảy ra đến 10% bệnh nhân khi dùng INH, gây rối loạn hấp thu.

Ngoài ra, INH có thể ức chế trực tiếp lên tủy xương gây suy tủy xương ở bệnh nhân lao; gây rối loạn đông máu [10].

Thiếu máu thường có thể hồi phục sau khi ngừng điều trị isoniazid [26].

1.2.7.3. Rifampicin:

Giảm tiểu cầu đã xảy ra đồng thời với rifampicin và ethambutol sử dụng theo một lịch trình liều hai lần một tuần và ở liều cao. Tác dụng phụ về huyết học kết hợp với isoniazid bao gồm: giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu, thiếu máu tán huyết, tăng bạch cầu ưa acid, giảm hemoglobin, mất bạch cầu hạt và có thể gây rối loạn đông cầm máu [10],[27],[28],[29].

1.2.7.4. Ethambutol:

Tác dụng phụ về huyết học bao gồm giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu, giảm bạch cầu trung tính [30].

1.2.7.5. Pyrazinamid:

Gây giảm tiểu cầu với các tổn thương xuất huyết. Thiếu máu ác tính và nồng độ sắt huyết thanh tăng [31].

1.3. ĐẶC ĐIỂM CÁC XÉT NGHIỆM MÁU VÀ TỬY XƯƠNG TRONG LAO PHỔI

1.3.1. Đặc điểm tế bào máu ngoại vi và tủy xương

1.3.1.1. Hồng cầu:

Lao phổi gây giảm số lượng hồng cầu, giảm nồng độ hemoglobin do nhiễm vi khuẩn lao làm thay đổi về hóa học và đặc tính của màng hồng cầu dẫn đến giảm tính mềm dẻo của hồng cầu, tăng ngưng kết hồng cầu, làm giảm khả năng di chuyển của hồng cầu trong hệ tuần hoàn, nhất là trong vi mạch, từ đó làm giảm khả năng vận chuyển ô xy đến các cơ quan. Hậu quả trên dẫn đến đời sống hồng cầu giảm, tổn thương các cơ quan do thiếu ô xy, vỡ hồng cầu trong lòng mạch, giải phóng hemoglobin tự do và gây thiếu máu trên lâm sàng [32].

Mặt khác, nhiễm vi khuẩn lao dẫn đến hoạt hóa của tế bào lympho T và đại thực bào, gây ra việc sản xuất quá mức các cytokine như interferon gamma (IFN- γ), yếu tố hoại tử khối u (TNF- α), Interleukin-1 (IL-1) và Interleukin-6 (IL-6), các cytokin này sẽ làm tăng chuyển sắt vào dự trữ trong hệ thống nội mô dẫn đến giảm nồng độ sắt trong huyết tương, ức chế sự tăng sinh các hồng cầu đầu dòng và giảm sản xuất erythropoietin dẫn đến hạn chế việc tổng hợp hemoglobin trong tủy xương. Ngoài ra, IL-6 kích thích tăng sinh erythropoietin ở tế bào gan nhưng lại ức chế sản xuất nó tại tế bào cạnh cầu thận, IL-6 còn làm tăng thể tích huyết tương gây giảm hồng cầu và nồng độ hemoglobin [8],[22],[33].

Một số nhà nghiên cứu thấy rằng, ngoài những cơ chế gây thiếu máu như trên, cũng có những trường hợp bệnh nhân lao phổi có sự phối hợp với lao ngoài phổi, tạo nên bệnh cảnh lâm sàng lao toàn thể hoặc lao kê với mức độ thiếu máu trầm trọng. Cơ chế có thể do ức chế tủy xương sinh máu hoặc có liên quan đến hình thành u hạt và u hạt hoại tử trong tủy xương, gây nên các

biểu hiện về huyết học từ giảm ba dòng ngoại vi đến xơ tủy, rối loạn sinh tủy cho đến phản ứng tăng sinh dòng bạch cầu hạt [11],[25],[26].

Thiếu máu trong lao phổi còn do bệnh lao là bệnh mạn tính, tiến triển thường kéo dài, gây tình trạng suy dinh dưỡng ở bệnh nhân; gây hội chứng kém hấp thu, rối loạn hấp thu, rối loạn dinh dưỡng và chủ yếu là do rối loạn hấp thu sắt dẫn đến thiếu máu nhược sắc hoặc thiếu máu kích thước hồng cầu nhỏ. Sắt là một thành phần quan trọng trong tổng hợp hemoglobin (chất vận chuyển ô xy cho các tế bào trong cơ thể) và myoglobin (chất dự trữ ô xy cho cơ thể). Do đó thiếu sắt sẽ gây ra tình trạng thiếu máu thiếu sắt và ảnh hưởng đến hoạt động chuyển hoá của tế bào do thiếu hụt các men chứa sắt.

Nồng độ hemoglobin trên bệnh nhân lao phổi thường thấp hơn người bình thường, biểu hiện ở tỷ lệ thiếu máu ở bệnh nhân lao phổi dao động từ 16% đến 94%, thường gặp thiếu máu từ nhẹ đến trung bình, hiếm khi có thiếu máu nặng. Nghiên cứu của Puri và cộng sự (1998) cho thấy lao phổi có liên quan tới giảm 3 dòng ngoại vi; Mekki và cộng sự (2000), cho thấy tỷ lệ thiếu máu nặng ở bệnh nhân lao phổi chiếm 7% [34],[35].

Lao toàn thể là một trong những biến chứng nặng của bệnh nhân sau khi nhiễm vi khuẩn lao, vi khuẩn vào máu và lan sang các cơ quan khác như thận, gan và đặc biệt là tủy xương gây lao tủy xương [36],[37].

Các bệnh nhân lao phải điều trị thuốc chống lao gồm nhiều thuốc phối hợp và kéo dài liên tục, các thuốc chống lao đều có tác dụng phụ ảnh hưởng ít nhiều lên các tế bào máu, có thể làm vỡ hồng cầu gây thiếu máu tan máu;

Một trong những nguyên nhân khác của thiếu máu trong lao phổi là do thiếu folate hoặc thiếu vitamin B12; rối loạn hấp thu, thiếu dinh dưỡng kéo dài do dùng nhiều loại thuốc chống lao phối hợp dẫn đến tình trạng giảm các vitamin trong cơ thể, khi thiếu vitamin B12 gây nên thiếu máu hồng cầu to ở bệnh nhân lao [38].

Minchella và cộng sự (2015) trong một nghiên cứu đã thấy rằng thiếu máu do nhiễm trùng chiếm 45% (n = 23/51) trong số những người tham gia và là tình trạng thiếu máu phổ biến nhất ở bệnh nhân được chẩn đoán lao, với hơn một phần ba các trường hợp mắc bệnh lao 36% (n=14/39) [39].

1.3.1.2. Bạch cầu:

Lao phổi có thể gây tăng số lượng bạch cầu, tăng bạch cầu đoạn trung tính, tăng bạch cầu mono, tăng bạch cầu đoạn ưa acid và đôi khi gây giảm bạch cầu lympho.

Thay đổi về số lượng và chức năng của bạch cầu được khẳng định trong tất cả những trường hợp bệnh nhiễm trùng, đặc biệt trên người bệnh có lao tiềm ẩn hoặc lao phổi đang hoạt động.

Thông thường trong lao phổi, số lượng bạch cầu dao động từ 12 - 14 x 10⁹/l. Bạch cầu tăng cao trên 25 x 10⁹/l đôi khi xuất hiện các bạch cầu non nên được gọi là phản ứng dạng bệnh bạch cầu, gặp trong các trường hợp nhiễm khuẩn nặng. Có những trường hợp cơ thể phản ứng quá mức dạng tăng sinh tế bào dòng hạt trong tủy xương, trường hợp này cần phân biệt với lơ xê mi kinh dòng bạch cầu hạt, tuy nhiên chỉ có một vài lứa tuổi của dòng bạch cầu hạt ra máu ngoại vi và thường gặp trong lao toàn thể [8].

a. Bạch cầu đoạn trung tính (BCĐTT):

Bạch cầu đoạn trung tính có chức năng bảo vệ con người chống lại tác nhân gây bệnh, đó là hệ thống miễn dịch bẩm sinh, số lượng BCĐTT nhiều nhất trong các thành phần bạch cầu máu ngoại vi (từ 65% đến 75%) và có nhiều chất hóa học mạnh để giết chết các vi khuẩn, vi sinh vật và kháng nguyên lạ xâm nhập vào cơ thể.

Bạch cầu đoạn trung tính giết chết vi khuẩn bằng cả cơ chế ô xy hóa và không ô xy hóa, trong bào tương có chứa các hạt đặc hiệu là hạt trung tính màu hồng tím, là các “tiểu thực bào” ăn các dị vật nhỏ như vi khuẩn và là tế

bào xuất hiện và phát huy tác dụng ngay trong giai đoạn cấp tính đầu tiên khi vi khuẩn xâm nhập vào cơ thể. Chúng có hệ enzym rất phong phú (hydrô xylase, lysozyme, myeloperô xydaze, photphattaza kiềm...) và các axit amin (histidin, arginin, tryptophan...).

Bạch cầu đoạn trung tính có đời sống ngắn, thời gian phát triển và hoạt động chức năng từ 16 - 18 ngày, trong tủy xương 14 ngày, ra máu ngoại vi 3 - 12 giờ, vào tổ chức (lách, kẽ gian bào...) 2 - 3 ngày và tiêu hủy tại đây [40],[41].

Bạch cầu đoạn trung tính tăng khi số lượng trên $8 \times 10^9/l$, là phản ứng tích cực của cơ thể đối với nhân tố gây bệnh, chủ yếu là tác nhân nhiễm khuẩn; Trong lao phổi, tỷ lệ có tăng bạch cầu đoạn trung tính là 29 - 57%, công thức bạch cầu chuyển trái của dòng hạt trong tủy xương.

Bạch cầu đoạn trung tính giảm trong nhiễm vi khuẩn lao là tiên lượng xấu do bạch cầu đoạn trung tính sau khi thực bào vi khuẩn bị thoái hóa hoặc do tủy xương bị ức chế dẫn đến giảm hoặc không sản xuất được bạch cầu hoặc do cơ chế miễn dịch của cơ thể chống lại vi khuẩn gây bệnh [42],[43],[44].

b. Bạch cầu lympho:

Gồm có 2 nhóm chính: lympho T và lympho B. Bạch cầu lympho có một vai trò quan trọng trong các phản ứng miễn dịch, có thể trở thành các "lympho mẫn cảm" để tiêu diệt các kháng nguyên lạ (miễn dịch tế bào), hoặc chuyển dạng thành các tương bào (plasmocyte) có khả năng sản sinh gamma-globulin và kháng thể (miễn dịch dịch thể).

Tỷ lệ % bạch cầu lympho trong máu ngoại vi cao ngang với tỷ lệ % BCDTT ở trẻ em từ 1 - 12 tuổi (43 - 45%), từ trên 12 tuổi tương tự như người trưởng thành (20 - 30%). Đời sống của bạch cầu lympho dài hay ngắn tùy theo loại, có loại đời sống rất ngắn chỉ vài ngày nhưng có loại đời sống dài

100 - 200 ngày, đặc biệt “lympho có trí nhớ miễn dịch” có thể tồn tại nhiều năm [45].

Đáp ứng miễn dịch của vi khuẩn lao là đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào, biểu hiện bằng sự hình thành các ổ viêm tại chỗ có sự tham gia của bạch cầu mono, đại thực bào và bạch cầu lympho T.

Bạch cầu lympho đóng vai trò quan trọng trong việc kiểm soát sự nhân lên của vi khuẩn lao sau khi bị nhiễm, bao gồm các tế bào lympho T, các đại thực bào và các tế bào giết tự nhiên.

Các tế bào lympho T hoạt động và các tế bào từ dòng mono sản xuất các cytokine điều chỉnh phản ứng miễn dịch đối với cơ thể. Yếu tố hoại tử u (TNF- α) trong viêm do lao được sản xuất từ các tế bào mono tiền viêm trình diện các kiểu hình CD14+, CD16+, HLA-DR+. Cytokine này là trung gian chính của sinh lý bệnh lao, nó có tác dụng hạn chế sự phát tán của vi khuẩn, sản xuất các cytokine miễn dịch khác và duy trì u hạt.

Các tế bào T diệt tự nhiên (tế bào NK-Natural killer cells), có thể được xác định theo kiểu hình CD3+, CD56+, cũng tham gia vào miễn dịch phòng chống vi khuẩn lao. Các tế bào này sản xuất ngay IFN- γ và IL-4 sau khi nhiễm vi khuẩn lao có tác dụng tăng cường bảo vệ cơ thể [13],[45].

Bạch cầu lympho thường giảm trong lao phổi, số lượng tuyệt đối bạch cầu lympho thường khoảng dưới $1,5 \times 10^9/l$ (17 - 40% các trường hợp). Giảm bạch cầu lympho được giải thích là do các tế bào lympho được huy động và tập trung ở vị trí nhiễm trùng dẫn đến giảm số lượng trong máu ngoại vi [46].

Ngoài ra, nhiễm vi khuẩn lao cũng gây giảm tế bào lympho T-CD4, vì T-CD4 cũng là tế bào đích của vi khuẩn lao, tỷ lệ T-CD4/T-CD8 giảm trong bệnh lao, đặc biệt là các trường hợp mới được chẩn đoán [47].

c. Bạch cầu mono:

Tăng bạch cầu mono là dấu hiệu điển hình trong nhiễm khuẩn lao. Vai trò của bạch cầu mono được nghiên cứu rất nhiều trong lao phổi, chúng thường tạo phản ứng cho sự di chuyển tập trung các bạch cầu đến chỗ viêm; các phospholipid của vi khuẩn và xác bạch cầu mono được các đại thực bào xử lý và trình diện kháng nguyên lên bề mặt.

Chức năng của bạch cầu mono là thực bào các vật lớn như protein lạ, các tế bào chết, các mảnh tổ chức bị phân hủy và có khả năng chuyển động kiểu amip, ngoài ra còn có khả năng truyền thông tin miễn dịch cho bạch cầu lympho tiếp xúc với kháng nguyên lạ.

Đời sống của bạch cầu mono là 8 - 10 ngày. Sau khi thực bào vi khuẩn lao, bạch cầu mono tiết ra IL-8 hấp dẫn các tế bào viêm đến vùng bị viêm hình thành nên các u hạt [46],[48].

Trong lao phổi, số lượng tuyệt đối bạch cầu mono có thể lên tới 0,8 - 1,0 x 10⁹/l. Bạch cầu mono được ứng dụng để theo dõi quá trình điều trị, bạch cầu mono trở về bình thường cũng là một yếu tố tiên lượng tốt [48],[49].

d. Bạch cầu đoạn ura acid:

Bạch cầu đoạn ura acid được biệt hóa và phát triển trong tủy xương từ các tế bào tiền thân dưới tác dụng của IL-5, IL-3, và tế bào tiền thân mono hạt. Trong nguyên sinh chất có chứa các hạt ura acid màu cam; các hạt trong bào tương nhỏ màu vàng cam chứa các tinh thể phosphataze acid; hạt to, tròn chứa enzym peroxydaze và enzym phosphataze acid. Các hạt ura acid có chứa một số chất giúp cơ thể vật chủ chống lại các mầm bệnh như ký sinh trùng và nấm.

Ở bệnh nhân lao phổi, bạch cầu đoạn ura acid tăng nhẹ, có khi do vi khuẩn lao; có khi do các thuốc chống lao gây nên. Khi bạch cầu đoạn ura acid trở về bình thường cũng được xem như là một yếu tố tiên lượng bệnh tốt [50].

1.3.1.3. Tiểu cầu:

Tiểu cầu là những tế bào nhỏ nhất ở máu ngoại vi, không có nhân, hình tròn hoặc hơi bầu dục, kích thước 3 - 4 μm , phần ngoài màu hồng, hẹp phần giữa có nhiều hạt đường kính 1,5 - 2 μm . Số lượng trung bình ở người bình thường có từ 150 - 400 x $10^9/l$, sống được khoảng từ 8 đến 10 ngày nhưng thực hiện chức năng chỉ có từ 3 đến 5 ngày [44].

Trung bình 1 mẫu tiểu cầu sẽ phóng thích khoảng 3000 - 4000 tiểu cầu. Chức năng chính của tiểu cầu là tham gia vào quá trình đông máu, thể hiện ở chức năng dính, chức năng ngưng tập và chức năng chế tiết [41].

Tiểu cầu có đặc tính dễ bám vào các vật lạ không bằng phẳng, do vậy tiểu cầu có khả năng bám vào các vi khuẩn gây ngưng kết hoặc đưa đến hệ võng nội mô để tiêu diệt; hoặc có thể hấp thu các kháng thể, nên trong giai đoạn đầu của bệnh nhiễm khuẩn, khi nhiễm khuẩn nặng thường gây giảm tiểu cầu dẫn đến những biến chứng chảy máu nguy hiểm [29],[33].

Trên những người bệnh lao phổi có kèm theo tủy giảm sinh hoặc hội chứng thực bào, số lượng tiểu cầu thường giảm nặng; đôi khi giảm rất nặng [18],[51].

Ở bệnh nhân lao phổi, tiểu cầu được huy động để chống lại vi khuẩn bằng cơ chế tạo các khối tiểu cầu ở thành mạch bao vây vi khuẩn lao, ngăn ngừa sự tấn công của vi khuẩn vào phổi. Số lượng tiểu cầu thường tăng trong các bệnh viêm phổi và tỷ lệ tiểu cầu tăng khoảng 52% ở người bệnh lao phổi. Số lượng tiểu cầu về bình thường cũng là một trong những dấu hiệu chứng tỏ liệu pháp điều trị đã thành công [49],[52].

Các tác giả Akpan và cộng sự (2012); Bashir và cộng sự (2014); Provan và cộng sự (2015); Fatimah và Soemarsono (2015) đã thấy rằng IL-6 còn có thể làm tăng tiểu cầu phản ứng ở giai đoạn cấp tính của bệnh lao phổi. Gần một nửa số bệnh nhân lao mà có số lượng tiểu cầu cao trước khi điều trị

cho thấy số lượng tiểu cầu trở về gần bình thường sau khi hoàn thành giai đoạn điều trị tấn công [53],[54],[55],[56].

1.3.1.4. Đặc điểm tủy xương trong lao phổi:

Rối loạn sinh tủy thứ phát là một bệnh lý thường gặp trong bệnh lý tủy xương phối hợp của lao phổi, có khi chỉ rối loạn dòng hồng cầu hoặc tiểu cầu, có khi rối loạn cả dòng hồng cầu và tiểu cầu...

Dựa vào sự hiện diện của thiếu máu và tế bào bất thường trong tủy xương, rối loạn sinh tủy được phân loại như sau:

- Thiếu máu dai dẳng.
- Thiếu máu dai dẳng có tăng hồng cầu sắt vòng.
- Thiếu máu dai dẳng có tăng quá mức tế bào non bất thường.
- Thiếu máu dai dẳng có tăng quá mức tế bào non bất thường chuyển

dạng [57].

Tình trạng tủy xương bị ức chế gây giảm 3 dòng ngoại vi là ít gặp trong lao phổi, nhưng thường thấy ở bệnh nhân lao toàn thể, do trên những bệnh nhân này ngoài lao phổi còn có lao ở các vị trí khác (ví dụ tủy xương) gây hiện tượng hình thành u hạt hoặc u hạt hoại tử trong tủy xương do lao hoặc có thể do xơ tủy [58].

Tanveer và Soni (2016), qua chọc hút dịch tủy xương để chẩn đoán một trường hợp có hạch lympho nhỏ ở cổ, nách và bụng với giảm 3 dòng ngoại vi đã phát hiện sự hiện diện của dạng u hạt hoại tử trong tủy xương; nhuộm Zieel-Nelsen dịch tủy xương thấy nhiều vi khuẩn lao, bệnh nhân được chẩn đoán lao tủy xương và điều trị thuốc chống lao [20].

Tăng sinh tủy là bệnh lý tiếp theo có liên quan đến bệnh lao. Một số trường hợp bệnh nhân lao phổi có phản ứng tăng sinh mạnh tế bào của tủy xương, có khi số lượng tế bào tủy xương lên tới $300 \times 10^9/l$, trường hợp này được giải thích là do các bạch cầu mono tổng hợp yếu tố tăng trưởng chuyển

đôi bê ta (TGF β -Transform Grow Factor β), có trong các tế bào khổng lồ Langerhans và các tế bào biểu mô ở u hạt lao phổi và ở bạch cầu mono của bệnh nhân lao [59].

1.3.2. Đặc điểm đông cầm máu trong lao phổi

Nhiều nghiên cứu của các tác giả nước ngoài đã chỉ ra rằng lao phổi có thời gian prothrombin, thời gian thromboplastin hoạt hóa từng phần, thời gian thrombin kéo dài và D-Dimer, fibrinogen tăng [61],[62].

Kutiyaal và cộng sự nghiên cứu trên 128 bệnh nhân đã thấy rằng 64 (50%), 23 (18%) bệnh nhân có PT và APTT kéo dài; 74 (57,8%), 62 (48,43%) bệnh nhân có D-Dimer và fibrinogen tăng. Tình trạng tăng fibrinogen có mối tương quan với tăng tiểu cầu. Viêm mãn tính dẫn đến tăng bạch cầu mono trong hệ thống thực bào và gây tan máu ngoài lòng mạch, điều này dẫn đến rối loạn cân bằng nội môi, hoạt hóa yếu tố tổ chức ở thành mạch và có thể gây hiện tượng huyết khối. Do đó, lao được đặc trưng miễn dịch bởi một phản ứng giai đoạn cấp tính và về mặt huyết học do giảm tiêu sợi huyết và phù hợp với trạng thái tăng đông [62].

Theo nghiên cứu của Eldour và cộng sự (2014) lao phổi có thể gây đông máu rải rác trong lòng mạch và huyết khối tĩnh mạch sâu. Do sự liên quan giữa viêm nhiễm và thay đổi các yếu tố đông máu huyết tương có thể dẫn đến tình trạng tăng đông máu. Các cytokine tiền viêm đóng một vai trò trung tâm trong các hiệu ứng khác nhau đối với quá trình đông máu và làm giảm quá trình tiêu fibrin [63].

Nhiều trường hợp lao phổi có huyết khối tắc mạch mà không được chẩn đoán như là một trong những nguyên nhân gây tử vong đột ngột không giải thích được ở bệnh nhân đã được chẩn đoán lao phổi [63].

Ngoài ra, hầu hết các thuốc điều trị lao đều có tác dụng phụ lên tế bào gan và hệ thống tạo máu; quá trình điều trị lại kéo dài nên ảnh hưởng lên

đường tiêu hóa do thuốc làm rối loạn vi khuẩn đường ruột, làm giảm sự tổng hợp vitamin K; thiếu vitamin K làm tăng nguy cơ xuất huyết và dẫn đến làm giảm các yếu tố đông máu phụ thuộc vitamin K (yếu tố II, VII, IX, X), qua đó gián tiếp làm rối loạn quá trình đông máu [64].

Isoniazid và rifampicin là hai loại thuốc chính được sử dụng trong điều trị lao và cả hai đều gây tổn thương tế bào gan thông qua các cơ chế khác nhau. Isoniazid có thể gây hoại tử tế bào gan, qua đó làm cho suy gan dẫn đến không tổng hợp được các yếu tố đông máu [10].

Rifampicin được chuyển hóa trong gan và bài tiết qua đường mật; trong một số trường hợp, tỷ lệ nhiễm độc gan do rifampicin gặp ở người lớn từ 1,6% đến 2,55%. Pyrazinamid cũng đã được chứng minh độc đối với gan [65].

1.3.3. Đặc điểm chuyển hóa sắt trong lao phổi

1.3.3.1. Sắt huyết thanh:

Tổng lượng sắt trong cơ thể ở người trưởng thành khoảng 50 mg/kg cân nặng ở nam và 40 mg/kg ở nữ. Hầu hết chất sắt có mặt dưới dạng hợp chất hem, 90% là hemoglobin và khoảng 10% là myoglobin.

Sắt có chức năng vận chuyển ô xy tới các mô và tham gia gián tiếp vào quá trình vận chuyển ngược carbon dioxide (CO₂) từ các mô về phổi.

Toàn bộ kho chứa sắt của cơ thể được ước tính vào khoảng 2-6g trong đó: 60 - 70% lượng sắt này tham gia vào tổng hợp hemoglobin của hồng cầu. Một phần nhỏ tham gia vào quá trình tổng hợp myoglobin và các cytochrom. Phần còn lại (khoảng 30%) được tích trữ dưới dạng ferritin và hemosiderin trong gan, tuỷ xương và lách [66].

Hàng ngày các thực phẩm cung cấp 12 – 18 mg sắt song chỉ 5-10% lượng sắt nói trên được hấp thu nhờ các quá trình hoạt động tích cực ở tá tràng và hồi tràng.

Nhu cầu sắt hàng ngày là:

- Từ 0,5 - 1 mg/ngày đối với nam và phụ nữ mãn kinh.
- Từ 1 - 2 mg/ngày trong thời gian cơ thể sinh trưởng và phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ.
- Từ 2,1 - 2,5 mg/ngày trong thời gian có thai [66].

Phụ nữ bị mất 3 - 80 mg sắt trong mỗi kỳ kinh nguyệt. Tình trạng hằng định nội môi trong cơ thể được điều hòa chặt chẽ ở mức hấp thu sắt tại ruột non và giải phóng sắt từ các đại thực bào.

Trong hệ tuần hoàn, sắt được gắn với một protein vận chuyển có tên gọi là transferrin (siderophyllin), protein này có vai trò vận chuyển sắt tới các cơ quan khác nhau trong cơ thể. Sắt được dự trữ dưới dạng ferritin và hemosiderin.

Trong điều kiện bình thường, nồng độ sắt trong huyết thanh phản ánh Fe^{3+} được gắn với transferin mà không phải là với hemoglobin tự do trong huyết tương. Tình trạng bão hoà của transferin (tỷ lệ sắt/UIBC hay transferin hay còn được gọi là hệ số bão hoà của siderophyllin) trên 15%. Khi có tình trạng thiếu sắt, nồng độ sắt huyết thanh giảm thấp, nồng độ transferin tăng lên và độ bão hoà này dưới 15%.

Trong các tình trạng viêm không có kèm nguyên nhân gây thiếu sắt, nồng độ sắt huyết thanh giảm thấp, nồng độ transferin thấp và độ bão hoà này trên 15%.

Trong lao phổi, viêm mạn tính làm tăng dự trữ sắt ở đại thực bào có thể làm tăng sự phát triển của vi khuẩn lao và làm giảm khả năng của các đại thực bào để ngăn chặn các vi khuẩn xâm nhập [66].

Sự thay đổi nồng độ sắt huyết thanh trong một số tình trạng thiếu máu có thể phản ánh hoạt động của tủy xương. Các tình trạng tăng tạo máu sau thiếu máu thường là nguyên nhân gây giảm nồng độ sắt huyết thanh do tăng

quá trình tạo hồng cầu và tủy xương tiêu thụ sắt quá mức. Trái lại, các thiếu máu bất sản và các rối loạn sinh hồng cầu với rối loạn tổng hợp hemoglobin sẽ đi kèm với tình trạng tăng nồng độ sắt huyết thanh [67].

1.3.3.2. Ferritin:

Ferritin là một protein chính giúp dự trữ sắt trong cơ thể (với 1ng ferritin/ml chỉ dẫn tổng dự trữ sắt là 10 mg). Định lượng nồng độ ferritin cung cấp một chỉ dẫn về tổng kho dự trữ sắt có thể được cơ thể đưa ra sử dụng.

Trong lao phổi, nồng độ ferritin thường giảm xuống trước khi xảy ra triệu chứng thiếu máu, do ferritin thường giảm xuống khi cơ thể phản ứng trong giai đoạn cấp tính của viêm; cùng với transferrin, ferritin phối hợp điều hòa khả năng đề kháng của tế bào chống lại các phản ứng ô xy hóa và tình trạng viêm. Nồng độ ferritin bị hạ thấp dưới 15 pg/l là dấu hiệu đặc trưng cho tình trạng thiếu máu do thiếu sắt [67],[68].

Ferritin giúp chẩn đoán sớm tình trạng thiếu máu do thiếu sắt và theo dõi đáp ứng điều trị bổ sung sắt. Giảm thấp nồng độ ferritin máu là dấu hiệu sớm nhất chứng tỏ có tình trạng thiếu hụt sắt, song đây cũng là xét nghiệm trở lại giá trị bình thường xảy ra cuối cùng tới khi kho dự trữ sắt trong cơ thể ở bệnh nhân được điều trị bổ sung sắt [69],[70],[71].

1.3.3.3. Transferrin:

Tình trạng thiếu hụt sắt trong cơ thể sẽ gây thiếu máu kích thước hồng cầu nhỏ hoặc hồng cầu nhược sắc. Nồng độ sắt huyết thanh rất thấp (thường dưới 4 pmol/l) với hệ số bão hòa của transferrin giảm nặng (dưới 10 %).

Độ bão hòa sắt là một chỉ số đánh giá kho dự trữ sắt tốt hơn so với xét nghiệm định lượng nồng độ sắt huyết thanh đơn độc. Giảm độ bão hòa sắt do các nguyên nhân chính thường gặp là: Thiếu máu do thiếu sắt, thiếu máu do nguyên nhân nhiễm trùng mạn tính [68].

1.3.3.4. Khả năng gắn sắt chưa bão hoà huyết thanh (UIBC-Unsaturated Iron binding capacity).

Transferrin là một chất phản ứng giai đoạn viêm cấp tính, do đó bất kỳ nguyên nhân gây nhiễm trùng hoặc viêm nào cũng có liên quan đến việc giảm nồng độ UIBC. Khả năng gắn sắt chưa bão hoà là số lượng sắt có thể gắn thêm được vào transferrin.

UIBC cùng sắt huyết thanh và ferritin được sử dụng để đánh giá trong thiếu máu do thiếu sắt [36],[68].

1.3.4. Đặc điểm globulin miễn dịch trong lao phổi

1.3.4.1. Immunoglobulin A huyết thanh:

Immunoglobulin A chiếm khoảng 10-15% tổng lượng gamma globulin và là loại globulin miễn dịch có nồng độ cao thứ hai trong huyết thanh. Các globulin này được tiết ra chủ yếu ở niêm mạc đường hô hấp, ruột, ở các tuyến nước bọt và tuyến lệ.

Trong lao phổi, IgA đảm nhiệm vai trò phòng vệ miễn dịch tại chỗ do chúng ngăn tình trạng bám dính hoặc xâm nhập qua bề mặt niêm mạc và được coi như tuyến phòng thủ đầu tiên để chống lại sự tấn công các vi sinh vật qua niêm mạc đường hô hấp, nên lúc vi khuẩn vào cơ thể gây bệnh thì IgA giảm. Sau một thời gian điều trị, vi khuẩn bị diệt, niêm mạc đường hô hấp phục hồi trở lại, IgA được tiết và trở về bình thường [68],[72],[73].

Mặt khác, khi trực khuẩn lao vào cơ thể tiếp xúc trực tiếp với bề mặt niêm mạc đường hô hấp, kích thích giải phóng các cytokine (IL-4, IL-6 và IL-10) có tác dụng hỗ trợ, chẳng hạn như gây ra sự chuyển đổi miễn dịch (từ IgM sang IgA) [74].

Nghiên cứu của Ositadimma và cộng sự tại Nigeria năm 2017 thấy rằng ở bệnh nhân giá trị trung bình của IgA tăng đáng kể ở những người có xét nghiệm dương tính với vi khuẩn lao [75]. IgA tăng ở bệnh nhân lao phổi về mặt cơ chế còn chưa rõ ràng, tuy nhiên theo một số nhà nghiên cứu thì có khả

năng là phổi là nơi thường gặp của tổn thương lao được biết là có chứa một tỷ lệ cao các tế bào miễn dịch sản xuất IgA.

1.3.4.2. Immunoglobulin G huyết thanh:

Trong lao phổi, IgG thường tăng và trở về bình thường sau quá trình điều trị. IgG là gamma globulin chủ yếu (chiếm khoảng 75% các globulin miễn dịch). Các IgG này có khả năng hoạt hoá bổ thể với chức năng chính là giúp cơ thể chống lại các kháng nguyên ngoại sinh (virus, vi khuẩn và các độc tố).

Trong nghiên cứu của Uche và Johnkennedy (2015), giá trị trung bình của IgG ở những bệnh nhân lao phổi tăng đáng kể khi so sánh với các đối tượng khỏe mạnh [76].

IgG đóng vai trò đặc biệt quan trọng trong đáp ứng thứ phát của hệ thống miễn dịch. Khi hệ thống miễn dịch được tiếp xúc với một kháng nguyên lần đầu tiên, đáp ứng tiên phát được thực hiện bởi IgM và tiếp theo ngay sau đó bằng gia tăng nồng độ IgG.

IgG ghi nhớ kháng nguyên, vì vậy lần tiếp xúc kế tiếp với kháng nguyên, hệ thống miễn dịch sẽ đáp ứng ngay bằng IgG đặc hiệu [77].

1.4. TÌNH HÌNH NGHIÊN CỨU VỀ XÉT NGHIỆM MÁU VÀ TỬY XƯƠNG Ở BỆNH NHÂN LAO PHỔI

1.4.1. Tình hình nghiên cứu xét nghiệm máu và tủy xương ở bệnh nhân lao phổi tại Việt Nam

Hiện nay tại Việt Nam cũng có nhiều nghiên cứu về các chỉ số xét nghiệm máu trên bệnh nhân lao phổi, tuy nhiên các tác giả chỉ nghiên cứu về xét nghiệm các chỉ số hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu và một vài chỉ số về hóa sinh và cũng cho thấy rằng trong lao phổi có sự thay đổi so với người bình thường mà chưa có nhiều nghiên cứu về đông máu, chuyển hóa sắt và các globulin miễn dịch cũng như xét nghiệm tủy xương trên bệnh nhân lao phổi. Theo tác giả Hà Thị Tuyết Trinh năm 2004 trên 138 bệnh nhân lao phổi thấy

rằng tỷ lệ nam/nữ là 4,11:1, tỷ lệ thiếu máu nặng ở nhóm lao phổi mới là 11,1% và ở nhóm lao phổi đã điều trị là 9,3%; SLBC tăng ở hai nhóm không có ý nghĩa thống kê [78]. Nghiên cứu của Chu Thị Minh năm 2008 trên 92 bệnh nhân lao phổi thấy rằng tỷ lệ nam/nữ là 4,75:1, tỷ lệ lao phổi mới là 70,65%, bệnh nhân lao phổi đã điều trị là 29,35% [79]. Trần Đình Quang và cộng sự nghiên cứu trên 30 bệnh nhân lao phổi mới AFB(+) năm 2010 thấy tỷ lệ nam/nữ là 6,5:1, lứa tuổi gặp nhiều nhất là 65 - 96 (33,3%). Sau điều trị, chỉ số dòng bạch cầu giảm xuống, dòng hồng cầu tăng lên, số lượng tiểu cầu giảm xuống [80].

