

ĐẶT VẤN ĐỀ

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

Việt Nam hiện vẫn là nước có gánh nặng bệnh lao cao, đứng thứ 12 trong 22 nước có tình hình dịch tễ lao cao nhất trên toàn cầu, đồng thời đứng thứ 14 trong số 27 nước có gánh nặng bệnh lao đa kháng thuốc cao nhất thế giới. Tính đến ngày 09/08/2016, toàn quốc có 227.225 trường hợp nhiễm HIV (trong đó 85.753 người bệnh chuyển sang giai đoạn AIDS) tính đến hết tháng 12/2015, số bệnh nhân lao đồng nhiễm HIV là 4301. Chẩn đoán lao ở người nhiễm HIV khó khăn do các triệu chứng lâm sàng, cận lâm sàng không điển hình, số trường hợp lao ở người nhiễm HIV được xác định có bằng chứng vi khuẩn thông qua soi trực tiếp hoặc nuôi cấy thấp. Tỷ lệ ca bệnh lao phổi âm tính ở những người nhiễm HIV từ 24% tới 61%. Hướng dẫn năm 2007 của WHO nhằm mục đích để phát hiện được nhiều hơn, tránh bỏ sót những trường hợp lao ở người nhiễm HIV, đặc biệt những trường hợp xét nghiệm đờm soi trực tiếp âm tính. Bộ y tế Việt nam đã ban hành Hướng dẫn chẩn đoán lao phổi ở người nhiễm HIV nhằm tăng khả năng phát hiện và điều trị sớm lao ở những người nhiễm HIV dựa trên triệu chứng lâm sàng và hình ảnh Xquang. WHO năm 2010 đã ra khuyến cáo về việc triển khai kỹ thuật Gene Xpert MTB/RIF (Xpert MTB) như một xét nghiệm ban đầu cho những trường hợp nghi lao đa kháng thuốc và lao ở người nhiễm HIV. Từ năm 2011, Chương trình chống lao quốc gia Việt Nam (CTCL) đã triển khai từng bước kỹ thuật này như một kỹ thuật chẩn đoán nhanh bệnh lao, bệnh lao vi khuẩn kháng RMP và lao ở người nhiễm HIV. Xpert MTB là một kỹ thuật sinh học phân tử mang tính đột phá, tích hợp 3 công nghệ (chiết tách gen, nhân gen và nhận biết gen), thời gian có kết quả sau 2h với độ chính xác cao, kết quả Xpert MTB cho biết có vi khuẩn lao và vi khuẩn lao có kháng với RMP không, qua đó chẩn đoán nhanh ca bệnh lao và lao đa kháng thuốc. Trên thế giới đã có một số

ngiên cứu về giá trị của Gene Xpert trong chẩn đoán lao trên đối tượng lao đồng nhiễm HIV ở khu vực Châu Phi. Tại Việt Nam mới có những nghiên cứu về giá trị của Xpert MTB/RIF trong nhóm nghi lao, lao kháng thuốc, lao trẻ em. Chưa có nghiên cứu nào về khả năng chẩn đoán kỹ thuật này trên đối tượng lao phổi soi đờm trực tiếp âm tính đồng nhiễm HIV. Chính vì vậy, chúng tôi thực hiện đề tài này nhằm hai mục tiêu sau:

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

Đóng góp mới của luận án

Các triệu chứng có tính sàng lọc và chẩn đoán loại trừ bệnh lao ở người nhiễm HIV là: ho bất kỳ khi nào, ra mồ hôi về đêm, gầy sút cân.

Giá trị tổ hợp một số triệu chứng trong chẩn đoán lao phổi AFB(-) ở người nhiễm HIV là: có sốt, ho bất kỳ khi nào, hình ảnh Xquang phổi bất thường có Se 85,3%, Sp 29,2%; có sốt, ho, sụt cân, ra mồ hôi đêm Se 65,3%, Sp 54,2%.

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

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

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

Bố cục luận án

Luận án gồm 111 trang, bao gồm: Đặt vấn đề (2 trang); Tổng quan (25 trang); Đối tượng và phương pháp nghiên cứu (17 trang); Kết quả nghiên cứu (26 trang); Bàn luận (38 trang); Kết luận (2 trang); Kiến nghị (1 trang). Tài liệu tham khảo có 146 tài liệu, gồm 52 tài liệu tiếng Việt, 94 tài liệu tiếng Anh.

CHƯƠNG I: TỔNG QUAN

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

1.1.1. Bệnh lao, lao đồng nhiễm HIV

Trong năm 2015 ước tính của WHO ghi nhận khoảng 1,4 triệu trường hợp tử vong do lao, trong đó lao đồng nhiễm HIV chiếm 0,4 triệu. Khu vực Trung Đông, Châu Âu, Đông Nam Á và Tây Thái Bình Dương tỷ lệ 10%.

1.1.2. Lao phổi AFB (-)

Lao phổi AFB (-) chiếm khoảng 30-60% các thể lao phổi, tuy ít lây hơn, tỷ lệ tử vong thấp hơn lao phổi AFB (+), song việc phát hiện khó khăn, phức tạp và tốn kém hơn. Báo cáo từ WHO (2007), tỷ lệ lao phổi AFB (-) ngày càng tăng ở những nước nhiễm HIV phổ biến.

1.2. Bệnh lao tại Việt Nam

1.2.1. Đặc điểm chung bệnh lao tại Việt Nam

Tổng số bệnh nhân lao các thể được phát hiện năm 2015 là 102.655 bệnh nhân, tỷ lệ phát hiện lao các thể trên 100.000 dân là 110,88/100.000 dân. Theo báo cáo của WHO năm 2016, dịch tễ lao ở Việt Nam còn cao, xếp thứ 14 trong 22 nước có gánh nặng bệnh lao cao nhất.

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

Năm 2014 số bệnh nhân lao được xét nghiệm HIV là 34.907, số bệnh nhân lao nhiễm HIV 5,1%, tương đương 3.875 người bệnh lao nhiễm HIV.

1.3. Bệnh lao ở người nhiễm HIV

1.3.1. Lâm sàng lao phổi ở người nhiễm HIV

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

1.3.2. Xét nghiệm ở bệnh nhân lao phổi nhiễm HIV

* **Hình ảnh Xquang phổi** ít gặp tổn thương dạng đông đặc, xơ hóa hoặc hang, hay gặp tổn thương ở thùy giữa và vùng dưới, phối hợp với hạch trung thất, hạch rốn phổi, hoặc tràn dịch. Thường gặp là các nốt loét, đám thâm nhiễm, hoặc tổn thương dạng kẽ, ít gặp hang và dạng xơ

* **Soi AFB trong đờm**: Thường ít thấy, tỷ lệ dương tính thấp.

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

1.4.1. Hướng dẫn của WHO

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

1.4.2. Hướng dẫn CTCL Việt Nam 2015

Bệnh nhân nhiễm HIV chẩn đoán lao phổi khi có:

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

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

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

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

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

PCR là phản ứng chuỗi trùng hợp DNA nhân tạo dựa trên cơ sở sự bắt cặp đặc hiệu của hai sợi đơn nucleotide, ứng dụng trong chẩn đoán vi khuẩn lao dựa trên việc phát hiện đoạn gen IS 6110. Trong điều kiện phòng xét nghiệm chỉ cần một lượng nhỏ vi khuẩn (1-3 vi khuẩn/1mm³ bệnh phẩm) đã cho kết quả dương tính. PCR không cho biết vi khuẩn còn sống hay đã chết.

1.5.2. Kỹ thuật LPA (Line-Probe Assay)

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

1.6. Gene Xpert và Xpert MTB/RIF

Gene Xpert là một kỹ thuật mang tính đột phá, tích hợp của 3 công nghệ (tách gen, nhân gen và nhận biết gen) Xpert MTB/RIF (viết tắt là **Xpert MTB**) là một xét nghiệm sinh học phân tử phát hiện sự có mặt của vi khuẩn lao cũng như đột biến kháng RMP bằng cách sử dụng 3 môi đặc hiệu và 5 đầu dò (probes) phân tử riêng biệt để đảm bảo độ đặc hiệu cao.

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

Trong DNA vi khuẩn lao, gen *rpoB* có kích thước 3519 bp, mã hóa cho tiểu phần β của RNA polymerase. 97% các chủng *M. tuberculosis* kháng RMP được xác định là do các đột biến trên vùng gen ngắn 81 bp của *rpoB*. Xác định kháng RMP bằng phương pháp sinh học phân tử qua phát hiện đột biến gen *rpoB* có độ tin cậy cao hơn xác định đột biến trên gen *katG* gây kháng INH hoặc các thuốc khác.

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

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

Theron (2011) đánh giá Xpert MTB ở những nơi có tỷ lệ HIV cao, nhóm đối tượng nghi lao tại Nam phi, sử dụng nuôi cấy để phát hiện *M.tuberculosis* và phát hiện kháng RMP dựa trên kháng sinh đồ, kết quả Xpert MTB có độ nhạy Se 95%, độ đặc hiệu Sp 94%, ở những trường hợp soi dương tính. Những trường hợp soi âm tính, nuôi cấy dương tính có độ nhạy Se 55%. Nghiên cứu tổng hợp về giá trị Xpert MTB từ 9 nghiên cứu (18 trung tâm, 2555 bệnh phẩm) nhóm HIV âm tính độ nhạy ở nhóm HIV âm tính thay đổi từ 56%-100% và nhóm HIV dương tính từ 0-100%.

1.6.2.2. Genne Xpert phát hiện kháng RMP

Carriquiry (2012) nhận xét 131 bệnh nhân nhiễm HIV, có triệu chứng nghi lao rõ bao gồm ho, có hình ảnh tổn thương nghi lao trên Xquang ngực. Độ nhạy Xpert MTB phát hiện vi khuẩn lao Se 97,8%(44/45), độ đặc hiệu Sp 97,7%(84/86), độ nhạy phát hiện kháng RMP là 100%, độ đặc hiệu 91,0% (30/33). Nghiên cứu gộp từ 27 nghiên cứu (33 trung tâm, 2969 người tham gia) về khả năng phát hiện kháng RMP của Xpert MTB độ nhạy trong giới hạn từ 33-100%, độ đặc hiệu giá trị giao động ít hơn (83%-100%), độ nhạy chung là 95% (95%CI 97-99%), độ đặc hiệu là 98%(95% CI 97-99%)

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

Xác định người nhiễm HIV không có dấu hiệu nguy kịch và có các triệu chứng nghi lao: ho, sốt, sụt cân, ra mồ hôi đêm. Thực hiện xét nghiệm Xpert MTB trên bệnh phẩm đờm đủ tiêu chuẩn. Đánh giá kết quả xét nghiệm bao gồm: *TB+R+(Có vi khuẩn lao M. tuberculosis và kháng RMP)*; *TB+R- (Có vi khuẩn lao M. tuberculosis và không kháng RMP)*; *TB-/R- (không tìm thấy vi khuẩn M.tuberculosis)*.

1.7. Phương pháp lấy đờm tác động

Cơ chế lấy đờm bằng cách gây tình trạng mất nước, gây kích thích giải phóng các trung gian hóa học, gây phản ứng đường thở, tạo ra đờm. CTCL có đưa lấy đờm tác động vào trong quy trình hướng dẫn chẩn đoán sử dụng kỹ thuật Xpert MTB.

CHƯƠNG 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

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

2.1.1. Thời gian, địa điểm nghiên cứu

Thời gian 3 năm từ tháng 1/2013-12/2015.

Địa điểm: Bệnh viện Phổi Trung ương, Bệnh viện Phổi Hà Nội, Bệnh viện 09 Hà Nội.

