

**BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO**

**BỘ Y TẾ**

**TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI**

---

**ĐẶNG VĂN KHOA**

**NGHIÊN CỨU MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG,  
ĐÁP ỨNG MIỄN DỊCH, TÍNH KHÁNG THUỐC CỦA VI KHUẨN  
Ở BỆNH NHÂN LAO PHỔI MỚI VÀ LAO PHỔI TÁI PHÁT**

**Chuyên ngành: Lao**

**Mã số: 62.72.24.01**

**TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC**

**HÀ NỘI 2010**

# **CÔNG TRÌNH ĐƯỢC HOÀN THÀNH TẠI TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI**

**Cán bộ hướng dẫn khoa học:**

- 1. GS.TS. Trần Văn Sáng*
- 2. PGS.TS. Hồ Minh Lý*

**Phản biện 1: PGS.TS. Đinh Ngọc Sỹ**

**Phản biện 2: PGS.TS. Bùi Đức Dương**

**Phản biện 3: GS.TS. Hoàng Đức Kiệt**

**Luận án sẽ được bảo vệ trước Hội đồng chấm luận án cấp  
Nhà nước họp tại Trường Đại học Y Hà Nội**

Vào hồi 14 giờ 00 ngày 08 tháng 12 năm 2010

**Có thể tìm luận án tại :**

- Thư viện Quốc gia
- Thư viện Y học Trung ương
- Thư viện Trường Đại học Y Hà Nội

## **CÁC CÔNG TRÌNH KHOA HỌC ĐÃ ĐƯỢC CÔNG BỐ CÓ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN**

- 1. Đặng Văn Khoa, Nguyễn Văn Hưng, Hoàng Xuân Nhị và cs** (2008), “So sánh lâm sàng, cận lâm sàng, tính kháng thuốc của vi khuẩn lao ở bệnh nhân lao phổi mới và lao phổi tái phát”, *Tạp chí Y học thực hành*, 601, tr. 13-19.
- 2. Đặng Văn Khoa, Hoàng Xuân Nhị, Trần Văn Sáng** (2009), “Nhận xét kết quả điều trị 35 trường hợp lao phổi đa kháng thuốc tại Bệnh viện Lao và Bệnh phổi Trung ương Phúc Yên”, *Tạp chí Y học thực hành*, 8(669), tr. 6-8.
- 3. Đặng Văn Khoa, Nguyễn Kiến Doanh, Trần Văn Sáng** (2009), “So sánh số lượng tuyệt đối các tế bào TCD3, TCD4, TCD8 và mối liên quan với phản ứng mantoux ở bệnh nhân lao phổi mới và lao phổi tái phát”, *Tạp chí Y học thực hành*, 8(669), tr. 67-68.

## CÁC CHỮ VIẾT TẮT TRONG TÓM TẮT LUẬN ÁN

AFB	Acid fast bacilli	Trực khuẩn kháng acid
AIDS	Acquired immune deficiency syndrome.	Hội chứng suy giảm miễn dịch mắc phải
ATS	American thoracic society	Hội lồng ngực Hoa Kỳ
BC	Bạch cầu	
Cs	Cộng sự	
CLS	Cận lâm sàng	
CTCLQG	Chương trình chống lao quốc gia	
ĐK	Đường kính	
ELISA	Enzyme linked immunosorbent assay	Xét nghiệm miễn dịch gắn men
EMB (E)	Ethambutol	
HC	Hồng cầu	
HCh	Hội chứng	
HHCLTG	Hiệp hội chống lao thế giới	
HIV	Human immunodeficiency virus	Vi rút gây suy giảm miễn dịch ở người
IgA	Immunoglobulin A	
IgG	Immunoglobulin G	
INH (H)	Isoniazid	
IFN $\gamma$	Interferon-gamma	
LPM	Lao phổi mới	
LPTP	Lao phổi tái phát	

LS	Lâm sàng	
N	Neutrophils	Bạch cầu đa nhân trung tính
OD	Optical density	Mật độ quang học
PPD	Purified protein derivative	Dẫn xuất protein tinh khiết
PCR	Polymerase chain reaction	Phản ứng khuếch đại gen
RMP (R)	Rifampicin	
RRPN	Rì rào phế nang	
SL	Số lượng	
SD	Standard deviation	Độ lệch chuẩn
TB	Tế bào	
TCD4	Tế bào lympho TCD4	
TCD8	Tế bào lympho TCD8	
TNF $\alpha$	Tumor necrosis factor alpha	Yếu tố hoại tử khối u alpha
WHO	World health organization	Tổ chức y tế thế giới (TCYTTG)
XN	Xét nghiệm	

## ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh lao bùng nổ trở lại đang là vấn đề lo ngại của toàn cầu. Mỗi năm có thêm khoảng 9 triệu người mắc lao và 2 triệu người chết vì bệnh lao. Phát hiện sớm, điều trị khỏi triệt để cho những trường hợp lao phổi có vi khuẩn lao trong đờm nhằm cắt đứt nguồn lây là biện pháp tốt nhất để khống chế và thanh toán bệnh lao. Nhưng một trong những nguyên nhân làm cho bệnh lao khó kiểm soát đó là sự gia tăng các chủng vi khuẩn lao kháng thuốc nhất là đa kháng thuốc.