1.4.2. Tình hình nghiên cứu xét nghiệm máu và tủy xương ở bệnh nhân lao phổi trên thế giới

Trên thế giới, các tác giả cũng rất quan tâm đến sự thay đổi của các chỉ số xét nghiệm máu và tủy xương của bệnh nhân lao phổi, nhưng chủ yếu các tác giả đang dừng lại ở mô tả mà chưa có nhiều theo dõi dọc sau điều trị ở bệnh nhân lao phổi; mặt khác các nghiên cứu trên tủy xương cũng chỉ mô tả các ca lâm sàng.

Về tỷ lệ giới tính, tình trạng thiếu máu, thay đổi các chỉ số huyết học ở bệnh nhân lao, tác giả Yaranal và cộng sự nghiên cứu trên 100 bệnh nhân lao phổi AFB(+) trong khoảng thời gian từ 2009 đến 2011 đã thấy rằng thiếu máu chiếm tỷ lệ 74%, tỷ lệ nam giới có thiếu máu là 68,9% và nữ là 31,1%; thiếu máu thể tích hồng cầu bình thường là phổ biến nhất chiếm 66,2%, thiếu máu thể tích hồng cầu nhỏ chiếm 29,7%, thiếu máu hồng cầu to chiếm 4,1%; 26% bệnh nhân có tăng số lượng bạch cầu và 3% bệnh nhân có giảm số lượng bạch cầu; 24% bệnh nhân có tăng số lượng tiểu cầu và 9% có giảm số lượng tiểu cầu [5].

Hungund và cộng sự (2012) nghiên cứu trên 100 bệnh nhân tuổi từ 16 trở lên tại Ấn Độ đã cho thấy có 83 (83%) bệnh nhân mắc lao phổi và 17

(17%) lao ngoài phổi. Thiếu máu được thấy ở hầu hết các bệnh nhân, chiếm tỷ lệ 96%. Phần lớn trong số họ là thiếu máu thể tích hồng cầu bình thường.

Tăng bạch cầu gặp ở 34 (34%) bệnh nhân, giảm bạch cầu gặp ở 3 (3%) bệnh nhân, bạch cầu đoạn trung tính tăng gặp ở 35 (35%) bệnh nhân, bạch cầu lympho tăng có 6 (6%) bệnh nhân, bạch cầu lympho giảm có 2 (2%) bệnh nhân và bạch cầu đoạn đoạn ưa acid tăng có 5 (5%) bệnh nhân.

Số lượng tiểu cầu bình thường gặp ở 89 (89%) bệnh nhân, có 8 (8%) bệnh nhân tăng tiểu cầu và có 3 (3%) bệnh nhân giảm tiểu cầu [81].

Ehiaghe và cộng sự tại Nigeria năm 2013 nghiên cứu trên 816 bệnh nhân gồm 563 (69%) nam và 253 (31%) nữ, đã cho thấy trung bình nồng độ hemoglobin ở nhóm bệnh nhân nam AFB(+) là $110 \pm 0,4$ g/l so với nam giới AFB(-) là $160 \pm 0,2$ g/l và trung bình nồng độ hemoglobin ở nữ có AFB(+) là $90 \pm 0,2$ g/l so với trung bình nồng độ hemoglobin nữ có AFB(-) là $114 \pm 0,1$ g/l [82].

Banerjee và cộng sự nghiên cứu trên 227 bệnh nhân lao phổi tại Ấn Độ năm 2013 đã thấy rằng có 179 bệnh nhân nam và 48 bệnh nhân nữ. Tỷ lệ nam nữ là 3,7:1. Mức trung bình hemoglobin là 95 g/l. Thiếu máu thể tích hồng cầu nhỏ có 46 bệnh nhân (29,67%).

Số lượng bạch cầu tăng trong 65 bệnh nhân (28,63%); trong số bệnh nhân có tăng bạch cầu, bạch cầu trung tính tăng có 43 bệnh nhân (66,15%), bạch cầu lympho tăng có 14 bệnh nhân (21,53%), và bạch cầu đoạn ưa acid tăng có 3 bệnh nhân (4,61%).

Số lượng tiểu cầu bình thường có 175 bệnh nhân (77,09%); 40 bệnh nhân (17,62%) có tăng tiểu cầu và 12 (5,28%) có giảm tiểu cầu [83].

Năm 2015 Bala và cộng sự nghiên cứu trên 80 bệnh nhân lao phổi có nhuộm Ziehl-Neelsen dương tính tại Ấn Độ đã rằng thấy tỷ lệ bệnh nhân nam/nữ là 3:1.

Hình ảnh tế bào máu ngoại vi phổ biến nhất là thể tích hồng cầu nhỏ chiếm tỷ lệ 51,25%, thể tích hồng cầu bình thường chiếm tỷ lệ 47,5%, hồng cầu nhược sắc chiếm tỷ lệ 1,25%. Có 12,5% bệnh nhân tăng tiểu cầu; 60% bệnh nhân có tăng bạch cầu nhẹ trong đó bạch cầu trung tính tăng chiếm 52,5%; 4,7% bệnh nhân giảm bạch cầu. [84].

Để xác định tần suất các rối loạn huyết học do thuốc chống lao gây ra, năm 2017 Enoh và cộng sự nghiên cứu trên 96 bệnh nhân lao được sử dụng thuốc chống lao tại vùng Đông Nam Cameroon đã thu được kết quả như sau: Các rối loạn huyết học do thuốc gây ra được ghi nhận ở 62 bệnh nhân (64,58%). Trong đó: 35 bệnh nhân (56,45%) bị mất bạch cầu hạt, 24 bệnh nhân (38,71%) bị giảm số lượng bạch cầu, 23 bệnh nhân (37,1%) bị thiếu máu và 17 bệnh nhân (27,42%) có giảm tiểu cầu [9].

Kouismi và cộng sự năm 2013 nghiên cứu trên 21 bệnh nhân lao được điều trị isoniazid, rifampicin, pyrazinamid và ethambutol. Viêm tĩnh mạch xảy ra trong vòng 17 ngày sau khi được chẩn đoán. Các dấu hiệu lâm sàng và xét nghiệm D-Dimer huyết tương cao gợi ý huyết khối tĩnh mạch và được xác định bằng siêu âm doppler tĩnh mạch [12].

Nghiên cứu về các chỉ số đông máu, Eldour và cộng sự năm 2014 báo cáo trên 50 bệnh nhân lao phổi tại Sudan thấy rằng giá trị trung bình của các xét nghiệm đông máu đối với các bệnh nhân là: thời gian prothrombin (PT) $15,4 \pm 1,9$ (giây); thời gian thromboplastin hoạt hóa từng phần (APTT) $34,3 \pm 4,7$ (giây); thời gian thrombin (TT) $13,4 \pm 1,5$ (giây); số lượng tiểu cầu $384,5 \pm 153 \times 10^9/l$ và nồng độ hemoglobin 112 ± 17 (g/l). 80% bệnh nhân có PT kéo dài và 44% bệnh nhân có APTT kéo dài [63].

Nghiên cứu của Akpan và cộng sự năm 2012 đã thấy rằng nồng độ fibrinogen của bệnh nhân lao phổi ($6,30 \pm 2,50$ g/l) cao hơn đáng kể so với nhóm chứng ($3,17 \pm 0,55$ g/l) [53].

Năm 2014 Kager và cộng sự nghiên cứu trên 75 bệnh nhân lao (64 lao mới và 11 lao tái phát) tại Hà Lan đã cho thấy có tăng cường hoạt hóa quá trình đông máu, biểu hiện bằng nồng độ D-Dimer và fibrinogen trong huyết tương tăng cao [85].

Cũng Akpan và cộng sự năm 2017 đã báo cáo 120 bệnh nhân lao có độ tuổi từ 15-60 được nghiên cứu về một số thông số tiêu sợi huyết và mức cytokine được so sánh với nhóm chứng. Nồng độ fibrinogen ($349,96 \pm 137,75$ mg/dl) cao hơn đáng kể ($p < 0,001$) của bệnh nhân lao so với fibrinogen huyết tương nhóm tham chiếu (284 mg/dl) [86].

Về biểu hiện bệnh lý tủy xương thứ phát trên bệnh nhân lao, Chakrabarti nghiên cứu trên 39 trường hợp mắc lao toàn thể tại Thái Lan thấy có 23 (58,9%) bệnh nhân lao kê. Xét nghiệm tủy xương trong 25 trường hợp cho thấy: tế bào tủy giảm ở 14 trường hợp, giảm sinh dòng hồng cầu trong 18 trường hợp; tăng sinh dòng bạch cầu hạt từ nhẹ đến trung bình trong 14 trường hợp; tăng sinh dòng plasma trong 18 trường hợp và tăng tế bào liên võng nội mô và tăng sắt trong 16 trường hợp. Không có u hạt điển hình của bệnh lao và nuôi cấy chỉ có 3 trường hợp dương tính [87].

Mekki (2000) nghiên cứu tủy xương trên 76 bệnh nhân lao phổi đã thấy rằng: thiếu máu ở 82% bệnh nhân, 7% bệnh nhân có thiếu máu nặng (hemoglobin dưới 69 ± 10 g/l), 29,5% bệnh nhân có nồng độ sắt huyết thanh giảm, 19,7% bệnh nhân có nồng độ sắt huyết thanh tăng (>155 mg/dl).

Tế bào tủy xương tăng sinh nhẹ với các đảo bạch cầu dòng hạt, dòng hồng cầu phát triển bình thường ở tất cả các bệnh nhân và bạch cầu lympho không tăng. Có gặp mẫu tiêu cầu phát triển bình thường. Không có tế bào bất thường trong tủy xương. Nhuộm hồng cầu sắt cho thấy sự hiện diện của chất sắt trong tủy xương ở 90% bệnh nhân [35].

Hakawi và Alrajhi (2006) đã làm một nghiên cứu bệnh lý lâm sàng trên 22 trường hợp lao phổi từ năm 1990 đến năm 2002. Xét nghiệm mô bệnh học thấy có hình ảnh u hạt ở 19 (86%) bệnh nhân và 3 bệnh nhân có u hạt hoại tử (14%) [88].

Neonakis và cộng sự (2008) báo cáo rằng hội chứng rối loạn sinh tủy phổi hợp với lao chiếm 10,5% tổng số bệnh nhân được chẩn đoán mắc bệnh lao và các bệnh ác tính về máu, 7,2% trong số đó bị hội chứng rối loạn sinh tủy [89].

Toma và cộng sự báo cáo trong một cuộc điều tra tại Trung Quốc năm 2012, trong số 508 bệnh nhân được chẩn đoán có hội chứng rối loạn sinh tủy có 22 (4,3%) bệnh nhân có phổi hợp bệnh lao [90].

Lee và cộng sự (2008) mô tả bệnh nhân ở Taichung, Đài Loan bị lao kê trên tiêu bản máu ngoại vi cho thấy bạch cầu mono tăng và trong tủy xương có hiện tượng thực bào tế bào máu. Các xét nghiệm khác cho thấy nồng độ triglyceride là 313 mg/dl, fibrinogen 152,9 mg/dl, ferritin 5200 ng/ml [58].

Nghiên cứu về các chỉ số chuyển hóa sắt, Isanaka và cộng sự năm 2012 trên 887 bệnh nhân lao thấy rằng tỷ lệ thiếu máu là 64%, hơn một nửa trong số đó là do thiếu sắt. Không thiếu máu hoặc không thiếu sắt 12/92; Thiếu sắt mà không thiếu máu 15/81; Thiếu máu mà không thiếu sắt 21/125; Thiếu máu thiếu sắt 28/177 [70].

Năm 2014, Oliveira và cộng sự nghiên cứu trên 166 bệnh nhân lao, thấy 148 (89,1%) bị thiếu máu; 4 (2,4%) thiếu máu thiếu sắt và 126 (75,9%) bị thiếu máu mãn tính; nồng độ hemoglobin thấp ($108,6 \pm 20,4$ g/l) gặp ở 89,2% bệnh nhân; nồng độ transferrin thấp ($177,28 \pm 58,71$ mg/dl) gặp ở 65,3% bệnh nhân; và thể tích trung bình hồng cầu thấp ($82 \pm 7,77$ fl) gặp ở 39,7% bệnh nhân. Ngoài ra nồng độ ferritin cao ($520,68 \pm 284,26$ ng/ml) gặp ở 52,7% bệnh nhân [91].

Về sự thay đổi nồng độ các globulin miễn dịch trên bệnh nhân lao, nghiên cứu Ositadimma và cộng sự (2017) đã cho thấy trung bình nồng độ IgA và IgG lần lượt là $346,13 \pm 163,71$ mg/dl và $2559,50 \pm 529,95$ mg/dl, tăng đáng kể so với các đối tượng khỏe mạnh ($350,25 \pm 107,45$ mg/dl $1853,48 \pm 666,10$ mg/dl) [75].

Còn trong nghiên cứu của Uche và Johnkennedy (2015) trên 45 bệnh nhân chẩn đoán xác định lao phổi đã thấy rằng mức độ IgA và IgG đã tăng đáng kể khi so sánh với nhóm chứng [76].

Bam và Karn năm 2009 trong một nghiên cứu về miễn dịch thấy nồng độ kháng thể IgG tăng có trong 45/90 bệnh nhân (50%); IgG có độ nhạy 66,7%, độ đặc hiệu 83,3%, giá trị tiên đoán dương tính 88,9%, có ý nghĩa thống kê cao đáng kể ($p < 0,001$) để chẩn đoán bệnh lao [92].

CHƯƠNG II

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU:

Gồm 158 bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu và được chẩn đoán xác định là lao phổi không kháng thuốc theo tiêu chuẩn của Chương trình chống lao Quốc gia (CTCLQG) [3].

Phân nhóm bệnh nhân trong đối tượng nghiên cứu:

- Nhóm bệnh nhân lao phổi không kháng thuốc nghiên cứu đặc điểm xét nghiệm máu và tủy xương có 158 bệnh nhân.

Trong đó:

+ Nhóm bệnh nhân lao phổi mới không kháng thuốc (điều trị công thức I) là 111 bệnh nhân.

+ Nhóm bệnh nhân lao phổi đã điều trị không kháng thuốc (điều trị công thức II) là 47 bệnh nhân.

- Nhóm bệnh nhân lao phổi không kháng thuốc được xét nghiệm lần 2 sau 1 tháng điều trị thuốc chống lao là 33 bệnh nhân.

2.2. THỜI GIAN VÀ ĐỊA ĐIỂM NGHIÊN CỨU

2.2.1. Thời gian: Từ tháng 3 năm 2015 đến tháng 7 năm 2017.

2.2.2. Địa điểm: Tại Bệnh viện Phổi Trung ương.

2.2.3. Các tiêu chuẩn chọn bệnh nhân:

- Bệnh nhân nội trú trên 16 tuổi.

- Bệnh nhân được chẩn đoán lao phổi không kháng thuốc và được điều trị thuốc chống lao hàng 1 (công thức I và công thức II).

2.2.4. Tiêu chuẩn loại trừ:

- Các bệnh nhân có bệnh hệ thống

- Các bệnh nhân mắc bệnh về máu.

2.3. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.3.1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu tiền cứu, can thiệp, mô tả có theo dõi dọc.

2.3.2. Chọn mẫu cho nghiên cứu

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

Cỡ mẫu: Áp dụng tiêu chuẩn đại diện thường gặp và quan trọng của bệnh nhân lao phổi là có thiếu máu; được tính theo công thức:

$$n = Z_{1-\alpha/2}^2 \frac{p \cdot q}{d^2}$$

Trong đó:

- p là tỷ lệ người bệnh lao phổi có thiếu máu. Tỷ lệ bệnh nhân lao phổi có thiếu máu theo các nghiên cứu được ước tính là 74% [5].
- q=1-p
- Độ chính xác 95%, lấy $\alpha=0,05$ do đó $Z^2_{1-\alpha/2}= 1,96^2$.
- d là sai số cho phép giữa tỷ lệ thu được từ mẫu nghiên cứu và tỷ lệ trong quần thể (độ chính xác mong muốn) được áp đặt bằng 10%.

Ta tính được cỡ mẫu $n \geq 135$.

2.3.3. Các nội dung nghiên cứu

2.3.3.1. Thông tin chung: Tuổi, giới, nơi ở, tỷ lệ AFB(+), AFB(-) và thể lao phổi.

2.3.3.2. Chỉ số tế bào máu ngoại vi và tủy xương:

Xét nghiệm các chỉ số tế bào máu ngoại vi được thực hiện trên máy đếm tế bào huyết học tự động Sysmex XT-2000i, do Nhật Bản sản xuất.

Nguyên lý: đo và đếm các loại tế bào bằng sóng laser.

a. Hồng cầu:

- Số lượng hồng cầu (RBC) ($10^{12}/l$):

Bình thường Nam: $4,5-5,5 \times 10^{12}/l$; Nữ: $4,0-5,0 \times 10^{12}/l$ [44],[93].

- Nồng độ hemoglobin (Hb) (g/l):

+ Bình thường Nam: 140-174 g/l; Nữ: 120-160 g/l.

+ Thiếu máu nhẹ Nam $110-<130$; Nữ $110-<120$ g/l.

+ Thiếu máu vừa $80-<110$ g/l.

+ Thiếu máu nặng <80 g/l.

+ Đánh giá tỷ lệ thiếu máu và mức độ thiếu máu [44],[93].

- Thể tích trung bình hồng cầu (MCV) (fl):

+ Bình thường: 84-96 fl;

+ Hồng cầu nhỏ <80 fl;

+ Hồng cầu to >100 fl [44],[93].

- Thể tích khối hồng cầu (HCT) (%):

Bình thường: Nam: 42-52%; Nữ: 36-48% [44],[93].

- Lượng hemoglobin trung bình hồng cầu (MCH) (pg):

Bình thường: 28-34 pg. Giảm khi <28 pg [44],[93].

- Nồng độ hemoglobin trung bình hồng cầu (MCHC) (g/l):

+ Bình thường: 320-360 g/l.

+ Đánh giá hồng cầu nhược sắc khi $MCHC < 320$ g/l, đánh giá hình thái của hồng cầu trên tiêu bản nhuộm giemsa (hồng cầu hình bia, hình cầu, hình vọt, hình bầu dục...), xem mức độ nhược sắc của hồng cầu [44],[93],[100].

b. Bạch cầu:

- Số lượng bạch cầu ($10^9/l$): Bình thường: 4,5-10,5; Tăng khi: >11 .

Giảm khi: <4 [44],[93].

- Bạch cầu đoạn trung tính ($10^9/l$): Bình thường: 3-7; Tăng khi: $>8,0$.

Giảm nhẹ $1-<1,8$; Giảm vừa $0,5-<1$; Giảm nặng $<0,5$ [44],[93].

- Bạch cầu lympho ($10^9/l$): Bình thường: 1,5-4; tăng khi: $>4,0$. Giảm khi: $<1 \times 10^9/l$ [44],[93].

- Bạch cầu mono ($10^9/l$): Bình thường: 0,1-0,5; tăng khi: $>0,5$ [44],[93].

- Bạch cầu đoạn đoạn ưa acid ($10^9/l$): Bình thường: 0-0,5; tăng khi: $>0,5$.

- Bạch cầu đoạn ưa base ($10^9/l$): Bình thường: 0-0,05; tăng khi: $>0,05$.

- Đánh giá hình thái của bạch cầu trên tiêu bản nhuộm giemsa, đọc tiêu bản và lập công thức bạch cầu (200 bạch cầu), xem tỷ lệ chia đoạn và mức độ tăng giảm hạt đặc hiệu trong nguyên sinh chất của bạch cầu đoạn trung tính.

- Đánh giá mức độ tăng, giảm các loại bạch cầu [44],[93].

c. Tiểu cầu:

- Số lượng tiểu cầu ($\times 10^9/l$): Bình thường: 150-400. Tăng >400 .

Giảm nhẹ: $100-<150$; Giảm vừa: $30-<100$; Giảm nặng <30 .

- Chất lượng tiểu cầu: đánh giá hình thái, kích thước, độ tập trung tiểu cầu trên tiêu bản nhuộm giemsa.

- Đánh giá mức độ tăng, giảm tiểu cầu [44],[93].

d. Tuỷ xương:

- Lấy dịch tuỷ làm tiêu bản máu đàn, nhuộm giemsa, nhuộm hồng cầu lưới. Đếm các chỉ số huyết học bằng máy đếm tế bào tự động.

- Đọc tiêu bản: đánh giá mật độ tế bào có nhân và đặc điểm phân bố của tế bào kể cả hồng cầu trưởng thành, nhận định đặc điểm về số lượng, hình thái tế bào và tình trạng biệt hoá của mỗi dòng tế bào cũng như tương quan phát triển của các dòng tế bào, những bất thường trên tiêu bản nhuộm. Lập

công thức tế bào tủy xương (200 tế bào), tỷ lệ % hồng cầu lưới.

- Tỷ lệ phần trăm thành phần tế bào tủy xương (dòng hồng cầu, dòng bạch cầu, dòng mẫu tiêu cầu).

- Tỷ lệ biệt hóa dòng bạch cầu hạt so với biệt hóa dòng cầu trong tủy xương (M:E; M=Myeloid: tế bào dòng bạch cầu hạt; E=Erythroid: hồng cầu có nhân).

- Đánh giá mức độ tăng, giảm số lượng tế bào tủy xương, mật độ tế bào tủy xương.

- Đặc điểm bệnh lý tủy xương phối hợp trên bệnh nhân lao phổi: chẩn đoán rối loạn sinh tủy, tăng sinh tủy phản ứng, tủy giảm sinh dựa theo các tiêu chuẩn của F.A.B [44],[93].

2.3.3.3. Chỉ số đông máu:

Các chỉ số đông máu được thực hiện trên máy xét nghiệm đông máu tự động STAcompact X-STAGO, do Pháp sản xuất.

Nguyên lý: xác định điểm đông nhờ sự chuyển động của viên bi ở trong bằng phương pháp từ.

Chỉ số	Bình thường	Bất thường	
		Giảm, rút ngắn	Tăng, kéo dài
PT%	70-140%	<70%	>140%
INR	0,8-1,2	<0,8	>1,2
rAPTT	0,85-1,25	<0,85	>1,25
Fibrinogen (g/l)	2-4	<2	>4
rTT	0,85-1,25	<0,8	>1,25
D-Dimer (ng/ml)	≤500		>500

- Đánh giá mức độ tăng, giảm, kéo dài, rút ngắn của các chỉ số đông máu [94].

2.3.3.4. Chỉ số chuyển hóa sắt:

Các chỉ số chuyển hóa sắt được thực hiện trên máy xét nghiệm sinh hóa tự động AU680, do Nhật Bản sản xuất.

Nguyên lý: được định lượng theo nguyên lý miễn dịch đo độ đục.

- Sắt huyết thanh ($\mu\text{mol/l}$): Phụ nữ tuổi sinh đẻ (không có thai): 8,9 - 26,8. Nam giới: 12,5-31,3 [68].

- Ferritin huyết thanh (ng/ml): bình thường Nam: 23 - 300. Nữ: 12 - 150.

- Transferrin (mg/dl): bình thường: 250 - 425 [68].

- Khả năng gắn sắt chưa bão hoà huyết thanh (UIBC) ($\mu\text{mol/l}$): bình thường: 21 - 84 [68].

- Đánh giá mức độ tăng, giảm các chỉ số chuyển hóa sắt [68].

2.3.3.5. Nồng độ globulin miễn dịch:

Các chỉ số globulin miễn dịch được thực hiện trên máy xét nghiệm sinh hóa tự động AU680, do Nhật Bản sản xuất.

Nguyên lý: được định lượng theo nguyên lý miễn dịch đo độ đục.

- Nồng độ IgA: bình thường: 0,70 - 3,12 (g/l) [68].

- Nồng độ IgG: bình thường: 6,39 - 13,49 (g/l) [68].

- Đánh giá mức độ tăng, giảm các chỉ số globulin miễn dịch.

2.3.3.6. Các thể lao phổi trong nhóm bệnh nhân nghiên cứu.

Lấy ngẫu nhiên bệnh nhân được chẩn đoán lao phổi không kháng thuốc vào điều trị tại bệnh viện Phổi Trung ương gồm 2 thể: 111 bệnh nhân lao phổi mới và 47 bệnh nhân lao phổi đã điều trị.

- Bệnh nhân lao phổi mới: là bệnh nhân chưa bao giờ dùng thuốc chống lao hoặc mới dùng thuốc chống lao dưới 1 tháng.

- Bệnh nhân lao phổi đã điều trị bao gồm: lao phổi tái phát, lao phổi AFB(-) khác và lao phổi điều trị lại sau bỏ trị [3].

+ Lao phổi tái phát: là người bệnh đã điều trị thuốc lao và được thầy thuốc xác định khỏi bệnh, hay hoàn thành điều trị, nay chẩn đoán là lao phổi AFB(+).

+ Lao phổi AFB(-) khác: là người bệnh không dùng thuốc lao trên 1 tháng nhưng không xác định được phác đồ và kết quả điều trị hoặc được điều trị theo phác đồ với đánh giá là hoàn thành điều trị, hoặc không rõ tiền sử điều trị, nay được chẩn đoán lao phổi AFB(-) hoặc lao ngoài phổi.

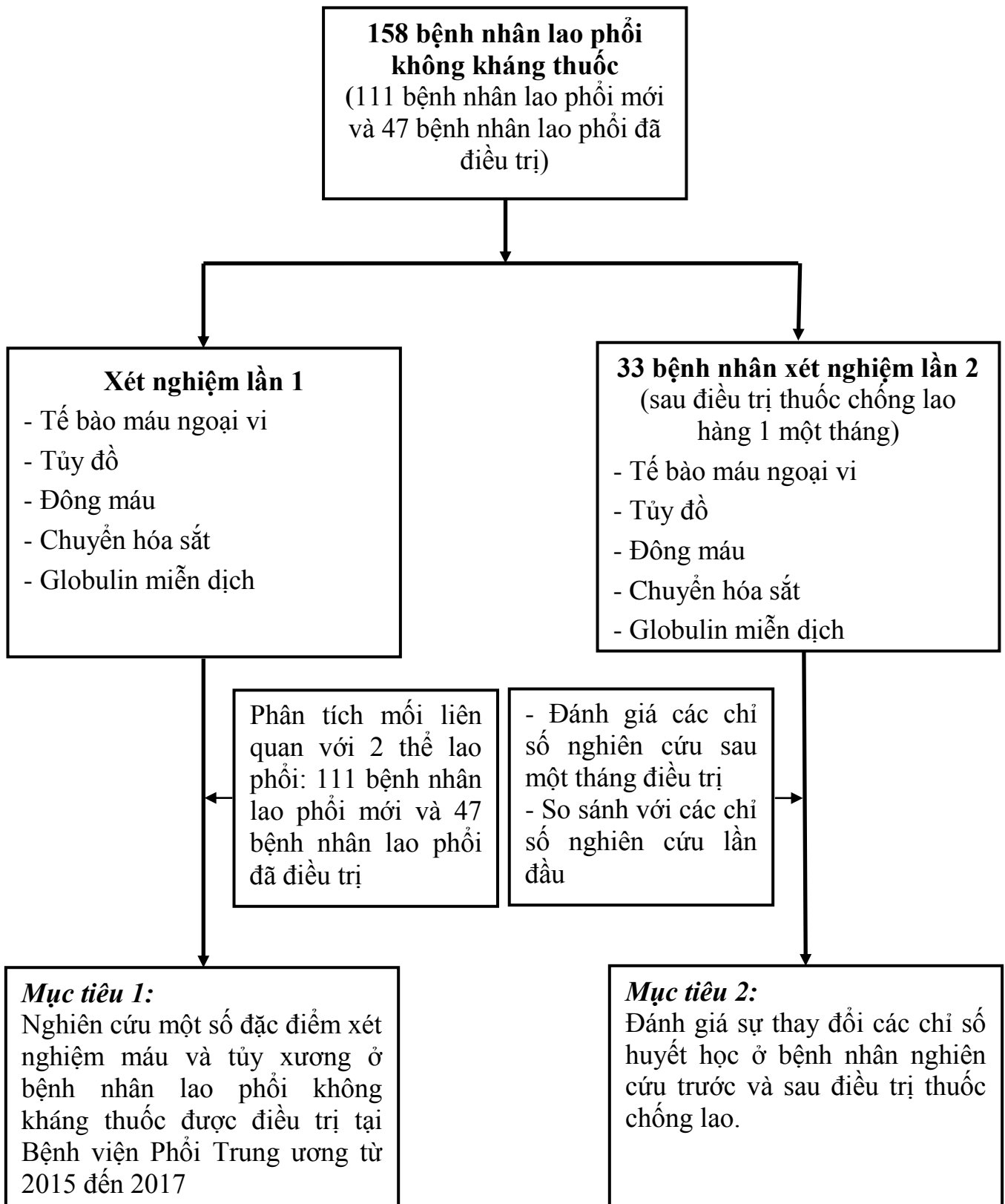
+ Lao phổi điều trị lại sau bỏ trị: là người bệnh không dùng thuốc liên tục từ 2 tháng trở lên trong quá trình điều trị, sau đó quay trở lại điều trị với kết quả AFB(+). [3].

2.3.4. Thời điểm lấy mẫu xét nghiệm

Lấy mẫu vào 2 thời điểm:

- Lần 1 (trước điều trị): khi bệnh nhân vào viện được chẩn đoán xác định là lao phổi không kháng thuốc và có chỉ định dùng thuốc chống lao.
- Lần 2: sau khi được điều trị thuốc chống lao hàng 1 một tháng. Bệnh nhân sau khi đồng ý làm xét nghiệm lần 1, sẽ được gửi phiếu hẹn (*Mẫu phiếu hẹn Phụ lục 4*) có các thông tin của bác sỹ điều trị và bác sỹ thực hiện xét nghiệm. Đến thời điểm hẹn, bệnh nhân sẽ được thông báo qua điện thoại liên hệ cá nhân để lên làm các xét nghiệm lần 2.

2.3.5. SƠ ĐỒ NGHIÊN CỨU



2.4. PHƯƠNG TIỆN VÀ VẬT LIỆU NGHIÊN CỨU

2.4.1. Mẫu xét nghiệm:

2.4.1.1. Mẫu xét nghiệm máu ngoại vi thực hiện đúng theo Quy trình kỹ thuật được phê duyệt bởi Giám đốc bệnh viện:

- Mẫu xét nghiệm tế bào máu ngoại vi: 2ml máu tĩnh mạch chống đông bằng E.D.T.A. Đánh giá hình thái của tế bào máu, thành phần bạch cầu (200 tế bào) và chất lượng tiểu cầu trên 2 lam máu đàn trực tiếp.

- 2ml máu tĩnh mạch có sẵn chất chống đông Lithi heparin để làm các xét nghiệm chuyển hóa sắt.

- 2ml máu tĩnh mạch có sẵn chất chống đông Natri citrate 3,2% để xét nghiệm các chỉ số đông máu (PT, APTT, Fibrinogen, TT, D-Dimer).

- 2ml máu tĩnh mạch không có chất chống đông để xét nghiệm các chỉ số IgA, IgG.

2.4.1.2. Mẫu xét nghiệm hút dịch tủy xương:

Thủ thuật được thực hiện đúng Quy trình kỹ thuật chuyên ngành Huyết học-Truyền máu. Việc đọc kết quả xét nghiệm huyết đồ và tủy đồ của người bệnh do nghiên cứu sinh và các bác sỹ chuyên khoa của khoa Huyết học Truyền máu bệnh viện Phổi Trung ương trực tiếp thực hiện.

2.4.2. Dụng cụ:

- Máy đếm tế bào tự động XT-2000i (Sysmex, Nhật Bản sản xuất) để xét nghiệm các chỉ số hồng cầu trưởng thành, tỷ lệ và số lượng hồng cầu lưới. Đếm số lượng tế bào tủy xương.

- Máy đông máu tự động STA COMPACT X (Pháp sản xuất) để xét nghiệm các chỉ số đông máu.

- Máy sinh hoá cao cấp tự động Olympus AU680 (Nhật Bản sản xuất) để xét nghiệm các chỉ số chuyển hóa sắt, các xét nghiệm globulin miễn dịch.

- Máy ly tâm Heltic 380 (Đức sản xuất) để ly tâm tách huyết thanh.

- Kim chọc hút dịch tủy xương chuyên dụng.

2.5. CÁC PHÁC ĐỒ ĐIỀU TRỊ THUỐC CHỐNG LAO

Theo dõi trực tiếp điều trị lao được bắt đầu sau khi chẩn đoán xác định phù hợp với Hướng dẫn của Chương trình chống lao quốc gia [3].

2.5.1. Phác đồ điều trị bệnh nhân lao phổi mới:

2RHZE/4RHE. Hướng dẫn cách dùng:

- Giai đoạn tấn công kéo dài 2 tháng, gồm 4 loại thuốc là ripampicin (R), isoniazid (H), pyrazinamid (Z) và ethambutol (E) dùng hàng ngày.
- Giai đoạn duy trì kéo dài 4 tháng, gồm 3 loại thuốc là ripampicin (R), isoniazid (H), và ethambutol (E) dùng hàng ngày [3].