2.1.2. Đối tượng nghiên cứu

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

Tiêu chuẩn lựa chọn:

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

Tiêu chuẩn loại trừ:

Bệnh nhân trong tình trạng nặng (tiêu chuẩn tình trạng nặng ở người nhiễm HIV). Thở > 30 lần/phút, Sốt > 39 độ, Mạch > 120 lần, không tự đi lại được

2.2. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu tiến cứu, cắt ngang, mô tả

2.3. Chọn mẫu cho nghiên cứu

Mẫu được chọn theo phương pháp thuận tiện chọn lựa không xác suất tất cả những bệnh nhân đủ tiêu chuẩn nghiên cứu tại Bệnh viện Phổi Trung ương, Bệnh viện Phổi Hà Nội, Bệnh viện 09 Hà Nội

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

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

Trong đó:

- α là ngưỡng ý nghĩa, chọn α bằng 0,05 $\Rightarrow Z_{(1-\alpha/2)} = 1,96$.
- p là tỷ lệ nuôi cấy đờm dương tính ở những bệnh phẩm soi trực tiếp âm tính từ những nghiên cứu khác
- ε là hệ số nghiên cứu điều chỉnh giá trị theo thiết kế, điều chỉnh cho khoảng sai lệch mong muốn giữa p trong mẫu và tỉ lệ thật trong quần thể (lấy giá trị 0,12)

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

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

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

2.4.1. Thông tin dịch tễ học:

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

2.4.2. Thông tin triệu chứng lâm sàng

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

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

2.4.3.1. Chẩn đoán HIV

2.4.3.2. Chụp phim Xquang ngực thẳng thường quy

2.4.3.3. Kỹ thuật lấy đờm tự nhiên

2.4.3.4. Kỹ thuật lấy đờm tác động

2.4.3.5. Các kỹ thuật vi sinh học vi khuẩn lao

* Nuôi cấy MGIT

* Kháng sinh đồ vi khuẩn lao

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

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

Quy trình thực hiện kỹ thuật Xpert MTB

Theo qui trình của Phòng Xét nghiệm lao chuẩn quốc gia Bệnh viện Phổi Trung ương thống nhất sử dụng trong thực hành tại tất cả các phòng xét nghiệm Vi sinh có sử dụng máy Xpert MTB trong chẩn đoán lao thuộc nghiên cứu (Bệnh viện Phổi TW, Bệnh viện Phổi Hà Nội, Bệnh viện 09).

Quy trình kỹ thuật:

a) Mẫu đờm trong nghiên cứu (đờm tự nhiên hoặc đờm tác động) đạt tiêu chuẩn (≥ 2 ml) được lấy khoảng 1ml để làm xét nghiệm MGIT, phần còn lại được chuyển sang làm xét nghiệm Xpert MTB thực hiện ngay trong ngày.

b) Thực hiện xét nghiệm:

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

2.5. Nội dung thông tin thu thập cho nghiên cứu

Mỗi bệnh nhân có một phiếu thu thập thông tin nghiên cứu với các nội dung đáp ứng mục tiêu nghiên cứu bao gồm; thông tin hành chính, dịch tễ, triệu chứng lâm sàng, cận lâm sàng (*Phụ lục- Phiếu thu thập thông tin nghiên cứu*).

2.6. Phương pháp phân tích xử lý số liệu

Số liệu được mã hoá, nhập lần một và nhập lại lần hai, xử lý trên máy vi tính bằng các phần mềm thông dụng và chuyên biệt: SPSS16.

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

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

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

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

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

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

2.7. Đạo đức trong nghiên cứu

- Đề cương nghiên cứu được thông qua Hội đồng khoa học và Y đức của Cục phòng, chống HIV/AIDS, Bộ Y tế. Các bệnh viện có bệnh nhân nghiên cứu đã đồng ý cho thực hiện các kỹ thuật và thu nhận thông tin. Các bệnh nhân được thông tin về nghiên cứu, ký giấy đồng ý tham gia nghiên cứu trước khi đưa vào nghiên cứu.

CHƯƠNG III: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

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

Tổng số bệnh nhân thu nhận nghiên cứu là 123, lần lượt trong 3 năm là 49, 44, 40 ca bệnh. Số bệnh nhân thu nhận tại bệnh viện phổi TW cao nhất theo từng năm; 59,2%, 52,3%, 46,7%. Tỷ lệ nam chiếm ưu thế 81,3%, so với nữ 18,7%. Tỷ lệ nam/nữ: 4,2. Tuổi trung bình trong nghiên cứu là $x = 37,0 \pm 13,6$ tuổi. Nhóm tuổi từ 30-39 chiếm tỷ lệ cao nhất 55,3%, 18-29 tuổi chiếm 13,0%, trên 50 tuổi ít nhất 9,7%.

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

Bảng 3.1. Tiền sử HIV và các yếu tố nguy cơ nhiễm, mắc bệnh lao

| Tiền sử và các yếu tố nguy cơ | n= 123 | % |
|--|---------------|----------|
| Phát hiện HIV và Lao tại thời điểm vào viện | 10 | 8,1 |
| Có tiền sử HIV trước đó | 113 | 91,9 |
| Thời gian từ lúc nhiễm HIV tới lúc chẩn đoán lao (tháng) | 37,4±35,2 | |
| Điều trị kháng vi rút và dự phòng | n: 113 | % |
| Điều trị ART | 59 | 52,2 |
| Dự phòng INH | 6 | 5,3 |
| Chỉ số khối cơ thể (BMI) | n: 123 | % |
| Giá trị trung bình | 17,5±8,3 | |
| ≤ 18,5 (Gầy) | 81 | 65,9 |
| Yếu tố nguy cơ khác | n:123 | % |
| Tiếp xúc trực tiếp nguồn lây | 25 | 20,3 |
| Ở tập trung (giáo dưỡng, cai nghiện) | 42 | 34,2 |
| Không xác định yếu tố | 46 | 37,4 |

Nhận xét: Chẩn đoán lao nhiễm HIV tại thời điểm nghiên cứu 8,13%. Bệnh nhân điều trị ART 52,2%. Tỷ lệ chỉ số khối cơ thể BMI ≤ 18,5 (gầy) cao nhất 65,9%. Ở tập trung (giáo dưỡng, cai nghiện) 34,2% chiếm tỷ lệ cao.

3.2. Đặc điểm lâm sàng

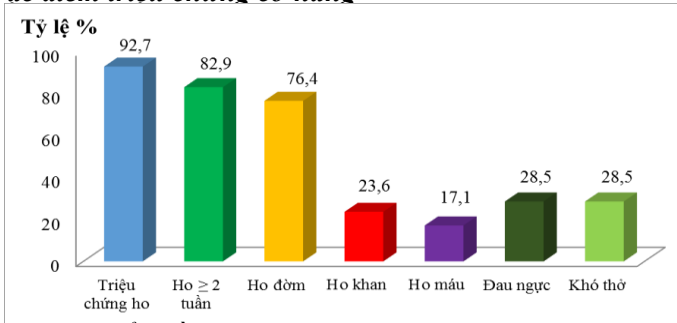
3.2.1. Triệu chứng toàn thân tại thời điểm nhập viện

Bảng 3.2. Triệu chứng toàn thân

| Triệu chứng toàn thân | n: 123 | % |
|---------------------------|--------|------|
| Không sốt. | 14 | 11,4 |
| Có sốt . | 109 | 88,6 |
| Sốt cao > 39 độ | 13 | 11,9 |
| Sốt trung bình 38,5-39 độ | 65 | 59,6 |
| Sốt nhẹ < 38,5 độ | 31 | 28,4 |
| Mệt mỏi | 110 | 89,4 |
| Gây sút cân | 103 | 83,7 |
| Ra mồ hôi về đêm | 94 | 76,4 |

Nhận xét: Triệu chứng chiếm tỷ lệ cao; sốt 88,6%, trong số trường hợp có sốt $38,6 \pm 2,4^{\circ}\text{C}$, tỷ lệ sốt cao chiếm 11,9%(13/109), nhiệt độ trung bình nhóm có sốt là mệt mỏi 89,4%, sút cân 83,7%, ra mồ hôi đêm 76,4%.

3.2.2. Đặc điểm triệu chứng cơ năng



Biểu đồ 3.1. Tỷ lệ các triệu chứng cơ năng

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

3.3. Xét nghiệm cận lâm sàng

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

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

Bảng 3.3. Số lượng và phân loại lympho T-CD4 tại thời điểm chẩn đoán lao

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

Nhận xét:

Số lượng lympho T-CD4 trung bình tại thời điểm chẩn đoán lao $120,9 \pm 95,8$ tế bào/mm³.

Tỷ lệ CD4 ≤ 49 tế bào/mm³ thấp nhất 14,7%, tỷ lệ CD4 ≥ 200 /mm³ 25,2%.

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

Bảng 3.4 Phân tích đơn biến các yếu tố liên quan và Xpert MTB(+)

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

Nhận xét: Tuổi > 30 OR=0,79, giới tính nữ OR=0,37, lympho T – CD4 ≤ 200 /mm³ OR =0,75 là những yếu tố làm giảm khả năng Xpert MTB(+), không có ý nghĩa thống kê $p > 0,05$. BMI $\leq 18,5$ kg/m² OR=1,35, ho trên 2 tuần OR=1,08, có sốt OR=2,74, sụt cân OR=2,5, ra mồ hôi về đêm OR=2,25 là những yếu tố làm tăng khả năng Xpert MTB(+), không có ý nghĩa thống kê $p > 0,05$.

3.3.4. Đặc điểm Xquang phổi

Bảng 3.5. Đặc điểm Xquang phổi

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

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

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

Bảng 3.6. Đặc điểm Xquang phổi và phân mức tế bào CD4

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

Nhận xét:

Tồn thương nốt, thâm nhiễm ở nhóm T-CD4 $\leq 200/\text{mm}^3$ cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm T-CD4 $> 200/\text{mm}^3$ (88,0% $>$ 67,7%) và (75% $>$ 48,4%). Vị trí tồn thương thùy trên lympho T-CD4 > 200 cao hơn so với thùy lympho T-CD4 $\leq 200/\text{mm}^3$ (13,0% $<$ 35,5%), khác biệt có ý nghĩa thống kê $p < 0,05$.

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

Bảng 3.7. Giá trị một số triệu chứng lâm sàng trong chẩn đoán lao phổi AFB (-) so với tiêu chuẩn vàng MGIT.

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

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

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

Bảng 3.8. Giá trị chẩn đoán dựa trên tổ hợp triệu chứng ho, sốt và Xquang, lympho T-CD4 so với tiêu chuẩn vàng nuôi cấy MGIT

| Nhóm triệu chứng | n(%) | (Se)% | (Sp)% | (PPV)% | (NPV)% |
|--|---------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| Ho bất cứ khi nào, có sốt +bất thường Xquang | 98 (79,7) | 85,3 (64/64+11) | 29,2 (14/34+14) | 65,3 (64/64+34) | 56,0 (14/11+14) |
| Ho bất cứ khi nào, có sốt + lympho T-CD4 ≤ 200 tế bào/ mm^3 | 81 (65,9) | 72,0 (54/54+21) | 43,8 (21/27+21) | 66,7 (54/54+27) | 50,0 (21/21+21) |
| Ho bất cứ khi nào, có sốt+bất thường Xquang+ lympho T-CD4 ≤ 200 tế bào/ mm^3 | 76 (61,8) | 68,0 (51/51+24) | 47,9 (23/25+23) | 67,1 (51/51+25) | 48,9 (23/24+23) |
| Ho sốt, sụt cân, vã mồ hôi đêm | 71 (57,7) | 66,7 (50/50_25) | 54,2 (26/22+26) | 69,4 (50/50+22) | 51,0 (26/25+26) |
| Ho, sốt, sụt cân, vã mồ hôi đêm+ bất thường Xquang + lympho T-CD4 ≤ 200 tế bào/ mm^3 | 55 (44,7%) | 50,7 (38/38+37) | 66,7 (32/16+32) | 70,4 (38/38+16) | 46,4 (32/37+32) |

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

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

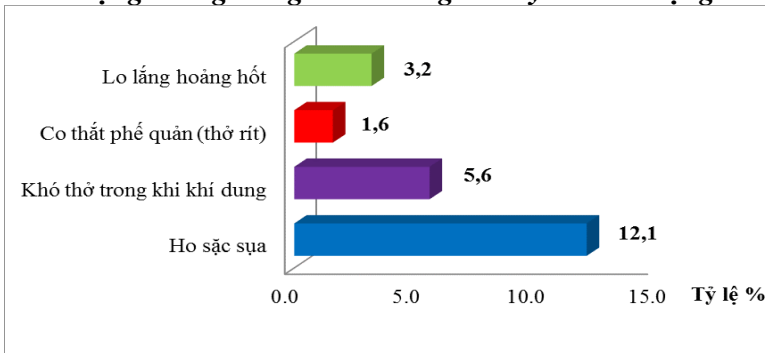
3.4.1. Phương pháp lấy đờm và kết quả Xpert MTB

Bảng 3.9. Phương pháp lấy đờm và kết quả Xpert MTB

| Phương pháp lấy đờm | Xpert MTB | | | MGIT | | |
|----------------------------------|--------------------|--------------------|-------|--------------------|--------------------|-------|
| | MTB (-) n=62(%) | MTB (+) n=61(%) | P | MGIT(-) N=48(%) | MGIT(+) n=75(%) | P |
| Lấy đờm tự nhiên n=76 (61,7%) | 35(56,5) | 41 (67,2) | 0,219 | 27(56,3) | 49 (65,3) | 0,312 |
| Lấy đờm tác động n=47 (38,3%) | 27(43,6) | 20 (32,8) | | 21(43,8) | 26 (34,7) | |
| Tổng số=123 | 62 | 61 | | 48 | 75 | |