Một số công trình nghiên cứu trong và ngoài nước gần đây cho thấy những trường hợp lao phổi tái phát (LPTP) thường biểu hiện bệnh lý phức tạp, nặng nề hơn lao phổi mới (LPM) và có tỷ lệ kháng thuốc cao hơn. Mặt khác cơ thể những người bị lao và đặc biệt là những người bị LPTP có khả năng đáp ứng miễn dịch kém hơn những người bình thường. Những nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, đáp ứng miễn dịch, tính kháng thuốc của vi khuẩn lao ở bệnh nhân LPM và LPTP làm phong phú bệnh học lao, giúp định hướng chẩn đoán, tiên lượng, theo dõi điều trị bệnh đồng thời còn giúp hoạch định chiến lược kiểm soát bệnh lao có hiệu quả hơn. Ở Việt Nam có rất ít các công trình theo dõi đáp ứng miễn dịch sau điều trị, đặc biệt chưa có công trình nào nghiên cứu về đáp ứng miễn dịch trong LPTP. Vì vậy tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm 3 mục tiêu:

- 1. Nghiên cứu một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng thường quy (x-quang phổi, công thức máu, phản ứng Mantoux, AFB trong đờm) ở bệnh nhân LPM và LPTP.*
- 2. Đánh giá kết quả một số chỉ tiêu miễn dịch dịch thể (IgA, IgG), miễn dịch tế bào (TCD4, TCD8), cytokine (TNF $\alpha$ , IFN $\gamma$ ) và sự thay đổi của các chỉ số này sau 2 tháng điều trị ở bệnh nhân LPM và LPTP.*
- 3. Xác định tính kháng thuốc của vi khuẩn lao, mối liên quan giữa tính kháng thuốc với mức độ tổn thương và một số chỉ tiêu miễn dịch ở bệnh nhân LPM và LPTP.*

## **Đóng góp mới của luận án**

1. Nghiên cứu một số triệu chứng LS, CLS, tính kháng thuốc của vi khuẩn ở LPM và LPTP, tìm thấy một số sự khác biệt ở hai nhóm bệnh nhân này đã góp phần làm phong phú bệnh học lao.
2. Công trình đã tiến hành nghiên cứu đồng thời 6 chỉ số miễn dịch quan trọng (IgA, IgG, TNF $\alpha$ , IFN $\gamma$ , TCD4, TCD8) trong lao phổi trước và sau điều trị, tìm mối liên quan giữa kháng thuốc và đáp ứng miễn dịch. Những vấn đề đó rất ít được nghiên cứu hoặc nghiên cứu chưa đầy đủ ở Việt Nam cũng như trên Thế giới.
3. Đây là công trình đầu tiên ở Việt Nam nghiên cứu về đáp ứng miễn dịch ở bệnh nhân LPTP, tìm ra được một số sự khác biệt về đáp ứng miễn dịch ở LPM và LPTP.

## **Bố cục của luận án**

Luận án gồm 118 trang, bao gồm: Đặt vấn đề (2 trang); Chương 1. Tổng quan (32 trang); Chương 2. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu (17 trang); Chương 3. Kết quả nghiên cứu (28 trang); Chương 4. Bàn luận (36 trang); Kết luận (2 trang); Khuyến nghị (1 trang). Tài liệu tham khảo: có 236 tài liệu, gồm 45 tài liệu tiếng Việt, 191 tài liệu tiếng Anh.

## **CHƯƠNG 1. TỔNG QUAN**

### **1.1. TÌNH HÌNH BỆNH LAO HIỆN NAY**

**1.1.1. Tình hình bệnh lao trên thế giới :** WHO thông báo: Năm 2006 thế giới có 14,4 triệu người bị lao trong đó 9,2 triệu lao mới, khu vực Châu Phi, Đông Nam Á, Tây Thái Bình Dương chiếm 83% và có gần 9 triệu người chết do lao mỗi năm.

**1.1.2. Tình hình bệnh lao ở Việt Nam:** Việt Nam là quốc gia đứng thứ 12 trong 22 nước có số lượng bệnh nhân lao cao nhất thế giới và đứng thứ 3 trong khu vực Tây Thái Bình Dương về số lượng bệnh nhân lao.