2.5.2. Phác đồ điều trị bệnh nhân lao phổi đã điều trị:

2SRHZE / 1RHZE / 5R3H3E3. Hướng dẫn cách dùng:

- Giai đoạn tấn công kéo dài 3 tháng, 2 tháng đầu tiên với cả 5 loại thuốc chống lao thiết yếu streptomycin (S), ripampicin (R), isoniazid (H), pyrazinamid (Z) và ethambutol (E) dùng hàng ngày, 1 tháng tiếp theo với 4 loại thuốc ripampicin (R), isoniazid (H), pyrazinamid (Z) và ethambutol (E) dùng hàng ngày.
- Giai đoạn duy trì kéo dài 5 tháng với 3 loại thuốc ripampicin (R), isoniazid (H) và ethambutol (E) hoặc dùng cách quãng 3 lần/tuần [3].

2.6. XỬ LÝ SỐ LIỆU

Các số liệu trên được xử lý theo phương pháp thống kê y học trên chương trình SPSS 20.0.

2.6.1. Mô tả kết quả:

- Các biến số định lượng được trình bày theo giá trị trung bình và độ lệch chuẩn ($\bar{X} \pm SD$).
- Các biến số định tính được trình bày theo tỷ lệ %.

2.6.2. Đánh giá sự khác biệt:

- Đối với biến định tính sử dụng test χ^2 . Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$ ở một bậc tự do khi $\chi^2 > 3,84$.

- Đối với các biến định lượng sử dụng test t-student. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$ khi $t > 1,96$.

- Mọi tương quan giữa hai biến định lượng được đánh giá test Fisher's exact.

- Thống kê so sánh về các chỉ số trước và sau điều trị bằng test Wilcoxon ghép cặp.

2.7. ĐẠO ĐỨC NGHIÊN CỨU

Mọi thông tin thu thập được đảm bảo bí mật cho bệnh nhân, chỉ phục vụ mục đích nghiên cứu.

- Nghiên cứu được sự đồng ý của bệnh nhân và phê duyệt của lãnh đạo bệnh viện, khoa có bệnh nhân.
- Kết quả nghiên cứu được phản hồi lại cho bệnh viện, khoa có bệnh nhân.
- Từ kết quả nghiên cứu, lựa chọn một số thông tin cần thiết và có ích cho việc điều trị và tư vấn cho bệnh nhân.
- Đề cương luận án đã được thông qua Hội đồng chấm đề cương của Trường Đại học Y Hà Nội và Chủ tịch Hội đồng khoa học và đạo đức của Bệnh viện Phổi Trung ương duyệt đồng ý thực hiện.

CHƯƠNG III

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. ĐẶC ĐIỂM CHUNG CỦA NHÓM NGHIÊN CỨU

3.1.1. Đặc điểm về tuổi và giới

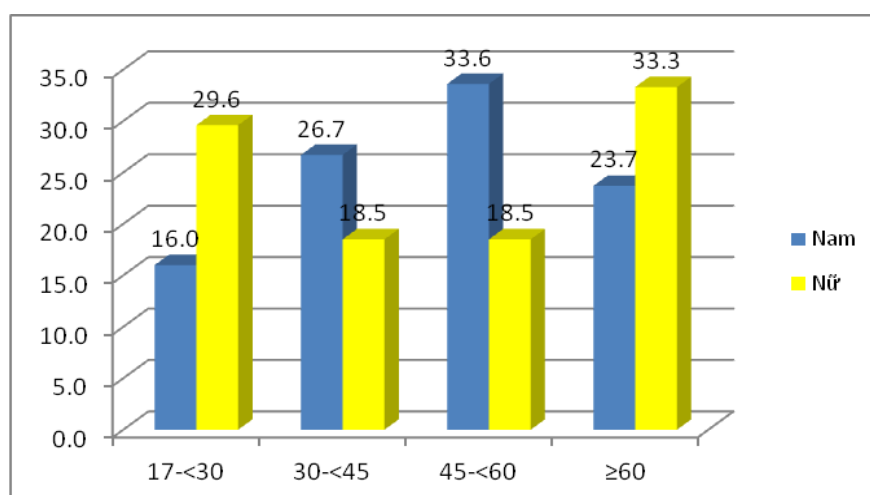
Đặc điểm về tuổi, giới và phân bố theo lứa tuổi các bệnh nhân nghiên cứu được trình bày ở bảng 3.1 và biểu đồ 3.1:

Bảng 3.1. Phân bố tuổi và giới của nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Tuổi-giới		Nhóm	Bệnh nhân
Tuổi	$\bar{X} \pm SD$		47,88 ± 16,55
	Tuổi thấp nhất		17
	Tuổi cao nhất		83
Giới	Nam	Số lượng (n)	131
		Tỷ lệ (%)	82,91
	Nữ	Số lượng (n)	27
		Tỷ lệ (%)	17,09
	Tỷ lệ nam:nữ		4,85:1

Độ tuổi trung bình của các bệnh nhân là 47,88 tuổi; trong đó bệnh nhân có độ tuổi thấp nhất là 17 tuổi và cao nhất là 83 tuổi.

Tỷ lệ nam/nữ là 4,85/1.



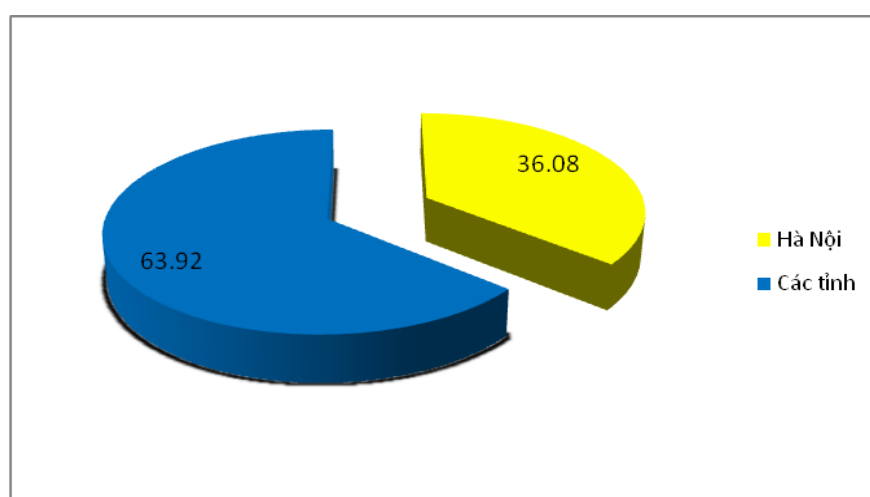
Biểu đồ 3.1. Phân bố lứa tuổi của nhóm nghiên cứu

Tỷ lệ bệnh nhân bị lao phổi ở nam giới cao nhất là từ 45 tuổi đến dưới 60 tuổi (33,6%).

Ở nữ giới, đa số bệnh nhân thuộc nhóm từ 60 tuổi trở lên (33,3%) và từ 17 đến dưới 30 tuổi (29,6%).

3.1.2. Đặc điểm về nơi ở

Đặc điểm phân bố về nơi ở của nhóm bệnh nhân nghiên cứu được trình bày ở biểu đồ 3.2:

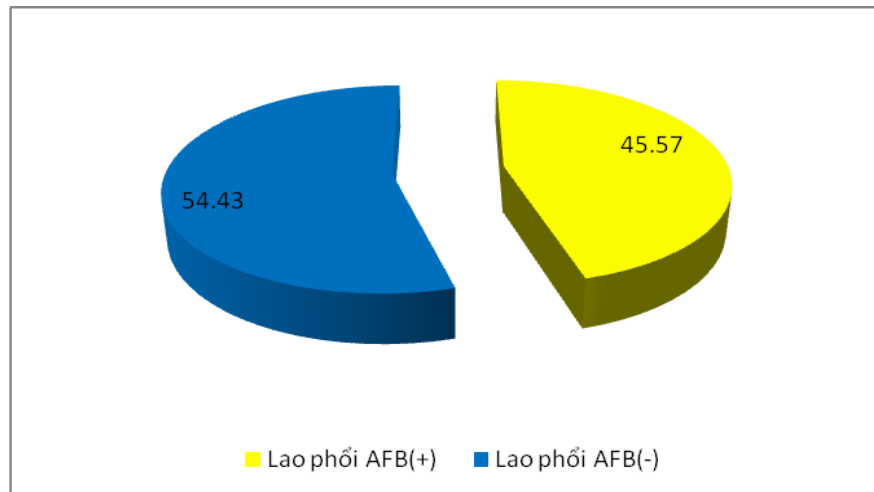


Biểu đồ 3.2. Phân bố bệnh nhân nghiên cứu theo nơi ở

Có 57 bệnh nhân sống ở Hà Nội, chiếm tỷ lệ 36,08% và có 101 bệnh nhân sống ở các tỉnh khác chiếm tỷ lệ 63,92%.

3.1.3. Đặc điểm về xét nghiệm đờm tìm AFB bằng phương pháp soi trực tiếp

Đặc điểm về xét nghiệm đờm tìm AFB của nhóm bệnh nhân nghiên cứu được trình bày ở biểu đồ 3.3:

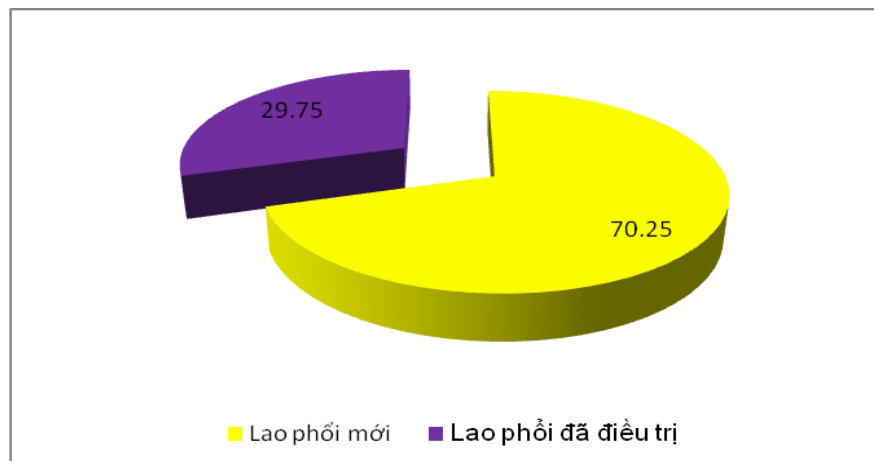


Biểu đồ 3.3. Đặc điểm xét nghiệm đờm tìm AFB của bệnh nhân nghiên cứu

Trong số 158 bệnh nhân nghiên cứu, có 72 bệnh nhân (45,57%) tìm thấy AFB(+) trong đờm và có 86 bệnh nhân (54,43%) AFB(-).

3.1.4. Đặc điểm thể lao phổi của bệnh nhân nghiên cứu

Kết quả nghiên cứu về thể lao phổi được trình bày ở biểu đồ 3.4:



Biểu đồ 3.4. Đặc điểm thể lao phổi của bệnh nhân nghiên cứu

Biểu đồ 3.4 cho thấy thể lao phổi mới có 111 bệnh nhân (70,25%) và lao phổi đã điều trị có 47 bệnh nhân (29,75%).

3.2. ĐẶC ĐIỂM MỘT SỐ CHỈ SỐ NGHIÊN CỨU VÀ MỐI LIÊN QUAN VỚI CÁC THỂ LAO PHỔI

3.2.1. Đặc điểm một số chỉ số huyết học và hình thái tế bào

3.2.1.1. Giá trị trung bình một số chỉ số huyết học

a. Giá trị trung bình các chỉ số hồng cầu

Kết quả nghiên cứu về thay đổi các chỉ số hồng cầu máu ngoại vi của bệnh nhân lao phổi được trình bày ở bảng 3.2, bảng 3.3, biểu đồ 3.5 và biểu đồ 3.6:

Bảng 3.2. Đặc điểm các chỉ số hồng cầu của bệnh nhân nghiên cứu
(n=158)

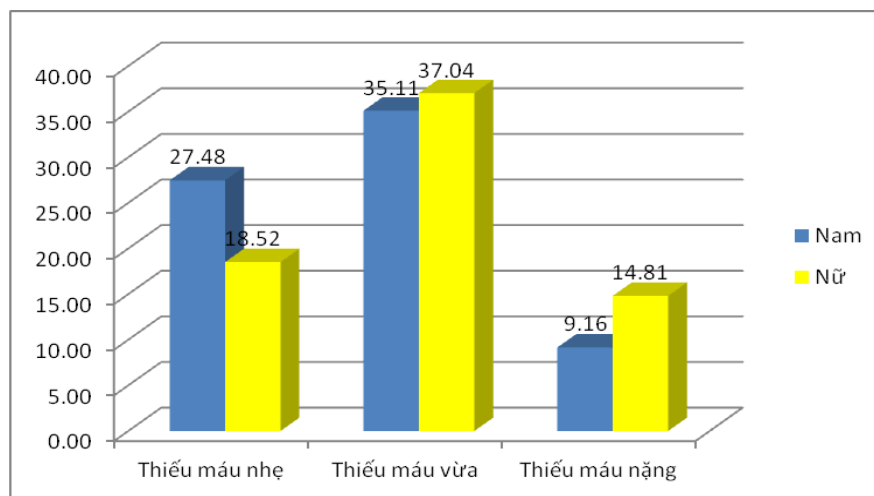
Chỉ số		Bệnh nhân ($\bar{X} \pm SD$)	Thấp nhất	Cao nhất
Số lượng hồng cầu (x 10 ¹² /l)	Nam	3,99±0,92	1,87	6,32
	Nữ	3,91±0,75	2,33	5,45
Hemoglobin (Hb) (g/l)	Nam	112,42±25,45	58	172
	Nữ	106±23,33	68	156
Hct (Hematocrit) (%)	Nam	34,09±7,11	18,8	49,5
	Nữ	33,14±6,45	20,1	45,9
MCV (fl)		86,32±10,46	55,2	121
MCH (pg)		28,24±3,61	18,4	36,4
MCHC (g/l)		327,1±17,3	255	391
Hồng cầu lưới		0,073±0,081	0,01	0,86

Bảng 3.2 cho thấy các bệnh nhân nam và nữ có giá trị trung bình số lượng hồng cầu, nồng độ hemoglobin và hematocrit đều có khoảng dao động rất rộng.

Bảng 3.3. Đặc điểm tỷ lệ thiếu máu và mức độ thiếu máu

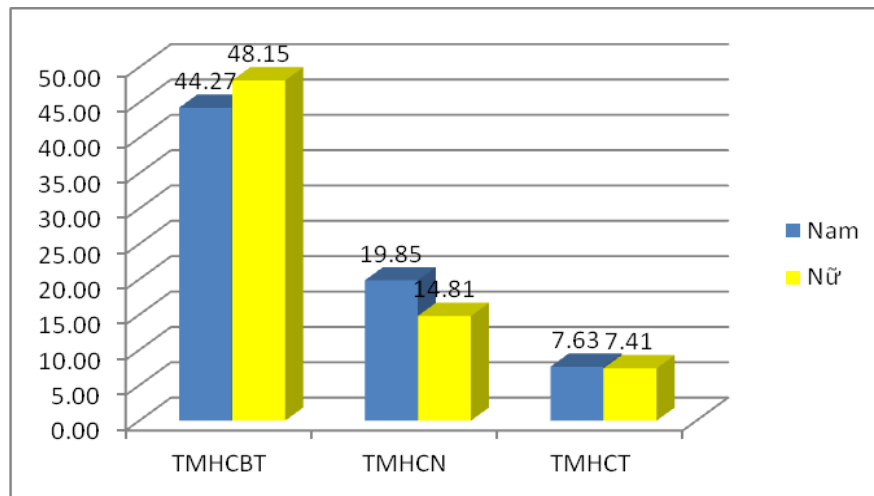
Đặc điểm	Nam (n=131)		Nữ (n=27)		p
	n	%	n	%	
Tỷ lệ thiếu máu chung	94	71,76	19	70,37	>0,05
Thiếu máu nhẹ	36	27,48	5	18,52	<0,05
Thiếu máu vừa	46	35,11	10	37,04	>0,05
Thiếu máu nặng	12	9,16	4	14,81	<0,05

Bảng 3.3 cho thấy ở nam có 94 bệnh nhân (71,76%) trong nhóm nghiên cứu có thiếu máu và ở nữ có 19 bệnh nhân (70,37%) có thiếu máu.



Biểu đồ 3.5: Đặc điểm mức độ thiếu máu của bệnh nhân lao phổi theo giới tính

Tỷ lệ bệnh nhân có thiếu máu nhẹ ở nam (27,48%) cao hơn ở nữ (18,52%) và tỷ lệ bệnh nhân có thiếu máu nặng ở nữ (14,81%) cao hơn ở nam (9,16%), khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.



Biểu đồ 3.6. Đặc điểm các loại thiếu máu theo kích thước hồng cầu của bệnh nhân nghiên cứu

Thiếu máu kích thước hồng cầu bình thường (TMHCBT) và thiếu máu kích thước hồng cầu to (TMHCT) ở nam và nữ tương đương nhau. Tỷ lệ thiếu máu kích thước hồng cầu nhỏ (TMHCN) ở nam cao hơn ở nữ;

b. Giá trị trung bình các chỉ số bạch cầu

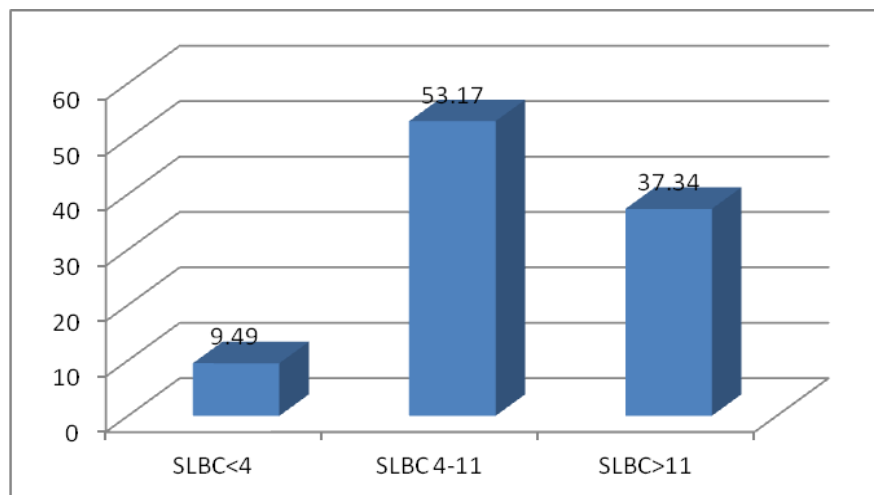
Kết quả nghiên cứu về thay đổi các chỉ số bạch cầu của bệnh nhân được trình bày ở các bảng 3.4, bảng 3.5, bảng 3.6, biểu đồ 3.7 và biểu đồ 3.8:

Bảng 3.4. Đặc điểm các chỉ số bạch cầu của bệnh nhân nghiên cứu

(n=158)

Chỉ số	Bệnh nhân ($\bar{X} \pm SD$)	Thấp nhất	Cao nhất
Số lượng bạch cầu ($\times 10^9/l$)	$10,68 \pm 6,31$	1,41	32,53
Bạch cầu đoạn trung tính ($\times 10^9/l$)	$7,73 \pm 5,67$	0,07	26,4
Bạch cầu lympho ($\times 10^9/l$)	$1,67 \pm 0,83$	0,08	5,86
Bạch cầu mono ($\times 10^9/l$)	$1,0 \pm 0,63$	0,03	3,9
Bạch cầu đoạn ưa acid ($\times 10^9/l$)	$0,24 \pm 0,7$	0	8,53
Bạch cầu đoạn ưa base ($\times 10^9/l$)	$0,04 \pm 0,05$	0	0,43

Bảng 3.4 cho thấy số lượng bạch cầu cũng như bạch cầu đoạn trung tính của các bệnh nhân nghiên cứu có khoảng dao động rất rộng; số lượng trung bình bạch cầu mono tăng ($1,0 \pm 0,63 \times 10^9/l$).

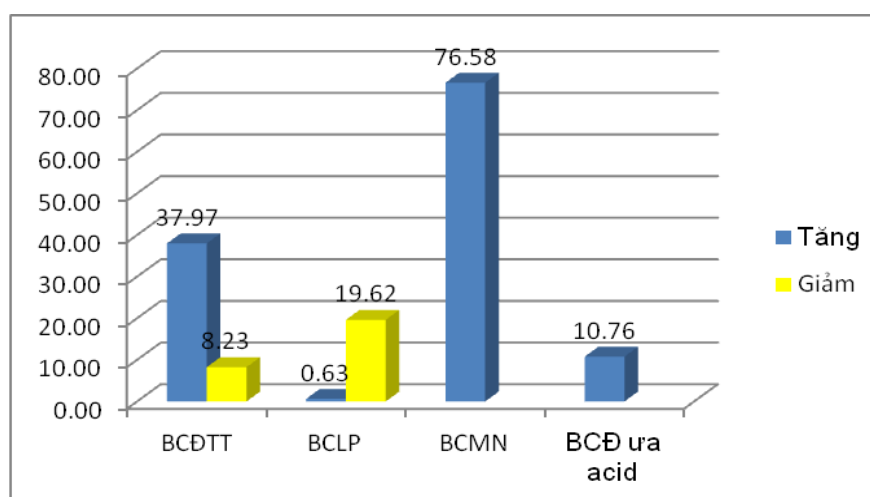


Biểu đồ 3.7. Đặc điểm phân bố số lượng bạch cầu của bệnh nhân nghiên cứu

Biểu đồ 3.7 cho thấy số lượng bạch cầu ở mức bình thường có 84 bệnh nhân (53,17%), có 59 bệnh nhân (37,34%) tăng số lượng bạch cầu và 15 bệnh nhân (9,49%) giảm số lượng bạch cầu.

Bảng 3.5: Bất thường các thành phần bạch cầu của bệnh nhân nghiên cứu

Chỉ số	Bệnh nhân (n=158)		
	n	%	$\bar{X} \pm SD$
Bạch cầu đoạn trung tính $>8,0 \times 10^9/l$	60	37,97	$13,66 \pm 4,63$
Bạch cầu đoạn trung tính $<1,8 \times 10^9/l$	13	8,23	$0,98 \pm 0,57$
Bạch cầu mono $>0,5 \times 10^9/l$	121	76,58	$1,2 \pm 0,58$
Bạch cầu đoạn ưa acid $>0,5 \times 10^9/l$	17	10,76	$1,21 \pm 1,89$
Bạch cầu lympho $>4,0 \times 10^9/l$	1	0,63	5,86
Bạch cầu lympho $<1,0 \times 10^9/l$	31	19,62	$0,63 \pm 0,27$



Biểu đồ 3.8. Thay đổi các thành phần bạch cầu ở bệnh nhân nghiên cứu

Bảng 3.5 và biểu đồ 3.8 cho thấy đa số bệnh nhân lao phổi có tăng bạch cầu mono (78,58%), bạch cầu đoạn trung tính (37,97%) và bạch cầu đoạn ura acid (10,76%); riêng tỷ lệ bệnh nhân lao phổi có bạch cầu lympho giảm là 19,62%.

Bảng 3.6: Mức độ giảm bạch cầu đoạn trung tính ở bệnh nhân nghiên cứu

Bạch cầu đoạn trung tính ($10^9/l$)	Bệnh nhân		
	n	%	$\bar{X} \pm SD$
Giảm nhẹ (1,0- <1,8)	7	4,42	1,45 \pm 0,13
Giảm vừa (0,5- <1)	2	1,27	0,74 \pm 0,29
Giảm nặng <0,5	4	2,54	0,28 \pm 0,15

Tỷ lệ bạch cầu đoạn trung tính giảm nhẹ có 7 bệnh nhân (4,42%), bạch cầu đoạn trung tính giảm vừa có 2 bệnh nhân (1,27%) và bạch cầu đoạn trung tính giảm nặng có 4 bệnh nhân (2,54%).

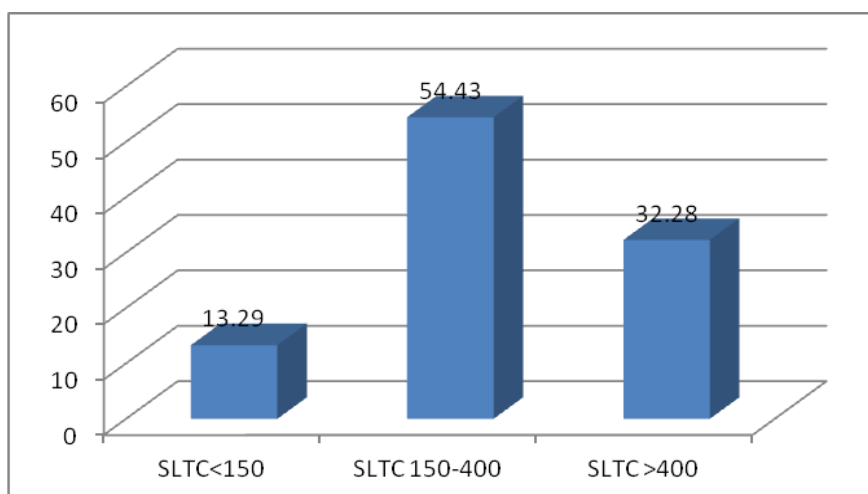
c. Giá trị trung bình tiêu cầu:

Kết quả nghiên cứu về số lượng và bất thường số lượng tiêu cầu trên bệnh nhân nghiên cứu được trình bày ở bảng 3.7 và biểu đồ 3.9:

Bảng 3.7. Đặc điểm số lượng tiêu cầu của bệnh nhân nghiên cứu

Chỉ số		Bệnh nhân (n=158)	Thấp nhất	Cao nhất
Số lượng tiêu cầu ($10^9/l$)	Nam	354,25±201,79	30	1077
	Nữ	285,19±184,31	63	801
	Chung	342,45±200,06	30	1077

Bảng 3.7 cho thấy giá trị trung bình số lượng tiêu cầu ở cả nam và nữ đều có khoảng dao động rất rộng từ 30 đến 1077 x $10^9/l$.



Biểu đồ 3.9. Đặc điểm phân bố số lượng tiêu cầu của bệnh nhân nghiên cứu

Số lượng tiêu cầu ở mức bình thường có 86 bệnh nhân (54,43%); có 51 bệnh nhân (32,28%) tăng số lượng tiêu cầu và 21 bệnh nhân (13,29%) giảm số lượng tiêu cầu.

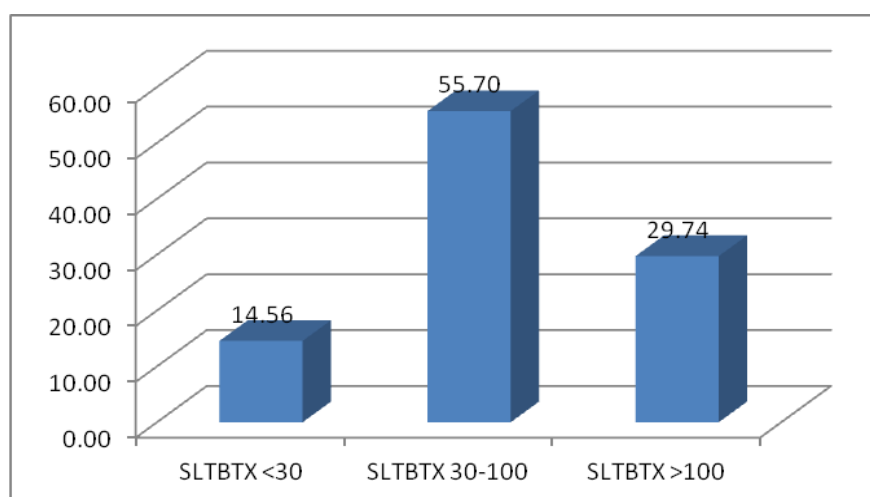
d. Giá trị trung bình các chỉ số tủy xương:

Kết quả nghiên cứu về số lượng và thành phần tế bào tủy xương được trình bày ở bảng 3.8 và biểu đồ 3.10:

Bảng 3.8. Đặc điểm số lượng và thành phần tế bào tủy xương của bệnh nhân nghiên cứu

Chỉ số	$\bar{X} \pm SD$ (n=158)	Thấp nhất	Cao nhất
Số lượng tế bào tủy xương ($10^9/l$)	88,02±62,85	9,42	300
Nguyên tủy bào (%)	0,38±0,73	0	3
Tiền tủy bào (%)	2,07±1,73	0	15
Tủy bào trung tính (%)	10,04±4,82	1	28
Hậu tủy bào trung tính (%)	6,79±3,30	0	20
Bạch đũa trung tính (%)	10,13±4,66	0	24
Bạch cầu đoạn trung tính (%)	33,28±10,58	10	63
Bạch cầu đoạn đoạn ưa acid (%)	1,06±1,59	0	8
Bạch cầu lympho (%)	14,56±10,05	2	65
Bạch cầu mono (%)	1,16±2,05	0	13
Nguyên tiền hồng cầu (%)	0,37±0,77	0	3
Nguyên hồng cầu ưa base (%)	3,17±2,73	0	14
Nguyên hồng cầu đa sắc (%)	9,42±4,47	1	24
Nguyên hồng cầu ưa acid (%)	6,11±3,97	1	26
Tỷ lệ dòng bạch cầu hạt: Hồng cầu có nhân trong tủy	4,26:1		

Bảng 3.8 cho thấy số lượng tế bào tủy xương có khoảng dao động rất rộng từ 9,42 đến 300 x $10^9/l$. Tỷ lệ % tế bào đầu dòng hồng cầu có tuổi nguyên tiền hồng cầu và nguyên hồng cầu ưa acide có xu hướng giảm. Tỷ lệ dòng bạch cầu hạt: Hồng cầu có nhân có xu hướng tăng.



Biểu đồ 3.10. Đặc điểm phân bố số lượng tế bào tủy xương của bệnh nhân nghiên cứu

Biểu đồ 3.10 cho thấy tỷ lệ số lượng tế bào tủy xương ở mức bình thường có 55,7%; 29,74% bệnh nhân tăng số lượng tế bào tủy xương và 14,56% bệnh nhân có số lượng tế bào tủy xương giảm.

đ. Giá trị trung bình các chỉ số đông máu

Kết quả các chỉ số đông máu của bệnh nhân nghiên cứu được trình bày ở bảng 3.9 và bảng 3.10:

Bảng 3.9. Đặc điểm các chỉ số đông máu của bệnh nhân nghiên cứu

Chỉ số	$\bar{X} \pm SD$	Thấp nhất	Cao nhất
PT (%)	92,26±20,86	24,60	162
INR	1,09±0,27	0,77	3,41
APTT (giây)	34,77±6,29	23,21	56,32
rAPTT	1,11±0,19	0,7	1,75
FIB (g/l)	4,53±1,76	0,56	10,84
TT (giây)	20,47±4,13	14,64	52,61
rTT	1,19±0,23	0,76	2,48
D-Dimer (ng/ml)	2411,93±4375,71	104,52	31860

Bảng 3.9 cho thấy trung bình các chỉ số các chỉ số fibrinogen và D-Dimer có khoảng dao động rộng (từ 0,56 đến 10,84 g/l đối với fibrinogen và từ 104,5 đến 31860 ng/ml đối với D-Dimer).

Bảng 3.10. Tỷ lệ bất thường đông máu của bệnh nhân nghiên cứu

Chỉ số	n	%	$\bar{X} \pm SD$
D-Dimer tăng (>500ng/ml)	109	68,99	3406,8±4979,94
Fibrinogen tăng (>4g/l)	94	59,49	5,66±1,28
rTT tăng (>1,25)	40	25,32	1,45±0,29
rAPTT tăng (>1,25)	28	17,72	1,43±0,14
PT giảm (<70%)	20	12,66	58,25±11,99

Bảng 3.10 cho thấy nồng độ D-Dimer tăng có 109 bệnh nhân (68,99%), nồng độ fibrinogen tăng có 94 bệnh nhân (59,49%), rTT tăng có 40 bệnh nhân (25,32%), rAPTT tăng có 28 bệnh nhân (17,72%) và tỷ lệ PT giảm có 20 bệnh nhân (12,66%).

e. Giá trị trung bình các chỉ số chuyển hóa sắt:

Kết quả nghiên cứu về các chỉ số chuyển hóa sắt được trình bày ở các bảng 3.11, bảng 3.12:

Bảng 3.11. Đặc điểm các chỉ số chuyển hóa sắt của bệnh nhân nghiên cứu

(n=158)

Chỉ số		$\bar{X} \pm SD$	Thấp nhất	Cao nhất
Sắt huyết thanh ($\mu\text{mol/l}$)	Nam	9,57±8,88	0,2	56,3
	Nữ	11,37±10,95	1,0	41,5
Ferritin ($\mu\text{g/l}$)		395,90±238,49	10,1	1155,3
Transferin (mg/dl)		175,52±62,63	70	367,1
UIBC (mmol/l)		25,41±12,48	0	60,2

Giá trị trung bình ferritin của bệnh nhân nghiên cứu tăng. Giá trị trung bình sắt huyết thanh bệnh nhân nam giảm; giá trị trung bình transferrin của bệnh nhân nghiên cứu giảm.

Bảng 3.12. Bất thường chuyển hóa sắt của bệnh nhân nghiên cứu

Chỉ số		Bệnh nhân (n=158)		$\bar{X} \pm SD$
		n	%	
Sắt huyết thanh giảm ($\mu\text{mol/l}$)	Nam <12,5	98	62,03	5,31±3,29
	Nữ <8,9	16	10,13	4,69±2,05
Ferritin tăng (>270 $\mu\text{g/l}$)		102	64,56	529,97±184,98
Transferrin giảm (<250 mg/dl)		139	87,97	160,11±47,89
UIBC (<21 mmol/l)		64	40,51	13,71±6,0

Bảng 3.12 cho thấy tỷ lệ transferrin giảm có 139 bệnh nhân (87,97%); sắt huyết thanh ở nam giảm có 98 bệnh nhân (62,03%); UIBC giảm có 64 bệnh nhân (40,51%); ferritin tăng có 102 bệnh nhân (64,56%);

f. Giá trị trung bình các chỉ số globulin miễn dịch:

Kết quả nghiên cứu về nồng độ IgA và IgG trên bệnh nhân được trình bày ở bảng 3.13 và bảng 3.14:

Bảng 3.13. Đặc điểm IgA và IgG của bệnh nhân nghiên cứu

Chỉ số	$\bar{X} \pm SD$ (n=158)	Thấp nhất	Cao nhất
IgA (g/l)	3,82±3,05	0,63	30
IgG (g/l)	18,19±13,43	1,16	112,2

Giá trị trung bình IgG của bệnh nhân nghiên cứu tăng (18,19±13,43 g/l), giá trị trung bình IgA trong giới hạn bình thường (3,82±3,05 g/l).