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

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



Biểu đồ 3.2 Tỷ lệ các tác dụng không mong muốn

3.5. Giá trị xét nghiệm Xpert MTB/RIF

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

3.5.1.1. Kết quả MGIT và Xpert MTB

Bảng 3.10 Kết quả MGIT và Xpert MTB

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

Nhận xét: Tỷ lệ MGIT(+) là 60,9%(75/123), tỷ lệ Xpert MTB(+) là 49,6%(61/123). Độ nhạy Xpert MTB trong chẩn đoán lao phổi Se 66,7%(50/75), độ đặc hiệu Sp 77,1%(37/48),

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

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

Bảng 3.11. Kết quả Xpert MTB/RIF và kết quả kháng sinh đồ RMP trên môi trường đặc

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

Nhận xét: Xpert MTB chẩn đoán vi khuẩn lao kháng RMP ở nhóm lao phổi AFB (-) nhiễm HIV là 18% (9/50), độ nhạy của Xpert MTB/RIF phát hiện kháng RMP Se 62,5% (5/8) (95%CI 24,5%-91,5%), độ đặc hiệu Sp 90,5% (38/42) (95%CI 77,4%-97,3%)

Chương 4: BÀN LUẬN

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

4.1.1. Đặc điểm giới tính, tuổi, nhóm tuổi

Tỷ lệ nam/nữ là 4,2. Theo báo cáo tổng kết tình hình HIV/AIDS 2015, tỷ lệ người nhiễm HIV trong nhóm tuổi 30-39 chiếm tỷ lệ cao nhất 35,1%, nhóm 40-49 có xu thế giảm 13,7%. Nguyễn Văn Kính (2010) nhận xét lứa tuổi 20-39 chiếm 87,6%, trong đó 63,9% là nam. Trong nghiên cứu này, độ tuổi trung bình $37,0 \pm 13,6$ tuổi, thấp nhất 18 tuổi, cao nhất 67 tuổi, độ tuổi 18-29 là 13%, độ tuổi 30-39 chiếm tỷ lệ 55,3%, từ 40-49 22%. Đặc điểm nhóm tuổi này lặp lại ở nhiều nghiên cứu, trong nhiều năm cho thấy đây vẫn là lứa tuổi chịu tác động của lao và HIV là một tổn thất và gánh nặng cho gia đình, cộng đồng, xã hội.

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

4.1.2.1. Thời gian nhiễm HIV và bệnh lao

Từ bảng 3.3 thấy có 8,1% (10/123) ca bệnh được phát hiện đồng thời HIV và lao phổi tại thời điểm đưa vào nghiên cứu. Số trường hợp được chẩn đoán, quản lý điều trị HIV trước đó 91,9% (113/123). Thời gian trung bình từ lúc phát hiện nhiễm HIV tới lúc phát triển thành bệnh lao khoảng 6 năm (72 tháng). Trong 113 bệnh nhân thuộc nghiên cứu này thời gian trung bình từ lúc phát hiện HIV đến lúc được chẩn đoán lao là $37,4 \pm 35,2$ tháng, trường hợp sớm nhất là sau 1 tháng và muộn nhất là sau 10 năm.

4.1.2.2. Các yếu tố liên quan

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

Kasim (2012) nghiên cứu về một số yếu tố nguy cơ liên quan đến chuyển từ nhiễm lao thành bệnh lao nhận thấy tỷ suất chênh (OR= odds ratio) chỉ số khối cơ thể BMI $\leq 18.5 \text{ kg/m}^2$ OR=4.1. Từ bảng 3.3, chỉ số khối cơ thể BMI $\leq 18.5 \text{ kg/m}^2$ gặp ở 65,9% (81/123), chỉ số khối trung bình BMI=17,5±8,3. BMI thấp liên quan tới tình trạng suy dinh dưỡng, giảm khả năng đề kháng chung, tăng nguy cơ chuyển nhiễm lao thành bệnh lao và được coi là một yếu tố tiên lượng nặng.

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

Từ bảng 3.3, có 91,8%(113/123) trường hợp được phát hiện HIV trước đó, tỷ lệ điều trị ARV trong số này 52,2%(59/113), tỷ lệ dự phòng INH 5,3%(6/113). Kết quả này phù hợp với nhận định từ báo cáo toàn cầu của WHO (2014) khi tại thời điểm đó chỉ có 46% được điều trị ART, 28% số trường hợp nhiễm HIV điều trị dự phòng lao.

4.2. Đặc điểm lâm sàng

4.2.1. Triệu chứng toàn thân

Từ bảng 3.2, triệu chứng sốt thường gặp 88,6%, nhiệt độ cơ thể trung bình trong nhóm sốt $38,6 \pm 2,4^{\circ}\text{C}$, sốt cao $>39^{\circ}$ độ 11,9%, sốt trung bình 59,6%, sốt nhẹ 28,4%. Các triệu chứng mệt mỏi (89,4%), gầy sút cân (83,7%), ra mồ hôi về đêm (76,4%) gặp với tỷ lệ cao, đây là các triệu chứng điển hình hay gặp ở bệnh lao, biểu hiện tình trạng nhiễm trùng mạn tính. Một số triệu chứng toàn thân khác trong nghiên cứu này như loét miệng 13,0%, tiêu chảy 18,7% thấp hơn Lưu Thị Liên (2007).

4.2.2. Triệu chứng cơ năng

Từ biểu đồ 3.1, triệu chứng ho bất cứ khi nào chiếm tỷ lệ cao nhất 92,7%, ho ≥ 2 tuần 82,9%, ho đờm 76,4%, ho khan 23,6%, ho máu thấp nhất 17,1%. Tỷ lệ ho khan cao 23,6% phần nào giải thích có tới 38,3% số trường hợp phải lấy đờm tác động trong nghiên cứu này

4.2.3. Số lượng phân loại tế bào lympho T-CD4 máu ngoại vi

Từ bảng 3.3, chỉ số lympho T-CD4 ngoại vi có giá trị trung bình $120,9 \pm 95,8$ tế bào/mm³, số lượng lympho T-CD4 $<49/\text{mm}^3$ là 14,7%, tỷ lệ lympho T-CD4 từ 50-99/mm³ chiếm 17,9%, tỷ lệ lympho T-CD4

>200/mm³ là 25.2%. Số liệu này cho thấy bệnh nhân trong nghiên cứu hầu hết ở giai đoạn hệ miễn dịch tổn thương nặng nề. Nhận xét này cũng phù hợp với Nguyễn Thế Anh (2011) thấy mức độ suy giảm miễn dịch theo số lượng lympho T-CD4 < 100/mm³ 86,3%, từ 100-200/mm³ 7,8%, trên > 200/mm³ 5,9%. Sự phù hợp giữa các nghiên cứu cho thấy bệnh lao không phải chỉ hay gặp từ ngưỡng lympho T-CD4 thấp dưới mức 200 tế bào/mm³ như nhiều nghiên cứu đề cập tới mà còn cả ở những mức lympho T-CD4 thấp hơn nhiều.

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

Van Rie (2013) nhận thấy sự liên quan làm tăng khả năng Xpert MTB(+) của một số yếu tố như: điều trị kháng sinh không cải thiện OR= 8,79 (95%CI 1,15–68,05), tiền sử điều trị lao OR=0.65 (95%CI 0,14–3,01), nhiễm HIV OR= 2,83 (95%CI 0,62–12,89), phơi nhiễm bệnh lao OR=2,8 (95%CI 0,71–11,0), số lượng tế bào lympho T-CD4 ≤ 200/mm³ OR=1,42, (95%CI 0,51– 4,00), tuy nhiên các kết quả này không có ý nghĩa thống kê (p > 0,05). Từ bảng 3.4, phân tích hồi quy đơn biến khả năng Xpert MTB(+) thấy một số yếu tố làm giảm khả năng dương tính như; tuổi > 30 OR=0,79, giới tính nữ OR=0,37, lympho T=CD4 ≤ 200 tế bào/mm³ OR =0,75, ngược lại khả năng Xpert MTB(+) tăng với một số yếu tố như; BMI ≤ 18,5 kg/m² OR=1,35, sốt OR=2,74, sụt cân OR=2,5, vã mồ hôi về đêm OR=2,25, ho trên 2 tuần OR=2,25, tuy nhiên các kết quả này không có ý nghĩa thống kê (p > 0,05). Kết quả này phù hợp với các nghiên cứu Sekadde (2013), Van Rie (2013) rằng có rất ít các yếu tố có thể dự báo tốt khả năng xét nghiệm Xpert MTB(+), vẫn cần có thêm các kỹ thuật có khả năng phát hiện vi khuẩn lao ngoài các kỹ thuật hiện có như Xpert MTB.

4.2.5. Đặc điểm Xquang phổi và một số yếu tố

4.2.5.1. Đặc điểm Xquang phổi

*** Phân loại tổn thương**

Từ bảng 3.5, tổn thương nốt 82,9%, thâm nhiễm 68,3%, hang 26,8%, xơ 37,8%, kết quả này tương đương với một số tác giả như; Boehme (2012) nghiên cứu hình ảnh Xquang 380 trường hợp lao phổi nhiễm HIV.

* **Vị trí tổn thương:** Vị trí tổn thương lao phổi điển hình hay gặp trên Xquang là thùy đỉnh, vùng trên phổi. Trong nghiên cứu này vị trí tổn thương vùng dưới (46,3%), lan tỏa (35,0%) chiếm ưu thế hơn vùng trên (18,7%), (Bảng 3.12). Kết quả này tương đương với nhận xét của Hỷ Kỳ Phóng (2002).

* **Mức độ tổn thương:** Từ bảng 3.5, tỷ lệ tổn thương mức độ I chiếm ưu thế 43,9%, độ II 30,9%, độ III 25,2%. Kết quả này tương đương với Lưu Thị Liên (2007) khi tác giả nhận xét tổn thương mức độ trung bình và rộng 66,31%.

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

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

Từ bảng 3.6, nhóm lympho T- CD4 $\leq 200/\text{mm}^3$ có tỷ lệ tổn thương nốt 88,0%, thâm nhiễm 75,0% cao hơn nhóm ở lympho T-CD4 $> 200/\text{mm}^3$ có tỷ lệ nốt 67,7% thâm nhiễm 48,4%, ngược lại nhóm lympho T-CD4 $> 200/\text{mm}^3$ tổn thương hang 48,4% gặp nhiều hơn nhóm lympho T- CD4 $\leq 200/\text{mm}^3$ 19,6%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Tổn thương độ I và độ II chiếm ưu thế ở cả hai nhóm, trong đó độ I gặp nhiều ở nhóm lympho T-CD4 $> 200/\text{mm}^3$ 61,3% so với 38,7% nhóm lympho T-CD4 $< 200/\text{mm}^3$, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Vị trí tổn thương vùng dưới và lan tỏa chiếm ưu thế ở cả hai nhóm; lympho T-CD4 $< 200/\text{mm}^3$ 38,0% và nhóm lympho T-CD4 $> 200/\text{mm}^3$ 48,9%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$

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

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

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

Nghiên cứu Kevin (2010) trên 1748 người nhiễm HIV, phát hiện 267 bệnh nhân lao, các triệu chứng có độ nhạy cao nhất là mệt mỏi Se 75%, sốt Se 74%, sụt cân Se 73%, các triệu chứng này nếu sử dụng để sàng lọc lao có độ đặc hiệu thấp Sp 22%-33%. Từ bảng 3.7, một số triệu chứng có độ nhạy cao độ đặc hiệu thấp như: ho bất kỳ khi nào Se 96% Sp 12,5%, ho trên hai tuần Se

82,7% Sp 16,7%, hoặc ho có đờm Se 77,3% Sp 25,0%, ra mồ hôi về đêm Se 85,3% Sp 37,5%, gầy sút cân Se 85,3% Sp 18,8%. Với độ nhạy cao, giá trị âm tính giả sẽ thấp, ứng dụng trong thực hành, đặc biệt trong sàng lọc ban đầu những ca nghi lao, khi bệnh nhân không có các triệu chứng này có thể loại trừ lao. Ngược lại ho máu có độ nhạy thấp Se 17,3%, độ đặc hiệu cao Sp 83,3%, với độ đặc hiệu cao, giá trị dương tính giả sẽ thấp 16,7% (100%-83,3%).