## **1.2. ĐÁP ỨNG MIỄN DỊCH TRONG LAO PHỔI**

**1.2.1. Đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào:** Có vai trò quan trọng nhất trong bảo vệ cơ thể chống lại vi khuẩn lao.

**1.2.2. Đáp ứng miễn dịch dịch thể:** Ít có giá trị trong bảo vệ cơ thể chống lại bệnh lao, nhưng lại có giá trị trong chẩn đoán, tiên lượng theo dõi điều trị bệnh lao

**1.2.3. Đáp ứng miễn dịch tự nhiên:** Đó là khả năng tự bảo vệ sẵn có của cơ thể không phụ thuộc vào đã mắc cảm với vi khuẩn lao hay chưa.

**1.2.4. Tăng miễn cảm muộn:** Hiện tượng tăng miễn cảm muộn là quá trình viêm cục bộ tại chỗ quá mức gây huỷ hoại tổ chức và phá huỷ cả đại thực bào chứa vi khuẩn lao kém hoạt hoá

## **1.3. PHÂN LOẠI BỆNH LAO PHỔI**

**1.3.1. Phân loại theo xét nghiệm vi khuẩn lao:** Lao phổi AFB(+), lao phổi AFB(-)

**1.3.2. Phân loại theo tiền sử dùng thuốc:** Lao mới, lao thất bại, lao điều trị lại sau bỏ trị, lao tái phát, lao mạn tính.

## **1.4. LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG BỆNH LAO PHỔI**

**1.4.1. Các hình thức khởi phát bệnh:** Khởi phát bán cấp (70-80%); cấp tính (10-20%); lặng lẽ (5%).

**1.4.2. Triệu chứng lâm sàng:** Nghiên cứu của Long R và Cs (1999) cho thấy tần xuất các triệu chứng lâm sàng của lao phổi người lớn: Ho khạc đờm 78%, sút cân 74%, mệt mỏi 60%, sốt nhẹ về chiều 68%, ra mồ hôi đêm 55%, chán ăn 46%, đau ngực 40%, khó thở 37%, ho ra máu 28% .

### **1.4.3. Triệu chứng cận lâm sàng**

**1.4.3.1. Hình ảnh x-quang phổi chuẩn:** Hay gặp tổn thương nốt, thâm nhiễm, hang, xơ vôi và thường xen lẫn nhau.

**1.4.3.2. Xét nghiệm tìm vi khuẩn lao:** Soi đờm trực tiếp (dương tính 40-50%). Nuôi cấy trên môi trường đặc (dương tính 65-75%), môi trường lỏng (dương tính 80-90%); PCR(+) dương tính 95-96% với lao phổi AFB(+), 45-53% với lao phổi AFB(-).



**1.4.3.3. Test tuberculin:** dương tính 80-86.5% các trường hợp lao phổi.

**1.4.3.4. Xét nghiệm máu thường quy:** thay đổi tùy theo tình trạng bệnh nhân

**1.4.3.5. Xét nghiệm miễn dịch:** kết quả dương tính phụ thuộc vào kỹ thuật xét nghiệm, kháng nguyên sử dụng, loại miễn dịch cần làm.

## **1.5. BỆNH LAO PHỔI TÁI PHÁT**

**1.5.1. Nguyên nhân tái phát bệnh lao:** Nội sinh hoặc ngoại sinh

### **1.5.2. Tình hình bệnh LPTP**

#### **1.5.2.1. Tình hình LPTP trên thế giới**

Theo WHO (2003), tỉ lệ bệnh nhân LPTP trong tổng số bệnh nhân lao được phát hiện ở khu vực châu Phi là 4,2%, châu Mỹ 6,1%, châu Âu 4,6%, khu vực Trung Cận Đông 3,3%, khu vực Đông Nam Á 4,2%, khu vực Tây Thái Bình Dương 8,7%.

#### **1.5.2.2. Tình hình LPTP ở Việt Nam**

Từ năm 2002-2005, tỉ lệ LPTP dao động từ 5,7% đến 6,6% trong tổng số phát hiện lao phổi AFB(+).

### **1.5.3. Một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng bệnh LPTP**

#### **1.5.3.1. Đặc điểm lâm sàng LPTP**

Không có dấu hiệu lâm sàng đặc trưng riêng cho bệnh LPTP. Lâm sàng LPTP cũng nằm chung trong bệnh cảnh lâm sàng của bệnh lao phổi tuy nhiên do ảnh hưởng của các di chứng sau mắc lao lần trước nên triệu chứng lâm sàng của LPTP cũng có một số thay đổi so với LPM. Tỷ lệ bệnh nhân sốt cao, khó thở, ho ra máu, biến dạng lồng ngực, phổi có ran rít ran ngáy ở LPTP thường cao hơn LPM.