Bảng 3.14. Bất thường IgA và IgG của bệnh nhân nghiên cứu

Chỉ số	Bệnh nhân (n=158)		
	n	%	$\bar{X} \pm SD$
Nồng độ IgA tăng (>4g/l)	47	29,75	6,57±4,35
Nồng độ IgG tăng (>14g/l)	96	60,76	23,13±15,13

Bảng 3.14 cho thấy tỷ lệ nồng độ IgG tăng có 96 bệnh nhân (60,76%) và nồng độ IgA tăng có 47 bệnh nhân (29,75%).

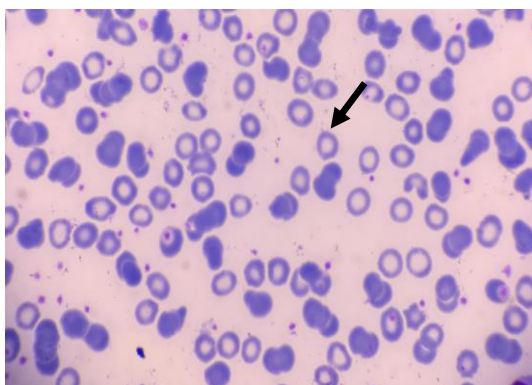
3.2.1.2. Đặc điểm về hình thái tế bào máu ngoại vi và tủy xương:

a. Bất thường về hình thái hồng cầu:

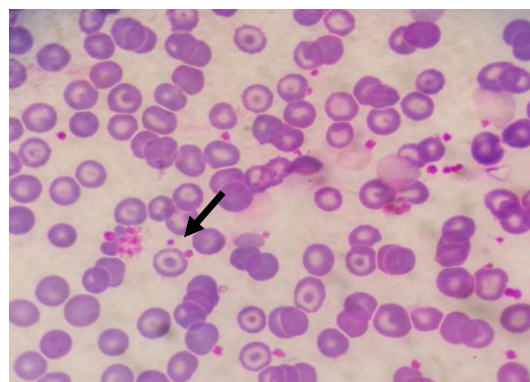
Kết quả nghiên cứu về bất thường hình thái hồng cầu của bệnh nhân được trình bày ở các hình 3.1, hình 3.2, hình 3.3:

*Hình thái hồng cầu bệnh nhân Hà Văn Q., nam, 24 tuổi:

Hồng cầu nhược sắc do khoảng sáng trong hồng cầu tăng lên và MCHC giảm, kích thước nhỏ không đều, có hồng cầu hình bia.



Hình 3.1. Hồng cầu nhỏ, nhược sắc



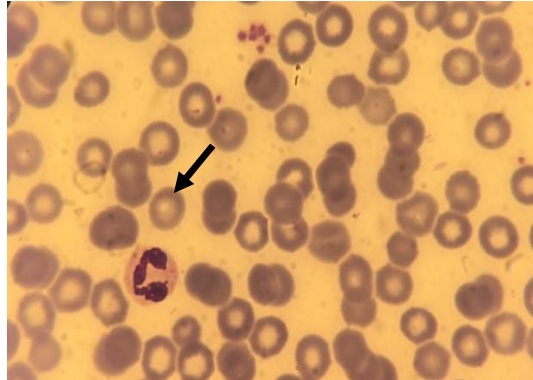
Hình 3.2. Hồng cầu hình bia

Hồng cầu nhược sắc với MCHC giảm dưới 320 g/l có 45 bệnh nhân, chiếm tỷ lệ 28,48%;

Hồng cầu hình bia (tăng tỷ số diện tích bề mặt hồng cầu so với thể tích) với hình dạng giống bia bắn, thường nhược sắc, dễ vỡ do giảm thẩm thấu, do biến loạn màng hồng cầu; thiếu máu thiếu sắt; có 19 bệnh nhân, chiếm tỷ lệ 12,03%.

***Hình thái hồng cầu bệnh nhân Đàm Văn Ph., nam, 64 tuổi**

Số lượng hồng cầu: $3,55 \times 10^{12}/l$; Hồng cầu bình sắc, kích thước to đồng đều. Nồng độ hemoglobin: 122 g/l; MCV: 107 fl; MCH: 34,4 pg; MCHC: 321 g/l;



Hình 3.3. Hồng cầu to

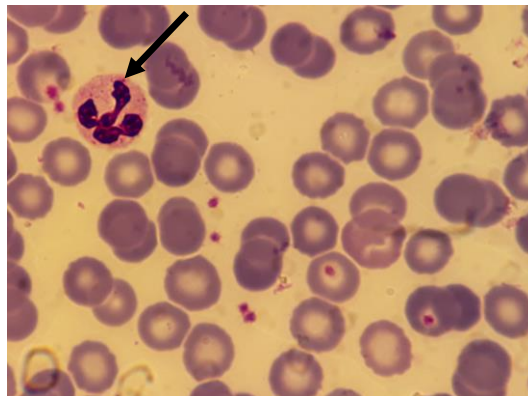
Hồng cầu to với thể tích trung bình hồng cầu (MCV) lớn hơn 100 fl có 11 bệnh nhân, chiếm tỷ lệ 6,96%;

b. Bất thường về hình thái bạch cầu:

Kết quả nghiên cứu về bất thường hình thái bạch cầu của bệnh nhân được trình bày ở các hình 3.4, hình 3.5, hình 3.6 và hình 3.7:

***Hình thái bạch cầu bệnh nhân Đào Quang D., nam, 63 tuổi**

Số lượng bạch cầu: $10,78 \times 10^9/l$; Bạch cầu trung tính: $6,12 \times 10^9/l$. Bạch cầu mono: $0,88 \times 10^9/l$; Bạch cầu lympho: $3,0 \times 10^9/l$; Bạch cầu đoạn ưa acid: $0,71 \times 10^9/l$;

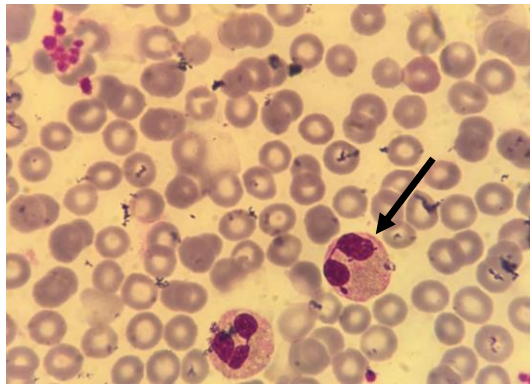


Hình 3.4. Bạch cầu đoạn trung tính tăng chia đoạn

Bạch cầu trung tính tăng chia đoạn có 55 bệnh nhân, chiếm tỷ lệ 34,81%.

***Hình thái bạch cầu bệnh nhân Dương Tố U., nữ, 23 tuổi**

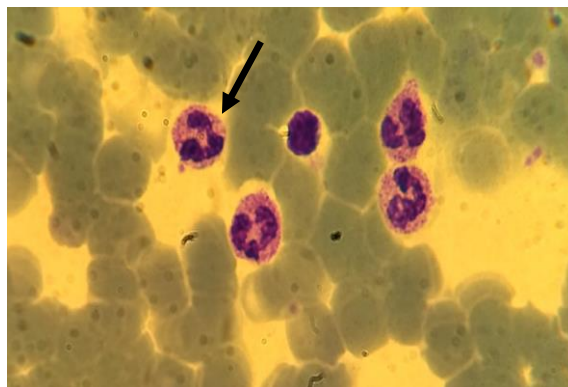
Số lượng bạch cầu: $8,69 \times 10^9/l$; Bạch cầu trung tính: $4,19 \times 10^9/l$. Bạch cầu mono: $0,95 \times 10^9/l$; Bạch cầu lympho: $2,51 \times 10^9/l$; Bạch cầu đoạn ưa acid: $0,99 \times 10^9/l$;



Hình 3.5. Tăng bạch cầu đoạn ưa acid

***Hình thái bạch cầu bệnh nhân Mai Danh H., nam, 23 tuổi**

Số lượng bạch cầu: $23,2 \times 10^9/l$; Bạch cầu trung tính: $18,5 \times 10^9/l$. Bạch cầu mono: $1,0 \times 10^9/l$; Bạch cầu lympho: $3,6 \times 10^9/l$; Bạch cầu đoạn ưa acid: $0,09 \times 10^9/l$;

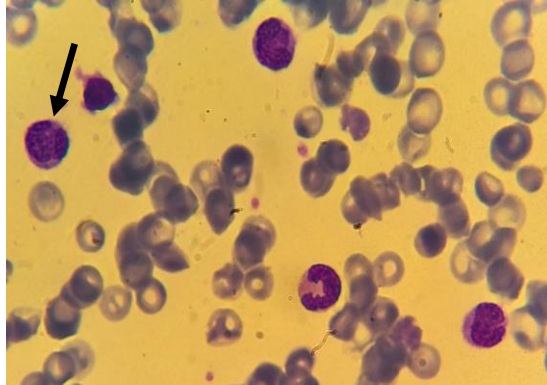


Hình 3.6. Bạch cầu đoạn trung tính tăng hạt đặc hiệu

Bạch cầu trung tính tăng hạt đặc hiệu có 22 bệnh nhân, chiếm tỷ lệ 13,92%

***Hình thái bạch cầu bệnh nhân Bùi Văn T., nam, 21 tuổi**

Số lượng bạch cầu: $11,71 \times 10^9/l$; Bạch cầu trung tính: $7,93 \times 10^9/l$.
 Bạch cầu mono: $2,23 \times 10^9/l$; Bạch cầu lympho: $1,35 \times 10^9/l$; Bạch cầu đoạn
 ưa acid: $0,2 \times 10^9/l$;



Hình 3.7. Tăng bạch cầu mono

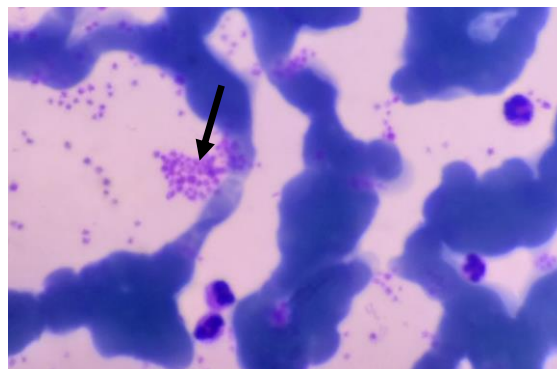
Bạch cầu mono tăng có 121 bệnh nhân, chiếm tỷ lệ 76,58%.

c. Bất thường về hình thái tiểu cầu:

Kết quả nghiên cứu về bất thường hình thái tiểu cầu trên bệnh nhân nghiên cứu được trình bày ở các hình 3.8 và hình 3.9:

***Hình thái tiểu cầu bệnh nhân Vũ Văn H., nam, 56 tuổi**

Số lượng hồng cầu: $3,18 \times 10^{12}/l$; Hb: 102 g/l. Bạch cầu trung tính:
 $13,28 \times 10^9/l$. Bạch cầu mono: $1,31 \times 10^9/l$; Số lượng tiểu cầu $1015 \times 10^9/l$;

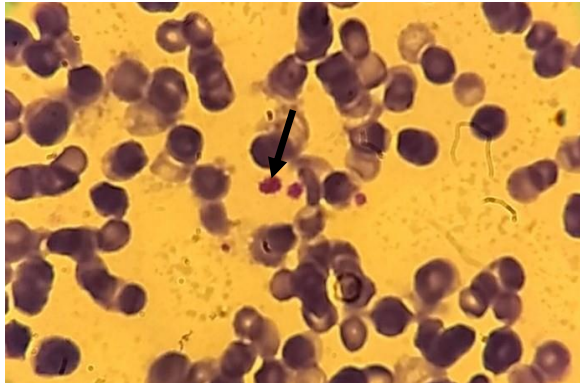


Hình 3.8. Số lượng tiểu cầu tăng, độ tập trung giàu

Số lượng tiểu cầu tăng, độ tập trung giàu trên tiêu bản có 24 bệnh nhân, chiếm tỷ lệ 15,19%.

***Hình thái tiểu cầu bệnh nhân Nguyễn Văn H., nam, 44 tuổi**

Số lượng hồng cầu: $3,18 \times 10^{12}/l$; Hb: 102 g/l. Số lượng bạch cầu: $6,08 \times 10^9/l$; Số lượng tiểu cầu $69 \times 10^9/l$.



Hình 3.9. Tiểu cầu khổng lồ

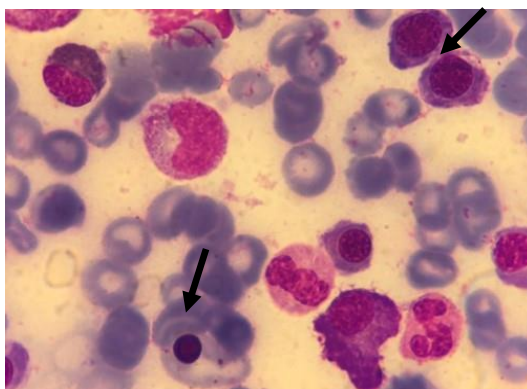
Kích thước tiểu cầu lớn trên tiêu bản có 10 bệnh nhân, chiếm tỷ lệ 6,33%.

d. Bất thường về hình thái tế bào tủy xương:

Kết quả nghiên cứu về bất thường hình thái tiểu cầu trên bệnh nhân nghiên cứu được trình bày ở các hình 3.10, hình 3.11 và hình 3.12:

***Hình thái dòng hồng cầu tủy xương của bệnh nhân Hoàng Văn H., nam, 43 tuổi. Rối loạn sinh tủy thứ phát**

Số lượng tế bào tủy xương: $51,55 \times 10^9/l$. Dòng hồng cầu phát triển khá nhưng quá trình biệt hóa kém, biểu hiện sự không đồng bộ giữa trưởng thành nhân và nguyên sinh chất.

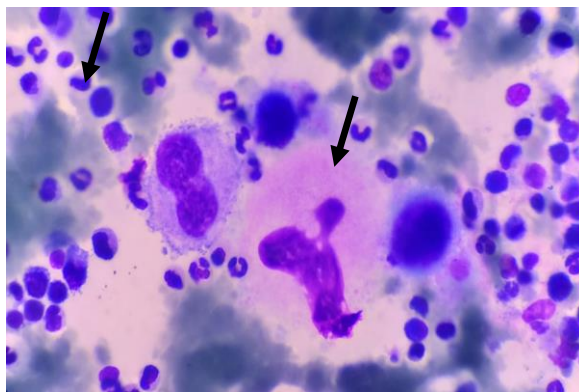


Hình 3.10. Hồng cầu non trưởng thành kém

Rối loạn biệt hóa hình thái dòng hồng cầu trong tủy xương có 47 bệnh nhân, chiếm tỷ lệ 29,75%.

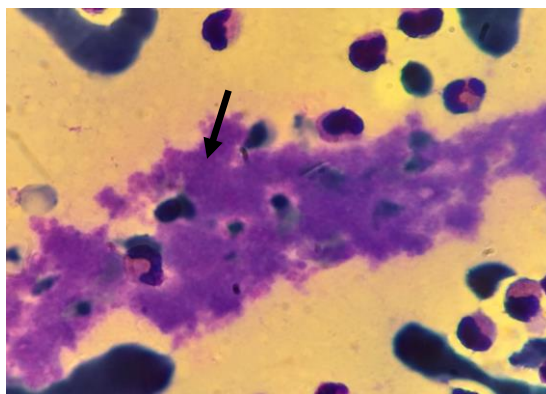
****Hình thái dòng bạch cầu hạt và tiểu cầu tủy xương bệnh nhân Vũ Văn H., nam, 56t. Tăng sinh tủy thứ phát***

Số lượng hồng cầu: $3,18 \times 10^{12}/l$; Hb: 102 g/l. Số lượng bạch cầu: $17,22 \times 10^9/l$; Số lượng tiểu cầu $1015 \times 10^9/l$; Số lượng tế bào tủy xương: $214,9 \times 10^9/l$. Dòng bạch cầu hạt phát triển mạnh, mẫu tiểu cầu tăng sinh trong tủy.



Hình 3.11. Tế bào dòng hạt tăng cao, nhiều mẫu tiểu cầu

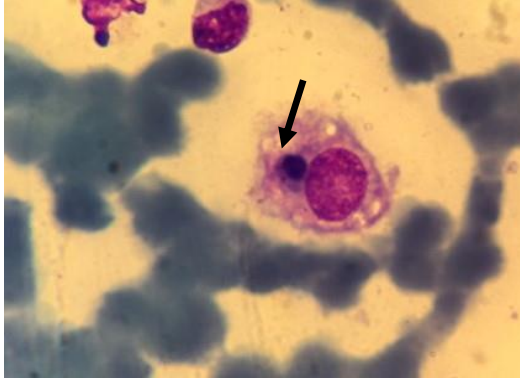
Tăng sinh dòng bạch cầu hạt, mẫu tiểu cầu tăng sinh trong tủy xương có 28 bệnh nhân, chiếm tỷ lệ 17,72%.



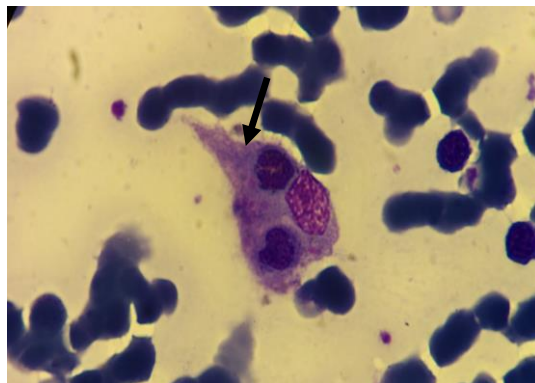
Hình 3.12. Tiểu cầu được giải phóng nhiều và vón cục trong tủy xương

Tiểu cầu tăng, vón cục trong tủy xương có 8 bệnh nhân, chiếm tỷ lệ 5,06%.

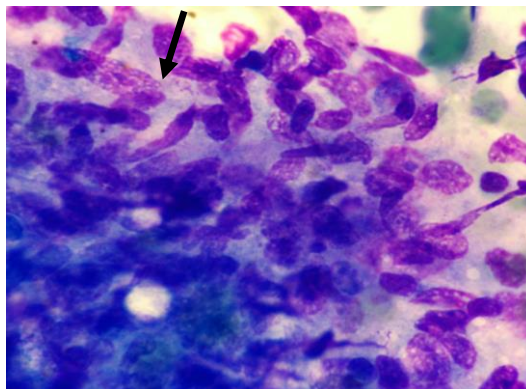
**Một số hình thái tế bào trong tủy xương bệnh nhân Tủy giảm sinh, nghi ngờ Hội chứng thực bào tế bào máu thứ phát.*



Hình 3.13. Đại thực bào đang thực bào hồng cầu non



Hình 3.14. Đại thực bào đang thực bào bạch cầu



Hình 3.15. Hình ảnh dạng U hạt trong tủy xương

Kết quả nghiên cứu về bệnh lý tủy xương thứ phát kèm theo của bệnh nhân nghiên cứu được trình bày ở bảng 3.15.

Bảng 3.15. Đặc điểm bệnh lý tủy xương thứ phát của bệnh nhân nghiên cứu (n=158)

STT	Kết quả xét nghiệm tủy đồ	Tần số (n)	Tỷ lệ (%)
1	Tủy xương bình thường	74	46,84
2	Tủy giảm sinh 1 dòng	19	12,03
3	Tăng sinh tủy phản ứng	21	13,28
4	Rối loạn sinh tủy thứ phát	44	27,85
Tổng		158	100

Bảng 3.15 cho thấy: Tỷ lệ rối loạn sinh tủy thứ phát có 44 bệnh nhân (27,85%), tăng sinh tủy phản ứng có 21 bệnh nhân (13,28%), tủy giảm sinh 1 dòng có 19 bệnh nhân (12,03%).

3.2.2. Mối liên quan của một số chỉ số nghiên cứu với thể lao phổi

3.2.2.1. Liên quan thay đổi chỉ số hồng cầu với thể lao phổi:

a. Liên quan tỷ lệ thiếu máu với thể lao phổi:

Mối liên quan giữa tỷ lệ thiếu máu và thể lao phổi được thể hiện qua bảng 3.16:

Bảng 3.16. Mối liên quan tỷ lệ thiếu máu theo giới tính với thể lao phổi

Tình trạng		Thể lao phổi		Lao phổi mới (n=111)		Lao phổi đã điều trị (n=47)		p
		n	(%)	n	%	n	%	
Tỷ lệ thiếu máu	Nam	65	58,56	29	61,71			>0,05
	Nữ	12	10,81	7	14,89			>0,05
	Chung	77	69,37	36	76,6			>0,05

Bảng 3.16 cho thấy tỷ lệ thiếu máu ở bệnh nhân lao phổi đã điều trị là 76,6%, tỷ lệ thiếu máu ở bệnh nhân lao phổi mới là 69,37%.

b. Liên quan đặc điểm các loại thiếu máu với thể lao phổi:

Mối liên quan giữa đặc điểm thiếu máu và thể lao phổi được thể hiện qua bảng 3.17:

Bảng 3.17. Đặc điểm các loại thiếu máu và thể lao phổi

Tình trạng	Thể lao phổi		Lao phổi mới (n=111)		Lao phổi đã điều trị (n=47)		p
	n	(%)	n	%	n	%	
Thiếu máu hồng cầu nhỏ	16	14,41	7	14,89	7	14,89	>0,05
Thiếu máu hồng cầu bình thường	44	39,64	20	42,55	20	42,55	>0,05
Thiếu máu hồng cầu to	8	7,21	2	4,26	2	4,26	>0,05

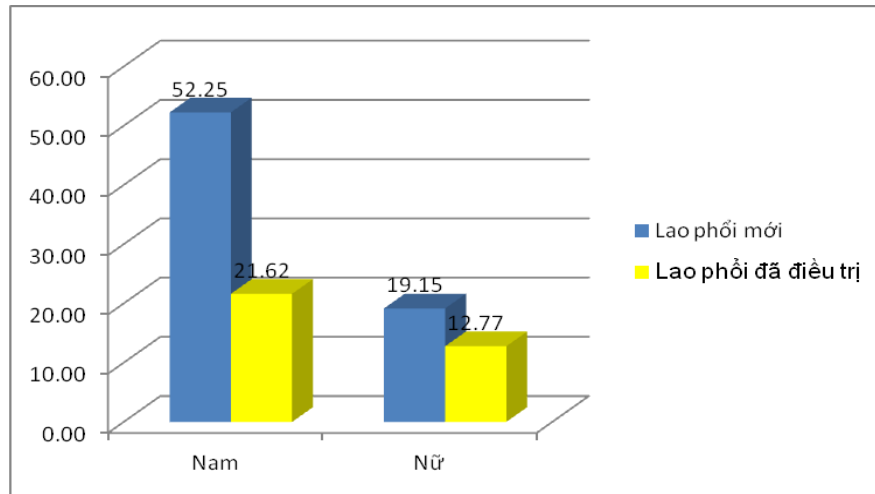
Tỷ lệ bệnh nhân lao phổi mới có thiếu máu hồng cầu nhỏ 16 bệnh nhân (14,41%), thiếu máu hồng cầu to có 8 bệnh nhân (7,21%); Tỷ lệ bệnh nhân lao phổi đã điều trị có thiếu máu hồng cầu nhỏ 7 bệnh nhân (14,89%) và thiếu máu hồng cầu to có 2 bệnh nhân (4,26%).

c. Liên quan mức độ thiếu máu với thể lao phổi:

Mối liên quan giữa mức độ thiếu máu và thể lao phổi được thể hiện qua bảng 3.18 và biểu đồ 3.11:

Bảng 3.18. Đặc điểm mức độ thiếu máu và thể lao phổi

Mức độ thiếu máu	Thể lao phổi	Lao phổi mới (n=111)		Lao phổi đã điều trị (n=47)		p
		n	(%)	n	%	
Thiếu máu nhẹ và vừa	Nam (80≤Hb<130g/l)	58	52,25	24	21,62	<0,05
	Nữ (80≤Hb<120g/l)	9	19,15	6	12,77	>0,05
Thiếu máu nặng (HGB<80g/l)		10	9,01	6	12,77	>0,05

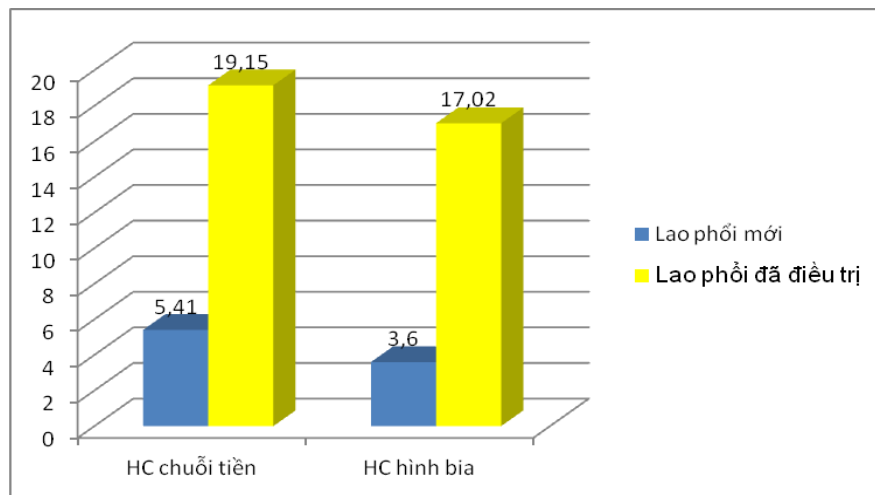


Biểu đồ 3.11. Tỷ lệ thiếu máu nhẹ và vừa ở nam và nữ theo thể lao phổi

Bảng 3.18 và biểu đồ 3.11 cho thấy tỷ lệ thiếu máu nhẹ và vừa ở bệnh nhân nam mắc lao phổi mới (52,25%) cao hơn bệnh nhân nam mắc lao phổi đã điều trị (21,62%). Khác biệt có ý nghĩa với $p < 0,05$.

d. Liên quan hình thái hồng cầu với thể lao phổi:

Mối liên quan giữa tỷ lệ các loại hình thái dòng hồng cầu và thể lao phổi biểu đồ 3.12:



Biểu đồ 3.12. Tỷ lệ hình thái hồng cầu theo thể lao phổi

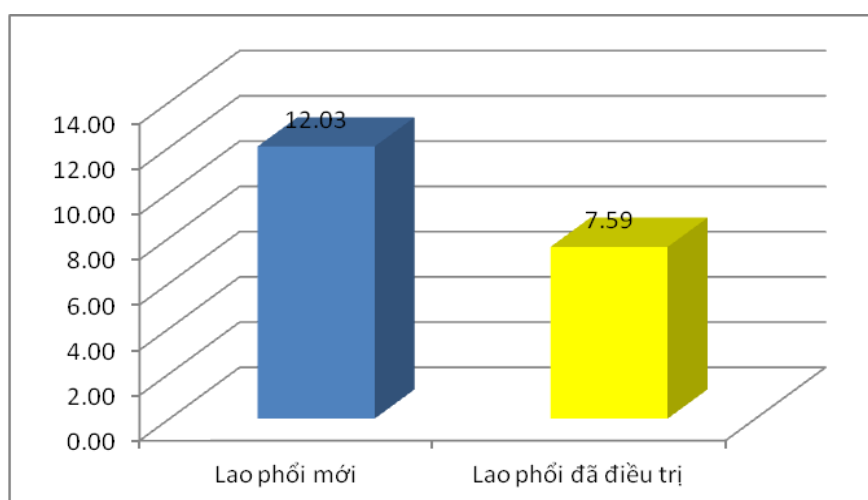
Tỷ lệ bệnh nhân lao phổi đã điều trị có hồng cầu hình chuỗi tiền và hồng cầu hình bia (19,15% và 17,02%) cao hơn bệnh nhân lao phổi mới (5,41% và 3,06%). Khác biệt có ý nghĩa với $p < 0,05$.

3.2.2.2. Liên quan thay đổi bạch cầu với thể lao phổi

Mối liên quan giữa thay đổi các chỉ số bạch cầu với thể lao phổi được thể hiện qua bảng 3.19, biểu đồ 3.13:

Bảng 3.19. Bất thường các chỉ số bạch cầu và thể lao phổi

Thể lao phổi Tình trạng	Lao phổi mới (n=111)		Lao phổi đã điều trị (n=47)		p
	n	(%)	n	%	
Tăng bạch cầu trung tính ($>8,0$ G/l)	36	32,43	24	51,06	$>0,05$
Tăng bạch cầu mono ($>0,5$ G/l)	84	75,68	27	57,45	$>0,05$
Giảm bạch cầu lympho ($<1,0$ G/l)	14	12,61	3	6,38	$<0,05$



Biểu đồ 3.13. Tỷ lệ bệnh nhân giảm bạch cầu lympho theo thể lao phổi

Bệnh nhân lao phổi mới có tỷ lệ giảm bạch cầu lympho cao hơn bệnh nhân lao phổi đã điều trị. Khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

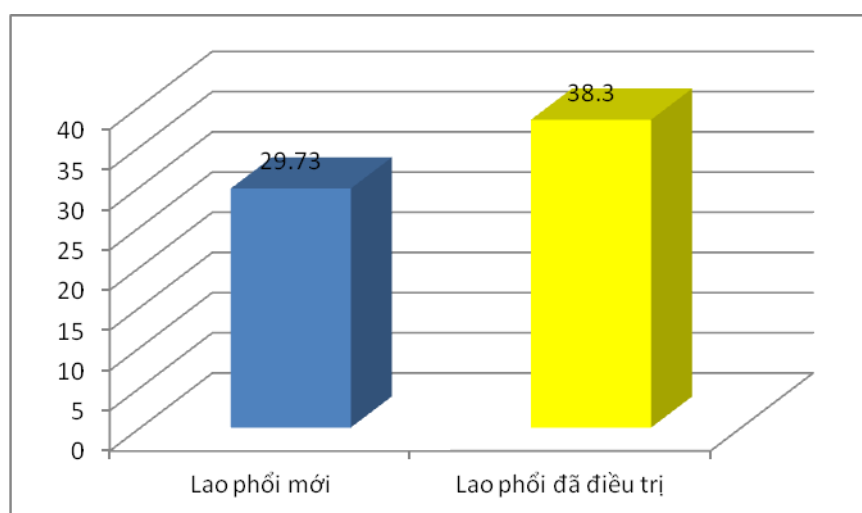
3.2.2.3. Liên quan thay đổi tiểu cầu với thể lao phổi

Mối liên quan giữa thay đổi tiểu cầu với thể lao phổi được thể hiện qua bảng 3.20, biểu đồ 3.14:

Bảng 3.20. Bất thường số lượng tiểu cầu và thể lao phổi

Thể lao phổi Tình trạng	Lao phổi mới (n=111)		Lao phổi đã điều trị trị (n=47)		p
	n	(%)	n	%	
Số lượng tiểu cầu tăng (>400 G/l)	33	29,73	18	38,30	<0,05
Số lượng tiểu cầu giảm vừa (30- <100 G/l)	11	9,91	5	10,64	>0,05

Bảng 3.20 cho thấy bệnh nhân lao phổi đã điều trị có tỷ lệ tiểu cầu tăng cao hơn bệnh nhân lao phổi mới. Khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

**Biểu đồ 3.14. Tỷ lệ bệnh nhân tăng số lượng tiểu cầu theo thể lao phổi**

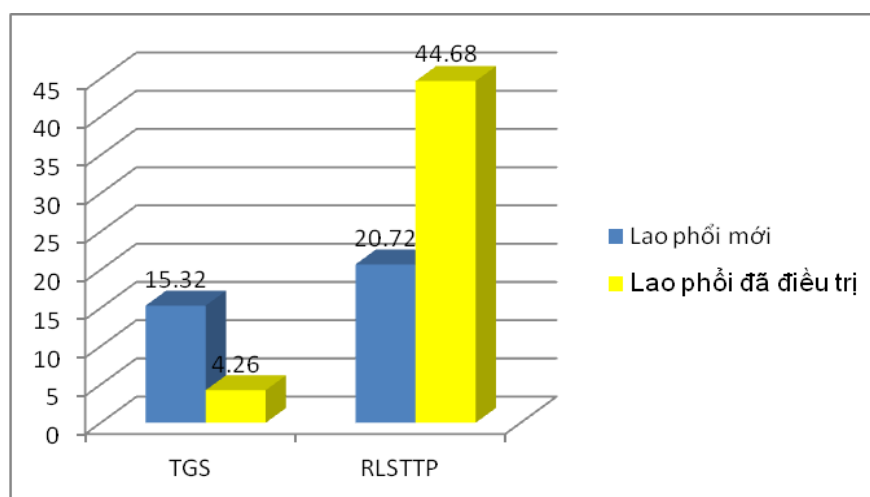
Tỷ lệ số lượng tiểu cầu tăng ở bệnh nhân lao phổi đã điều trị là 18 bệnh nhân (38,3%), cao hơn bệnh nhân lao phổi mới 33 bệnh nhân (29,73%). Khác biệt có ý nghĩa thống kê $p < 0,05$.