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

Trong nghiên cứu này, khi kết hợp các triệu chứng có sốt, ho bất kỳ lúc nào và bất thường trên Xquang (Bảng 3.8), độ nhạy của nhóm triệu chứng này Se 85,3%, tương đương giá trị của âm tính giả 14,7% (100%-85,3%), với giá trị này, một trường hợp không có triệu chứng ho-sốt và đồng thời không bất thường trên phim Xquang sẽ có thể được loại trừ lao, tuy nhiên độ đặc hiệu thấp Sp 29,2%, tương đương giá trị của dương tính giả 70,8% (100%-29,2%), với giá trị dương tính giả này không đủ để kết luận là có bệnh trong thực hành lâm sàng khi dựa trên ho, sốt bất kỳ lúc nào và một bất thường trên Xquang để kết luận lao phổi điều này hoàn toàn phù hợp với thực tế lâm sàng.

Khi kết hợp nhóm triệu chứng nghi lao như có sốt, ho bất cứ khi nào và ngưỡng Lympho T-CD4 ≤ 200 tế bào/mm³ cho độ nhạy Se 72,0% độ đặc hiệu Sp 43,8%, khi kết hợp ho-sốt bất cứ khi nào, Lympho T-CD4 ≤ 200 tế bào/mm³ và bất thường Xquang cho độ nhạy Se 68,0%, đặc hiệu Sp 47,9%. Tuy nhiên xét nghiệm Lympho T-CD4 khó có thể triển khai như một trong các xét nghiệm có tính sàng lọc mà chỉ thực hiện được ở cơ sở y tế chuyên khoa, có đủ năng lực, như vậy kết hợp nhóm triệu chứng trên thực tế sẽ ít có tính thực hành.

Khi kết hợp đồng thời 4 triệu chứng, ho sốt, sụt cân, ra mồ hôi đêm, trong nghiên cứu này kết quả độ nhạy Se 65,3%, độ đặc hiệu Sp 54,2%, phù hợp với nhận xét của Nguyễn Thị Đức (2016) thấy nếu sàng lọc lao dựa trên 4 triệu chứng lâm sàng chỉ phát hiện được 50% số trường hợp. Hoffmann (2013) trong một nghiên cứu gộp về các triệu chứng nghi lao ở ở người nhiễm HIV, trên 9 nghiên cứu với tổng số 8.148 đối tượng, khi sử dụng 4 triệu chứng sàng lọc là sốt, ho, ra mồ hôi đêm và sụt cân, độ nhạy Se 79%, độ đặc hiệu Sp 50%.

Khi kết hợp 4 triệu chứng nghi lao với Xquang bất thường độ nhạy Se 64,0%, đặc hiệu Sp 58,3%, âm tính giả 36,0%(100%-64%), khi kết hợp 4

triệu chứng sàng lọc với Xquang bất thường với lympho T-CD4 \leq 200/mm³ độ nhạy Se 50,7%, âm tính giả 49,3% (100%-50,7%), đặc hiệu Sp 66,7% (Bảng 3.25). Như vậy việc kết hợp xuất hiện đồng thời 4 triệu chứng sàng lọc lao thường gặp với bất thường trên Xquang, và/hoặc lympho T-CD4 \leq 200/mm³ không giúp tăng hai giá trị Se, Sp.

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

4.4. Phương pháp lấy đờm tác động

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

Từ bảng 3.9 tỷ lệ lấy đờm tác động 38,3% (47/123). Trong số 47 trường hợp lấy đờm tác động, tỷ lệ Xpert MTB(+) đạt 42,5%(20/47), tỷ lệ MGIT(+) đạt 55,3%(26/47), đây là giá trị của lấy đờm tác động vì đây là những trường hợp có bằng chứng vi khuẩn nhờ lấy đờm tác động mà nếu không thì sẽ không tìm ra được. Trong số 61 trường hợp Xpert MTB(+), số lấy đờm tác động 32,8%(20/61) chiếm 16,2%(20/123) toàn bộ nghiên cứu, đây là số trường hợp Xpert MTB(+) được tăng thêm nhờ lấy đờm tác động. Từ bảng 3.9, trong số 75 trường hợp MGIT(+), lấy đờm tác động 34,7%(26/75), tương đương 21,1%(26/123) toàn bộ nghiên cứu, đây là số trường hợp MGIT(+) được tăng thêm bởi lấy đờm tác động. Không có sự khác biệt về kết quả xét nghiệm Xpert MTB và MGIT ở hai nhóm lấy đờm tự nhiên hay lấy đờm tác động ($p > 0,05$). Điều này có nghĩa là nếu lấy được đờm (dù tự nhiên hay dưới tác động) thì khả năng tìm thấy vi khuẩn lao trong 2 loại bệnh phẩm này là như nhau.

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

Biểu đồ 3.2, một số triệu chứng không mong muốn thường gặp khi thực hiện lấy đờm tác động như: ho sặc sụa 12,1%, hiện tượng này thường xảy ra trong những phút đầu khi người bệnh chưa phối hợp tốt, 5,6% cảm thấy khó thở trong khi khí dung, 2 trường hợp (1,6%) bệnh nhân có hiện tượng co thắt phế quản, 3,2% bệnh nhân có cảm giác lo lắng hoảng hốt, một số trường hợp sau đó tiếp tục thực hiện lại ngay khi

dung và lấy được đờm, một số trường hợp không lấy được ngay nhưng lấy lại thành công ở lần sau. Những tác dụng không mong muốn trên đều tự giới hạn nhanh chóng, các bệnh nhân sau khi nghỉ ngơi đều tiếp tục khí dung và lấy đờm đạt yêu cầu. Kết quả này tương tự như báo cáo của các nghiên cứu khác như; Morse (2008) nhận xét tỷ lệ tác dụng phụ lấy đờm tác động; 1,4% nôn và ho, có 0,7% (1/140) trường hợp thất bại.

4.5. Giá trị của xét nghiệm Xpert MTB/RIF

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

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

Từ bảng 3.10, xét nghiệm Xpert MTB có độ nhạy Se 66,7% (50/75), độ đặc hiệu Sp 77,1% (37/48) so với tiêu chuẩn vàng là nuôi cấy MGIT, so sánh với một số tác giả nghiên cứu về giá trị của Xpert MTB trên những quần thể có cùng đặc điểm soi đờm trực tiếp âm tính, có nhiễm HIV hoặc không nhiễm HIV chúng tôi thấy như sau:

Boehme (2010) nghiên cứu trên 171 trường hợp lao phổi soi trực tiếp âm tính nuôi cấy dương tính, giá trị tăng thêm của Xpert MTB khi sử dụng lặp lại trên cùng một bệnh phẩm, độ nhạy Xpert MTB thay đổi lần lượt với một, hai, ba xét nghiệm Xpert MTB tăng từ Se 72,5%, 85,1%, 90,2%, tương đương tăng thêm 12,6% khi thực hiện lần 2 và 5,1% khi thực hiện lần 3, ngoài ra không có sự khác biệt về tình trạng nhiễm HIV khi phân tích dưới nhóm. Theron (2011) nghiên cứu trên 496 bệnh nhân nghi lao, 130 trong số đó nhiễm HIV. Độ nhạy của Xpert MTB ở những trường hợp nhiễm HIV, soi âm tính, nuôi cấy dương tính đạt Se 55% (35%-73%), độ đặc hiệu Sp 75%, có xu thế giảm độ nhạy và giảm đáng kể giá trị dự đoán âm tính ở nhóm nhiễm HIV. Rachow (2011) nghiên cứu 292 bệnh nhân nghi lao, 172 trong số đó nhiễm HIV, độ nhạy của Xpert trong nhóm tỷ lệ soi âm, cấy dương Se 61,1%(11/16), không bị ảnh hưởng bởi tình trạng nhiễm HIV.

4.5.1.2. Dương tính giả của Xpert MTB

Trong nghiên cứu này (Bảng 3.10), tỷ lệ dương tính giả 22,9% (11/48) trường hợp Xpert MTB(+) nhưng kết quả MGIT(-). Giải thích hiện tượng này có thể do trong bệnh phẩm có xác vi khuẩn bị hệ miễn dịch tiêu diệt hoặc bệnh nhân tự dùng thuốc trước đó, ngoài ra 3 trong số này tiền sử điều

trị lao trước đó (dưới 1 tháng) (phân loại ca lao mới) sau đó quay trở lại khám, bệnh nhân không thông báo, và được đưa vào nghiên cứu, 2 bệnh nhân có ngưỡng vi khuẩn lao ở mức thấp, có 4 bệnh nhân bệnh nhân điều trị đầy đủ, phục hồi hoàn toàn, có 2 trường hợp không theo dõi được kết quả điều trị. Ngoài những nguyên nhân kể trên không loại trừ tỷ lệ dương tính thực sự của Xpert MTB mà MGIT không phát hiện được.

4.5.1.3. Âm tính giả của Xpert MTB

Trong nghiên cứu này (Bảng 3.10), có 25 trường hợp Xpert MTB(-) và MGIT(+), tỷ lệ âm tính giả 33,3%(25/75), tỷ lệ này tương đương với tác giả Getala (2015) nghiên cứu 58 mẫu đờm nuôi cấy dương tính, tỷ lệ âm tính giả của Xpert MTB là 34.4%(20/58) nguyên nhân âm tính giả có thể do bản chất của Xpert MTB không phát hiện được nồng độ DNA của vi khuẩn lao dưới mức 131cfu/ml (ngưỡng thấp nhất Xpert MTB có thể phát hiện được vi khuẩn), trong khi đó MGIT có thể phát hiện vi khuẩn lao ở ngưỡng 10-5-cfu/ml, hoặc sự có mặt của chất ức chế phản ứng khuếch đại gen (PCR) trong bệnh phẩm xét nghiệm.

4.5.2. Xpert MTB phát hiện kháng RMP

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

Trong nghiên cứu này (Bảng 3.31), có 50 trường hợp đồng thời có kết quả Xpert MTB(+) và MGIT(+), đồng thời có kết quả nhạy cảm kháng sinh đồ và kết quả Xpert MTB về tình trạng kháng RMP được sử dụng để đưa vào phân tích độ nhạy, đặc hiệu trong khả năng phát hiện kháng RMP của Xpert MTB. Độ nhạy của Xpert MTB phát hiện kháng RMP Se 62,5% (95%CI 24,5%-91,5%), độ đặc hiệu Sp 90,5% (95%CI 77,4%-97,3%) giá trị dự đoán dương tính (PPV) 55,6% (95%CI 29,9%-78,6%), giá trị dự đoán âm tính (NPV) 92,7% (95%CI 84,9%-96,6%).

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

Zetola (2014) nghiên cứu 370 bệnh nhân lao phổi có bằng chứng vi khuẩn, đa nhiễm vi khuẩn *M. tuberculosis* được xác định bằng phương pháp xác định đoạn lặp, Xpert MTB phát hiện kháng RMP bằng Xpert ở 52/370 mẫu (14,1%), kháng RMP bằng phương pháp hình thái nhạy cảm thuốc 55/370 mẫu (14,9%), đa nhiễm chủng *M. tuberculosis* kháng và nhạy cảm thuốc xác định ở 10,0% (10/370) mẫu. Gần đây, một số nghiên cứu Mokaddas (2015),

Somoslovi (2013), Rigouts (2013), phát hiện một số chủng *M. tuberculosis* xuất hiện đột biến Asp 516Tyr ở gen *rpoB* gây ra tình trạng kháng RMP ở mức độ thấp, do đó vẫn được xác định là nhạy cảm với xét nghiệm bằng phương pháp nhạy cảm thuốc trên hệ thống nuôi cấy tự động MGIT, những trường hợp này sẽ tiếp tục được phân loại nhạy cảm RMP, trong khi đó Xpert MTB lại phát hiện được và xác định là kháng RMP, khi đó những trường hợp này sẽ được xác định là dương tính giả.

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

KẾT LUẬN

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

1. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng, giá trị một số triệu chứng trong chẩn đoán

Bệnh nhân lao phổi AFB(-) nhiễm HIV có thể trạng gầy BMI ≤ 18.5 kg/m² 65,9%%. Các biểu hiện toàn thân hay gặp là sốt (88,6%), mệt mỏi (89,4%), gầy sút cân (83,7%). Triệu chứng cơ năng; ra mồ hôi về đêm (76,4%), ho (92,7%), ho khan (50,4%). Hình ảnh Xquang phổi chủ yếu dạng nốt 82,9%, thâm nhiễm 68,3%, hang 26,8%. Vị trí tổn thương tập

trung thùy dưới 46,3%, lan tỏa 35,0%. Mức độ tổn thương: độ I - 43,9%, độ III - 25,2%.