#### **1.5.3.2. Đặc điểm cận lâm sàng LPTP**

Do tính chất bệnh lý phức tạp, thường phối hợp thêm các bệnh nhiễm khuẩn khác ở đường hô hấp, nên đặc điểm về cận lâm sàng của LPTP cũng có những điểm khác với LPM. Tỷ lệ có tăng bạch cầu, phản ứng mantoux âm, tổn thương có hang ở LPTP thường cao hơn LPM.

## **1.6. KHÁNG THUỐC CỦA VI KHUẨN LAO**

### **1.6.1. Định nghĩa**

### **1.6.2. Cơ chế kháng thuốc của vi khuẩn lao**

Do đột biến gen dẫn đến sự thay đổi cấu trúc, thay đổi chuyển hoá của vi khuẩn tạo ra sự kháng thuốc

### **1.6.3. Phân loại kháng thuốc**

#### ***1.6.3.1. Kháng thuốc tiên phát***

#### ***1.6.3.2. Kháng thuốc mắc phải***

#### ***1.6.3.3. Kháng thuốc hiện mắc kết hợp***

#### ***1.6.3.4. Đa kháng thuốc***

Vi khuẩn lao kháng đồng thời tối thiểu hai thuốc INH và RMP.

#### ***1.6.3.5. Đa kháng mở rộng (extensively drug resistance - XDR)***

Vi khuẩn lao kháng ít nhất RMP, INH, fluoroquinolone và ít nhất 1 trong 3 thuốc loại tiêm sử dụng trong điều trị lao: capreomycin, kanamycin và amikacin.

### **1.6.4. Tình hình kháng thuốc ở bệnh nhân LPM**

#### ***1.6.4.1. Trên thế giới***

Mỗi năm có khoảng gần nửa triệu người mắc lao kháng thuốc mới, tỷ lệ kháng với ít nhất một thuốc chống lao dao động từ 0 ở một số nước Tây Âu đến 57% ở Ca-dắc-xtan (trung bình là 10,2%), tỷ lệ kháng trung bình với streptomycin là 6,3%, với izoniazid là 5,9%, với rifampicin là 1,4%, với ethambutol là 0,8%. Tỷ lệ đa kháng thuốc dao động từ 0 đến 14,2 (trung bình là 1,1%) cao nhất ở Ca-dắc-xtan, Israel, một số khu vực thuộc Liên Xô cũ và Trung Quốc.

#### ***1.6.4.2. Tại Việt Nam***

Theo điều tra của WHO từ năm 1994-1997, tỷ lệ kháng ít nhất với một thuốc ở bệnh nhân LPM phát hiện ở Việt Nam là 32,5% cao thứ tư trong 35 nước được điều tra, chỉ sau Thái Lan (36,6%), Latvia (34%), Cộng hoà Dominica (40,6%), tỷ lệ đa kháng thuốc là 2,3% cao hàng thứ 10 trong số 35 nước ..

### **1.6.5. Tình hình kháng thuốc ở bệnh nhân LPTP**

Nhiều nghiên cứu về kháng thuốc ở bệnh nhân LPTP trên Thế giới và tại Việt Nam đều cho thấy tỷ lệ kháng thuốc và đa kháng ở LPTP cao hơn LPM.

Ở Việt Nam tỷ lệ kháng ít nhất một loại thuốc ở bệnh nhân LPTP từ 76,0% đến 85,9% và đa kháng từ 12,5% đến 52,8%.

### **1.6.6. Các yếu tố nguy cơ kháng thuốc của vi khuẩn lao**

#### ***1.6.6.1. Do người bệnh***

#### ***1.6.6.2. Do thầy thuốc***

#### ***1.6.6.3. Do hoạt động của CTCLQG***

#### ***1.6.6.4. Do bệnh cảnh lâm sàng***

#### ***1.6.6.5. Do mắc chứng vi khuẩn lao đặc biệt***

## **CHƯƠNG 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU**

### **2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU**

#### **2.1.1. Bệnh nhân nghiên cứu**

Nghiên cứu được tiến hành ở 218 bệnh nhân lao phổi AFB(+) tại Bệnh viện Lao và Bệnh phổi Trung ương - Phúc Yên từ tháng 2/2006 đến tháng 6/2009, chia 2 nhóm:

- Nhóm LPM (Nhóm I): Gồm 138 bệnh nhân trong đó có 106 nam, 32 nữ, tuổi thấp nhất 17, tuổi cao nhất 86, tuổi trung bình là  $48,81 \pm 17,39$ .