3.2.2.4. Liên quan bệnh lý tủy xương thứ phát với thể lao phổi

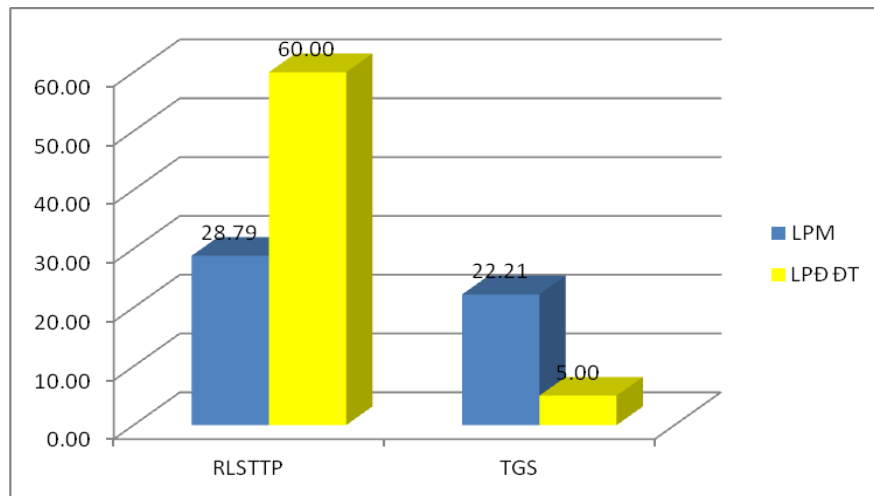
Mối liên quan giữa bệnh lý tủy xương thứ phát với thể lao phổi được thể hiện qua bảng 3.21 và các biểu đồ 3.15-3.19:

Bảng 3.21. Tỷ lệ bệnh lý tủy xương thứ phát theo thể lao phổi

Bệnh lý tủy xương thứ phát	Lao phổi mới (n=111)		Lao phổi đã điều trị (n=47)		p
	n	%	n	%	
Tủy giảm sinh 1 dòng (TGS)	17	15,32	2	4,26	<0,05
Tăng sinh tủy phản ứng (TSTPU)	14	12,61	7	14,89	>0,05
Rối loạn sinh tủy thứ phát (RLSTTP)	23	20,72	21	44,68	<0,05

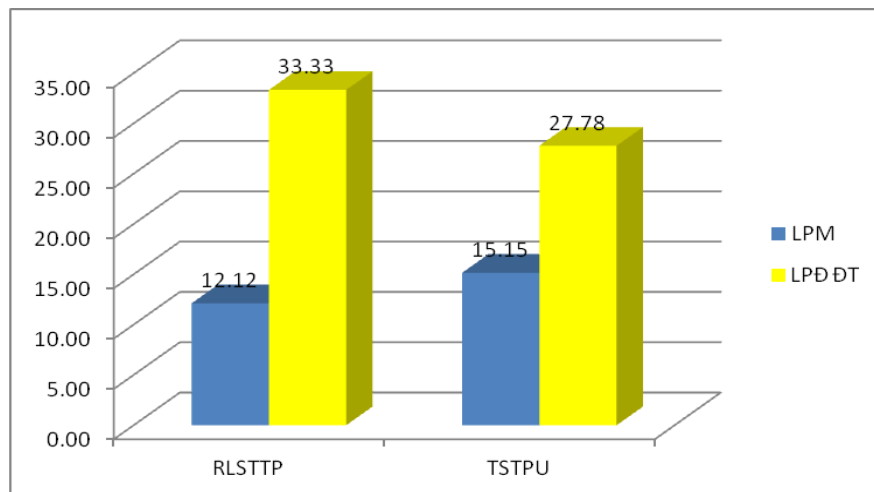
**Biểu đồ 3.15. Đặc điểm bệnh lý tủy xương thứ phát và thể lao phổi**

Bệnh nhân lao phổi mới có tỷ lệ tủy giảm sinh 1 dòng cao hơn bệnh nhân lao phổi đã điều trị. Ngược lại, bệnh nhân lao phổi đã điều trị có tỷ lệ rối loạn sinh tủy thứ phát cao hơn bệnh nhân lao phổi mới. Khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.



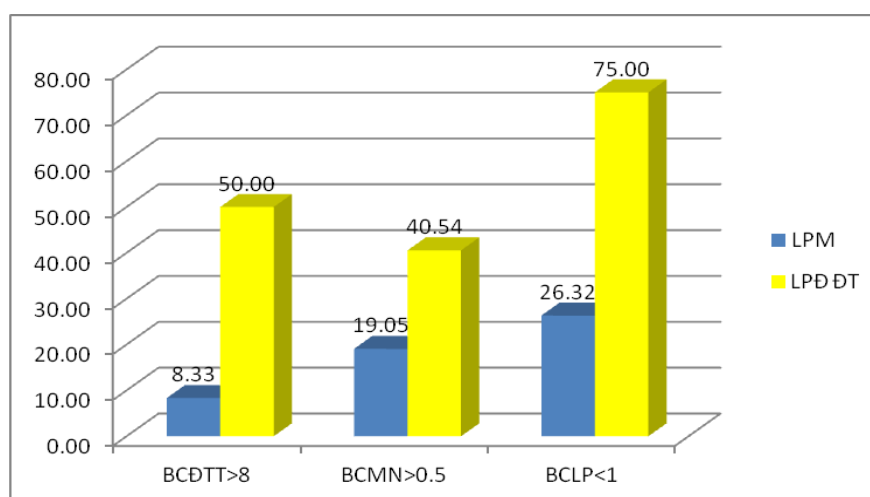
Biểu đồ 3.16. Liên quan các bệnh lý tủy xương thứ phát và các thể lao phổi có thiếu máu

Ở các bệnh nhân lao phổi có thiếu máu, tỷ lệ rối loạn sinh tủy thứ phát của bệnh nhân lao phổi mới (28,79%) thấp hơn bệnh nhân lao phổi đã điều trị (60%); và tỷ lệ tủy giảm sinh 1 dòng của bệnh nhân lao phổi mới (22,21%) cao hơn bệnh nhân lao phổi đã điều trị (5%); Khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.



Biểu đồ 3.17. Liên quan các bệnh lý tủy xương thứ phát và các thể lao phổi có tăng số lượng tiểu cầu

Ở các bệnh nhân lao phổi có tăng SLTC, tỷ lệ RLSTTP và TSTPU của bệnh nhân lao phổi mới thấp hơn bệnh nhân lao phổi đã điều trị. Khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.



Biểu đồ 3.18. Liên quan bệnh nhân rối loạn sinh tủy thứ phát và các thể lao phổi có thay đổi các chỉ số bạch cầu

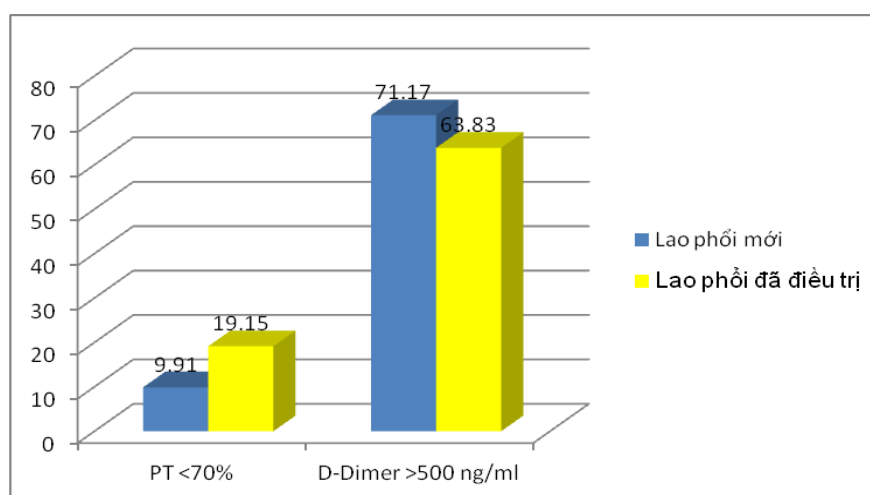
Ở các bệnh nhân lao phổi có thay đổi chỉ số bạch cầu, tỷ lệ rối loạn sinh tủy thứ phát ở bệnh nhân lao phổi mới có số lượng BCĐTT tăng hoặc BCMN tăng hoặc BC lympho giảm thấp hơn bệnh nhân lao phổi đã điều trị. Khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

3.2.2.5. Liên quan các chỉ số đông máu và thể lao phổi

Mối liên quan giữa thay đổi chỉ số đông máu với thể lao phổi được thể hiện qua bảng 3.22, biểu đồ 3.19:

Bảng 3.22. Tình trạng tăng các chỉ số đông máu và thể lao phổi

Tình trạng	Thể lao phổi		Lao phổi đã điều trị (n=47)		p
	Lao phổi mới (n=111)		n	%	
PT giảm (<70%)	11	9,91	9	19,15	<0,05
Fibrinogen tăng (>4,0 g/l)	67	60,36	27	57,45	>0,05
D-Dimer tăng (>500 ng/ml)	79	71,17	30	63,83	<0,05



Biểu đồ 3.19. Tỷ lệ bệnh nhân có tăng D-Dimer và giảm PT% theo thể lao phổi

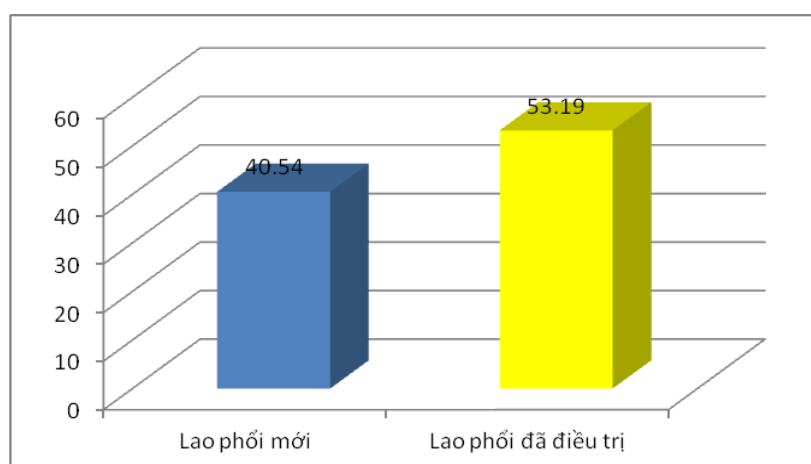
Tỷ lệ bệnh nhân lao phổi mới có D-Dimer tăng cao hơn bệnh nhân lao phổi đã điều trị (71,17% so với 63,83%), và ngược lại tỷ lệ bệnh nhân lao phổi đã điều trị có PT% giảm cao hơn bệnh nhân lao phổi mới (19,15% so với 9,91%), khác biệt có ý nghĩa thống kê $p < 0,05$.

3.2.2.6. Liên quan các chỉ số chuyển hóa sắt với thể lao phổi

Mối liên quan giữa các chỉ số chuyển hóa sắt và thể lao phổi được thể hiện qua bảng 3.23, biểu đồ 3.20:

Bảng 3.23. Tình trạng tăng các chỉ số chuyển hóa sắt và thể lao phổi

Chỉ số	Lao phổi mới (n=111)		Lao phổi đã điều trị (n=47)		p
	n	%	n	%	
Sắt huyết thanh giảm ($< 10 \mu\text{mol/L}$)	73	65,77	29	61,7	$> 0,05$
Ferritin tăng ($> 400 \mu\text{g/L}$)	45	40,54	25	53,19	$< 0,05$



Biểu đồ 3.20. Tỷ lệ bệnh nhân có tăng ferritin theo thể lao phổi

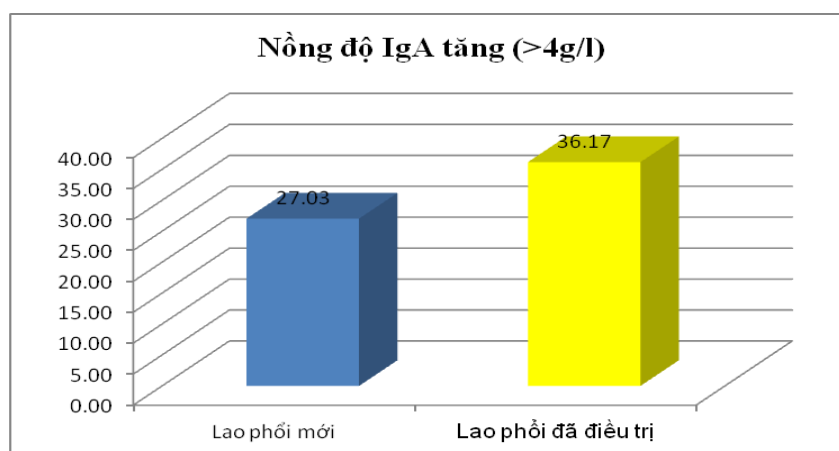
Bệnh nhân lao phổi đã điều trị có tỷ lệ ferritin tăng (53,19%) cao hơn bệnh nhân lao phổi mới (40,54%). Khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

3.2.2.7. Liên quan nồng độ globulin miễn dịch với thể lao phổi

Mối liên quan giữa các nồng độ IgA, IgG và thể lao phổi được thể hiện qua bảng 3.24 và biểu đồ 3.21:

Bảng 3.24. Tình trạng tăng nồng độ IgA, IgG theo thể lao phổi

Chỉ số	Thể lao phổi		Lao phổi đã điều trị (n=47)		p
	Lao phổi mới (n=111)		n	%	
Nồng độ IgA tăng (>4g/l)	30	27,03	17	36,17	<0,05
Nồng độ IgG tăng (>14g/l)	67	60,36	29	61,70	>0,05



Biểu đồ 3.21. Tỷ lệ bệnh nhân có nồng độ IgA tăng theo thể lao phổi

Bệnh nhân lao phổi đã điều trị có tỷ lệ nồng độ IgA tăng cao hơn bệnh nhân lao phổi mới. Khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

3.3. ĐÁNH GIÁ SỰ THAY ĐỔI CÁC CHỈ SỐ NGHIÊN CỨU SAU ĐIỀU TRỊ TÁN CÔNG MỘT THÁNG

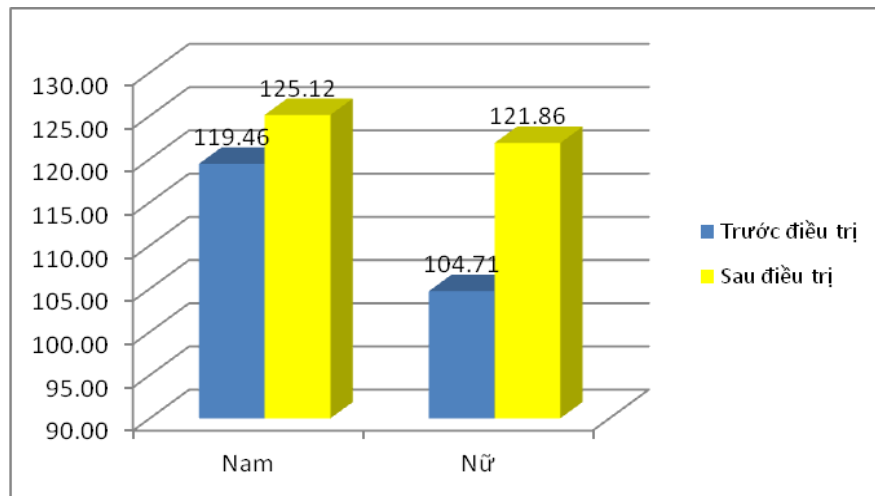
3.3.1. Thay đổi một số chỉ số tế bào học của máu ngoại vi trước và sau điều trị

3.3.1.1. Thay đổi về hồng cầu

Kết quả nghiên cứu về sự thay đổi các chỉ số hồng cầu của bệnh nhân lao phổi trước và sau khi điều trị thuốc chống lao một tháng được trình bày ở bảng 3.25, biểu đồ 3.22 và biểu đồ 3.23:

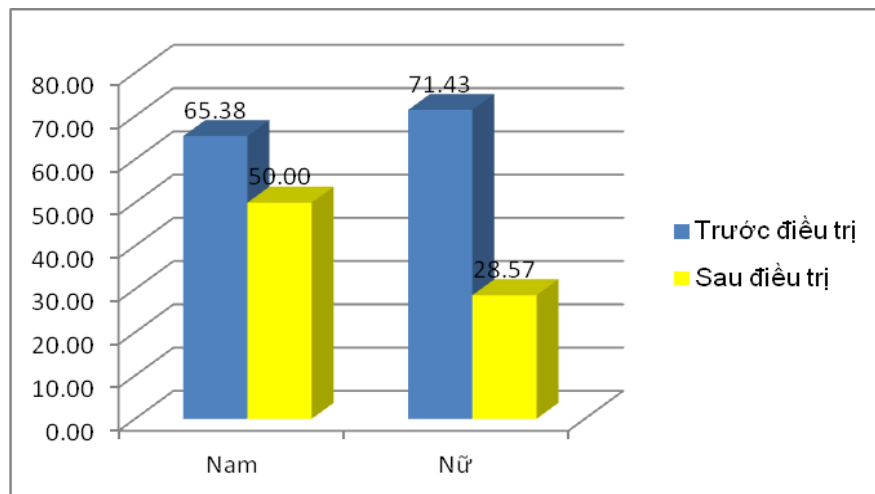
Bảng 3.25. So sánh chỉ số hồng cầu của bệnh nhân trước và sau điều trị

Chỉ số		Bệnh nhân (n=33)		p
		Trước điều trị	Sau điều trị	
Số lượng hồng cầu trung bình ($10^{12}/l$)	Nam	4,24±0,84	4,48±0,76	>0,05
	Nữ	3,79±0,69	4,29±0,51	0,012
Hemoglobin trung bình (g/l)	Nam	119,46±21,32	125,12±20,31	>0,05
	Nữ	104,71±18,43	121,86±17,12	0,012
MCV trung bình (fl)		85,89±8,64	85,80±8,16	>0,05
MCH trung bình (pg)		28,29±3,02	28,16±2,90	
MCHC trung bình (g/l)		328,8±14,9	327,5±12,4	



Biểu đồ 3.22. Thay đổi nồng độ hemoglobin của bệnh nhân lao phổi trước và sau điều trị

Nồng độ hemoglobin của các bệnh nhân nữ trong nhóm nghiên cứu tăng lên sau một tháng điều trị. Khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.



Biểu đồ 3.23. Tỷ lệ thiếu máu của bệnh nhân lao phổi trước và sau điều trị

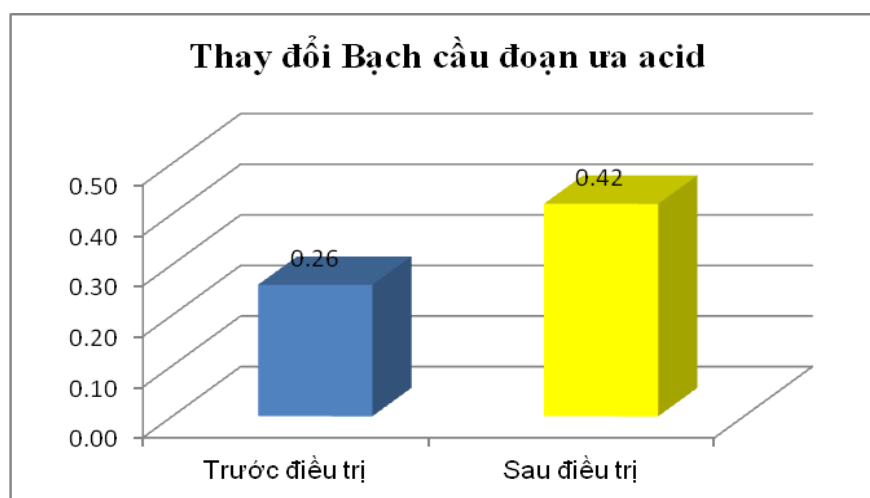
Sau điều trị tấn công một tháng, tỷ lệ bệnh nhân nữ bị lao phổi có thiếu máu thấp hơn so với trước điều trị. Khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$;

3.3.1.2. Thay đổi về bạch cầu

Kết quả nghiên cứu về thành phần bạch cầu trước và sau khi điều trị thuốc chống lao một tháng được trình bày ở bảng 3.26 và biểu đồ 3.24:

Bảng 3.26. So sánh chỉ số bạch cầu của bệnh nhân trước và sau điều trị

Chỉ số	Bệnh nhân (n=33)		p
	Trước điều trị	Sau điều trị	
Số lượng bạch cầu (G/l)	9,3±4,92	10,0±7,32	>0,05
Bạch cầu đoạn trung tính (G/l)	6,24±4,36	6,71±6,81	>0,05
Bạch cầu lympho (G/l)	1,84±0,85	1,99±1,13	>0,05
Bạch cầu mono (G/l)	0,9±0,54	0,92±0,51	>0,05
Bạch cầu đoạn ura acid (G/l)	0,26±0,26	0,42±0,52	0,037
Bạch cầu đoạn ura base (G/l)	0,03±0,02	0,04±0,04	>0,05

**Biểu đồ 3.24. Thay đổi bạch cầu đoạn ura acid của bệnh nhân nghiên cứu trước và sau điều trị**

Sau điều trị thuốc chống lao một tháng, số lượng bạch cầu đoạn ura acid của bệnh nhân lao phổi tăng lên. Khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

3.3.1.3. Thay đổi về tiểu cầu

Kết quả nghiên cứu về tiểu cầu trước và sau khi điều trị thuốc chống lao một tháng được trình bày ở bảng 3.27:

Bảng 3.27. So sánh số lượng tiểu cầu của bệnh nhân trước và sau điều trị

Chỉ số	Bệnh nhân (n=33)		p
	Trước điều trị	Sau điều trị	
SLTC (G/l)	324,58±123,89	277,82±107,43	0,023

Sau điều trị thuốc chống lao một tháng, số lượng trung bình tiểu cầu của bệnh nhân nghiên cứu giảm xuống, khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

3.3.2. Thay đổi trong tủy xương

3.3.2.1. Các chỉ số tế bào tủy xương

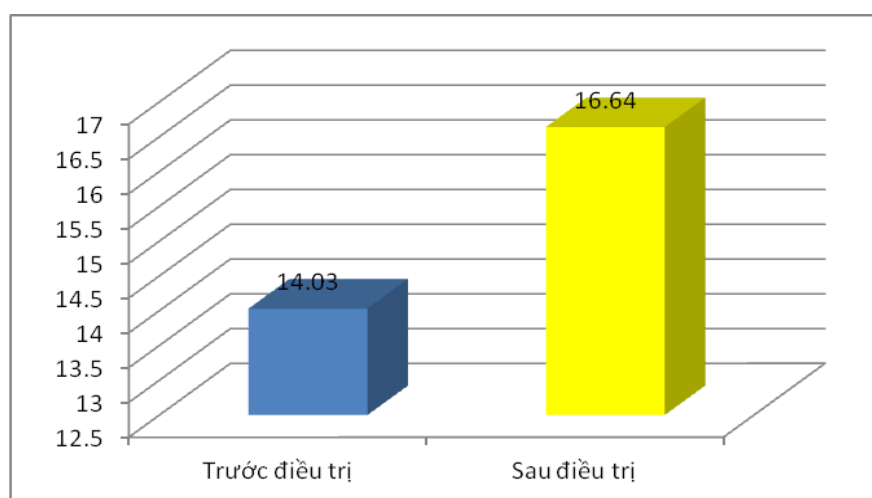
Kết quả nghiên cứu về số lượng và thành phần tế bào tủy xương trước và sau khi điều trị thuốc chống lao một tháng được trình bày ở bảng 3.28 và biểu đồ 3.25:

Bảng 3.28. So sánh số lượng tế bào, thành phần tủy xương của bệnh nhân trước và sau điều trị

Chỉ số	Bệnh nhân (n=33)		p
	Trước điều trị	Sau điều trị	
Số lượng tế bào tủy xương (G/l)	77,03±55,29	83,31±42,79	>0,5
Nguyên tủy bào (%)	0,55±0,87	0,42±0,87	
Tiền tủy bào (%)	2,09±1,31	1,76±1,23	
Tủy bào trung tính (%)	9,42±4,48	10,36±4,29	
Hậu tủy bào trung tính (%)	7,06±3,0	6,88±3,85	
Bạch đũa trung tính (%)	10,58±4,47	10,3±4,02	
Bạch cầu đoạn trung tính (%)	33,79±9,54	31,42±9,59	
Bạch cầu đoạn đoạn ưa acid (%)	1,33±1,74	1,61±1,75	<0,05
Bạch cầu lympho (%)	14,03±7,1	16,64±10,52	<0,05

Bạch cầu mono (%)	0,67±1,36	0,85±1,33	>0,5
Nguyên tiền hồng cầu (%)	0,21±0,55	0,45±0,79	>0,05
Nguyên hồng cầu ưa base (%)	2,7±2,01	3,06±2,11	
Nguyên hồng cầu đa sắc (%)	9,94±4,84	9,0±2,73	
Nguyên hồng cầu ưa a xít (%)	6,15±3,53	6,79±3,4	
Tỷ lệ dòng bạch cầu hạt : hồng cầu có nhân trong tủy	4,26:1	4,26:1	>0,5

Số lượng tế bào tủy xương ít thay đổi sau điều trị thuốc chống lao một tháng. Tỷ lệ % bạch cầu đoạn ưa acid và bạch cầu lympho trong tủy xương tăng lên sau 1 tháng điều trị.



Biểu đồ 3.25. Thay đổi tỷ lệ % bạch cầu lympho tủy xương của bệnh nhân nghiên cứu trước và sau điều trị

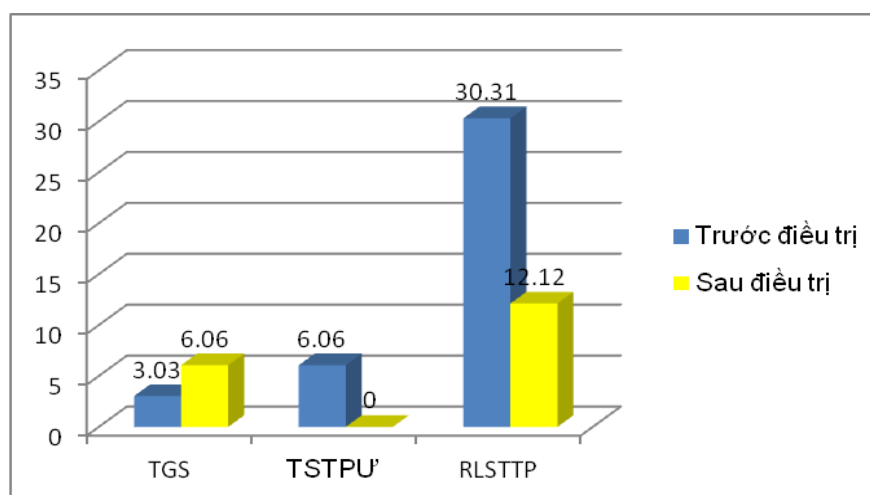
Sau một tháng điều trị thuốc chống lao, tỷ lệ % của bạch cầu lympho trong tủy xương tăng lên, khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

3.3.2.2. Bệnh lý tủy xương thứ phát

Kết quả nghiên cứu về tỷ lệ bệnh lý tủy xương thứ phát trước và sau khi điều trị thuốc chống lao một tháng được trình bày ở bảng 3.29 và biểu đồ 3.26:

Bảng 3.29. So sánh sự thay đổi bệnh lý tủy xương của bệnh nhân trước và sau điều trị

Kết quả xét nghiệm tủy đồ	Bệnh nhân (n=33)				p
	Trước điều trị		Sau điều trị		
	n	%	n	%	
Tủy bình thường	20	60,60	27	81,82	<0,05
Tuỷ giảm sinh 1-3 dòng	1	3,03	2	6,06	>0,05
Tăng sinh tuỷ phản ứng	2	6,06	0	0	<0,05
Rối loạn sinh tuỷ thứ phát	10	30,31	4	12,12	<0,05



Biểu đồ 3.26. Thay đổi về tỷ lệ bệnh lý tủy xương thứ phát của bệnh nhân nghiên cứu trước và sau điều trị

(TGS: Tuỷ giảm sinh 1 dòng; TSTPU': Tăng sinh tuỷ phản ứng; RLSTTP: Rối loạn sinh tuỷ thứ phát)

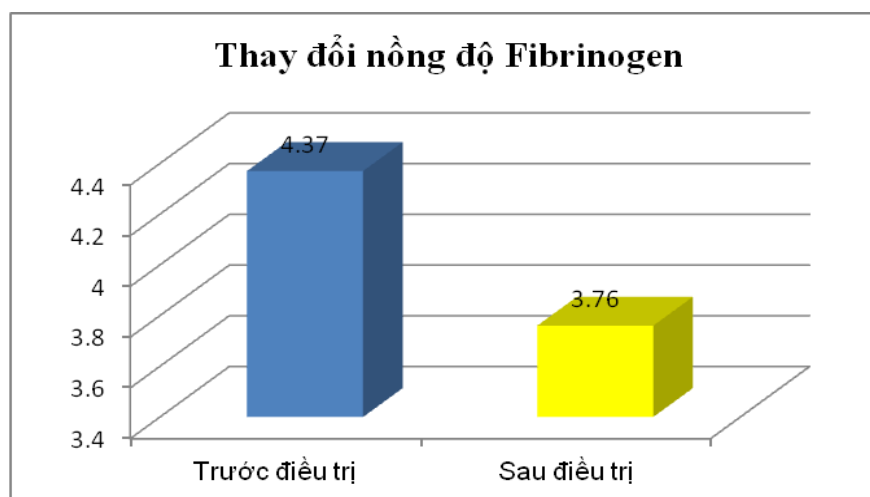
Sau một tháng điều trị thuốc chống lao, có 6 bệnh nhân có rối loạn sinh tủy thứ phát và 2 bệnh nhân tăng sinh tủy phản ứng trở về bình thường.

3.3.3. Thay đổi về các chỉ số xét nghiệm đông máu

Kết quả nghiên cứu về thay đổi các chỉ số đông máu trước và sau khi điều trị thuốc chống lao một tháng được trình bày ở bảng 3.30, biểu đồ 3.27 và biểu đồ 3.28:

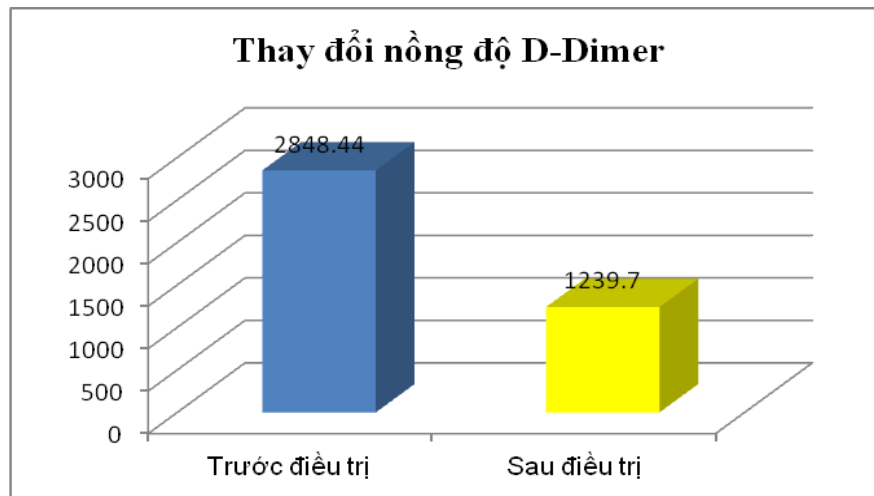
Bảng 3.30. So sánh thay đổi các chỉ số đông máu của bệnh nhân nghiên cứu trước và sau điều trị

Chỉ số	Bệnh nhân (n=33)		p
	Trước điều trị	Sau điều trị	
PT (%)	94,9±17,71	96,48±24,97	>0,05
rAPTT	1,07±0,16	1,27±1,22	>0,05
Fibrinogen (g/l)	4,37±1,67	3,76±1,27	<0,05
rTT	1,17±0,12	1,23±0,29	>0,05
D-Dimer (ng/ml)	2848,44±5696,04	1239,70±1143,47	<0,05



Biểu đồ 3.27. Thay đổi về nồng độ fibrinogen của bệnh nhân nghiên cứu trước và sau điều trị

Sau một tháng điều trị thuốc chống lao, nồng độ fibrinogen giảm xuống. Khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.