Giá trị của một số triệu chứng: ho bất kỳ - Se 96%, Sp 12,5%; ho trên hai tuần - Se 82,7% Sp 16,7%; ho có đờm - Se 77,3% Sp 25%; ra mồ hôi về đêm - Se 85,3%, Sp 37,5%; gầy sút cân - Se 85,3%, Sp 18,8% có giá trị sàng lọc lao

Giá trị tổ hợp triệu chứng: có sốt, ho bất kỳ khi nào, hình ảnh Xquang phổi bất thường có Se 85,3%, Sp 29,2%; có sốt, ho, sụt cân, ra mồ hôi đêm Se 65,3%, Sp 54,2%; có sốt, ho, sụt cân, ra mồ hôi đêm và bất thường Xquang Se 62,3%, đặc hiệu Sp 58,3%

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

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

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

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

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

KIẾN NGHỊ

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

INTRODUCTION

According to the World Health Organization (WHO) in 2015, despite the success of Vietnam national tuberculosis program (NTP), tuberculosis continues to be one of the major global health problems. WHO estimates that by 2015 there will be around 12 million person globally with TB; 10.4 million new tuberculosis cases, of which 1 million are children, the rate of detection and reporting is 6.1 million, of which 1.2 million (12%) are coinfecting with TB / HIV. Tuberculosis killed 1.4 million person (1.1 million of whom contracted HIV).

Vietnam is still a country with a high burden of tuberculosis, ranked 12th in 22 countries with the highest tuberculosis epidemic in the world and ranked 14th out of 27 countries with the highest burden of MDR-TB. Up to August 9th, 2016, there were 227.225 HIV cases in the whole country (85.753 of whom were AIDS patients). By the end of December 2015, the number of TB patients living with HIV was 4301. In HIV-infected person, the clinical manifestations is atypical, and the number of microbiological proven TB cases co-infected HIV are low. The incidence of tuberculosis of the lungs is negative in HIV-infected individuals from 24% to 61%. The (WHO) 2007 guideline aims to detect more, to avoid missed TB cases in HIV-infected person, especially those with negative direct examination of the sputum. The Ministry of Health of Vietnam has issued a Diagnostic Guide for Tuberculosis in HIV infected person to increase the probability of early detection and treatment of HIV-infected individuals based on clinical symptoms and chest X-ray images. WHO in 2010 issued a recommendation for the deployment of the Xpert MTB / Gene Xpert MTB as an initial test for suspected cases of MDR-TB and HIV-infected person. Since 2011, the Vietnam National Tuberculosis Programme (NTP) has step by step implemented this technique as a rapid diagnostic technique for detecting tuberculosis and tuberculosis resistance in HIV infected person. Xpert MTB is a breaking through molecular biology technique that integrates three technologies (gene extraction, gene cloning and gene recognition), turn around result after 2 hours with high accuracy. Xpert MTB results answer question whether TB or not TB, and TB resistance or not. Worldwide, there have been several studies of the value of Gene Xpert in

the diagnosis of tuberculosis on HIV coinfected in the African region. In Vietnam, there are studies on the value of Xpert MTB / RIF in tuberculosis, drug-resistant tuberculosis. There has been no research on the value of this technique in pulmonary tuberculosis AFB (-) co-infected with HIV-negative. Therefore, we do this for two purposes:

1. *Describe the clinical characteristics, laboratory test and the value of some symptoms in the diagnosis of AFB (-) pulmonary TB in HIV infected person.*
2. *Determine the value of the Gene Xpert MTB / RIF and the induced-sputum procedure in the diagnosis of AFB (-) pulmonary TB in HIV-infected individuals.*

New contribution of the thesis

Screening by sign and symptom for detecting suspected pulmonary tuberculosis or ruling out a pulmonary tuberculosis in patient co-infected with HIV are: any cough at any time, night sweat, weight loss.

Combination of fever, any cough, abnormal on chest xray for diagnosing AFB (-) in patient co-infected with HIV: Sensitivity 85, 3%, and the Specificity 29.2%.

The rate of induced sputum is 38.3%. The proportion of Xpert MTB (+) and MGIT (+) among number of induced sputum are 42.5% and 55.3% respectively.

In comparison with MGIT as 'reference test' to detect *Mycobacteria tuberculosis* among pulmonary tuberculosis AFB(-) co-infected with HIV have the sensitivity 66.7%, specificity 77.1%, positive predictive value 82.0%, negative predictive value 59.7%.

In comparison with drug susceptibility test (DST) as reference test to detect Rifampicin resistance Xpert MTB/RIF have the sensitivity 62.5%, Specificity 90.5%, Positive predictive value 55.6%, negative predictive value 92.7%

Thesis layout

The thesis consists of 111 pages, including: Problem (2 pages); Background (25 pages); Research subjects and methods (17 pages); Results (26 pages); Discussion (38 pages); Conclusion (2 pages); Recommendations (1 page). There are 146 references, 52 Vietnamese, 94 English.

Chapter I: OVERVIEW

1.1. Tuberculosis in the world

1.1.1. *TB and TB coinfection with HIV*

In 2015, WHO estimates about 1.4 million deaths from tuberculosis in which TB co infected with HIV accounts for 0.4 million. The prevalence of TB in Middle East, Europe, Southeast Asia and the Western Pacific is 10%.

1.1.2. *Pulmonary TB smear negative*

Pulmonary TB smear negative accounts for 30-60% of tuberculosis, these type less infectious, lower mortality than pulmonary TB (AFB), but more difficulty, complex and costly in diagnosis and treatment. A report from WHO (2007), the incidence of pulmonary tuberculosis smear negative is increasing in HIV-infected countries.

1.2. Tuberculosis disease in Vietnam

1.2.1. *Characteristics of tuberculosis in Vietnam*

The total number of tuberculosis patients diagnosed in 2015 is 102,655, with a detection rate of 110,98 per 100,000 population per 100,000 population. According to a WHO report in 2016, TB epidemics in Vietnam remains high, ranking 14th out of 22 highest TB burden countries.

1.2.2. *HIV / AIDS and tuberculosis infection in Vietnam*

In 2014 the number of tuberculosis patients tested for HIV was 34,907, the number of HIV-positive TB patients was 5.1%, equivalent to 3,875 TB patients infected with HIV.

1.3. Tuberculosis in infected HIV person

1.3.1. *Tuberculosis tuberculosis in HIV infected person*

At the immune system has not been severely damaged, the number of T-CD4 lymphocytes $>400 / \text{mm}^3$, the symptoms of TB are very typical, when the number of T-CD4 lymphocytes $<200/\text{mm}^3$, respiratory symptoms are replaced by systemic signs such as fatigue, high fever, sweating, anorexia, weight loss, anemia.

1.3.2. *Chest Xray in TB patient coinfecting with HIV*

* *Chest Xray*

Severe lesions, fibrosis or nodules at upper part of the lung lesion are not common found instead of middle and lower lobes lesion, may combination with mediastinal lymph nodes, pleural effusion.

1.4. Guidelines for diagnosing tuberculosis in HIV infected person

1.4.1. WHO guidelines

In 2011, the WHO issued guidelines to diagnose pulmonary TB in HIV infected person, the diagnostic steps may be adjusted depending on resource conditions and performance in the country.

1.4.2. Vietnam National TB program guidelines 2015

Infected-HIV patient is diagnosed pulmonary TB when:

- Clinical symptoms: one of 4 symptoms: cough, fever, weight loss, night sweats at any time.

- Laboratory tests: When there is suspicion of TB in X-ray film in patients with suspected TB symptoms, TB can be diagnosed definitively. Or based on other tests: sputum smear, rapid culture (MGIT), prioritization for using Xpert MTB / RIF as initial test for HIV infected person.

- Consultation and conclusion by a TB specialist.

1.5. Diagnosis of TB bacteria by molecular biology techniques

1.5.1. The polymerase chain reaction (PCR)

PCR is an DNA polymerase chain reaction based on the specific pairing of two single-stranded nucleotides, used in the diagnosis of TB bacteria based on detection of the IS 6110 gene segment. Small amounts of bacteria (1-3 bacteria / 1mm³) need to be positive. PCR does not indicate whether the bacteria is alive or dead.

1.5.2. LPA (Line-Probe Assay) technique

This technique involves steps such as DNA extraction of TB bacteria from either a direct clinical specimen or an isolated TB strain, replication of nucleic acids, hybridization, and dyes. SYBR Green system using fluorescence-detecting probes when crossed with an additional DNA lane, based on probes detecting the level of luminescence in the environment test to calculate the number of hybrids and multiplies.

1.6. Gene Xpert and Xpert MTB / RIF

Gene Xpert is a breakthrough technology that integrates three technologies (gene separation, gene cloning and gene recognition). Xpert MTB / RIF (Xpert MTB) is a molecular biology tester that detects the presence of TB bacteria as well as RMP-resistant mutants using 3 specific primers and 5 molecular probes ensures high specificity.

1.6.1. Mechanism of Xpert in detection M. tuberculosis and RMP resistance.

In tuberculosis DNA, the *rpoB* gene made from 3519 bp, encoding the β fraction of RNA polymerase. 97% of the RMP resistant *M. tuberculosis* strains were identified as mutations in the 81 bp region of *rpoB*.

1.6.3. The Xpert MTB study in tuberculosis diagnosis

1.6.3.1. Xpert MTB diagnoses pulmonary tuberculosis and HIV status

Theron (2011) evaluated Xpert MTB in areas with high HIV prevalence, suspected TB person in South Africa, culture is used to detect *M.tuberculosis*, antimicrobial susceptibility to define RMP resistance, on smear positive population, Xpert MTB/RIF has a Sensitivity 95%, Specificity 94%, on smear negative culture positive population Sensitivity 55%, Specificity 69%.

CHAPTER 2: SUBJECT AND METHODOLOGY

2.1. Time, place and research object

2.1.1. Time, place of study

3 years from January 2013 to December 2015.

Setting: National Lung Hospital, Hanoi Lung Hospital, Hanoi 09 Hospital.

2.1.2. Population study

HIV infected patients are diagnosed by AFB (-) (smear negative) pulmonary tuberculosis criteria according to VietnameseNTP.

Inclusion Criteria:

- Agree to participate in the study
- Age \geq 18 years old
- There are criteria for diagnosing AFB (-) pulmonary TB in HIV

infected person including:

- Suspected pulmonary TB in person co-infected with HIV
- At least \geq 2 sputum smear negative
- No relief after broad spectrum antibiotic
- Suspected TB lesion on chest X-ray
- The TB doctor determines as the case of pulmonary tuberculosis smear negative

Exclusion criteria:

Patient in severe condition (severe condition in HIV infected person).
Rate of breathing $>$ 30 beats / min, fever $>$ 39⁰C, pulse $>$ 120 times, not ambulatory

2.2. Studying Design

Cross-sectional, descriptive study, non randomization

2.3. Sample size

Samples were selected according to the convenient method of selecting unlikely all eligible patients at the Central Lung Hospital, Hanoi Lung Hospital, Hanoi 09 Hospital

Sample size: Apply sample size for cross-sectional studies to estimate population proportions:

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

possibility meaningful value, 0,05 $Z_{(1-\alpha/2)} = 1,96$.

p the positive sputum culture rate in the direct negative-negative specimens from other studies

ε the coefficient of study for adjusting the value of the design, adjusting for the expected deviation range between p in the sample and the real rate in the population (0.12)

In this study, the possibility of sputum culture positive in smear negative pulmonary tuberculosis (HIV-infected) is 0.68.

Substitute the formula for the target group for HIV infection (n = 123). This sample size is equivalent to the sample size in studies of the value of the Xpert MTB test.

2.4. Research content, implementation techniques, evaluation of results

2.4.1. *Epidemiological information:*

Administrative information, age, sex, educational level, risk factors for HIV transmission, HIV history, TB history, exposure to source of infection, use of treatment and preventive medicine.

2.4.2. *Information on clinical symptoms*

- Systemic symptoms: fever, weight loss, fatigue, night sweats
- Symptoms of cough, chest pain, dyspnea
- Realistic symptoms: listening to the lungs, detecting symptoms, respiratory syndrome

2.4.3. *Laboratory techniques used in the study*

2.4.3.1. *Diagnosis of HIV*

2.4.3.2. *Conventional chest x-ray film*

2.4.3.3. *Spontaneous sputum technique*

2.4.3.4. *Induced sputum technique*

2.4.3.5. *Microbiological techniques TB bacteria*

* MGIT

* Drugs susceptibility test (DST)

2.4.4. *Xpert MTB technical process at the laboratory*

The Xpert MTB was installed at the research facilities of a 4-module machines made by Cepheid Inc. of America. The cartridge provides diagnostic testing for tuberculosis and tuberculosis resistant to RMP in the 4th generation.

According to the standards of the National TB Laboratories, the Central Lung Hospital is unified in practice in all microbiology laboratories using Xpert MTB machines for the diagnosis of tuberculosis in the study (Central Lung Hospital , Hanoi Lung Hospital, Hospital 09).