- Nhóm LPTP (Nhóm II): Gồm 80 bệnh nhân trong đó có 64 nam, 16 nữ, tuổi thấp nhất 24, tuổi cao nhất 84, tuổi trung bình là  $54,50 \pm 15,05$ .

#### **2.1.2. Nhóm chứng (Nhóm III)**

Gồm 21 người bình thường trong đó có 16 nam, 5 nữ, tuổi thấp nhất 34, tuổi cao nhất 58, tuổi trung bình  $48,76 \pm 6,53$ .

**2.1.3. Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân nghiên cứu:** Theo tiêu chuẩn CTCLQG(2009)

#### ***2.1.3.1. Tiêu chuẩn chẩn đoán LPM AFB(+)***

Bệnh nhân chưa dùng thuốc chống lao bao giờ hoặc nếu dùng thì thời gian dưới 1 tháng và có 1 trong 3 tiêu chuẩn sau:

- (1) Có ít nhất 2 tiêu bản đờm AFB(+) từ 2 mẫu khác nhau, hoặc
- (2) Có một tiêu bản đờm AFB(+) và có hình ảnh nghi đến lao tiến triển trên phim X-quang phổi, hoặc
- (3) Một tiêu bản đờm AFB(+) và một xét nghiệm nuôi cấy dương tính

#### **2.1.3.2. Tiêu chuẩn chẩn đoán LPTP**

Bệnh nhân đã được điều trị lao và được thầy thuốc xác định là khỏi bệnh hay hoàn thành điều trị nay mắc bệnh trở lại AFB(+).

#### **2.1.3.3. Tiêu chuẩn chọn nhóm chứng**

Người bình thường không mắc các bệnh cấp hay mạn tính thông qua khám sức khoẻ định kỳ.

#### **2.1.4. Tiêu chuẩn loại trừ**

Loại trừ bệnh nhân: HIV(+), mắc bệnh tiểu đường, viêm gan, suy thận, phụ nữ có thai, có lao ngoài phổi phổi hợp, không đồng ý tham gia nghiên cứu.

## **2.2. NỘI DUNG NGHIÊN CỨU**

### **2.2.1. Nghiên cứu lâm sàng**

### **2.2.2. Nghiên cứu cận lâm sàng thường quy**

### **2.2.3. Nghiên cứu đáp ứng miễn dịch**

### **2.2.4. Nghiên cứu tính kháng thuốc của vi khuẩn lao**

## **2.3. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU**

**2.3.1. Thiết kế nghiên cứu:** Sử dụng phương pháp tiến cứu, mô tả cắt ngang.

**2.3.2. Chọn mẫu:** Không xác xuất với một mẫu thuận tiện.

### **2.3.3. Nghiên cứu lâm sàng**

**2.3.3.1. Các thông tin cơ bản:** Giới tính, tuổi, thời gian phát hiện bệnh, thời gian tái phát.

### **2.3.3.2. Triệu chứng lâm sàng khi vào viện**

\* Cách khởi phát bệnh: Cấp tính, bán cấp, lặn lẽ.

\* Các triệu chứng toàn thân: Sốt, mệt mỏi, chán ăn, gầy sút cân, ra mồ hôi đêm.

\* Triệu chứng cơ năng: Ho khan, ho khạc đờm, ho ra máu, đau ngực, khó thở.

\* Các triệu chứng thực thể ở phổi: Các hội chứng, các tiếng bệnh lý ở phổi.

### **2.3.4. Nghiên cứu cận lâm sàng thường quy**

#### **2.3.4.1. Hình ảnh x-quang phổi chuẩn**

\* Xác định loại tổn thương cơ bản là nốt, thâm nhiễm, hang, xơ, vôi.

\* Xác định tổng đường kính hang ở 3 mức độ: <2cm, 2-4cm, >4cm.

\* Xác định vị trí của tổn thương trên phim: phải, trái, cao, thấp.

\* Xác định mức độ tổn thương theo phân loại của ATS (2000) chia làm 3 mức độ : hẹp, trung bình, rộng.

#### **2.3.4.2. Nhuộm, soi đờm trực tiếp tìm AFB**

\* Phương pháp nhuộm Ziehl-Neelsen.

\* Nhận định kết quả: âm tính, mức độ dương tính (số con vi khuẩn, 1+, 2+, 3+) theo quy định của Hiệp hội chống lao thế giới (HHCLTG).

**2.3.4.3. Phản ứng Mantoux :** Tiêm trong da 0,1ml tuberculin PPD, đọc kết quả sau 72h, đánh giá kết quả theo đường kính cục sần.