Biểu đồ 3.28. Thay đổi về nồng độ D-Dimer của bệnh nhân nghiên cứu trước và sau điều trị

Sau một tháng điều trị thuốc chống lao, nồng độ D-Dimer giảm xuống, khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

3.3.4. Thay đổi về các chỉ số chuyển hóa sắt

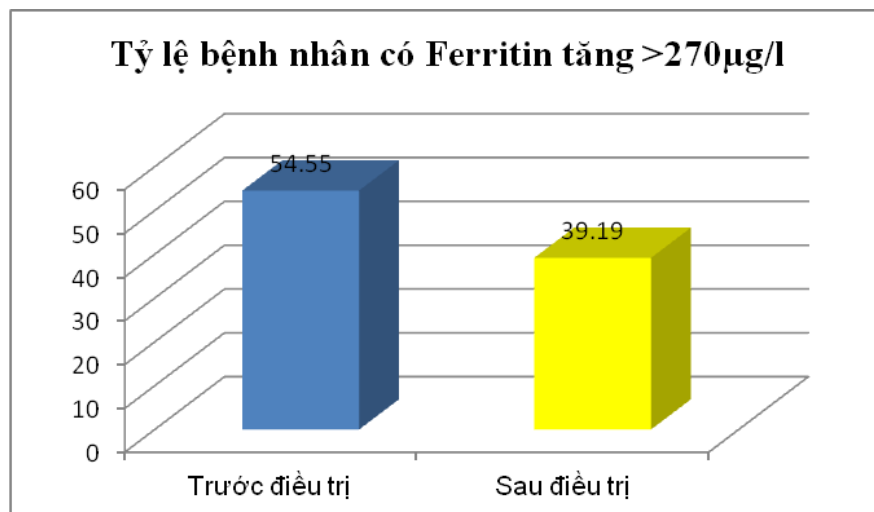
Kết quả nghiên cứu về thay đổi các chỉ số chuyển hóa sắt trước và sau khi điều trị thuốc chống lao một tháng được trình bày ở bảng 3.31, bảng 3.32 và biểu đồ 3.29:

Bảng 3.31. Thay đổi các chỉ số chuyển hóa sắt của bệnh nhân nghiên cứu trước và sau điều trị

Chỉ số	Bệnh nhân (n=33)		p
	Trước điều trị	Sau điều trị	
Sắt huyết thanh ($\mu\text{mol/l}$)	10,2±8,28	11,36±8,05	>0,05
Ferritin ($\mu\text{g/l}$)	322,08±216,93	259,41±206,03	>0,05
Transferrin (mg/dl)	180,21±52,79	183,23±47,76	>0,05
Định lượng sắt chưa bão hoà huyết thanh (UIBC) (mmol/l)	26,31±11,24	36,43±27,40	>0,05

Bảng 3.32. So sánh tỷ lệ bệnh nhân có bất thường chuyển hóa sắt trước và sau điều trị

Chỉ số		Bệnh nhân (n=33)				p
		Trước điều trị		Sau điều trị		
		n	%	n	%	
Sắt huyết thanh giảm ($<12,5$ ở nam và $<8,9$ $\mu\text{mol/l}$ ở nữ)	Nam	19	57,58	17	51,52	$>0,05$
	Nữ	3	9,09	3	9,09	
Ferritin tăng ($>270 \mu\text{g/l}$)		18	54,55	13	39,19	$<0,05$
Transferrin giảm (<250 mg/dl)		28	84,85	30	90,91	$>0,05$
UIBC giảm ($<21 \text{ mmol/l}$)		12	36,36	10	30,30	



Biểu đồ 3.29. Thay đổi về tỷ lệ tăng ferritin bệnh nhân của bệnh nhân nghiên cứu trước và sau điều trị

Sau một tháng điều trị thuốc chống lao, tỷ lệ bệnh nhân lao phổi có tăng ferritin giảm xuống, khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

3.3.5. Thay đổi về globulin miễn dịch

Kết quả nghiên cứu về thay đổi nồng độ IgA và IgG trước và sau khi điều trị thuốc chống lao một tháng được trình bày ở bảng 3.33, bảng 3.34:

Bảng 3.33. Thay đổi nồng độ IgA và IgG trước và sau điều trị

Chỉ số	Bệnh nhân (n=33)		p
	Trước điều trị	Sau điều trị	
Nồng độ IgA (g/l)	3,39±1,56	3,52±1,62	>0,05
Nồng độ IgG (g/l)	21,01±18,64	19,83±9,66	

Sau một tháng điều trị thuốc chống lao, giá trị trung bình nồng độ IgG và IgA của bệnh nhân nghiên cứu thay đổi không đáng kể.

Bảng 3.34. So sánh tỷ lệ thay đổi nồng độ IgA và IgG trước và sau điều trị

Chỉ số	Bệnh nhân (n=33)				p
	Trước điều trị		Sau điều trị		
	n	%	n	%	
Nồng độ IgA tăng (>4g/l)	11	33,33	11	33,33	>0,05
Nồng độ IgG tăng (>14g/l)	21	63,64	23	69,7	>0,05

Sau một tháng điều trị thuốc chống lao, tỷ lệ bệnh nhân có tăng IgG của nhóm nghiên cứu tăng lên không đáng kể.

CHƯƠNG IV

BÀN LUẬN

4.1. ĐẶC ĐIỂM CHUNG CỦA NHÓM NGHIÊN CỨU

4.1.1. Đặc điểm về tuổi và giới

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tuổi trung bình của bệnh nhân lao phổi là 47,8 tuổi và nam nhiều hơn nữ (nam/nữ 4,85/1). Bảng dưới đây giúp so sánh tỷ lệ nam/nữ trong nghiên cứu của chúng tôi với một số nghiên cứu khác.

Bảng 4.1. Độ tuổi và tỷ lệ nam/nữ trong một số nghiên cứu

Tác giả nghiên cứu	Số bệnh nhân	Tỷ lệ nam/nữ
Yaranal P.J. [5]	100	71/29
Bashir B.A. [71]	100	76/24
Hà Thị Tuyết Trinh [78]	138	111/27
Chu Thị Minh [79]	92	76/16
Trần Đình Quang [80]	30	26/4
Banerjee M. [83]	227	179/48
Bala J. [84]	80	60/20
Võ Trọng Thành	158	131/27

Các nghiên cứu trên đều cho thấy rằng hầu hết tỷ lệ mắc lao ở nam giới cao hơn ở nữ. Có thể do ở nam giới có lưu hành độ nhiễm vi khuẩn lao và nguy cơ vi khuẩn lao tái hoạt động nội sinh ở nam giới cao hơn nữ [78].

4.1.2. Đặc điểm về nơi ở

Vì địa điểm nghiên cứu là Bệnh viện Phổi Trung ương, là bệnh viện đầu ngành về điều trị lao phổi nên tỷ lệ bệnh nhân từ tuyến dưới chuyên lên điều trị tại đây cao hơn so với tại các bệnh viện thuộc thành phố Hà Nội. (Biểu đồ 3.2).

Tóm lại, đa số bệnh nhân lao phổi vào điều trị nội trú tại bệnh viện Phổi Trung ương là từ tuyến dưới chuyển lên do vượt quá khả năng điều trị.

4.1.3. Đặc điểm về xét nghiệm đờm tìm AFB bằng phương pháp soi trực tiếp

Kết quả xét nghiệm đờm bằng phương pháp soi trực tiếp của bệnh nhân nghiên cứu cho thấy trong số 158 bệnh nhân nghiên cứu, có 72 bệnh nhân (45,57%) tìm thấy AFB(+) trong đờm và 86 bệnh nhân (54,43%) AFB(-) (Biểu đồ 3.3).

Nghiên cứu chúng tôi tương tự của Hà Thị Tuyết Trinh năm 2004 trên 138 bệnh nhân lao phổi thấy rằng tỷ lệ AFB(+) trong đờm là 59 bệnh nhân (42,75%) và 79 bệnh nhân (57,25%) AFB(-) [78].

Điều này có thể giải thích bằng việc một số bệnh nhân đã được dùng thuốc chống lao, nên sau khi có tác dụng của thuốc lao thì hình thể và sự phát triển của vi khuẩn sẽ thay đổi, kích thước của chúng sẽ nhỏ hơn khoảng 20 lần so với vi khuẩn lao bình thường. Mặt khác, trong 1 ml đờm phải có 5000 vi khuẩn thì khả năng tìm thấy vi khuẩn mới cho kết quả dương tính. Cũng có thể do bệnh nhân lao phổi lúc lấy đờm ho có lẫn máu nên khả năng tìm thấy vi khuẩn lao có khó khăn hơn.

4.1.4. Đặc điểm về phân bố các thể lao phổi

Trong 158 bệnh nhân nghiên cứu, thể lao phổi mới có 111 bệnh nhân (70,25%) và lao phổi đã điều trị có 47 bệnh nhân (29,75%) (Biểu đồ 3.4).

Nghiên cứu của Chu Thị Minh năm 2008 tại bệnh viện Lao và Bệnh phổi Trung ương thấy rằng tỷ lệ lao phổi mới là 70,65%, bệnh nhân lao phổi đã điều trị là 29,35% [79].

Thông thường, phần lớn bệnh nhân lao được điều trị ngoại trú hoặc điều trị nội trú tại các bệnh viện tuyến tỉnh, tuyến huyện. Đa số bệnh nhân lao

phổi khi vào điều trị tại bệnh viện Phổi Trung ương thường có đặc điểm lâm sàng tương đối trầm trọng, vượt khả năng điều trị ở tuyến dưới.

Tóm lại, bệnh nhân lao phổi vào điều trị tại bệnh viện Phổi Trung ương thường gặp là lao phổi mới.

4.2. ĐẶC ĐIỂM MỘT SỐ CHỈ SỐ NGHIÊN CỨU VÀ MỐI LIÊN QUAN VỚI CÁC THỂ LAO PHỔI

4.2.1. Đặc điểm một số chỉ số huyết học

4.2.1.1. Số lượng hồng cầu và nồng độ hemoglobin

Kết quả ở bảng 3.2 cho thấy giá trị trung bình của các chỉ số hồng cầu của bệnh nhân lao phổi là $3,99 \times 10^{12}/l$ ở nam và $3,91 \times 10^{12}/l$ ở nữ; nồng độ hemoglobin (Hb) là 112,4 g/l ở nam và 106 g/l ở nữ; Như vậy, xu hướng chung là bệnh nhân lao phổi có thiếu máu mức độ nhẹ, phần lớn là thiếu máu kích thước hồng cầu bình thường và bình sắc.

Nhiều nghiên cứu của các tác giả nước ngoài, chủ yếu ở các nước đang phát triển, nơi bệnh lao vẫn còn là một bệnh phổ biến, cũng cho kết quả tương tự. Đặc điểm thiếu máu (lâm sàng cũng như xét nghiệm) luôn là một chủ đề được nghiên cứu nhiều, nhất là ở những nước mà bệnh lao còn phổ biến và gặp nhiều vấn đề trong điều trị và xử trí các biến chứng.

Về tình trạng thiếu máu trên lâm sàng, có khá nhiều nghiên cứu nước ngoài cũng rút ra kết luận trùng với kết quả của chúng tôi. Nghiên cứu của Yaranal và cộng sự 2013 trên 100 bệnh nhân lao phổi AFB(+) tại Ấn Độ thấy rằng có 74 bệnh nhân (74%) có thiếu máu; tỷ lệ thiếu máu ở nam là 68,9% (51) và 31% (23) ở nữ. Thiếu máu kích thước hồng cầu bình thường là chủ yếu chiếm 49 bệnh nhân (66,2%); Thiếu máu kích thước hồng cầu nhỏ có 22 bệnh nhân [5].

Nghiên cứu của Oliveira và cộng sự tại Brazil năm 2014 cũng cho biết giá trị trung bình nồng độ Hb của bệnh nhân lao phổi là 108,6 g/l ở 89,2% bệnh nhân và giá trị trung bình MCV là 82 fl ở 39,7% bệnh nhân [91].

Molay Banerjee và cộng sự năm 2015 nghiên cứu trên 227 bệnh nhân lao phổi AFB(+) tại Ấn Độ, tỷ lệ thiếu máu 68,28%; giá trị trung bình nồng độ hemoglobin 95 g/l (nam 105 g/l, nữ 90 g/l). Tỷ lệ thiếu máu kích thước hồng cầu bình thường là 101 (65,16%) bệnh nhân. Thiếu máu kích thước hồng cầu nhỏ chiếm 46 (29,67%) trong số bệnh nhân thiếu máu [83].

So với các nghiên cứu trên, tỷ lệ thiếu máu, thiếu máu kích thước hồng cầu bình thường trong nghiên cứu của chúng tôi là tương đương. Tuy không phải là một kết luận mới và khác biệt, có thể thấy rằng nghiên cứu về đặc điểm thiếu máu vẫn liên tục được thực hiện với mục tiêu tiếp tục cập nhật về biến chứng này trong bệnh lao, tìm hiểu xu thế thay đổi đặc điểm thiếu máu nếu có, cũng như khẳng định tính tương đồng hoặc khác biệt về biểu hiện thiếu máu trong lao giữa các cộng đồng chủng tộc và xã hội khác nhau.

Xét về cơ chế, thiếu máu trong lao phổi là thiếu máu do nhiễm trùng mạn tính. Thiếu máu trong các bệnh viêm mạn tính này liên quan chặt chẽ đến tình trạng thiếu sắt tương đối do tăng nồng độ hepcidin huyết thanh là giảm giải phóng sắt từ đại thực bào và các tế bào dự trữ sắt tại gan. Ngoài ra còn phải kể đến các yếu tố khác làm ảnh hưởng đến quá trình tổng hợp hồng cầu như giảm sản xuất erythropoietin, hiệu ứng cytokine lên tủy xương, rút ngắn đời sống hồng cầu [95].

Sự xâm nhập của vi khuẩn dẫn đến sự hoạt hóa của tế bào lympho T (CD3+) và bạch cầu mono, những tế bào này tạo nên những cơ chế miễn dịch hiệu quả, thông qua sự tạo ra các cytokine như Interferon gamma (INF- γ) (từ tế bào lympho T), yếu tố hoại tử khối u (TNF- α), Interleukin-1 (IL-1), Interleukin-6 (IL-6) và Interleukin-10 (IL-10) (từ bạch cầu mono hoặc đại

thực bào). IL-6 và lipopolysaccharide kích thích gan bài tiết hepcidin ở giai đoạn cấp tính, ức chế sự hấp thụ sắt của tá tràng. INF- γ và lipopolysaccharide ức chế giải phóng sắt từ đại thực bào, một quá trình cũng bị ảnh hưởng bởi hepcidin, cả hai làm tăng sự vận chuyển sắt hóa trị hai (Fe^{2+}) vào dự trữ trong đại thực bào. Cytokin kháng viêm IL-10 tăng cường kích thích thụ thể trên transferrin và làm tăng sự hấp thụ sắt qua trung gian của transferrin và gắn sắt vào trong đại thực bào. Đồng thời, TNF- α , IL-1, IL-6 và IL-10 kích thích sản xuất ferritin cũng có tác dụng lưu trữ và giữ sắt trong các đại thực bào. Các đại thực bào hoạt hóa thực bào hồng cầu già để tái chế sắt, quá trình này có vai trò của TNF- α thông qua làm tổn thương màng hồng cầu và kích thích thực bào. Một cơ chế khác cũng có vai trò gây tình trạng thiếu máu trong bệnh lao là TNF- α và INF- γ ức chế sự sản xuất erythropoietin trong thận. TNF- α , INF- γ và IL-1 trực tiếp ức chế sự biệt hóa và tăng sinh tế bào tiền thân dòng hồng cầu trong tủy xương. Tất cả quá trình trên làm cho lượng sắt trong tuần hoàn giảm phối hợp với hoạt tính sinh học của erythropoietin giảm, làm ức chế sự tổng hợp và phát triển của hồng cầu dẫn tới thiếu máu [33],[96].

Một cơ chế khác của thiếu máu trong viêm là sự rút ngắn đời sống hồng cầu, liên quan đến rối loạn chuyển hóa sắt hoặc biểu hiện trợ với hoạt tính erythropoietin. Theo một nghiên cứu, thời gian sống trung bình của hồng cầu ở bệnh nhân là chỉ 81 ngày so với 100-120 ngày ở người bình thường làm đôi chứng [97].

Cơ chế làm rút ngắn đời sống hồng cầu có thể là do tổn thương màng khi hồng cầu giải phóng ra máu phải vượt qua các mô bị tổn thương hoặc do yếu tố hoạt hóa màng. Ngoài ra, sự hoạt hóa hệ thống thực bào cũng làm quá trình phá hủy hồng cầu trước hạn xảy ra mạnh hơn [35]. Một yếu tố nữa gây thiếu máu trong bối cảnh đời sống hồng cầu bị rút ngắn là đáp ứng sinh hồng

cầu không phù hợp. Nghiên cứu của Ibrahim cho thấy nồng độ erythropoietin huyết thanh thấp ở bệnh nhân lao phổi chưa điều trị có thiếu máu [98].

Như vậy, có 3 yếu tố bệnh sinh liên quan đến thiếu máu thiếu sắt trong lao phổi là: đầu tiên, tổng hợp hemoglobin bị suy yếu như một hậu quả của việc giảm cung cấp sắt; thứ hai, có một khiếm khuyết chung trong sự tăng sinh tế bào; thứ ba, sự sống sót của tế bào tiền thân dòng hồng cầu và hồng cầu bị giảm, đặc biệt khi thiếu máu trầm trọng [99].

Ở bệnh nhân lao phổi có thiếu máu, các hồng cầu thường có thể tích trung bình bình thường và bình sắc, tuy nhiên đôi khi cũng có hồng cầu nhỏ và nhược sắc [84]. Nghiên cứu của chúng tôi thấy rằng thiếu máu hồng cầu nhỏ (MCV nhỏ hơn 80 fl và MCHC nhỏ hơn 320 g/l) có 10 bệnh nhân (10,42%) trong số bệnh nhân thiếu máu.

Xét về cơ chế sinh bệnh, thiếu máu do nguyên nhân nhiễm trùng mạn tính có thể gây nên tình trạng thiếu máu hồng cầu nhỏ. Cơ chế do thiếu nguyên liệu tổng hợp hemoglobin trong tủy xương, dẫn đến sự biệt hóa và trưởng thành của các nguyên hồng cầu trong tủy xương không thực hiện được [100],[101].

Một trong những nguyên nhân tiếp theo của thiếu máu là do thiếu folate hoặc thiếu vitamin B12; Thường thiếu máu hồng cầu to do thiếu vitamin B12 xảy ra trong 1-2 tháng đầu của bệnh và sau đó hồi phục dần [8],[36],[102].

4.2.1.2. Đặc điểm các chỉ số bạch cầu:

Kết quả ở bảng 3.4 cho thấy giá trị trung bình của bạch cầu đoạn trung tính (BCĐTT) và bạch cầu mono (BCMN) tăng. Biểu đồ 3.7 cho thấy số lượng bạch cầu (SLBC) tăng ($>11,0 \times 10^9/l$) chiếm tỷ lệ 37,34%, SLBC giảm ($<4,0 \times 10^9/l$) chiếm tỷ lệ 9,49%. Kết quả ở bảng 3.5 và biểu đồ 3.8 cho thấy BCMN tăng có 121 (76,58%); BCĐTT tăng có 60 (37,97%), bạch cầu

lympho giảm có 31 (19,62%) và bạch cầu đoạn ưa acid tăng có 17 (10,76%) bệnh nhân.

Nhiều nghiên cứu quốc tế cho thấy các bất thường về số lượng và thành phần bạch cầu trong lao phổi rất đa dạng, từ giảm cho tới tăng bạch cầu, bao gồm BCĐTT, BCMN và BC lympho. Một nghiên cứu khác cho thấy 72,4% bệnh nhân lao phổi có tăng BCĐTT, còn tỷ lệ bệnh nhân giảm BC lympho lên đến 68,8%. Như vậy, tăng BCĐTT và giảm BC lympho được ghi nhận là khá thường gặp ở bệnh nhân lao [35].

Lowe và cộng sự năm 2013 thấy rằng tăng bạch cầu trung tính ở máu ngoại vi trên 7,5 G/l thường gặp ở những bệnh nhân bị bệnh lao hơn so với những người khỏe mạnh [103]. Còn trong nghiên cứu năm 2014 thực hiện tại Bangalore, các tác giả Kamate, Ramesh và Bhaktavatchalam cũng cho kết quả tương đồng, phần lớn bệnh nhân có SLBC trên $11,0 \times 10^9/l$ (chiếm 92%), 49% số bệnh nhân bị giảm BC lympho, 35% tăng BCĐTT, 38% tăng BCMN [19].

Như vậy, kết quả nghiên cứu của chúng tôi về các chỉ số bạch cầu cũng tương tự với các kết quả của các tác giả trên, tuy nhiên tỷ lệ bệnh nhân có bạch cầu đoạn trung tính giảm và bạch cầu lympho giảm của các tác giả này có xu hướng cao hơn nghiên cứu của chúng tôi.

Trong lao phổi, số lượng bạch cầu có thể tăng cao trên $25 \times 10^9/l$, đôi khi xuất hiện các bạch cầu non dòng hạt còn được gọi là phản ứng dạng bệnh bạch cầu, gặp trong các trường hợp nhiễm khuẩn nặng. Có những trường hợp cơ thể phản ứng quá mức dạng tăng sinh tế bào dòng hạt trong tủy xương, trường hợp này cần phân biệt với lơ xê mi kinh dòng bạch cầu hạt, tuy nhiên chỉ có một vài lứa tuổi chưa trưởng thành của dòng bạch cầu hạt ra máu ngoại vi và thường gặp trong lao toàn thể [8].

Có nhiều cơ chế bệnh sinh nhằm giải thích sự biến đổi của bạch cầu trong bệnh lao được đưa ra và kiểm chứng trong các nghiên cứu thực nghiệm và lâm sàng. Bạch cầu đoạn trung tính có vai trò quan trọng trong việc chống lại những tác nhân gây hại với cơ thể như vi khuẩn lao. Chúng được gọi là các “tiểu thực bào” ăn các di vật nhỏ như vi khuẩn, và là tế bào xuất hiện và phát huy tác dụng ngay trong giai đoạn đầu tiên của bệnh nhiễm khuẩn [42],[104].

González-Cano nghiên cứu thực nghiệm trên chuột thấy rằng trong giai đoạn viêm cấp tính đáp ứng miễn dịch sớm nhất trong quá trình nhiễm vi khuẩn lao là sự di chuyển của BCDTT đến vị trí nhiễm trùng, sản xuất IL-10 kiểm soát phản ứng viêm của tế bào đuôi gai, bạch cầu mono và đại thực bào trong nhu mô phổi. Tuy nhiên, trong giai đoạn nhiễm trùng mãn tính (số lượng vi khuẩn lao lớn), bạch cầu trung tính suy giảm thúc đẩy viêm và số lượng vi khuẩn tăng lên, những ảnh hưởng này có thể là do giảm lượng IL-10 và tăng TNF- α , do tế bào nhu mô phổi tăng sản sinh IL-6 và IL-17 [40].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ BCDTT giảm có 13 (8,23%) bệnh nhân. Nghiên cứu của Yaranal thấy rằng tỷ lệ giảm bạch cầu trong bệnh lao phổi là 1-4% [5].

Đa số tác giả cho rằng có nhiều cơ chế phối hợp dẫn tới tình trạng giảm bạch cầu trong bệnh lao, bao gồm cường lách, ức chế sinh bạch cầu trong tủy xương do nguyên nhân dinh dưỡng hoặc qua trung gian miễn dịch của tế bào lympho B và T cũng như độc tính của thuốc. Có thể do trong giai đoạn nhiễm trùng cấp tính, cơ thể huy động quá mức BCDTT hóa hướng động và thoát mạch tới vị trí viêm để thực hiện chức năng, kết hợp của lách to, hoặc ức chế sinh trưởng dòng bạch cầu qua trung gian của T-lymphocyte. Suy dinh dưỡng cũng có thể dẫn đến giảm bạch cầu trung tính [5].

Trong lao phổi, vai trò của bạch cầu mono cũng rất quan trọng, chúng thực bào vi khuẩn lao, diệt một số vi khuẩn và truyền thông tin miễn dịch cho

bạch cầu lympho. Ngoài ra, khi vi khuẩn lao xâm nhập vào đường hô hấp, các đại thực bào phế nang là những tế bào quan trọng, chống lại mầm bệnh [105].

Nhiều tác giả cũng ghi nhận tình trạng giảm bạch cầu lympho ở bệnh nhân lao phổi. Lý do chính xác của giảm bạch cầu lympho chưa được làm sáng tỏ. Tuy nhiên, vai trò của cytokine bao gồm TNF- α trong sinh bệnh học của giảm bạch cầu lympho đã được đề xuất [5].

4.2.1.3. Đặc điểm về số lượng tiểu cầu (SLTC)

Theo kết quả nghiên cứu của chúng tôi trong bảng 3.7 cho thấy giá trị trung bình tiểu cầu ở nam là $354,25 \times 10^9/l$, ở nữ là $285,19 \times 10^9/l$.

Kết quả này cũng tương đương với nhiều nghiên cứu của các tác giả quốc tế. Tuy nhiên nghiên cứu của chúng tôi cho tỷ lệ bệnh nhân tăng SLTC cao hơn và bệnh nhân giảm SLTC có tỷ lệ thấp hơn. Nghiên cứu của Mekki thấy rằng tăng SLTC ($> 400 \times 10^9/l$) chiếm tỷ lệ 43,4% bệnh nhân lao phổi và giảm tiểu cầu ($< 150 \times 10^9/l$) chiếm tỷ lệ 5,3% [35].

Shareef và cộng sự nghiên cứu tại Iraq năm 2012 cho thấy giá trị trung bình tiểu cầu ở nhóm nghiên cứu ($355,9 \times 10^9/l$) cao hơn đáng kể so với nhóm khỏe mạnh ($258,2 \times 10^9/l$) [106].

Ở bệnh nhân lao phổi, tỷ lệ tăng SLTC cao hơn tỷ lệ giảm SLTC. Trong số các cytokine, interleukin-6 (IL-6) có khả năng kích thích làm tăng số lượng tiểu cầu. IL-6 gây tăng số lượng tiểu cầu đi kèm với tăng cao nồng độ thrombopoietin trong huyết tương, có thể là tăng tiểu cầu phản ứng và đóng vai trò trung gian trong việc hình thành các u hạt trên bệnh lao [8],[56].

Cơ chế tăng tiểu cầu trong lao phổi được cho là có vai trò của yếu tố kích thích sinh tiểu cầu như là một phần của phản ứng viêm. Nút tiểu cầu hình thành xung quanh tổn thương lao với vai trò phòng và chống lại vi khuẩn lao trong quá trình đáp ứng miễn dịch của cơ thể.

Tiểu cầu còn được xem là có vai trò trong đáp ứng viêm, kích thích hệ thống bảo vệ chống tác nhân nhiễm trùng. Nghiên cứu thực nghiệm cho thấy có sự tương quan giữa mức độ hoạt hóa tiểu cầu và mức độ nặng của lao phổi cho thấy vai trò của tiểu cầu trong cơ chế bệnh sinh của lao [107]. Tình trạng tiểu cầu kết tập quá mức cũng được ghi nhận trên 88% bệnh nhân lao trong một nghiên cứu khác và được giải thích như là một phần của đáp ứng miễn dịch viêm [108].

Đối với biểu hiện giảm tiểu cầu, nhiều cơ chế phối hợp được đưa ra như độc tính miễn dịch của thuốc và các cơ chế tự miễn khác, tình trạng xơ hóa tủy, tạo u hạt trong tủy và cường lách [88]. Nguyên nhân giảm SLTC có thể còn là do hiện tượng miễn dịch do quá trình sản xuất kháng thể kháng tiểu cầu, dẫn đến gây kết dính tiểu cầu, hoạt hóa bổ thể dẫn đến hiện tượng thực bào tiểu cầu [106]. Ngoài ra, giảm SLTC còn do thuốc chống lao gây ra sau 6-7 ngày đối với người dùng thuốc lần đầu tiên, và trong vòng vài giờ ở những bệnh nhân nhạy cảm [109].

4.2.1.4. Đặc điểm các chỉ số tế bào tủy xương

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi trong bảng 3.8 cho thấy tỷ lệ % các thành phần ít thay đổi, chủ yếu có tăng bạch cầu trung tính và bạch cầu lympho. Tỷ lệ % tế bào đầu dòng hồng cầu có tuổi nguyên tiền hồng cầu ($0,37 \pm 0,77\%$) và nguyên hồng cầu ưa acide giảm ($6,11 \pm 3,97\%$). Tỷ lệ phát triển giữa dòng bạch cầu hạt (M=myeloid) và hồng cầu có nhân trong tủy xương tăng (4,26:1) (E=erythroid). Bảng 3.9 và biểu đồ 3.10 cho thấy có 47 bệnh nhân (29,74%) tăng số lượng tế bào tủy xương và 23 bệnh nhân (14,56%) giảm số lượng tế bào tủy xương. Mức trung bình của các bệnh nhân có tăng số lượng tế bào tủy là $173,34 \pm 52,78 \times 10^9/l$, cao nhất là $300,04 \times 10^9/l$ và thấp nhất là $104,79 \times 10^9/l$.

Nhiều nghiên cứu cho thấy trong một số trường hợp lao toàn thể hoặc lao kê có thể có thiếu máu nặng do ức chế tủy xương, tạo u hạt dạng lao trong tủy xương hoặc gây xơ hóa tủy xương và hậu quả là giảm 3 dòng ngoại vi. Puri và cộng sự nghiên cứu tại Ấn Độ thấy rằng giảm 3 dòng ngoại vi có kết hợp với bệnh lao. Chủ yếu ở những bệnh nhân bị bệnh lao kê và gợi ý về khả năng xuất hiện u hạt trong tủy xương, cường lách, rối loạn tăng sinh của hệ thống liên võng nội mô [34].

Cũng trong một nghiên cứu ở Ấn Độ năm 2012, Hungund thấy rằng mật độ tế bào tủy tăng gấp trên 46% trường hợp, 24% trường hợp thấy có phản ứng tăng sinh dòng hồng cầu và bạch cầu hạt trong tủy xương và mẫu tiểu cầu tăng sinh trong 8% trường hợp lao phổi. Ngoài ra, tới 46% trường hợp có tăng sinh phản ứng dòng plasma (tương bào). Tổn thương u hạt (granuloma) được phát hiện trên 5% trường hợp khi sinh thiết tủy, trong đó 1 trường hợp cho thấy AFB dương tính khi nhuộm Zeihl-Neelsen [81].

Jean-Francois và cộng sự trong một nghiên cứu tại Pháp thấy rằng có sự tương tác giữa bệnh lao và hiện tượng xơ tủy, bởi vì xơ tủy không được quan sát thấy trong lần sinh thiết tủy xương đầu tiên (được thực hiện trước khi bệnh lao hoạt động) và nó biến mất hoàn toàn sau khi điều trị kháng lao [110].

Xét nghiệm tủy xương trong 25 trường hợp trong nghiên cứu của Chakrabarti tại Thái Lan cho thấy: tế bào tủy giảm ở 14 trường hợp, giảm sinh dòng hồng cầu trong 18 trường hợp; tăng sinh dòng bạch cầu hạt từ nhẹ đến trung bình trong 14 trường hợp; tăng sinh dòng plasma trong 18 trường hợp và tăng tế bào liên võng nội mô và tăng sắt trong 16 trường hợp. Không có u hạt điển hình của bệnh lao và nuôi cấy chỉ có 3 trường hợp dương tính. Tác giả cũng ghi nhận tình trạng viêm mãn tính làm giảm sinh dòng hồng cầu, dòng bạch cầu hạt (giảm bạch cầu) và giảm sinh dòng mẫu tiểu cầu (giảm tiểu cầu) và giảm 3 dòng ngoại vi [87].

Cơ chế gây bệnh liên quan đến xơ hóa tủy xương và bệnh lao vẫn còn chưa rõ ràng, nhưng yếu tố tăng trưởng chuyển đổi (Transforming growth factor: TGF- β) có thể tham gia vào quá trình sinh bệnh. Vì nồng độ TGF- β được tăng lên trong tủy xương và máu ngoại vi của bệnh nhân bị xơ tủy xương, nó dường như là một trung gian gây các dạng xơ hóa mô khác nhau và được coi là một tác nhân tiềm năng trong xơ hóa tủy xương [106].

Bệnh lao toàn thể là một bệnh cảnh nặng nề có liên quan đến sự thực bào tế bào của tất cả các dòng tế bào và sự hình thành u hạt trong 60-70% các trường hợp. Các bệnh nhân lao toàn thể với u hạt ở tủy xương có một số khác biệt đáng kể so với bệnh nhân không có u hạt. Những bệnh nhân này cho thấy thiếu máu trầm trọng, giảm BCDTT, giảm bạch cầu lympho và tủy xương tăng thực bào tế bào máu trong tủy xương là cơ sở để nghĩ tới lao tủy xương [111].

4.2.1.5. Đặc điểm các chỉ số đông máu

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi trong bảng 3.9 cho thấy trung bình các chỉ số các chỉ số fibrinogen và D-Dimer có khoảng dao động rộng (từ 0,56 đến 10,84 g/l đối với fibrinogen và từ 104,5 đến 31860 ng/ml đối với D-Dimer). Bảng 3.10 cho thấy nồng độ D-Dimer tăng có 109 bệnh nhân (68,99%), nồng độ fibrinogen tăng có 94 bệnh nhân (59,49%), rTT kéo dài có 40 bệnh nhân (25,32%), rAPTT kéo dài có 28 bệnh nhân (17,72%) và tỷ lệ PT giảm có 20 bệnh nhân (12,66%).

Nghiên cứu của Eldour và cộng sự 2014 trên 50 bệnh nhân lao phổi cho thấy PT trung bình $15,4 \pm 1,9$ giây, APTT trung bình $34,3 \pm 4,7$ giây, tỷ lệ bệnh nhân có PT kéo dài 80% và 44% bệnh nhân có APTT kéo dài [63]. Nghiên cứu của Patience và cộng sự năm 2012 trên 100 bệnh nhân lao phổi cho thấy nồng độ trung bình fibrinogen là 6,30 g/l [112]. Như vậy kết quả nghiên cứu của chúng tôi có sự tương đồng với nghiên cứu của các tác giả nêu trên.

Nhiều giả thuyết đã được đưa ra để giải thích cho những bất thường về đông máu trong lao phổi. Hậu quả của phản ứng viêm toàn thể kích hoạt quá trình đông máu qua trung gian yếu tố tổ chức, làm giảm quá trình kháng đông sinh lý và ức chế tiêu sợi huyết. Các cytokine gây viêm đóng vai trò trung tâm trong hiệu ứng đông máu và phá hủy con đường hình thành fibrin.

Nồng độ D-Dimer là một chỉ số có ý nghĩa trong đánh giá tình trạng tăng đông. Khi nồng độ D-Dimer tăng cảnh báo nguy cơ sự tồn tại của huyết khối. Tuy nhiên, nồng độ D-Dimer có thể tăng trong nhiều trường hợp như bệnh nhân đang có chảy máu, nhiễm trùng, mắc bệnh lý ác tính [113].

Fibrinogen thường tăng phản ứng trong giai đoạn viêm cấp tính, tăng đáng kể trong các chứng viêm và hoại tử dạng như lao phổi. Mối liên hệ giữa nhiễm vi khuẩn lao và các thay đổi huyết học trong lao phổi như phản ứng tăng và hoạt hóa tiểu cầu, tăng các sản phẩm thoái giáng của fibrinogen trong huyết tương, yếu tố hoạt hóa và ức chế plasminogen tổ chức, ức chế chống thrombin III đã được chứng minh trong lao phổi AFB(+), thường xuất hiện trong 2 tuần đầu và trở lại bình thường sau một tháng điều trị thuốc chống lao [63].