Technical process:

- a. Sputum samples (spontaneous sputum or induced sputum) (\geq 2ml) was divided to 1ml for the MGIT test, 1ml for Xpert MTB
- b. Testing
- c. Interpret test results on the computer screen

2.5. Collecting Data

Each patient has a prepared research questionnaire with content that meets the research objectives including; Administrative information, epidemiology, clinical symptoms, laboratory test.

2.6. Statistical Analysis

The data is encrypted, entered twice, processed on computer by specialized softwares: SPSS16.

- Sensitivity (Se), specificity (Sp), positive predictive value (PPV), negative predictive value (NPV) of; symptoms, signs and combination of these, Xpert MTB diagnostic tests for tuberculosis are compared to the gold standard of the MGIT culture test (standard test), the Xpert MTB diagnostic of RMP resistance is compared to the drugs susceptibility test to RMP in a solid medium (standard test) and calculated according to the formula:

| Evaluated Variables | MGIT(+) | MGIT(-) | Total |
|---------------------|---------|---------|---------|
| Positive (+) | a | b | a+b |
| Negative (-) | c | d | c+d |
| Total | a+c | b+d | a+b+c+d |

$$Se = \frac{\text{True positive (a)}}{\text{True positive (a) + False negative (c)}}$$

$$Sp = \frac{\text{True negative (d)}}{\text{True negative (d) + False positive (b)}}$$

$$PPV = \frac{\text{True positive (a)}}{\text{True positive (a) + False positive (b)}}$$

$$NPV = \frac{\text{True negative (d)}}{\text{True negative (d) + False negative (c)}}$$

2.7. Ethics in research

- The research proposal is presented and approved by the Institutional Review Board Administration of HIV/AIDS and Hospital Studies Site IRB

- The patients were informed about the study, signed the paper consent to participate in research before enrrollement

CHAPTER III: RESULT

3.1. Epidemiological characteristics, risk factors, prophylactic treatment in tuberculosis patients AFB (-) co-infected HIV

The total number of patients enrolled in the study was 123, for 3 years were 49, 44, 40 cases, respectively. The number of patients admitted to the Central Lung Hospital was highest in each year; 5.2%, 52.3%, 46.7%. Proportion of male is major part with 81.3%, compared to female 18.7%. Male / female ratio: 4.2. The mean age in the study was 37.0 ± 13.6

years. The age group of 30-39 accounts for the highest rate of 55.3%, 18-29 years old accounts for 13.0%, over 50 years old is lowest 9.7%.

3.1.1. Duration of HIV infection and risk factors

Table 3.1. History of HIV and risk factors for infection, tuberculosis

| History and Risk factors | n | % |
|--|-----------|----------|
| Diagnosed HIV and TB at Hospitalization | 10 | 8.1 |
| HIV History | 113 | 91.9 |
| Time from HIV diagnosis to Pulmonary TB diagnosis (months) (n=113) | 37.4±35.2 | |
| ARV treatment and prophylaxis (n=113) | n | % |
| ART treatment | 59 | 52.2 |
| INH prophylaxis | 6 | 5.3 |
| Body mass index (BMI) (n=123) | n | % |
| Mean value | 17.5±8.3 | |
| ≤ 18.5 (Thin) | 81 | 65.9 |
| Other risk factor (n=123) | n | % |
| Direct contact infected source | 25 | 20.3 |
| Living in crowded area (prison) | 42 | 34.2 |
| No identify | 46 | 37.4 |

Remarks:

Diagnosis of HIV infection at the time of study 8.13%. Patients treated with ART 52.2%. Body mass index BMI ≤ 18.5 (thin) highest 65.9%.

3.2. Clinical characteristics

3.2.1. Constitutional sign and symptom at the time of admission

Table 3.2. Constitutional Sign and symptom

| Constitutional Symptoms | n | % |
|-----------------------------------|-----|------|
| No fever (n=14) | 14 | 11.4 |
| Fever (n=109) | 109 | 88.6 |
| High fever > 39 ⁰ C | 13 | 11.9 |
| Mild fever 38.5-39 ⁰ C | 65 | 59.6 |
| Low fever < 38.5 ⁰ C | 31 | 28.4 |
| Fatigue | 110 | 89.4 |
| Lost weight | 103 | 83.7 |
| Night sweat | 94 | 76.4 |

Comments:

High fever rate 11.9% (13/109), fatigue 89.4% weight lost 83.7%, night sweats 76.4%.

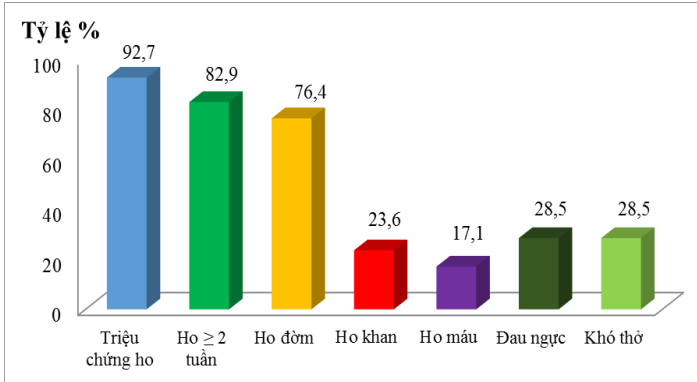
3.2.2. Functional symptoms

Figure 3.1. Functional symptoms

Comments: Cough anytime 92.7% were highest, cough over 2 weeks 82.9%, productive cough 76.4%, dry cough 23.6%, blood cough lowest 17.1% . Chest pain and difficulty in breathing 28.5%.

3.3. Laboratory tests**3.3.1. Lympho T-CD4 peripheral****3.3.2. Quantify, classify T-CD4 lymphocytes at the time of TB diagnosis**

Table 3.3. Number and classification of T-CD4 lymphocytes at the time of TB diagnosis

| T-CD4 lymphocytes classification (n = 123) | X ± SD | % |
|---|------------|------------|
| Average CD4 count at the time of TB diagnosis | 120.9±95.8 | |
| CD4 Classification | | |
| CD4: ≤ 49/mm ³ | 18 | 14.7 |
| CD4: 50-99/mm ³ | 22 | 17.9 |
| CD4: 100-149/mm ³ | 25 | 20.3 |
| CD4: 150-199/mm ³ | 27 | 21.9 |
| CD4: ≥ 200/mm ³ | 31 | 25.2 |
| Total | 123 | 100 |

Comment: The average number of T-CD4 lymphocytes at the time of TB diagnosis 120.9 ± 95.8 cells/mm³. The T-CD4 count is ≤ 49 cells / mm³ the lowest 14.7%, the T-CD4 ≥ 200 / mm³ 25.2%.

3.3.3. Logistic regression analysis related factors and Xpert MTB (+)

Table 3.4 Logistic regression analysis related factors and Xpert MTB (+)

| Clinical Characteristic | OR | p | 95% CI | |
|-------------------------------------|------|-------|--------|------|
| Age | | | | |
| ≤ 30 age | 1 | | | |
| >30 age | 0.79 | 0.609 | 0.31 | 1.98 |
| Gender | | | | |
| Male | 1 | | | |
| Female | 0.37 | 0.046 | 0.14 | 0.98 |
| BMI | | | | |
| BMI 18.5-25 kg/m ² | 1 | | | |
| BMI ≤ 18.5 kg/m ² | 1.35 | 0.439 | 0.63 | 2.89 |
| BMI >25 kg/m ² | 1.11 | 0.944 | 0.07 | 18.3 |
| CD4 number | | | | |
| CD4 >200 cell/mm ³ | 1 | | | |
| CD4 ≤ 200 cell/mm ³ | 0.75 | 0.500 | 0.33 | 1.71 |
| Cough | | | | |
| Less than 2 weeks | 1 | | | |
| Over 2 weeks | 1.08 | 0.898 | 0.33 | 3.58 |
| Fever | | | | |
| No | 1 | | | |
| Yes | 2.74 | 0.105 | 0.81 | 9.27 |
| Lost weight | | | | |
| No | 1 | | | |
| Yes | 2.50 | 0.053 | 0.99 | 6.34 |
| Night sweat | | | | |
| No | 1 | | | |
| Yes | 2.25 | 0.066 | 0.95 | 5.36 |

Comments:

Age > 30 OR = 0.79, female OR = 0.37, T-CD4 lymphocytes \leq 200 / mm³ OR = 0.75 are factors that reduce the possibility of Xpert MTB (+), no statistical significance $p > 0.05$. BMI \leq 18.5 kg / m² OR = 1.35, cough over 2 weeks OR = 1.08, fever OR = 2.74, weight loss OR = 2.5, night sweats OR = 2.25 are factors that increase the possibility of Xpert MTB (+), not statistically significant $p > 0.05$.

3.3.4. Chest Xray characteristics*Table 3.5. Chest X pulmonary characteristics*

| Chest Xray characteristics | n=123 | % |
|-----------------------------------|--------------|------------|
| Nodules | 102 | 82.9 |
| Infiltrate | 84 | 68.3 |
| Cavity | 33 | 26.8 |
| Fibrosis | 44 | 37.8 |
| Pleural effusion | 6 | 4.9 |
| Consolidation | 12 | 9.8 |
| Mediastinum lymphadenopathy | 8 | 6.5 |
| Normal | 5 | 4.0 |
| Severity | | |
| Grade I | 54 | 43.9 |
| Grade II | 38 | 30.9 |
| Grade III | 31 | 25.2 |
| Predominated area | | |
| Upper | 23 | 18.7 |
| Lower | 57 | 46.3 |
| Disseminated | 43 | 35.0 |
| Total | 123 | 100 |

Remarks: Nodules 82.9%, infiltration 68.3%, consolidation 9.8%, mediastinal lymph nodes 6.5%, no abnormal 4.0%. The highest grade I 43.9%, the lowest grade II 25.2%.

3.3.4.1. Pulmonary chest X-ray characteristic and T- CD4

Table 3.6. Pulmonary chest X-ray characteristic and T- CD4

| Chest Xray characteristic | Lympho T-CD4 $\leq 200\text{mm}^3$ n=92 (%) | Lympho T-CD4 $>200/\text{mm}^3$ n=31(%) | p |
|----------------------------|--|--|--------------|
| Nodules | 81 (88.0) | 21 (67.7) | 0.009 |
| Infiltrate | 69 (75.0) | 15 (48.4) | 0.006 |
| Cavity | 18 (19.6) | 15 (48.4) | 0.002 |
| Fibrosis | 35 (38.0) | 9 (29.0) | 0.365 |
| Pleural effusion | 4 (4.4) | 2 (6.5) | 0.638 |
| Consolidation | 10 (10.9) | 2 (6.5) | 0.473 |
| Mediastinumlymphadenopathy | 7 (7.6) | 1 (3.2) | 0.392 |
| Normal | 3(3.2) | 2 (6.45) | 0.939 |
| Predominated area | | | |
| Upper | 12 (13.0) | 11 (35.5) | 0.021 |
| Lower | 45 (48.9) | 12 (38.7) | |
| Disseminated | 35 (38.0) | 8 (25.8) | |
| Total | 92 | 31 | |

Remark: Infiltration on chest xray in the T- CD4 $\leq 200 / \text{mm}^3$, which was statistical significantly higher than in the T- CD4 $> 200 / \text{mm}^3$ (88.0%> 67.7%) and (75.0% 4%). Lobular lesions on T-CD4 > 200 lymphocytes were significantly higher than those of T-CD4 lymphocytes $\leq 200/\text{mm}^3$ (13.0% <35.5%), significant difference was $p < 0,05$.

3.3.4.2. The value of sign and symptoms in diagnosing pulmonary TB

Table 3.7. The value of some clinical symptoms in pulmonary TB diagnosis versus MGIT

| Sign or Symptom | n(%) | (Se)% | (Sp)% | (PPV)% | (NPV)% |
|----------------------|---------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| Any cough | 114 (92.7) | 96.0 (72/72+3) | 12.5 (6/42+6) | 63.2 (72/72+42) | 66.7 (6/3+6) |
| Cough ≥ 2 weeks | 102 (82.9) | 82.7 (62/62+13) | 16.7 (8/40+8) | 60.8 (62/62+40) | 38.1 (8/13+8) |
| Productive Cough | 94 (76.4) | 77.3 (58/58+17) | 25.0 (12/36+12) | 61.7 (58/58+36) | 41.4 (12/17+12) |
| Blood Cough | 21 (17.1) | 17.3 (13/13+62) | 83.3 (40/8+40) | 61.9 (12/12+8) | 39.2 (40/62+40) |
| Night Sweat | 94 (76.4) | 85.3 (64/64+11) | 37.5 (18/30+18) | 68.1 (64/64+30) | 62.1 (18/11+18) |
| Lost weight | 98 (79.7) | 85.3 (64/64+11) | 18.8 (9/39+9) | 62.1 (64/64+39) | 45.0 (9/11+9) |

Comment: The sensitivity of any cough is highest 96%, night sweats at 85.3%, weight loss at 85.3%, cough over 2 weeks 82.7%, the lowest is blood cough 17.3%.