**2.3.4.4. Xét nghiệm công thức máu :** Các mẫu máu được xét nghiệm trên máy xét nghiệm huyết học tự động 18 thông số của hãng Bech Man Counter, tại Bệnh viện Lao và Bệnh phổi TW Phúc Yên. Đánh giá các chỉ số huyết học dựa theo tiêu chuẩn của Trần Văn Bé (1999) và Bạch Quốc Tuyên(1991).

### **.2.3.5. Nghiên cứu về đáp ứng miễn dịch**

Xét nghiệm được tiến hành trên 63 bệnh nhân LPM, 48 bệnh nhân LPTP chưa điều trị và 21 người khoẻ mạnh. Trong đó có 38 bệnh nhân LPM và 31 bệnh nhân LPTP được xét nghiệm 2 lần (trước và sau 2 tháng điều trị).

Xác định chỉ số OD IgG, IgA kháng kháng nguyên M. tuberculosis trong huyết thanh và Xác định nồng độ TNF $\alpha$  và IFN $\gamma$  trong nước nuôi cấy tế bào máu ngoại vi được làm tại Viện Vệ sinh Dịch tễ Trung ương bằng kỹ thuật ELISA.

Xác định số lượng tế bào TCD4, TCD8 trong máu ngoại vi được làm tại Viện Huyết học và Truyền máu Trung ương bằng kỹ thuật miễn dịch huỳnh quang, phân tích trên máy Cytomic FC 500 của hãng Beckmen Coulter.

### 2.3.6. Nghiên cứu về tính kháng thuốc của vi khuẩn lao

Tiến hành nuôi cấy để phân lập vi khuẩn lao từ mẫu đờm AFB(+) của 138 bệnh nhân LPM và 80 bệnh nhân LPTP tại khoa vi sinh Bệnh viện Lao và Bệnh phổi Trung ương Phúc Yên theo phương pháp Petroff

Tiến hành làm kháng sinh đồ tại Bệnh viện Lao và Bệnh phổi Trung ương xác định tính kháng thuốc của vi khuẩn lao đối với 4 thuốc chống lao thiết yếu (R, H, S, E) bằng phương pháp tỷ lệ gián tiếp của Canetti-Grosset cho tất cả các chủng vi khuẩn đã phân lập. Nhưng kết quả thu được chỉ có 123 chủng vi khuẩn lao ở nhóm LPM và 70 chủng vi khuẩn lao ở nhóm LPTP do một số ống môi trường nuôi cấy bị hỏng.

## 4. PHƯƠNG PHÁP XỬ LÝ SỐ LIỆU

Số liệu thu thập được xử lý bằng thuật toán thống kê y học: tính tỷ lệ phần trăm, giá trị trung bình, độ lệch chuẩn, so sánh một chỉ tiêu giữa các nhóm nghiên cứu và tìm các mối liên quan.

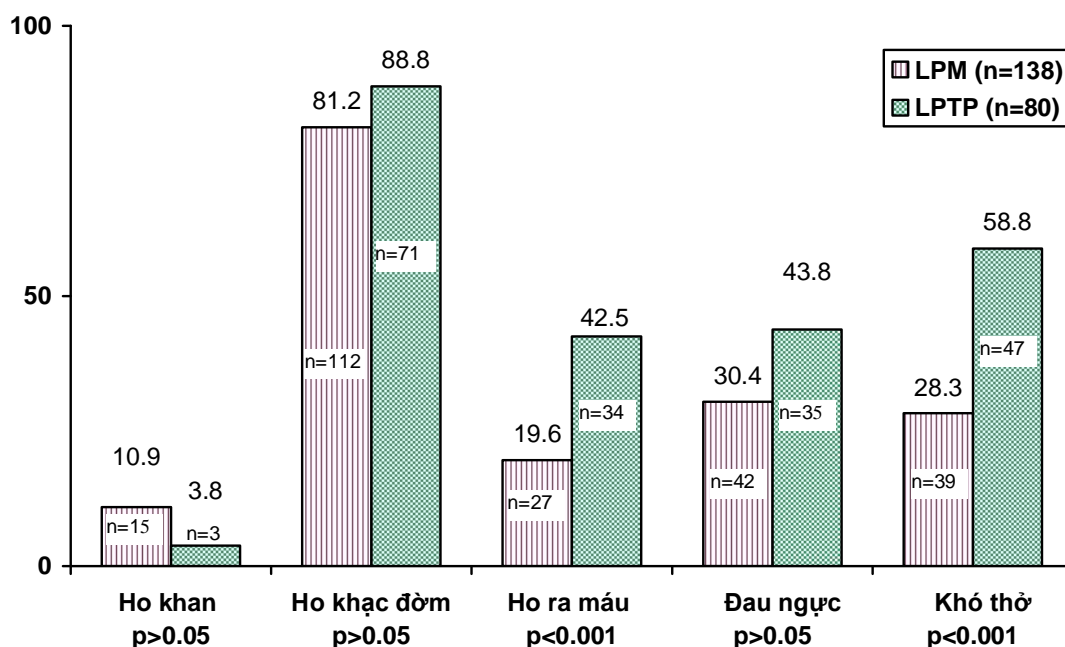
## CHƯƠNG 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