Một số nghiên cứu cho thấy có biến chứng huyết khối ở bệnh nhân lao, đặc biệt là huyết khối tĩnh mạch sâu. Các rối loạn này là hậu quả của tổn thương mô và nội mô dẫn đến việc giải phóng yếu tố mô, gây ra sự hình thành cục đông lan tỏa trong tuần hoàn [63].

Các tác giả thấy rằng nguy cơ huyết khối tĩnh mạch sâu (Deep venous thrombosis - DVT) ở những bệnh nhân có mức fibrinogen trên 5 g/l cao gấp 4 lần những bệnh nhân có nồng độ fibrinogen bình thường [112]. Nghiên cứu của Supriya Sarkar và cộng sự năm 2012 tại Ấn Độ cho biết bệnh lao phổi có thể gây nên đông máu rải rác trong lòng mạch với tỷ lệ tử vong lên tới 63% [114].

Các xét nghiệm PT%, rAPTT và rTT được sử dụng trong lâm sàng để đánh giá con đường đông máu nội sinh, ngoại sinh và con đường chung. Các xét nghiệm này giảm và kéo dài có dấu hiệu chỉ điểm cho tình trạng giảm đông. Có thể giải thích là sự tương tác của tác nhân gây bệnh với hệ thống thực bào của cơ thể, sản xuất yếu tố hoại tử khối u (TNF- α) và Interleukin 6 (IL-6). Các cytokine này được tạo ra ở đáp ứng viêm giai đoạn cấp tính, kích thích làm tăng nồng độ các protein đông máu ở gan, trong đó có fibrinogen.

4.2.1.6. Đặc điểm các chỉ số xét nghiệm chuyển hóa sắt

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi ở bảng 3.11 cho thấy giá trị trung bình các chỉ số sắt huyết thanh các bệnh nhân nam và transferrin giảm, nồng độ ferritin tăng. Bảng 3.12 cho thấy tỷ lệ transferin giảm có 139 bệnh nhân (87,97%); ferritin tăng có 102 bệnh nhân (64,56%); sắt huyết thanh ở nam giảm có 98 bệnh nhân (62,03%); khả năng gắn sắt chưa bão hòa (UIBC) giảm có 64 bệnh nhân (40,51%).

Nhiều nghiên cứu của các tác giả nước ngoài cũng cho thấy sự hiện diện của tình trạng rối loạn chuyển hóa sắt ở bệnh nhân lao phổi. Kết quả xét nghiệm sắt huyết thanh trong nghiên cứu của Mekki cho thấy 29,5% bệnh nhân bị giảm sắt huyết thanh. Khả năng gắn sắt chưa bão hòa tăng trên 38,4% bệnh nhân lao phổi [35].

Nghiên cứu của Oliveira trên 166 bệnh nhân, nồng độ transferin thấp (trung bình $177,28 \pm 58,71$ mg/dl) chiếm 65,3%; nồng độ ferritin cao (trung bình $520,68 \pm 284,26$ ng/ml) chiếm 52,7% [91]. Hungund và cộng sự nghiên cứu tại Ấn Độ năm 2012 thấy rằng sắt huyết thanh giảm, tăng ferritin huyết thanh ở bệnh nhân lao phổi là kết quả của việc điều chỉnh lại sắt do phản ứng viêm ở giai đoạn cấp tính với vi khuẩn lao [81]. Nghiên cứu của Isanaka và cộng sự năm 2012 thấy rằng có 48% bệnh nhân có nồng độ ferritin huyết thanh cao và 9% bệnh nhân có nồng độ ferritin huyết thanh thấp [115].

Nhiều nghiên cứu cho thấy tình trạng thiếu sắt đã hiện diện ngay từ đầu ở bệnh nhân lao kể cả khi chưa có triệu chứng thiếu máu. Ferritin thường được dùng để đánh giá mức độ thiếu sắt. Ferritin là một protein tăng trong giai đoạn viêm cấp tính, phần lớn là do gan sản xuất. Ferritin là protein chính giúp dự trữ sắt trong cơ thể (với 1 ng ferritin/mL dự trữ được tổng lượng sắt là 10mg). Nồng độ ferritin giảm xuống trước khi có triệu chứng thiếu máu. Trong điều kiện không phải viêm, xác định nồng độ ferritin là phương pháp tương đối chính xác để chẩn đoán thiếu sắt [68].

Một yếu tố nữa có vai trò quan trọng đối với tình trạng rối loạn chuyển hóa sắt trong lao phổi là hepcidin. Trong đáp ứng viêm hệ thống như lao, mức độ tổng hợp và nồng độ trong huyết thanh của hepcidin đều tăng dẫn đến giảm mức độ hấp thu sắt. Nhiều cytokine kích thích tổng hợp hepcidin trong bệnh viêm mạn tính, đặc biệt là IL-6. Interleukin-6 hoạt hóa đường truyền tín hiệu JAK-STAT3 với protein STAT3 gắn với hepcidin promoter, làm tăng mức độ phiên mã và tổng hợp hepcidin [116].

Sắt là nguyên tố vi lượng cần thiết cho cả cơ thể người lẫn các vi khuẩn gây bệnh do khả năng tồn tại ở 2 dạng ôxy hóa khác nhau. Trong các bệnh viêm mạn tính như lao phổi, sắt có vai trò quan trọng đối với cả cơ thể vật chủ và vi khuẩn xâm nhập. Vi khuẩn phụ thuộc vào lượng sắt có trong cơ thể vật chủ để phát triển và nhân lên. Ngược lại, cơ thể vật chủ cũng có những cơ chế chống lại vi khuẩn bằng cách hạn chế kho dự trữ sắt mà vi khuẩn có thể tiếp cận. Trong môi trường thiếu sắt, khả năng tổng hợp acid nhân của vi khuẩn bị suy giảm [38]. Do đó mà có khái niệm “miễn dịch dinh dưỡng”, theo đó cơ thể vật chủ tạo ra môi trường thiếu sắt có chủ đích để ngăn sự phát triển của tác nhân gây bệnh vừa xâm nhập [117].

Các vi khuẩn gây bệnh đều cần sắt để phát triển khi thâm nhập vào cơ thể. Vi khuẩn lao thường tạo nên các tổn thương trên màng phagosome để sắt

thoát ra ngoài cho vi khuẩn sử dụng. Vi khuẩn lao cũng có cách lấy sắt bằng cách tạo ra protein gắn sắt ferroportin hoặc tăng biểu hiện transferrin receptor (TFR) để lấy sắt trực tiếp từ transferrin. Vì thế hệ thống bảo vệ của cơ thể hoạt động theo hướng tìm cách giới hạn nguồn sắt mà vi khuẩn có thể tiếp cận [118].

Một yếu tố khác giúp hạn chế khả năng lấy sắt của vi khuẩn là lactoferrin, một glycoprotein có ái tính cao với sắt tương tự transferrin. Niêm mạc chế tiết nhiều lactoferrin, giúp hạn chế khả năng vi khuẩn lấy sắt ngay khi xâm nhập cơ thể. Các hạt thứ cấp trong bạch cầu hạt trung tính cũng chứa lactoferrin, được giải phóng vào vị trí xâm nhập của tác nhân gây bệnh khi tế bào bạch cầu di chuyển tới vị trí nhiễm trùng [119].

Lactoferrin còn có khả năng gắn sắt cao hơn ở độ pH thấp, do đó rất hiệu quả với các vi khuẩn gây toan hóa [120]. Việc tăng tích trữ sắt vào đại thực bào và hạn chế giải phóng sắt làm giảm khả năng vi khuẩn lấy được sắt để sử dụng. Như vậy, tình trạng thiếu sắt trong lao phổi không chỉ là biến chứng có hại mà còn là một phần của phản ứng bảo vệ của cơ thể [118].

Một số nghiên cứu thực nghiệm cho thấy giảm mức độ sắt trong môi trường làm ức chế tốc độ phát triển của vi khuẩn lao và ngược lại. Như vậy cơ chế cạnh tranh hấp thu sắt giữa tác nhân gây bệnh và vật chủ có ảnh hưởng đến nguy cơ và mức độ tiến triển bệnh [121].

Một số nghiên cứu còn cho thấy tình trạng quá tải sắt đi kèm với nguy cơ tiến triển và tử vong do bệnh lao [122],[123]. Như vậy, việc theo dõi cân bằng chuyển hóa sắt với các chỉ số như transferrin, ferritin và hepcidin, có thể giúp phát hiện những bệnh nhân có nguy cơ tiến triển bệnh hoặc tử vong cao hơn các bệnh nhân còn lại [118].

Với cơ chế phức tạp về chuyển hóa sắt trong bệnh lao nêu trên, việc điều trị thiếu máu trong lao là một lựa chọn thận trọng và cần cân nhắc nhiều

yếu tố. Chế phẩm sắt đường uống có thể là tăng lượng sắt tự do cũng như sắt gắn với transferrin trong huyết thanh, dẫn tới nguy cơ làm tăng khả năng phát triển và độc tính của vi khuẩn lao. Mặt khác, việc tăng tiết hepcidin cũng làm thay đổi khả năng đại thực bào giữ sắt và không nhả ra để vận chuyển đến khu vực tủy xương sinh hồng cầu. Do đó chế phẩm sắt có thể không có hiệu quả như mong muốn [124].

Như vậy, để khôi phục cân bằng chuyển hóa sắt, điều chủ yếu là phải điều trị thành công và thay đổi triệt để phản ứng viêm do lao, sau đó mới can thiệp vào tình trạng thiếu máu bằng chế phẩm sắt, sau khi nồng độ hepcidin đã giảm xuống. Trong nghiên cứu của Minchella, khi nồng độ hepcidin giảm đáng kể trong vòng 2 tháng đầu sau khi bắt đầu điều trị thuốc chống lao thì đó là thời điểm phù hợp để can thiệp điều trị hỗ trợ tình trạng thiếu máu bằng chế phẩm sắt đường uống [125].

Hậu quả của sự rối loạn chuyển hóa sắt trong lao phổi còn ảnh hưởng tới đáp ứng miễn dịch của cơ thể đối với trực khuẩn lao. Nhiều nghiên cứu dịch tễ và thực nghiệm cho thấy sắt có vai trò quan trọng trong đáp ứng miễn dịch. Thiếu sắt làm suy giảm đáp ứng miễn dịch tế bào, với biểu hiện giảm số lượng và khả năng tăng sinh tế bào lympho T cũng như hoạt tính đại thực bào, hậu quả là hạn chế khả năng kiểm soát nhiễm khuẩn. Thiếu sắt còn làm thay đổi cân bằng đáp ứng cytokine Th1 và Th2, làm tăng đáp ứng Th2 đi kèm với biểu hiện lâm sàng của bệnh lao [126],[127].

Việc sắt tái phân bố và tập trung trong đại thực bào vào thời điểm vi khuẩn lao thâm nhập và nhân lên còn làm tăng cơ hội để vi khuẩn hấp thu được lượng sắt cần thiết để phát triển và ức chế hệ miễn dịch tế bào. Điều này đã được chứng minh qua các nghiên cứu trên mô hình động vật, theo đó việc bổ sung sắt làm vi khuẩn phát triển mạnh hơn [127-130], chuyển dịch đáp ứng cytokine từ Th1 sang Th2 [131,132], làm giảm hoạt tính đại thực bào, ngăn

ngừa cơ chế bảo vệ qua trung gian IFN- γ và giảm khả năng kìm khuẩn phụ thuộc NO [133-135]. Vì thế thiếu sắt và thiếu máu thiếu sắt không chỉ là biến chứng mà còn là một phần của cơ chế bệnh sinh dẫn tới tiên lượng lâm sàng kém hơn trong bệnh lao [115].

4.2.1.7. Đặc điểm các chỉ số globulin miễn dịch

Kết quả nghiên cứu trong bảng 3.13 cho thấy giá trị trung bình nồng độ IgG của bệnh nhân tăng, nồng độ IgA trong giới hạn bình thường. Kết quả ở bảng 3.14 cho thấy tỷ lệ nồng độ IgG tăng có 96 bệnh nhân (60,76%) và nồng độ IgA tăng có 47 bệnh nhân (29,75%).

Nhiều nghiên cứu của các tác giả quốc tế cũng cho kết quả tương tự với biểu hiện tăng một số globulin miễn dịch. Nghiên cứu của Rohini và cộng sự năm 2012 thấy rằng IgA tăng đáng kể ở bệnh nhân lao khi so sánh với nhóm đối chứng [73].

Trong nghiên cứu của Uche và cộng sự tại Nigeria năm 2015 giá trị trung bình nồng độ IgG huyết thanh là 13,27 g/l và nồng độ IgA huyết thanh là 3,83 g/l [76]. Naqash và cộng sự nghiên cứu trên 100 bệnh nhân ở Ấn Độ thấy rằng nồng độ IgG huyết thanh là 14,76 g/l (nam 14,92 g/l, nữ 14,61 g/l); nồng độ IgA huyết thanh là 3,59 g/l [77].

Các tác giả cho rằng tăng IgA có thể liên quan đến xu hướng gắn kháng nguyên với vi khuẩn lao và xác định IgA có vai trò chống lại nhiễm vi khuẩn lao trong đường hô hấp bằng cách ngăn chặn vi khuẩn lao vào phổi và điều chỉnh đáp ứng miễn dịch viêm tại chỗ.

Immunoglobulin A chiếm khoảng 10-15% tổng lượng gamma globulin và là loại globulin miễn dịch có nồng độ cao thứ hai trong huyết thanh. Immunoglobulin A được tiết ra đảm nhiệm vai trò phòng vệ miễn dịch tại chỗ do chúng ngăn tình trạng bám dính hoặc xâm nhập qua bề mặt cơ thể, và được coi như tuyến phòng thủ đầu tiên để chống lại sự tấn công các vi sinh vật qua

niêm mạc đường hô hấp, nên lúc vi khuẩn lao vào cơ thể gây bệnh thì IgA giảm. Sau một thời gian điều trị, vi khuẩn bị diệt, niêm mạc đường hô hấp phục hồi trở lại, mức độ tiết IgA trở về bình thường [68].

Tại phổi IgA có vai trò quan trọng ngăn vi khuẩn xâm nhập cũng như trực tiếp trung hòa độc chất của vi khuẩn như các enzyme và toxin (Lamm, 1997; Mazanec và cộng sự, 1993). Immunoglobulin A thúc đẩy sự ngưng kết và làm bất hoạt vi khuẩn. Các tổ hợp miễn dịch giữa IgA và kháng nguyên của vi khuẩn di chuyển qua tế bào niêm mạc và bị tiêu hủy tại màng đáy theo cơ chế miễn dịch. Trong khi vai trò của IgA bề mặt (sIgA) đã được khẳng định, vai trò của IgA trong huyết thanh còn chưa được làm rõ. Tuy nhiên nhiều tác giả cho rằng các phức hợp miễn dịch giữa kháng nguyên của vi khuẩn với IgA được đại thực bào tiêu hủy [72].

Immunoglobulin G (IgG) là gamma globulin chủ yếu (chiếm khoảng 75% các globulin miễn dịch). Các IgG này có khả năng hoạt hoá bổ thể với chức năng chính là giúp cơ thể chống lại các kháng nguyên ngoại sinh (virus, vi khuẩn và các độc tố). IgG đóng vai trò đặc biệt quan trọng trong đáp ứng thứ phát của hệ thống miễn dịch. Khi hệ thống miễn dịch được tiếp xúc với một kháng nguyên lần đầu tiên, đáp ứng tiên phát được thực hiện bởi IgM và tiếp theo ngay sau đó bằng gia tăng nồng độ IgG. IgG ghi nhớ kháng nguyên, vì vậy lần tiếp xúc kế tiếp với kháng nguyên, hệ thống miễn dịch sẽ đáp ứng ngay bằng IgG đặc hiệu.

IgG trong bệnh lao có thể liên quan đến vai trò của nó trong việc trung hòa các chất độc. Khi kháng thể IgG đặc hiệu liên kết với kháng nguyên của vi khuẩn, nó sẽ làm trung hòa độc tố của vi khuẩn. IgG còn đóng vai trò cầu nối giữa vi khuẩn lao và các tế bào thực bào, hoạt động thực bào có thể được tăng cường [68].

4.2.1.8. Đặc điểm về hình thái tế bào máu ngoại vi và tủy xương:

Nhiều bệnh nhân lao phổi trong nghiên cứu của chúng tôi có hình thái hồng cầu bất thường. Các dạng hình thái hồng cầu thường gặp bao gồm:

(1) hồng cầu nhỏ với thể tích trung bình hồng cầu (MCV) nhỏ hơn 80 fl có 32 bệnh nhân, chiếm tỷ lệ 20,25%;

(2) hồng cầu to với thể tích trung bình hồng cầu (MCV) lớn hơn 100 fl có 12 bệnh nhân, chiếm tỷ lệ 7,59%;

(3) hồng cầu nhược sắc với MCHC giảm dưới 320 g/l có 45 bệnh nhân, chiếm tỷ lệ 28,48%;

(4) hồng cầu hình bia (tăng tỷ số diện tích bề mặt hồng cầu so với thể tích) với hình dạng giống bia bắn, thường nhược sắc, dễ vỡ do giảm thẩm thấu, do biến loạn màng hồng cầu; thiếu máu thiếu sắt có 19 bệnh nhân, chiếm tỷ lệ 12,03%;

(5) hồng cầu chuỗi tiền với nhiều hồng cầu kết thành cọc: xuất hiện từng đám như đồng tiền xu do xơ hóa tủy, gây tăng sinh tủy khác hoặc hội chứng loạn sinh tủy (myelodysplastic syndromes), thiếu hụt sắt có 9 bệnh nhân, chiếm tỷ lệ 5,7%;

Nghiên cứu của Akintunde trên 50 bệnh nhân lao phổi mới chẩn đoán cho thấy tỷ lệ bệnh nhân giảm tế bào lympho máu ngoại vi lên đến 46% và trội hơn số bệnh nhân tăng lympho (6%). Đối với bệnh nhân giảm bạch cầu hạt trung tính trong lao, bên cạnh nguyên nhân do suy tủy nhiều tác giả cũng đề xuất thêm cơ chế giảm bạch cầu hạt do nguyên nhân tự miễn [36],[136].

Sở dĩ trên bệnh nhân lao phổi có nhiều hình thái hồng cầu như vậy có thể là do quá trình viêm mãn tính, rối loạn hấp thu, thiếu sắt kéo dài, ức chế tủy xương, rối loạn tổng hợp hemoglobin trong tủy...

Về hình thái bạch cầu chủ yếu trong nghiên cứu của chúng tôi là có các bạch cầu đoạn trung tính tăng chia đoạn, có khi trên 5 đoạn; đôi khi có các bạch cầu đoạn trung tính tăng hạt đặc hiệu.

Hình thái tiểu cầu chủ yếu là xuất hiện tiểu cầu khổng lồ, tiểu cầu co cụm trên tiêu bản; đôi khi có tiểu cầu đứng rải rác trên tiêu bản.

4.2.1.9. Đặc điểm về các bệnh lý tủy xương thứ phát kèm theo

Trong số 158 bệnh nhân thuộc đối tượng nghiên cứu của chúng tôi, Có 74 bệnh nhân (46,84%) có kết quả tủy đồ bình thường; còn lại có phối hợp bệnh lý như: rối loạn sinh tủy thứ phát 44 bệnh nhân (27,85%), tăng sinh tủy phản ứng 21 bệnh nhân (13,28%), tủy giảm sinh 1 dòng 19 bệnh nhân (12,03%) (Bảng 3.13).

Trong 74 bệnh nhân lao phổi có kết quả tủy xương bình thường thì đa số các đặc điểm hình thái học hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu đều bình thường; có 14 bệnh nhân có hình thái hồng cầu nhược sắc; 13 bệnh nhân có hồng cầu đa kích thước; 18 bệnh nhân có kém biệt hóa hồng cầu; 7 bệnh nhân có bạch cầu đoạn trung tính tăng hạt đặc hiệu; 3 bệnh nhân nhiều mẫu tiểu cầu; 2 bệnh nhân có tập trung tiểu cầu giảm.

Trong 44 bệnh nhân lao phổi có rối loạn sinh tủy thứ phát thì gặp các đặc điểm hình thái học hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu như sau: 14 bệnh nhân hồng cầu nhược sắc; 23 bệnh nhân có hồng cầu đa kích thước; 6 bệnh nhân bạch cầu đoạn trung tính ngoại vi tăng hạt đặc hiệu; 43 bệnh nhân có blast trên tiêu bản tủy xương; 24 bệnh nhân có hồng cầu non phát triển mạnh (hồng cầu non ít tạo hemoglobin); 11 bệnh nhân tăng mẫu tiểu cầu và 12 bệnh nhân có tiểu cầu ngưng tụ.

Trong 21 bệnh nhân lao phổi có tăng sinh tủy phản ứng thì gặp các đặc điểm hình thái học hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu như sau: 8 bệnh nhân có hình thái hồng cầu ngoại vi nhược sắc; 4 bệnh nhân bị đa kích thước hồng cầu

ngoại vi; 4 bệnh nhân có kích thước hồng cầu ngoại vi nhỏ; Số lượng tế bào tủy xương trung bình $217,41 \pm 41,02 \times 10^9/l$, thấp nhất $136,29 \times 10^9/l$, cao nhất $300,04 \times 10^9/l$; 4 bệnh nhân bệnh nhân bị rối loạn biệt hóa hồng cầu (biểu hiện không đồng bộ nhân và nguyên sinh chất của hồng cầu có nhân trong tủy xương); 8 bệnh nhân biệt hóa bạch cầu tủy xương có các blast; 6 bệnh nhân bạch cầu ngoại vi tăng hạt đặc hiệu; 6 bệnh nhân tăng mẫu tiểu cầu và 9 bệnh nhân có tiểu cầu ngưng tụ.

Nghiên cứu của Mekki về kết quả kiểm tra tủy xương cho thấy mức độ tăng bạch cầu nhẹ với sự tăng sinh của dòng bạch cầu hạt. Quá trình sinh hồng cầu cũng diễn ra bình thường và không có tế bào bất thường nào được phát hiện [35].

Shaharir và cộng sự năm 2013 nghiên cứu trên bệnh nhân lao toàn thể có u hạt với các tế bào khổng lồ Langhans trong tủy xương và xét nghiệm AFB(+) trong dịch tủy xương. Xét nghiệm tủy đồ ban đầu có rối loạn cả ba dòng được cho là phản ứng với nhiễm trùng [109].

Tassies và cộng sự năm 1991 đã phân tích tỷ lệ mắc bệnh lao trong số 562 bệnh nhân bị hội chứng tăng sinh tủy mạn tính (CMPS-chronic myeloproliferative syndrome). Trên bệnh nhân hội chứng tăng sinh tủy ở thể mạn tính, tỷ lệ mắc bệnh lao cao hơn so với người bình thường, với tần số cao lao toàn thể [137].

Tình trạng giảm 3 dòng ngoại vi và giảm sinh tủy được mô tả rất nhiều ở bệnh nhân lao. Trong nghiên cứu của chúng tôi có 8 bệnh nhân (5,06%) trong tổng số 158 bệnh nhân lao phổi có giảm 3 dòng ngoại vi và 19 bệnh nhân (12,03%) tủy giảm sinh một dòng.

Nghiên cứu cắt ngang của Hungund và cộng sự tìm thấy một phát hiện khác ở tủy xương là sự hiện diện của u hạt đã thấy ở 5% trường hợp bệnh, trong đó có 1 trường hợp AFB dương tính trên lam nhuộm Zeihl-Neelsen

[81]. Ashraf và cộng sự năm 2014 báo cáo giảm 3 dòng ngoại vi trên bệnh nhân lao toàn thể, xét nghiệm tủy đồ thấy u hạt và tủy tăng sinh dòng plasmocyte [138]. Quan sát trong nghiên cứu của Jean-Francois và cộng sự (2002) [110], Jin và cộng sự (2016) cho thấy mối liên hệ giữa bệnh lao và bệnh xơ tủy [139].

Lý giải cơ chế các bất thường sinh máu trong tủy xương ở bệnh nhân lao, các tác giả đi tới một số ý kiến như sau. Nguyên nhân có thể do lao là một bệnh nhiễm trùng mạn tính, trong các bệnh viêm mạn tính có thiếu máu, nồng độ erythropoietin thường tăng do cơ chế điều hòa ngược nhằm bù lại tình trạng thiếu máu mô [140].

Tuy nhiên nhiều nghiên cứu cho thấy mức độ tăng sinh đáp ứng của tủy xương lại không tương ứng, cho thấy có sự tác động bất thường đến hoạt tính của erythropoietin. Sự tăng tiết interleukin-1 và các cytokine thường thấy trong quá trình viêm có thể phần nào giải đáp câu hỏi này. Interleukin-1 tác động lên tế bào lympho dẫn đến giải phóng interferon G. Chất này ức chế sinh hồng cầu do can thiệp vào quá trình hình thành yếu tố kích thích tạo cụm (colonies stimulating factor - CSF) bạch cầu hạt-mono, làm tăng dự trữ sắt vào các tế bào này thay vì sắt được chuyển đến hồng cầu đang biệt hóa. Yếu tố hoại tử u (tumor necrosis factor - TNF) cũng tác động thêm vào tế bào đệm của tủy xương làm giải phóng interferon B. Chất này ức chế sự hình thành các cụm tế bào hồng cầu biệt hóa [20],[37],[88],[89].

Nghiên cứu của Ebrahim còn cho thấy một yếu tố khác ảnh hưởng đến sinh hồng cầu trong lao phổi khi chỉ ra rằng ở bệnh nhân lao mới chẩn đoán nồng độ erythropoietin thấp hơn nhiều nếu so sánh với các bệnh nhân thiếu máu do thiếu sắt đơn thuần có cùng mức hemoglobin [98].

Nhiều tác giả, trong đó có Lombard đã xác định tình trạng tạo u hạt trong tủy xương của bệnh nhân lao phổi mới chẩn đoán. Các bệnh nhân này

đều có biểu hiện rối loạn sinh ít nhất 1 dòng tế bào tủy và có giảm tế bào lympho máu ngoại vi [141]. Demirglu báo cáo một số ca bệnh giảm sinh 3 dòng tế bào tủy ở bệnh nhân lao phổi mới chẩn đoán và phục hồi dần khi bệnh nhân điều trị thuốc chống lao thành công [142]. Hội chứng thực bào máu trong lao là một biến chứng ít gặp và được cho là có liên quan đến tình trạng tăng tiết cytokine trong các bệnh viêm mạn tính [35].

Sự xuất hiện của giảm 3 dòng ngoại vi trong lao toàn thể còn là kết quả của xơ tủy, tăng sinh tổ chức bào và hiện tượng thực bào các tế bào máu do các tế bào biểu mô trong tủy xương hoặc sự thâm nhiễm của tủy xương bằng các u hạt hoại tử hoặc không hoại tử. Tỷ lệ u hạt lao trong tủy xương dao động từ 0,38% đến 2,2%. Nguyên nhân có thể do vi khuẩn lao kích thích các bạch cầu mono trong máu tổng hợp TGF- β , là một trung gian ở các dạng xơ hóa mô khác nhau và đã được giả định là một tác nhân gây nên xơ hóa tủy xương, được thể hiện trong các tế bào khổng lồ Langerhans và các tế bào biểu mô ở các u hạt lao. Ngoài sự thâm nhiễm tủy xương do u hạt lao, giảm 3 dòng ngoại vi cũng có thể là do sự ức chế tủy xương thông qua sự phóng thích interferon và lymphotoxin [139].

Trái với tình trạng ức chế sinh hồng cầu trong tủy xương vốn khá thường gặp ở bệnh nhân lao, dòng bạch cầu hạt thường có biểu hiện tăng sinh phản ứng dẫn tới biểu hiện tăng bạch cầu hạt trung tính ở máu ngoại vi. Dòng lympho trong tủy thường không tăng hoặc giảm nhẹ, có lẽ vì thế mà tỷ lệ bệnh nhân lao phổi có biểu hiện giảm tế bào lympho máu ngoại vi thường cao hơn tỷ lệ bệnh nhân tăng lympho [35].

Hội chứng rối loạn sinh tủy thứ phát trong bệnh lao cũng được ghi nhận trong một số nghiên cứu. Neonakis và cộng sự (2008) báo cáo trong một đánh giá 10 năm từ một trung tâm ung thư thấy rằng hội chứng rối loạn sinh

tỷ gặp trong lao phổi chiếm 10,5% tổng số bệnh nhân được chẩn đoán mắc bệnh lao và khối u ác tính huyết học [89].

4.2.2. Môi liên quan của một số chỉ số nghiên cứu với thể lao phổi

4.2.2.1. Liên quan thiếu máu và hình thái hồng cầu với thể lao phổi

Trong nghiên cứu của chúng tôi, gặp chủ yếu là 2 thể: lao phổi mới có 111 bệnh nhân (70,25%); lao phổi đã điều trị có 47 bệnh nhân (29,75%) (Biểu đồ 3.4).

Kết quả nghiên cứu trong bảng 3.16 cho thấy tỷ lệ thiếu máu ở bệnh nhân lao phổi đã điều trị cao hơn ở bệnh nhân lao phổi mới. Tỷ lệ thiếu máu nhẹ và vừa ở bệnh nhân lao phổi mới cao hơn bệnh nhân lao phổi đã điều trị, khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$ (Bảng 3.18, Biểu đồ 3.11).

Bệnh nhân lao phổi đã điều trị có hồng cầu hình chuỗi tiền và hồng cầu hình bia cao hơn bệnh nhân lao phổi mới. Khác biệt có ý nghĩa với $p < 0,05$ (Biểu đồ 3.12).

Bất cứ người nào cũng có thể mắc bệnh lao nhưng những người có nguy cơ đặc biệt dễ dễ phát triển bệnh lao là những người đã tiếp xúc với vi khuẩn lao và những người ít có khả năng chống lại nhiễm trùng tiềm ẩn, bao gồm: tiếp xúc gần gũi với người mắc lao phổi; những người sống hoặc đi du lịch hoặc tiếp khách từ những nơi mà bệnh lao vẫn còn rất phổ biến; những người sống trong các cộng đồng dân tộc thiểu số có nguồn lây nhiễm lao cao; những người có hệ thống miễn dịch suy yếu do nhiễm HIV hoặc các vấn đề y tế khác; trẻ em và người cao tuổi, do hệ thống miễn dịch giảm; những người có tiền sử yếu về sức khỏe và nghèo dinh dưỡng lâu năm do các vấn đề về lối sống như vô gia cư, nghiện ma túy hoặc nghiện rượu.

Bệnh nhân lao phổi mới thường gặp ở những người bị suy giảm miễn dịch như người nhiều tuổi, phụ nữ có thai, trẻ suy dinh dưỡng và đặc biệt là những người có HIV(+) tiếp xúc trực tiếp với vi khuẩn lao từ giọt bắn của

người mắc bệnh lao phổi khi ho, hắt hơi; khi phát hiện bệnh và điều trị thường có giai đoạn ủ bệnh ngắn hơn những người bệnh nhân lao phổi đã điều trị.

Sau khi vi khuẩn lao xâm nhập vào cơ thể 10-15 ngày, yếu tố bảo vệ tế bào mới phát triển, đại thực bào phế nang đến nuốt vi khuẩn lao rồi di chuyển vào hạch bạch huyết rốn phổi, trung thất cùng bên, nhưng đại thực bào không thể diệt vi khuẩn lao được ngay, trong một thời gian ngắn đại thực bào biến đổi chức năng và hình thể trở thành các tế bào dạng biểu mô quy tụ lại trong u hạt. Trong giai đoạn này, cơ thể phản ứng với vi khuẩn bằng phản ứng viêm toàn thân, sản xuất các cytokine viêm (IFN- α , TNF, IL-6...) làm ức chế tủy xương tổng hợp hemoglobin, lâu dần thành mạn tính và gây thiếu máu [82].

Ngoài ra, do khi bị lao phổi, người bệnh thường có biểu hiện lâm sàng chán ăn, rối loạn tiêu hóa; các triệu chứng này có ảnh hưởng trực tiếp lên cơ thể gây sụt cân, thiếu máu.

Ở bệnh nhân lao phổi đã điều trị, bệnh nhân đã được dùng thuốc lao nhưng không đầy đủ, vi khuẩn hoạt động mạnh hơn kèm theo tác dụng phụ của thuốc chống lao gây tan máu nhẹ, ức chế tủy xương phát triển dòng hồng cầu và có thể làm cho quá trình tổng hợp hemoglobin kém dẫn đến thiếu máu.

4.2.2.2. Liên quan thay đổi bạch cầu với thể lao phổi

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy bệnh nhân lao phổi mới có tỷ lệ giảm bạch cầu lympho cao hơn bệnh nhân lao phổi đã điều trị. Khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$ (Bảng 3.19; Biểu đồ 3.13).

Khi vi khuẩn xâm nhập vào đường hô hấp, các đại thực bào phế nang là những tế bào quan trọng, chống lại mầm bệnh. Việc hóa hướng động các tế bào miễn dịch phụ trợ để đáp ứng đáp ứng viêm tại chỗ và trình bày các kháng nguyên đối với tế bào T để cơ thể đáp ứng miễn dịch đặc hiệu thu được qua các tế bào T-CD4, chủ yếu đáp ứng các cytokine bảo vệ Th1 và thông qua các tế bào T-CD8 gây độc tế bào [47]. Nhiễm trùng mạn tính kích thích bạch

cầu lympho T và đại thực bào sản xuất cytokine IL-6 có tác dụng kích thích tủy xương tăng sinh dòng bạch cầu hạt dẫn đến tăng bạch cầu trung tính, đây là các tiểu thực bào có khả năng thực bào trực tiếp vi khuẩn lao, thoái hóa trong u hạt và tạo thành các nốt vôi hóa [88].

4.2.2.3. Liên quan thay đổi số lượng tiểu cầu và thể lao phổi

Bảng 3.20 và biểu đồ 3.14 cho thấy tỷ lệ số lượng tiểu cầu tăng ở bệnh nhân lao phổi đã điều trị cao hơn bệnh nhân lao phổi mới.

Bashir và cộng sự năm 2014 nghiên cứu 100 bệnh nhân lao phổi AFB(+) tại Sudan thấy 20% bệnh nhân lao phổi có tăng tiểu cầu [54]. Fatimah và Soemarsono nghiên cứu trên 60 bệnh nhân lao phổi AFB(+) tại Indonesia thấy 13,3% tăng tiểu cầu [56].