3.3.4.3. Combination of clinical and laboratory test

Table 3.8. Diagnostic value of combination of cough, fever and Chest X-ray T-CD4 lymphoma versus MGIT

| Combination | n(%) | (Se)% | (Sp)% | (PPV)% | (NPV)% |
|---|---------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| Any cough, fever abnormal chest xray | 98 (79.7) | 85.3 (64/64+11) | 29.2 (14/34+14) | 65.3 (64/64+34) | 56.0 (14/11+14) |
| Any cough, fever, + lympho T-CD4 \leq 200 /mm ³ | 81 (65.9) | 72.0 (54/54+21) | 43.8 (21/27+21) | 66.7 (54/54+27) | 50.0 (21/21+21) |
| Any cough, fever abnormal chest xray+ lympho T-CD4 \leq 200 /mm ³ | 76 (61.8) | 68.0 (51/51+24) | 47.9 (23/25+23) | 67.1 (51/51+25) | 48.9 (23/24+23) |
| Any cough, fever, night sweat, lost weight | 71 (57.7) | 66.7 (50/50+25) | 54.2 (26/22+26) | 69.4 (50/50+22) | 51.0 (26/25+26) |
| Any cough, fever, weight lost, night sweat+abnormal chest xray + lympho T-CD4 \leq 200 /mm ³ | 55 (44.7%) | 50.7 (38/38+37) | 66.7 (32/16+32) | 70.4 (38/38+16) | 46.4 (32/37+32) |

Comments: Combination of any cough, fever, abnormal X-ray film has the highest sensitivity Se 85.3%, the lowest specificity Sp 29.2%.

3.4. Sputum collection method and the ability to find bacteria

3.4.1 Method for collecting sputum and results of Xpert MTB

Table 3.9. Method of collecting sputum and Xpert MTB, MGIT results

| Method of collecting sputums | Xpert MTB | | | MGIT | | |
|------------------------------------|--------------------|--------------------|-------|--------------------|--------------------|-------|
| | MTB (-) n=62(%) | MTB (+) n=61(%) | P | MGIT(-) n=48(%) | MGIT(+) n=75(%) | P |
| Spontaneous sputum n=76 (61.7%) | 35(56.5) | 41 (67.2) | 0,219 | 27(56.3) | 49 (65.3) | 0.312 |
| Induced Sputum n=47 (38.3%) | 27(43.6) | 20 (32.8) | | 21(43.8) | 26 (34.7) | |
| Total=123 | 62 | 61 | | 48 | 75 | |

Comment: There was no difference in Xpert results, MGIT by collecting sputum method ($p > 0.05$).

3.4.2. Adverse event effects of induced sputum

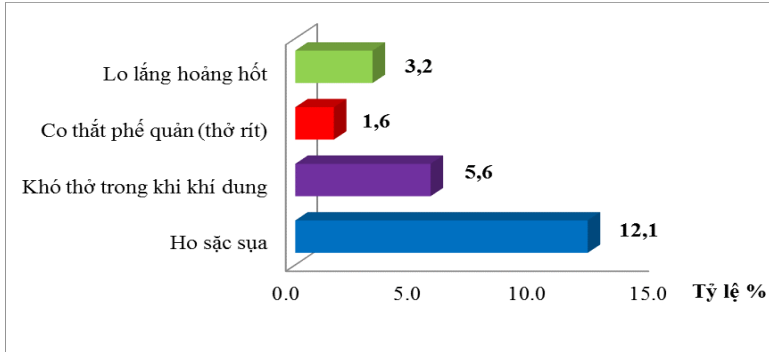


Figure 3.2 Adverse event effects of induced sputum

3.5. Value of Xpert MTB / RIF

3.5.1. The value of Xpert MTB for detecting *Mycobacteria. tuberculosis*

3.5.1.1. Results of MGIT and Xpert MTB

Table 3.10 Results of MGIT and Xpert MTB

| Result | MGIT(+) | MGIT(-) | Total |
|--------------|---------|---------|-------|
| Xpert MTB(+) | 50 | 11 | 61 |
| Xpert MTB(-) | 25 | 37 | 62 |
| Total | 75 | 48 | 123 |

Remarks: The MGIT (+)60.9% (75/123), the Xpert MTB (+)49.6% (61/123). Xpert MTB sensitivity for tuberculosis diagnosis 66.7% (50/75), specificity 77.1% (37/48),

3.5.2. The value of Xpert MTB for detecting RMP resistance

3.5.2.1. Xpert MTB detecting Rifampicin resistance (Xpert MTB / RIF)

Table 3.11. Xpert MTB/RIF detecting RMP resistance and RMP antibiotic results on solid media

| Detecting RMP result | RMP Resistance | RMP Susceptibility | Total |
|----------------------|----------------|--------------------|-------|
| Xpert MTB(+)/RIF(+) | 5 | 4 | 9 |
| Xpert MTB(+)/RIF(-) | 3 | 38 | 41 |
| Total | 8 | 42 | 50 |

Remarks: Xpert MTB/RIF detecting RMP resistance has sensitivity Se 62.5% (5 / 8) (95% CI 24.5% -91.5%), specificity Sp 90.5% (38/42) (95% CI 77.4% -97.3%)

Chapter 4: DISCUSSION

4.1. Epidemiological characteristics, risk factors, prophylactic treatment

4.1.2. Sex, age, age group

The male / female ratio is 4.2. According to a National Report on HIV/ AIDS in 2015, the proportion of HIV infected person in the age group of 30-39 accounts for the highest 35.1%, the 40-49 group tends to decrease by 13.7%. Nguyen Van Kinh (2010) observed that the ages 20-39 accounted for 87.6%, of which 63.9% were male. In this study, the average age was 37.0 ± 13.6 years old, the lowest was 18 years old, the highest was 67 years old, the age 18-29 was 13%, the age 30-39 accounts for 55.3%, age 40-49 22%. These groups are repeated in many studies, for many years showing that that age range affected by TB and HIV, which cause burden to families, communities and society.

4.1.5. Duration of HIV infection, factors related to TB

4.1.5.1. Duration of HIV infection and tuberculosis

From Table 3.3, 8.1% (10/123) cases were diagnosed simultaneously with HIV and tuberculosis at the time of enrollment. The number of previously diagnosed HIV management and treatment cases was 91.9% (113/123). The average time from the diagnosis of HIV infection and the pulmonary TB is about 6 years (72 months). Of the 113 patients in this study, the mean duration from HIV detection to TB diagnosis was 37.4 ± 35.2 months, the earliest case being 1 month and 10 years later.

4.1.5.2. Risk factors

* *Body mass index (BMI)*

Kasim (2012) studied a number of risk factors associated with the transition to tuberculosis OR = odds ratio of $18.5 \text{ kg} / \text{m}^2$ OR = 4.1. From Table 3.3, the body mass index (BMI) of $18.5 \text{ kg} / \text{m}^2$ was 65,9% (81/123), the mean BMI was 17.5 ± 8.3 . Low BMI is associated with malnutrition, reduced general resistance, increased risk of tuberculosis transmission to tuberculosis, and is considered a worse prognostic factor.

* *Antiretroviral treatment and prophylactic treatment*

From Table 3.3, 91.8% (113/123) cases were previously diagnosed with HIV, the rate of ART among these 52.2% (59/113), the INH 5.3% (6/113). This result was consistent with WHO's global report (2014) that

at that time only 46% had ART, 28% had TB treatment.

4.2. Clinical characteristics

4.2.1. Constitutional sign and symptom

From Table 3.2, fever were 88.6%, high fever > 39.9%, moderate fever 59.6%, mild fever 28.4%. The symptoms of fatigue (89.4%), weight loss (83.7%), night sweats (76.4%), these are typical symptoms in TB disease as the present of chronic infection. Some other systemic symptoms in this study included oral ulcer 13.0%, diarrhea 18.7% lower than Luu Thi Lien (2007).

4.2.2. Functional Symptoms

From Figure 3.1, the coughing symptom at any time accounted for the highest 92.7%, cough 2 weeks 82.9%, productive cough 76.4%, dry cough 23.6%, blood cough lowest 17.1%. The high dry cough rate of 23.6% was explained by 38.3% of induced sputum samples needed in this study.

4.2.3. Number of peripheral blood T-CD4 lymphocytes

From Table 3.3, peripheral T-CD4 lymphocyte index values were 120.9 ± 95.8 cells/mm³, T-CD4 <49/mm³ was 14.7%, T-CD4 counts of 50-99 / mm³ were 17.9%, T-CD4 > 200 / mm³ was 25.2%. This data shows that patients in this study are mostly at the severe of stage immune system. This observation consistent with Nguyen The Anh (2011)' study found that immunity levels declined by 86.3% T-CD4 <100 / mm³ 86.8%, from 100-200 / mm³, 7.8% > 200 / mm³. The result shows that tuberculosis is not only common T-CD4 lymphocytes below 200 cells / mm³, but also at much lower levels of T-CD4 lymphocytes. .

4.3.6. Logistic regression analysis of factors with Xpert MTB (+) results.

Van Rie (2013) found that the association increased the Xpert MTB (+) ability of some factors such as improved by antibiotic treatment OR = 8.79 (95% CI 1.15-68.05), history of TB treatment OR= 0.65 (95% CI 0.14-3.01), HIV OR infection = 2.83 (95% CI 0.62-12.89), exposure to TB OR = 8 (95% CI 0.71-11.0), T-CD4 lymphocyte count ≤ 200 / mm³ OR = 1.42 (95% CI 0.51-4.00), not statistically significant (p > 0.05). From Table 3.4, logistics regression analysis of the Xpert MTB (+) revealed a number of factors that reduced the probability of being positive; female OR = 0.37, T = CD4 lymphocyte T = CD4 ≤ 200 cells / mm³ OR = 0.75, whereas the Xpert MTB (+) ability increases with a

number of factors ; BMI $\leq 18,5$ kg / m² OR = 1.35, OR = 2.74, weight loss OR = 2.5, night sweats OR = 2.25, cough over 2 weeks OR = 2.25, However, these results were not statistically significant (p> 0.05). This finding is consistent with the Sekadde (2013), Van Rie (2013) state that there are very few good predictors of Xpert MTB (+)

4.3.6. Chest X-ray characteristics of the lung and a number of factors

4.3.6.1. Chest X-ray pulmonary characteristics

** Classification of lesion*

From Table 3.5, the nodules 82.9%, infiltrate 68.3%, cavity 26.8%, fibrosis 37.8%. This result similar with Boehme (2012) studied images of chest X-ray 380 cases of HIV-positive pulmonary tuberculosis.

** Location of injury:* The location of typical pulmonary TB or X-ray is the upper lung. In this study, the lower lesion area (46.3%), diffuse (35.0%) prevailed over the upper region (18.7%), (Table 3.12). This result is equivalent to that of Hy Ky Phong (2002).

** Grade ;* From Table 3.5, the prevalence of grade I lesions was 43.9%, grade II 30.9%, grade III 25.2%. This result is equivalent to Luu Thi Lien (2007) comments on the average and large lesion 66.31%.

These characteristics are consistent with results from many studies on characteristics of pulmonary tuberculosis in HIV-infected patients, nodules, infiltrated, interstitial, localized and diffuse lesions are common features in HIV-infected patients, as in the above mentioned studies

4.3.6.2. Pulmonary chest X-ray and T-CD4 classification

From Table 3.6, T-CD4 lymphocytes ≤ 200 / mm³ had a nodules lesion score of 88.0%, with a 75.0% infection greater than those in T-CD4 lymphocytes > 200 / mm³ with 67.7%. In contrast, T-CD4 lymphocytes count > 200 / mm³ was 48.4% more frequently than T-CD4 lymphocytes < 200 / mm³, statistical significant with p <0.05. Grade I and grade II damage predominates in both groups, with Grade I more common in T-CD4 lymphocytes > 200 / mm³ 61.3% versus 38.7% in T-CD4 lymphocytes < 200 / mm³, the difference was not statistically significant with p <0.05. Low and diffuse lesions were dominant in both groups; T-CD4 < 200 / mm³ 38.0% and T-CD4 lymphocytes > 200 /mm³ 48.9%, the difference was statistically significant with p <0.05.