### 3.1. ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG BỆNH LPM VÀ LPTP

#### 3.1.1. Triệu chứng lâm sàng

Bảng 3.5. Triệu chứng toàn thân ở 2 nhóm bệnh

Triệu chứng	Nhóm LPM n=138		Nhóm LPTP n=80		P
	SL	%	SL	%	
Có sốt	107	77,5	59	73,8	>0,05
Sốt cao	9	6,5	13	16,3	<0,05
Sốt nhẹ, sốt vừa	98	71,0	46	57,5	<0,05
Mệt mỏi, ăn kém	103	74,6	63	78,8	>0,05
Gầy sút cân	110	79,7	49	61,3	<0,005
Ra mồ hôi về đêm	11	8,0	9	11,2	>0,05



\* So sánh tỷ lệ triệu chứng ho khạc đờm với các tỷ lệ triệu chứng khác trong cùng nhóm  $p^* < 0,05$

Biểu đồ 3.2. Triệu chứng cơ năng ở 2 nhóm bệnh

Bảng 3.6. Triệu chứng thực thể ở 2 nhóm bệnh

Triệu chứng	Nhóm LPM n=138		Nhóm LPTP n=80		P
	SL	%	SL	%	
Lồng ngực lép	8	5,8	24	30,0	<0,001
RRPN giảm	30	21,7	21	26,3	>0,05
Ran nổ	73	52,9	29	36,25	<0,05
Ran ẩm	54	39,1	45	56,3	<0,05
Ran rít, ran ngứa	14	10,1	19	23,8	<0,05
Tiếng thổi hàng	3	2,2	5	6,3	>0,05
HCh đông đặc	8	5,8	2	2,5	>0,05
HCh ba giảm	4	2,9	2	2,5	>0,05

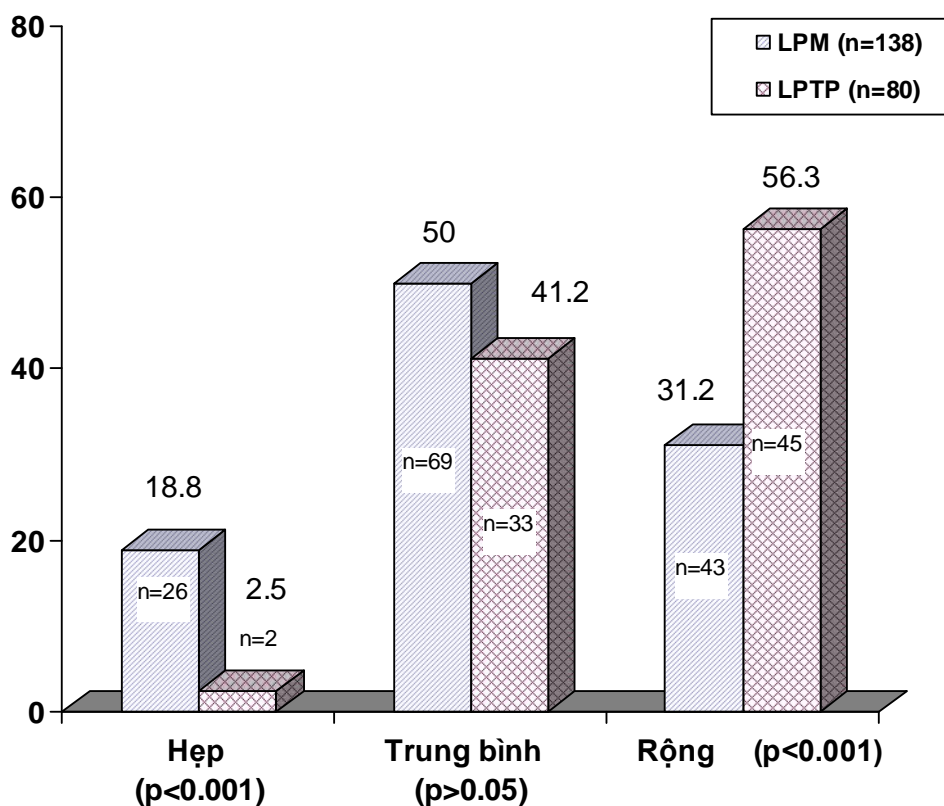
## 3.2. XÉT NGHIỆM THƯỜNG QUY

### 3.2.1. Hình ảnh x-quang phổi

Bảng 3.8. Tỷ lệ các hình thái nốt, thâm nhiễm, hang, xơ vôi trên x-quang ở 2 nhóm bệnh