Tăng số lượng tiểu cầu thường xuất hiện ở bệnh nhân lao phổi. Cơ chế tăng sản xuất tiểu cầu trong viêm vẫn chưa rõ ràng, nhưng nó liên quan với tăng số lượng mẫu tiểu cầu trong tủy xương, có thể do phản ứng của cơ thể với nhiễm trùng hoặc do tăng hàm lượng thrombopoietin trong giai đoạn cấp tính của nhiễm trùng gây tăng tiểu cầu. Ngoài ra, Interleukin-6 (IL-6) kích thích tăng số lượng tiểu cầu. Nồng độ IL-6 huyết thanh có tương quan đáng kể với số lượng tiểu cầu và nồng độ albumin. Trong lao phổi IL-6 có thể đóng vai trò gây tăng tiểu cầu phản ứng trong giai đoạn viêm cấp tính. Số lượng tiểu cầu trở về bình thường sau khi được điều trị thuốc chống lao là một yếu tố tiên lượng tốt [33],[56].

4.2.2.4. Liên quan bệnh lý tủy xương thứ phát với thể lao phổi

Bảng 3.21 và biểu đồ 3.15 cho thấy bệnh nhân lao phổi mới có tỷ lệ tủy giảm sinh 1 dòng (15,32%) cao hơn bệnh nhân lao phổi đã điều trị (4,26%). Ngược lại, bệnh nhân lao phổi đã điều trị có tỷ lệ hội chứng rối loạn sinh tủy thứ phát (44,68%) cao hơn bệnh nhân lao phổi mới (20,72%).

Các biểu đồ 3.16 và biểu đồ 3.17 cho thấy bệnh nhân lao phổi mới có rối loạn sinh tủy thứ phát, tỷ lệ thiếu máu thấp hơn bệnh nhân lao phổi đã điều trị và ngược lại, ở bệnh nhân lao phổi mới có tủy giảm sinh 1 dòng thì tỷ lệ thiếu máu cao hơn bệnh nhân lao phổi đã điều trị. Về số lượng tiểu cầu, bệnh nhân lao phổi mới có rối loạn sinh tủy thứ phát và tăng sinh tủy phản ứng, tỷ lệ tăng số lượng tiểu cầu thấp hơn bệnh nhân lao phổi đã điều trị. Khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Ở bệnh nhân lao phổi mới có rối loạn sinh tủy thứ phát, tỷ lệ bạch cầu đoạn trung tính và bạch cầu mono tăng thấp hơn bệnh nhân lao phổi đã điều trị và tỷ lệ bệnh nhân lao phổi mới có bạch cầu lympho giảm thấp hơn bệnh nhân lao phổi đã điều trị. Khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. (Biểu đồ 3.18)

Hungund và cộng sự năm 2010 nghiên cứu trên 100 bệnh nhân tại Ấn Độ thấy tăng sinh tế bào tủy có 46 bệnh nhân (46%), 2 bệnh nhân (2%) tủy nghèo tế bào. Tăng sinh dòng bạch cầu hạt có 14 bệnh nhân (14%) và tăng sinh dòng hồng cầu có 10 bệnh nhân (10%) [81].

Shaharir và cộng sự năm 2013 báo cáo có hình ảnh u hạt, hoại tử cùng với tăng bạch cầu dòng hạt có nhân và các tế bào không lồ dạng Langhans trong tủy xương, AFB(+) trong dịch màng phổi cho phép nghĩ tới bệnh lao tủy xương [109]. Jean-Francois và cộng sự năm 2002 đã báo cáo 70 bệnh nhân bị xơ tủy không rõ nguyên nhân trên bệnh nhân lao phổi [110].

Tanveer và Soni năm 2016 đề cập đến lao tủy xương ban đầu có giảm 3 dòng ngoại vi trên bệnh nhân có HIV(+), sau đó được chọc hút dịch tủy xương thấy có u hạt hoại tử, nhuộm Z-N thấy có trực khuẩn lao [20].

Rối loạn 3 dòng từ dịch hút tủy xương của bệnh nhân lao phổi ban đầu được cho là phản ứng với nhiễm trùng điều trị thuốc chống lao. Việc này đã chứng minh các biểu hiện huyết học khác nhau trên bệnh nhân lao và tầm

quan trọng của nghiên cứu tế bào học trong việc phân biệt giữa bệnh lý tủy xương nguyên phát và thứ phát. Vi khuẩn lao có thể gây nên xơ tủy xương thứ phát, cơ chế có thể do vi khuẩn lao kích thích bạch cầu mono tăng tổng hợp yếu tố tăng trưởng chuyển đổi (TGF- β : Transform Growth factor- β), có trong tế bào khổng lồ Langerhans, u hạt phế quản và trong các bạch cầu mono của bệnh nhân lao phổi. Do đó, TGF- β có thể có mặt tại các vị trí có vi khuẩn hoạt động và góp phần gây ra miễn dịch tại chỗ của bệnh lao. Có thể TGF- β được sản xuất trong các u hạt tủy, cũng như xuất hiện ở nhu mô phổi; sau đó, khởi tạo tổng hợp nguyên bào sợi của lưới collagen, giảm tổng hợp các proteaza giống như collagenase, và hấp dẫn các nguyên bào sợi tới vị trí nhiễm trùng bởi TGF- β có thể thúc đẩy sự xơ hoá trong tủy xương [137].

4.2.2.5. Liên quan các chỉ số đông máu và thể lao phổi

Bảng 3.22 và biểu đồ 3.19 cho thấy tỷ lệ bệnh nhân lao phổi mới có D-Dimer tăng cao hơn bệnh nhân lao phổi đã điều trị (71,17% so với 63,83%), và ngược lại tỷ lệ bệnh nhân lao phổi đã điều trị có PT% giảm cao hơn bệnh nhân lao phổi mới (19,15% so với 9,91%), khác biệt có ý nghĩa thống kê $p < 0,05$.

Trong nghiên cứu của Kouismi và cộng sự trên 30 bệnh nhân lao phổi có phổi hợp viêm tĩnh mạch sâu từ 2010 đến 2013 tại Ma Rốc, tác giả thấy tất cả bệnh nhân đang dùng isoniazid, rifampicin, pyrazinamide và ethambutol, viêm tĩnh mạch xuất hiện trung bình 17 ngày sau đó. Bắt đầu bằng các triệu chứng lâm sàng và xét nghiệm nồng độ D-Dimer huyết tương cao và được siêu âm sâu doppler tĩnh mạch xác định chẩn đoán. Trong 5 trường hợp viêm tĩnh mạch có biến chứng thuyên tắc phổi [12].

D-Dimer được hình thành khi bệnh nhân bị huyết khối hoặc trong các bệnh nhiễm trùng cấp tính và mạn tính. Do đó D-Dimer cũng có xu hướng tăng trong bệnh lao. Mặt khác, giá trị chủ yếu của D-Dimer trong trường hợp

nghi ngờ huyết khối chủ yếu là tiên lượng âm tính. Hiện nay, nồng độ D-Dimer <500 ng/ml là ngưỡng giá trị để loại trừ huyết khối [113].

Thời gian prothrombin là xét nghiệm đại diện cho đường đông máu ngoại sinh, ảnh hưởng trực tiếp bởi các yếu tố II, V, VII, X và vitamin K. Ở bệnh nhân lao phổi đã điều trị bị tái phát thường do ảnh hưởng của việc điều trị không đầy đủ, không đúng thời gian và không đúng liều, hậu quả là vi khuẩn tái hoạt động trở lại mạnh hơn; điều này có thể gây nên một phản ứng viêm toàn thân làm sản xuất các cytokine và dẫn đến ức chế gan sản xuất các yếu tố đông máu, cũng như làm giảm hấp thu vitamin K tại đường tiêu hóa.

4.2.2.6. Liên quan các chỉ số chuyển hóa sắt với thể lao phổi

Nghiên cứu của chúng tôi trong bảng 3.23 và biểu đồ 3.20 cho thấy bệnh nhân lao phổi đã điều trị có tỷ lệ nồng độ ferritin tăng (53,19%) cao hơn bệnh nhân lao phổi mới (40,54%).

Nghiên cứu của Isanaka và cộng sự năm 2012 cho biết trong số 887 bệnh nhân lao có 9% bệnh nhân có nồng độ ferritin huyết thanh thấp và 48% có nồng độ ferritin huyết thanh cao, đồng thời tác giả cũng cảnh báo rằng nguy cơ thất bại điều trị sau một tháng tăng lên ở những bệnh nhân có nồng độ ferritin huyết thanh thấp so với những bệnh nhân có nồng độ ferritin huyết thanh bình thường; ngược lại với những bệnh nhân có nồng độ ferritin huyết thanh cao, thì nguy cơ tử vong sau điều trị 1 tháng tăng [114]. Wang và cộng sự năm 2007 công bố trên bệnh nhân lao toàn thể có 16,67% bệnh nhân có nồng độ ferritin huyết thanh trên 1000 mg/l [36].

Sắt là chất vi lượng cần thiết cho tất cả các sinh vật sống vì các protein có chứa sắt đóng một vai trò trung tâm trong vận chuyển điện tử, các phản ứng oxy hóa, hydroxy hóa và sinh tổng hợp axit nucleic. Sắt có trong bào tương chủ yếu là sắt 2 và có khả năng kết hợp với các protein tại chỗ kém [143].

Tình trạng thiếu hụt sắt này thường là hậu quả của chảy máu với nguyên nhân chính thường gặp là bệnh nhân có ho ra máu dai dẳng kéo dài. Mặt khác, do nhiễm trùng mạn tính bởi vi khuẩn lao gây nên rối loạn hấp thu đường tiêu hóa nên lượng sắt giảm. Bệnh nhân lao đã điều trị dù sao cũng đã được dùng thuốc chống lao, nên một số dấu hiệu của rối loạn hấp thu có giảm.

4.2.2.7. Liên quan các chỉ số globulin miễn dịch với thể lao phổi

Kết quả nghiên cứu trong bảng 3.24 và biểu đồ 3.21 cho thấy bệnh nhân lao phổi đã điều trị có tỷ lệ IgG tăng cao hơn bệnh nhân lao phổi mới.

Bam và cộng sự năm 2009 thấy rằng tỷ lệ các kháng thể IgG trên bệnh nhân lao có trong 45/90 (50%), mức IgG có giá trị trong phân biệt bệnh nhân lao từ những người không lao và không có tiền sử lao. Ít nghiên cứu cho thấy mối liên quan giữa nồng độ IgG và bệnh lao trước đây [92]. Uche và Johnkennedy nghiên cứu năm 2015 thấy rằng giá trị trung bình của IgG và IgA tăng ở bệnh nhân lao phổi khi so sánh với người khỏe mạnh [76].

Awoniyi và cộng sự năm 2017 đánh giá rằng mức IgA 16 kDa giảm đáng kể, trong khi LAM IgG và TB-LTBI IgG tăng lên. Những kết quả này cho thấy khả năng mở rộng việc xét nghiệm IgG kể cả IgM và IgA đối với bệnh nhân trong việc phân biệt lao hoạt động từ các bệnh hô hấp khác bệnh viện chuyên khoa bệnh lao [144].

Sự gia tăng nồng độ IgG trong bệnh lao có thể liên quan đến vai trò của nó trong việc trung hòa các hóa chất độc từ màng của vi khuẩn lao. Khi một kháng thể IgG đặc hiệu liên kết với một kháng nguyên vi khuẩn, nó sẽ làm trung hòa hoạt tính độc hại; khi IgG đóng vai trò cầu nối giữa vi khuẩn lao và các tế bào thực bào, hoạt động thực bào của tế bào được tăng cường [76].

4.3. ĐÁNH GIÁ SỰ THAY ĐỔI CÁC CHỈ SỐ NGHIÊN CỨU SAU ĐIỀU TRỊ TÁN CÔNG MỘT THÁNG

4.3.1. Thay đổi các chỉ số tế bào máu và tủy xương trước và sau điều trị

Sau điều trị thuốc chống lao theo liệu trình điều trị tán công, đã có sự thay đổi đáng kể của một số chỉ số tế bào máu ngoại vi theo hướng phục hồi.

4.3.1.1. Thay đổi các chỉ số tế bào máu ngoại vi

a. Thay đổi các chỉ số hồng cầu

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi trong bảng 3.25 và các biểu đồ 3.22-3.23 cho thấy nồng độ hemoglobin của các bệnh nhân tăng lên so với trước điều trị (ở nam là 125,12 g/l so với 119,46 g/l; ở nữ là 121,86 g/l so với 104,71 g/l) với $p < 0,05$ ở nhóm bệnh nhân nữ. Về lâm sàng, tỷ lệ bệnh nhân thiếu máu giảm xuống từ 18 bệnh nhân (54,55%) còn 13 bệnh nhân (39,39%), khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Không còn bệnh nhân nào có biểu hiện thiếu máu nặng; số bệnh nhân thiếu máu mức độ vừa và nhẹ giảm xuống từ 16 bệnh nhân (48,48%) còn 13 bệnh nhân (39,39%).

Nghiên cứu của Kamate và cộng sự năm 2014 cũng ghi nhận sau điều trị tán công, số lượng hồng cầu và nồng độ hemoglobin tăng có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$ [19]. Nghiên cứu của Kassa và cộng sự năm 2016 tại Ethiopia cho thấy giá trị trung bình MCV của bệnh nhân lao trước và sau điều trị là tương đối giống nhau. Tuy nhiên, chỉ số MCHC lại giảm nhẹ sau điều trị khi so với trước điều trị, kết quả này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,018$ [11].

Như vậy có thể thấy phần nào hiệu quả quá trình điều trị lao trong việc cải thiện các chỉ số huyết học của bệnh nhân lao. Có thể giải thích rằng thiếu máu trong lao phổi chủ yếu là do quá trình viêm, do rối loạn chuyển hóa sắt, do ức chế tủy xương sinh máu; khi được điều trị thuốc chống lao phù hợp thì sẽ giảm tình trạng viêm, giảm mức độ thiếu sắt đến hồng cầu đang trưởng thành, giảm ức chế tủy sinh máu nên các chỉ số hồng cầu trở về ổn định hơn.

b. Thay đổi về bạch cầu

Kết quả nghiên cứu thể hiện trong bảng 3.26 và biểu đồ 3.24 cho thấy số lượng bạch cầu không thay đổi đáng kể nhưng trị số trung bình có xu hướng tăng và đạt mức bình thường ($10,0 \times 10^9/l$ so với $9,3 \times 10^9/l$ trước khi điều trị). Tỷ lệ bạch cầu hạt ưa acid giảm đáng kể sau điều trị ($0,26 \times 10^9/l$ so với $0,42 \times 10^9/l$ trước điều trị) với $p < 0,05$.

Bạch cầu hạt ưa acid được sinh ra trong tủy xương từ các tế bào tiền thân dưới sự kích hoạt của IL-5, IL-3. Chúng di chuyển từ máu đến các mô dưới tác dụng ái lực hóa học của các phân tử như yếu tố kích hoạt bạch cầu leukotriene và chemokine như eotaxin 1 và eotaxin 2. Các cytokine này thường tăng trong bệnh lao hoạt động, phần nào là lý do của tình trạng tăng bạch cầu ưa acid. Như vậy, xu hướng bình thường hóa các cytokine sau điều trị chống lao thành công có thể giải thích sự bình thường hóa rõ rệt của bạch cầu hạt ưa acid [50].

c. Thay đổi về tiểu cầu

Với 33 bệnh nhân được theo dõi, số lượng tiểu cầu trung bình sau điều trị giảm đi đáng kể so với trước điều trị (giảm từ $324,58 \pm 123,89 \times 10^9/l$ xuống $277,82 \pm 107,43 \times 10^9/l$), kết quả này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$ (Bảng 3.27).

Nghiên cứu của Koju và cộng sự năm 2005 về tác dụng phụ của thuốc chống lao trên những người dân Nepal điều trị theo DOTS chỉ ra rằng có sự giảm đáng kể số lượng tiểu cầu sau khi điều trị thuốc chống lao [25]. Nghiên cứu tại Ethiopia của Kassa và cộng sự năm 2016 cũng cho kết quả tương tự với số lượng trung bình tiểu cầu sau điều trị giảm so với trước điều trị, tuy nhiên không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$ [11].

Số lượng tiểu cầu chuyển từ tăng sang bình thường sau khi được điều trị lao là yếu tố có thể giúp theo dõi phần nào đáp ứng điều trị.

4.3.1.2. Thay đổi các chỉ số tế bào tủy xương

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi trong bảng 3.28 và biểu đồ 3.25 cho thấy các chỉ số tế bào tủy xương có xu hướng tăng lên sau điều trị. Tuy nhiên sự thay đổi này không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Mặt khác, dòng tế bào lympho có xu hướng hồi phục rõ rệt, cụ thể là tế bào dòng lympho sau điều trị chiếm 16,64% tăng hơn so với trước điều trị là 14,03% ($p < 0,05$). Tế bào các tuổi trung gian dòng hồng cầu là 19,3% trong đó các tuổi đầu dòng như tiền nguyên hồng cầu, nguyên hồng cầu ưa base và nguyên hồng cầu đa sắc đều tăng so với trước điều trị.

Về hình thái tế bào, xu hướng bình thường hóa cũng biểu hiện tương đối rõ. Trước điều trị, thường quan sát thấy tình trạng dòng hồng cầu phát triển tập trung ở tuổi nguyên hồng cầu đầu dòng, quá trình biệt hóa có sự biểu hiện của tình trạng không đồng bộ nhân và nguyên sinh chất của các nguyên hồng cầu). Sau khi điều trị thì quá trình biệt hóa và phát triển dòng hồng cầu trở về bình thường. Đối với dòng bạch cầu hạt, trước điều trị gặp một tỷ lệ tế bào có bất thường hình thái với đặc điểm nhân thô, méo mó, bào tương hẹp ưa kiềm mạnh. Trước điều trị, có khá nhiều bất thường hình thái bạch cầu đoạn trung tính như tăng chia đoạn (có khi trên 5 đoạn), trong nguyên sinh chất chứa ít hạt đặc hiệu hoặc mất hạt. Sau điều trị, bạch cầu trung tính trở về bình thường (chia từ 2-5 đoạn, nguyên sinh chất chứa hạt đặc hiệu màu tím nhạt). Trước điều trị dòng mẫu tiểu cầu sự biệt hóa không tương thích, dẫn đến nhiều mẫu tiểu cầu nhưng sinh tiểu cầu không hiệu quả. Sau điều trị, các mẫu tiểu cầu có sự đồng bộ, tương thích trong quá trình sinh tiểu cầu.

Như vậy, sau điều trị thuốc chống lao, các chỉ số tế bào máu ngoại vi và tủy xương có xu hướng phục hồi trở về bình thường. Điều này cũng phù hợp với các cơ chế sinh lý bệnh về biến chứng liên quan đến máu và hệ tạo máu trong lao phổi, theo đó phản ứng viêm hệ thống được điều trị và giảm triệt để

sẽ dẫn đến hạn chế tiết cytokine và điều hòa các cơ chế sinh hồng cầu, bạch cầu hạt và tiểu cầu thông qua trung gian các yếu tố kích thích sinh máu. Nhờ vậy, hiệu ứng cytokine làm hoạt hóa bạch cầu mono, ức chế sinh hồng cầu, phong tỏa vận chuyển sắt từ hệ liên vòng nội mô vào nhân tế bào hồng cầu đang phát triển được điều chỉnh theo hướng bình thường hóa trở lại [1,8-9],[81]. Ngoài ra, việc bình thường hóa chuyển hóa sắt và phục hồi cân bằng sắt nội môi cũng giúp bình thường hóa sinh hồng cầu trong tủy xương, dẫn tới tình trạng thiếu máu do viêm, vốn rất thường gặp trong lao giảm dần.

Trong nghiên cứu này, chúng tôi chưa xác định được các biến chứng huyết học đơn thuần do thuốc chống lao gây ra. Mặc dù trên lý thuyết, các thuốc chống lao cũng tiềm ẩn nguy cơ gây một số bất thường về sinh máu và giảm tế bào máu. Chẳng hạn isoniazide có thể gây suy tủy xương thứ phát trên bệnh nhân lao được điều trị bằng các phác đồ có thuốc này. Nhiều nghiên cứu cho thấy rifampicin dùng liều cao ngắt quãng tiềm ẩn nguy cơ gây giảm tiểu cầu, với hậu quả là biểu hiện xuất huyết trên lâm sàng, chủ yếu là xuất huyết dưới da, nhưng cũng có thể gặp tình trạng xuất huyết nặng hơn như chảy máu não gây tử vong. Ngoài ra điều trị rifampicin cũng có thể gây một số tác dụng phụ huyết học khác như tan máu miễn dịch và tan máu trong lòng mạch do thuốc. Streptomycin được biết là có thể gây suy tủy xương liên quan đến cơ chế miễn dịch qua trung gian tế bào với sự kích hoạt quá mức tế bào lympho T [35],[145].

4.3.2. Thay đổi về bệnh lý tủy xương thứ phát

Sau điều trị thuốc chống lao, đa số các bệnh lý tủy xương thứ phát gặp ở bệnh nhân trước điều trị có xu hướng phục hồi. Cụ thể là số bệnh nhân có mật độ tế bào và hình thái tủy xương bình thường đã tăng từ 60,6% lên 81,82%; tình trạng tăng sinh tủy phản ứng đã giảm từ 6,06% xuống 0%. Đặc biệt, tỷ lệ bệnh nhân có biểu hiện rối loạn sinh tủy thứ phát đã giảm đáng kể

từ 30,31% trước điều trị xuống 12,12% sau điều trị với $p < 0,05$ (Bảng 3.29, Biểu đồ 3.26).

Shaharir và cộng sự (2013) mô tả sự chia đoạn bất thường của bạch cầu đoạn trung tính trong lao hoạt động. Tình trạng này được cải thiện sau khi điều trị thuốc chống lao. Tác giả này còn thấy rằng mức độ sự cải thiện chậm của các chỉ số xét nghiệm tế bào học máu ngoại vi và tủy xương sau điều trị thuốc chống lao có thể là một yếu tố cần thiết để tiên lượng mức độ tiến triển bệnh [109].

Hakawi & Alrajhi và cộng sự đã nghiên cứu trên 22 bệnh nhân được chứng minh nuôi cấy có vi khuẩn lao từ mẫu bệnh phẩm tủy xương. Kết quả mô bệnh học thấy không có u hạt trong 19 bệnh nhân (86%), trong khi chỉ có 3 bệnh nhân (14%) được báo cáo có u hạt. Ông cũng đã sử dụng PCR để phát hiện DNA vi khuẩn lao trong dịch tủy xương và cho rằng có giá trị chẩn đoán lao tủy xương [88]. Tuy nhiên, chọc hút tủy xương là một thủ tục xâm lấn, và một số nghiên cứu cho thấy rằng cấy dịch tủy xương và sinh thiết tủy xương có thể mang lại chẩn đoán nhanh cho các bệnh nhân mắc lao toàn thể [37].

4.3.3. Thay đổi về các chỉ số đông máu

Kết quả nghiên cứu cho thấy các chỉ số đông máu huyết tương như PT%, rAPTT, rTT không thay đổi đáng kể sau khi điều trị thuốc chống lao. Tuy nhiên, 2 chỉ số đông máu liên quan mật thiết đến phản ứng viêm mãn tính đã có sự thay đổi đáng kể theo hướng bình thường hóa trở lại, cụ thể là nồng độ fibrinogen đã giảm từ 3,76 g/l xuống còn 4,37 g/l; nồng độ D-Dimer giảm từ 2848,44 ng/ml xuống còn 1239,70 ng/ml với $p < 0,05$ (Bảng 3.30, Biểu đồ 3.27 và Biểu đồ 3.28).

Nghiên cứu của Kouismi và cộng sự năm 2013 tại Ma Rốc thấy rằng tất cả bệnh nhân được điều trị isoniazid, rifampicin, pyrazinamide và ethambutol có tình trạng viêm tĩnh mạch xảy ra trong vòng 17 ngày sau khi chẩn đoán

bệnh lao, được xác định bằng nồng độ D-Dimer huyết tương cao và siêu âm doppler tĩnh mạch, trong số đó có 5 trường hợp phối hợp với thuyên tắc phổi; có kháng thể kháng phospholipid ở 1 bệnh nhân; protein S và C giảm ở 2 bệnh nhân [12].

Kutiyaal và cộng sự nghiên cứu trên 39 bệnh nhân lao phổi tại Ấn Độ thấy rằng nồng độ trung bình của fibrinogen giảm xuống có ý nghĩa sau điều trị thuốc chống lao [62].

Điều này hoàn toàn phù hợp với cơ chế bệnh sinh của các bệnh viêm mãn tính. Theo đó phản ứng tăng D-Dimer và fibrinogen là khá thường gặp và được điều chỉnh sau khi tình trạng viêm được cải thiện cơ bản.

Nồng độ fibrinogen của bệnh nhân lao trong nghiên cứu cao hơn đáng kể so với người lớn bình thường, có thể là do viêm gây ra nhiễm trùng đáp ứng trong lao dẫn đến tổng hợp số lượng lớn của interferon- γ và các cytokine gây viêm khác. Những cytokine này là trung gian cho các phản ứng viêm giai đoạn cấp tính trong đó tế bào gan sản xuất protein pha cấp bao gồm cả fibrinogen [53].

Fibrinogen là một protein phản ứng giai đoạn cấp tính tăng rất nhiều trong điều kiện viêm và thoái hóa như lao phổi. Có tác giả đã chứng minh rằng nguy cơ huyết khối tĩnh mạch sâu cao hơn đáng kể (gấp bốn lần) ở những bệnh nhân có mức độ fibrinogen trên 5 g/l [113].

Nồng độ fibrinogen giảm đáng kể sau điều trị tấn công có thể do hiệu quả của thuốc chống lao trong việc loại bỏ vi khuẩn lao, do đó đáp ứng giai đoạn cấp tính bị ức chế và fibrinogen là một protein pha cấp không còn được sản xuất với số lượng lớn bởi gan, dẫn đến giảm nồng độ fibrinogen [86].

4.3.4. Thay đổi về chuyển hóa sắt

Các chỉ số xét nghiệm chuyển hóa sắt như sắt huyết thanh, ferritin, transferrin và UIBC đều có xu hướng bình thường hóa sau điều trị thuốc

chống lao, thể hiện qua tỷ lệ bệnh nhân có bất thường về các chỉ số này giảm đi. Tuy nhiên quan trọng nhất là tỷ lệ bệnh nhân có nồng độ ferritin tăng đã giảm đáng kể từ 54,55% trước điều trị xuống 39,19% sau điều trị với $p < 0,05$ (Bảng 3.31, Bảng 3.32 và Biểu đồ 3.29).

Miranda và cộng sự năm 2017 báo cáo rằng ngày thứ 30 của quá trình điều trị thuốc chống lao, nồng độ ferritin cho thấy có xu hướng giảm so với xét nghiệm trước điều trị [146]. Sun và cộng sự năm 2012 nghiên cứu trên 20 bệnh nhân lao phổi thấy rằng mặc dù nồng độ ferritin tăng ở bệnh nhân lao phổi, nhưng đã giảm xuống có ý nghĩa thống kê sau khi điều trị tấn công bằng thuốc chống lao [147]. Nghiên cứu của Isanaka và cộng sự năm 2012 thấy rằng nguy cơ thất bại điều trị sau một tháng tăng lên ở những bệnh nhân có nồng độ ferritin huyết thanh thấp so với những bệnh nhân lao phổi có nồng độ ferritin bình thường [115].

Như đã bàn luận ở trên, cân bằng sắt nội môi, biểu hiện qua các chỉ số xét nghiệm chuyển hóa sắt có vai trò quan trọng trong quá trình viêm, không chỉ là chỉ dấu của phản ứng viêm cấp tính mà còn biểu hiện quá trình thay đổi lượng sắt dự trữ của cơ thể theo hướng ngăn cho vi khuẩn tiếp cận lượng sắt này, đối nghịch với phản ứng ngược lại của vi khuẩn lao là tìm cách cạnh tranh gắn sắt để có thể phát triển và nhân lên trong cơ thể bệnh nhân.

4.3.5. Thay đổi về globulin miễn dịch

Sau một tháng điều trị thuốc chống lao tỷ lệ nồng độ IgG của bệnh nhân nghiên cứu tăng lên không đáng kể (Bảng 3.33, Bảng 3.34).

Awoniyi cộng sự năm 2012 nghiên cứu trên 63 bệnh nhân lao thấy nồng độ IgA giảm đáng kể sau khi được điều trị bằng thuốc chống lao [144].

Kháng thể IgG và IgA được hình thành để đáp ứng với các kháng nguyên đặc hiệu khác nhau của vi khuẩn, bao gồm các thành phần của thành tế bào vi khuẩn lao. Điều này nhấn mạnh cần kiểm tra vai trò của miễn dịch

dịch thể trong nhiễm trùng do vi khuẩn lao [74]. Như đã trình bày trong các phần trên, IgA có chức năng bảo vệ phổi bằng cách che chắn bề mặt niêm mạc khỏi sự xâm nhập của vi sinh vật và kháng nguyên lạ từ bên ngoài, cũng như trung hòa các sản phẩm của vi khuẩn như enzyme và độc tố. IgA có thể được loại bỏ bởi hệ thống thực bào qua phản ứng viêm.

Miễn dịch trong bệnh lao là miễn dịch qua trung gian tế bào. Tuy nhiên trong mối quan hệ tương tác giữa vi khuẩn lao và tế bào, bên cạnh các quần thể lympho bào T còn có sự tham gia của tế bào lympho B và do đó có sự sản sinh các kháng thể dịch thể. Vì vậy, trong lao phổi có sự gia tăng globulin huyết thanh và các globulin miễn dịch IgA, IgG.

KẾT LUẬN

Nghiên cứu một số chỉ số xét nghiệm máu và tủy xương trên 158 bệnh nhân lao phổi không kháng thuốc; cùng với so sánh từ trước điều trị và sau điều trị tấn công bằng thuốc chống lao hàng I một tháng chúng tôi rút ra một số kết luận như sau:

1. Đặc điểm xét nghiệm máu và tủy xương của bệnh nhân lao phổi không kháng thuốc

1.1. Bệnh nhân lao phổi thường có thiếu máu, tỷ lệ thiếu máu ở nam có 94 bệnh nhân (71,76%), ở nữ có 17 bệnh nhân (70,37%). Tỷ lệ thiếu máu kích thước hồng cầu nhỏ ở nam là 19,85%; ở nữ là 14,81%.

1.2. Tỷ lệ thiếu máu ở bệnh ở bệnh nhân lao phổi đã điều trị (76,6%) cao hơn bệnh nhân lao phổi mới (69,37%).

1.3. Bệnh nhân lao phổi có tăng bạch cầu, tỷ lệ số lượng bạch cầu tăng có 59 bệnh nhân (37,34%), bạch cầu mono tăng có 121 bệnh nhân (76,58%), bạch cầu trung tính tăng có 60 bệnh nhân (37,97%).

1.4. Có 21 bệnh nhân (13,29%) giảm số lượng tiểu cầu.

1.5. Rối loạn đông máu ở bệnh nhân lao phổi nghiêng về tăng đông; có tăng nồng độ D-Dimer (chiếm tỷ lệ 68,99%), nồng độ fibrinogen (chiếm tỷ lệ 59,49%) và tăng số lượng tiểu cầu (chiếm tỷ lệ 32,28%) bệnh nhân.

1.6. Hình thái hồng cầu chuỗi tiền và hồng cầu hình bia gặp chủ yếu ở bệnh nhân lao phổi đã điều trị (chiếm tỷ lệ lần lượt 19,15% và 17,02% bệnh nhân).

1.7. Bệnh nhân lao phổi thường có rối loạn sinh tủy thứ phát với 44 bệnh nhân (27,85%), tăng sinh tủy phản ứng có 21 bệnh nhân (13,28%), tủy giảm sinh một dòng có 19 bệnh nhân (12,03%).

1.8. Tỷ lệ rối loạn sinh tủy thứ phát ở bệnh nhân lao phổi đã điều trị (44,68%) cao hơn bệnh nhân lao phổi mới (20,72%).

1.9. Rối loạn sinh tủy thứ phát thường gặp ở bệnh nhân lao phổi đã điều trị có thiếu máu, có số lượng bạch cầu đoạn trung tính trên $8 \times 10^9/l$, có số

lượng bạch cầu lympho dưới $1 \times 10^9/l$ và có nồng độ D-Dimer trên 500ng/ml (chiếm tỷ lệ 60%).

2. Thay đổi các chỉ số nghiên cứu ở bệnh nhân lao phổi không kháng thuốc sau một tháng điều trị tấn công bằng thuốc chống lao

2.1. Sau điều trị, tỷ lệ bệnh nhân nữ có thiếu máu (28,57%) thấp hơn so với trước điều trị (71,43%).

2.2. Số lượng tiểu cầu của bệnh nhân nghiên cứu giảm xuống sau điều trị ($324,58 \pm 123,89 \times 10^9/l$ so với $277,82 \pm 107,43 \times 10^9/l$).

2.3. Nồng độ fibrinogen trở về bình thường sau điều trị (từ $4,37 \pm 1,67$ g/l về $3,76 \pm 1,27$ g/l).

2.4. Tỷ lệ bệnh nhân lao phổi có tăng ferritin $> 270 \mu\text{g/l}$ giảm xuống sau điều trị (54,55% so với 39,19%).

2.5. Có sự tăng lên của bạch cầu lympho trong tủy xương sau điều trị (16,64% so với 14,03%).

2.6. Bạch cầu mono, số lượng tiểu cầu và nồng độ fibrinogen giảm xuống sau điều trị là yếu tố tiên lượng tốt cho quá trình điều trị lao phổi.

KIẾN NGHỊ

Thiếu máu và các bệnh lý tủy xương thứ phát chiếm tỷ lệ cao trên bệnh nhân lao phổi, chỉ định huyết đồ và tủy đồ trước khi điều trị có giá trị trong việc phát hiện sớm để điều trị kịp thời.