4.4. The diagnostic value of clinical symptoms and laboratory test

4.4.2. Sensitivity, specificity of symptoms

4.4.2.1. Sensitivity, specificity of constitutional and functional symptoms

The Kevin (2010) study of 1748 HIV-infected patients found 267 tuberculosis patients, the sensitive fatigue Se 75%, fever Se 74%, weight lost 73%, these symptoms have low specificity about 22% -33%. From Table 3.7, some symptoms have high specific low sensitivity such as any cough Se 96% Sp 12.5%, cough over two weeks Se 82.7% Sp 16.7%, or cough Se 77.3% Sp 25.0%, night sweat Se 85.3% Sp 37.5%, weight loss Se 85.3% Sp 18.8%. With high sensitivity, false negative values will be low, applied in practice, especially in the initial screening of suspected cases, when patients without these symptoms can be excluded from TB. In contrast, low blood cough Se 17.3%, high specificity Sp 83.3%, with high specificity, false positive value will be low 16.7% (100% -83.3%).

4.4.2.2. Sensitivity, specific of symptom combination

In this study, when the symptoms of fever, coughing, and abnormalities on X-ray were combined (Table 3.8), the sensitivity of this symptom group was 85.3% Se, equivalent to the value of the false negative 14.7% (100% - 85.3%), with this value, a case of no symptoms of cough-fever, no abnormality on chest X-rays could be excluded. Low Sp 29.2%, equivalent to a false positive value of 70.8% (100% -29.2%), with false positives not sufficient to conclude that the disease is clinically relevant. When based on cough, fever at any time and an abnormality on X-ray to conclude tuberculosis this is perfectly consistent with clinical reality.

Other combination, such as symptomatic TB syndrome; fever, cough at any time, T-CD4 lymphocyte threshold ≤ 200 cells / mm³ reaches the sensitivity Se 72.0% specificity 43.8%, if cough=fever with abnormal Chest xray and T-CD4 lymphocyte ≤ 200 cells / mm³ have sensitivity Se 68.0% sensitivity, specificity Sp 47.9%. However, T-CD4 T-lymphocyte testing is difficult to implement as one of the screening tests that can only be performed at a qualified medical facility, thus these combination is less practical on reality.

With simultaneous combination of 4 symptoms, cough fever, weight loss, night sweats, the sensitivity is Se 65.3%, specificitySp 54.2% , in accordance with Nguyen Thi Duc (2016) found that if TB screening based on 4 clinical symptoms only detected 50% of cases? Hoffmann

(2013) in a pooled study of symptoms of suspected TB in HIV-infected patients, in 9 studies with a total of 8.188 subjects, using 4 symptoms fever, cough, night sweats and weight loss for screening has the sensitivity Se 79% , specificity Sp 50%.

When combining 4 symptoms with suspected X-ray abnormalities, the sensitivity Se 64.0%, specificity Sp 58.3%, false negative 36.0% (100% - 64%), combination of 4 symptoms with T-CD4 lymphocytes $\leq 200 / \text{mm}^3$ reaches the sensitivity Se 50.7%, false negative 49.3% (100% - 50.7%), specificity Sp 66.7% (Table 3.25) . Thus, these combination of 4 screening symptoms with abnormalities on the X-ray, and / or T-CD4 $\leq 200 / \text{mm}^3$ lymphocytes do not increase the values of Se, Sp.

From the results of this study, it can be assumed that in clinical practice, only 2 clinical symptoms of cough and fever should be used whenever combined with chest X-ray abnormalities (Se 85.3%, Sp 29.2%), this combination has a low false negative value of 14.7% (100% -85.3%), which improves the accuracy of the exclusion diagnosis under current conditions.

4.5. Sputum induction

4.5.1. Induced sputum and Xpert/MTB, MGIT result

From Table 3.9 the sputum induction was 38.3% (47/123). Of 47 cases of sputum induction, the Xpert MTB (+) was 42.5% (20/47), MGIT (+) was 55.3% (26/47), this is the value of induced sputum effect because these are cases of bacterial evidence by sputum effects that otherwise will not find out. Of the 61 cases of Xpert MTB (+), induced sputum 32.8% (20/61) account for 16.2% (20/123) of the whole study, which was the case for Xpert MTB (+) increased by sputum induction. From Table 3.9, out of 75 cases of MGIT (+), sputum induction 34.7% (26/75), equivalent to 21.1% (26/123) of the whole study, this is the number of MGIT cases (+) increased by sputum induction. However, differences in Xpert MTB and MGIT scores in the two groups of spontaneous sputum or induced sputum were not statistically significant ($p > 0,05$).

4.5.3. Adverse event effect while taking sputum induction

Figure 3.2, some of the common adverse event effect while doing sputum induction such as: cough 12.1%, which usually occurs in the first minutes when the patient is not well coordinated, 5.6% felt difficulty in

breathing during aerosolization, 2 cases (1.6%) patients had bronchospasm, 3.2% had panic attacks, some cases keep to performing aerosol and could provide sputum, some cases do not afford, but repeat success next time. These unwanted effects are self-limiting rapidly, the patients after rest are continued aerosolization and sputum meet the requirements. This result is similar to that reported by other studies; Morse (2008) noted the incidence of sputum adverse effects; 1.4% vomiting and coughing, there are 0.7% (1/140) cases of failure.

4.6. The value of the Xpert MTB / RIF

4.6.1. MGIT results, sensitivity, specificity of Xpert MTB

4.6.1.1. The value of Xpert MTB for detecting Mycobacterial tuberculosis

From Table 3.10, the Xpert MTB test has sensitivity Se 66.7% (50/75) Sp specificity 77.1% (37/48) compared to the MGIT as the standard test. In comparison with similar studies on the value of Xpert MTB in smear negative culture positive samples of HIV-infected or non-HIV-infected population, we find the following below;

Boehme (2010) studied 171 cases of sputum smear negative, culture positive, the incremental value of Xpert MTB when repeated on the same specimen, the Xpert MTB sensitivity varied with one two or three Xpert MTB increased from Se 72.5%, 85.1%, 90.2%, respectively 12.6% increase on the second and 5.1% on the third. In addition, there was no difference in HIV status in subgroup analyzes. Theron (2011) studied 496 suspected TB patients, 130 of whom were HIV positive, the sensitivity of Xpert MTB in HIV infection, sputum smear negative, culture positive, 55% (35% - 73%), specificity 75%, tend to decrease sensitivity and significantly reduce the negative predictive value in HIV-infected group. Rachow (2011) studied 292 suspected tuberculosis patients, 172 of whom were HIV positive, the sensitivity of Xpert in the sputum smear negative, culture positive group 61.1% (11/16), not effect by HIV condition.

4.6.1.2. Xpert MTB false positive

In this study (Table 3.10), the false positive rate was 22.9% (11/48) for the Xpert MTB (+) and MGIT (-). Explaining this phenomenon may be due to the fact that in the specimen was a bacterium body by immune

system destroyed or the patient himself used the drug before, in addition to three of these previous history of TB treatment (less than 1 month) (The new TB case definition) returned to the clinic, the patient was not informed, and was included in the study, 2 patients had low TB threshold, 4 patients were fully treated, fully recovery. There are two cases that do not track the results of treatment. In addition to the above mentioned reasons does not exclude the true rate of Xpert MTB that MGIT does not detect.

4.6.1.3. False negative of Xpert MTB

In this study (Table 3.10), there were 25 cases of Xpert MTB (-) and MGIT (+), false negative rate of 33.3% (25/75), equivalent to Getala (2015) study on 58 positive culture specimens, the false negative rate of Xpert MTB was 34.4% (20/58) false-negative cause may be due to Xpert MTB' inability to detect bacterial DNA concentration TB below 131cfu / ml (the lowest threshold of Xpert MTB can detect bacteria), while MGIT can detect TB bacteria at the threshold of 10-5 cfu /ml, or the presence of inhibitors gene amplification enzyme (PCR) in the test specimen.

4.6.2. The value of Xpert MTB on detecting RMP resistance

** Sensitivity, specificity of Xpert MTB detection of RMP resistance*

In this study (Table 3.31), 50 cases had concurrent Xpert MTB (+) and MGIT (+) results, while at the same time have antibiotic susceptibility and Xpert MTB results about RMP resistance. These subgroup is used for calculation in sensitivity and specificity in detecting RMP resistance. The sensitivity of Xpert MTB was 62.5% (95% CI 24.5% - 91.5%), with specificity of 90.5% (95% CI 77.4% - 97.3% Positive predictive value (PPV) 55.6% (95% CI 29.9% - 78.6%), negative predictive value (NPV) 92.7% (95% CI 84.9% - 96.6%).

** False positive and false negative of Xpert MTB*

Zetola (2014) studied 370 bacterial, multi-bacterial tuberculosis patients with M. tuberculosis identified by the iterative identification method. Xpert MTB detected RMP resistance by Xpert in 52/370 samples (14.1%), susceptibility to RIF by drug susceptibility 55/370 samples (14.9%), co- infection with resistant and susceptible M. tuberculosis strain in 10.0% (10/370) samples. Recently, a number of

studies by Mokaddas (2015), Somoslovi (2013), Rigouts (2013) finds some strains of *M. tuberculosis* with Asp 516Tyr mutation in the *rpoB* gene causes low levels of RMP resistance, Therefore, it is still determined to be susceptible to drug susceptibility testing on the MGIT automatic culture system, which will continue to be classified as RMP sensitive, whereas the Xpert MTB is detected and determined as RMP resistance, then these cases will be identified as false positives.

From Table 3.11, there were 5 cases of Xpert MTB / RIF not detecting RMP resistance of false negative 37.5% (5/8), 4 cases of Xpert MTB / RIF detection of RMP resistance were false positives 44.4% (4/9). In facts, patients in this study were diagnosed with AFB (-) pulmonary tuberculosis and were treated with new TB regimens. Five cases of false negative RMP were found with antibiotic resistance findings (After 3 months), 2 patients were discontinued, 3 patients stabilized and transferred to the facility, communication was unsuccessful. Four false positive cases, two Xpert MTB / RIF-resistant Rapture Xpert MTB / RIF duplicates were tested in the second Xpert MTB-guided Xpert-resistant (RMP) -based RTD guideline, and patients were maintained on a regimen-controlled regimen. Tuberculosis responds well to treatment, the remaining two cases can not be contacted because the patient had previously discharged from the hospital. The false-positive cases in this study were not sequenced to determine the mismatch between the results as well as the likelihood of co-infection, which is also a limitation of the study, should be addressed in further study.

CONCLUSION

We have some of the following conclusions on 123 pulmonary TB patient co-infected with HIV

1. Clinical and laboratory characteristics, values of some symptoms in diagnosis;

BMI \leq 18.5 kg / m² account for 65.9%. The most common manifestation was fever (88.6%), fatigue (89.4%), weight loss (83.7%). Sign or symptoms; Night sweats (76.4%), cough (92.7%), dry cough (50.4%). Chest X-ray findings were 82.9%, 68.3%, 26.8%. Grade of injury: Grade I – 43.9%, Grade III – 25.2%.

Value of some symptoms for TB screening: any cough - Se 96%, Sp

12.5%; cough over two weeks - Se 82.7% Sp16.7%; productive cough - Se 77.3% Sp 25%; night sweat - Se 85.3%, Sp 37.5%; weight lost - Se 85.3%, Sp 18.8%

Combination of symptoms: fever, cough at any time, abnormal pulmonary radiographic picture is Se 85.3%, Sp 29.2%; Fever, cough, weight loss, night sweats Se 65.3%, Sp 54.2%; Fever, cough, weight loss, night sweats and abnormal on chest Xray sensitivity Se 62.3%, specificity Sp 58.3%.

2. The value of Xpert MTB / RIF and sputum induction

Xpert MTB' detection was 49.6% (61/123), compared with the MGIT as standard test; sensitivity Se 66.7%, specificity Sp 77.1%, positive predictive value PPV 82.0%, negative predictive value NPV 59.7%,

Xpert MTB' detection RMP resistant was 18% (9/50), compared with drugs susceptibility as standard test; sensitivity Se 62.5%, specificity Sp 90.5%, positive predictive value PPV 55.6%, negative predictive value NPV 92.7%.

The rate of sputum induction was 38.3%, of which the Xpert MTB (+) ratio was 42.5%, the MGIT (+) ratio was 55.3%.

Sputum action is easy to implement and safe

RECOMMENDATION

- 1- Combination of fever, any cough with abnormal chest X rays may be used for exclusion of pulmonary tuberculosis co-infected HIV patients
- 2- Sputum induction may be implemented broadly to increase sputum production and find bacteria in sputum for culture tests and Xpert MTB.
- 3- The Xpert MTB test results onco-infected HIV patients should be considered strictly with clinical experience.