Hình thái	Nhóm LPM (I) n=138		Nhóm LPTP (II) n=80		P
	SL	%	SL	%	
Nốt	87	63,0	42	52,5	>0,05
Thâm nhiễm	115	83,3	65	81,3	>0,05
Hang	108	78,3	73	91,3	<0,05
Xơ, vôi	21	15,2	49	61,3	<0,001

Tồn thương hang, tồn thương xơ vôi ở bệnh nhân LPTP cao hơn ở bệnh nhân LPM có ý nghĩa thống kê.



Biểu đồ 3.3. Tỷ lệ % các mức độ tổn thương của hai nhóm bệnh nhân



### 3.2.2. Xét nghiệm máu thường quy

Bảng 3.10, 3.11. Biến đổi số lượng hồng cầu, số lượng bạch cầu, bạch cầu lympho, bạch cầu đa nhân trung tính trong máu ngoại vi

Xét nghiệm		Nhóm		LPM (I) n= 138		LPTP (II) n= 80		P
		SL	%	SL	%			
HC	$\bar{x} \pm SD(T/l)$	4.43 $\pm$ 0,64		4,18 $\pm$ 0,73		>0,05		
	Tăng	8	5,8	8	10,0	>0,05		
	Giảm	18	13,0	22	27,5	<0,05		
BC	$\bar{x} \pm SD(G/l)$	9,42 $\pm$ 3,94		10,88 $\pm$ 4,21		>0,05		
	tăng	38	27,5	39	48,8	<0,05		
	giảm	0		0				
L	$\bar{x} \pm SD$	1858,00 $\pm$ 934,39		2014,36 $\pm$ 1046,91		>0,05		
	tăng	1	0,7	0	0			
	giảm	19	13,1	13	12,5	>0,05		
N	$\bar{x} \pm SD$	7470,97 $\pm$ 3727,99		7870.63 $\pm$ 3848,28		>0,05		
	tăng	42	30,4	51	63,8	<0,05		
	giảm	0		0				

Tỷ lệ bệnh nhân có tăng bạch cầu trong nhóm LPTP (48,8%) cao hơn rõ rệt ở nhóm LPM (27,5%) với  $p < 0,05$ .

### 3.2.3. Phản ứng Mantoux

Bảng 3.12. Kết quả phản ứng Mantoux

Mantoux		Nhóm		LPM (I) n=138		LPTP (II) n=80		P
		SL	%	SL	%			
< 5mm		26	18,8	25	31,3	<0,05		
5 - 9mm		12	8,7	8	10,0	>0,05		
10 - 15mm		63	45,7	35	43,8	>0,05		
> 15mm		37	26,8	12	15,0	<0,05		
ĐK trung bình		11,57 $\pm$ 6,69		9,54 $\pm$ 7,13		<0,05		

Tỷ lệ phản ứng Mantoux trên 15 mm, đường kính trung bình ở LPTP thấp hơn LPM.

### 3.3. XÉT NGHIỆM MIỄN DỊCH

#### 3.3.1. Xét nghiệm kháng thể IgA, IgG kháng kháng nguyên *M.tuberculosis* trong huyết thanh trước và sau 2 tháng điều trị

Bảng 3.16. Chỉ số OD trung bình IgA, IgG của 2 nhóm bệnh nhân và nhóm chứng.

Nhóm \ XN	IgA (OD)	IgG (OD)
	$\bar{x} \pm SD$	$\bar{x} \pm SD$
LPM (I) n=63	0,627 ± 0,131	1,182 ± 0,623
LPTP (II) n=48	0,659 ± 0,211	1,213 ± 0,714
NC (III) n=21	0,422 ± 0,091	0,344 ± 0,116
P1	>0,05	>0,05
P2	<0,0001	<0,0001
P3	<0,0001	<0,0001

\* P1: So sánh nhóm (I) với nhóm (II)

\* P2: So sánh nhóm (I) với nhóm (III)

\* P3: So sánh nhóm (II) với nhóm (III)

Bảng 3.17. So sánh chỉ số OD trung bình IgA, IgG giữa trước và sau 2 tháng điều trị trong cùng nhóm bệnh.

Nhóm \ XN	IgA (OD)	IgG (OD)	
	$\bar{x} \pm SD$	$\bar{x} \pm SD$	
LPM n=38	Trước điều trị	0,597 ± 0,144	1,203 ± 0,570
	Sau điều trị	0,466 ± 0,109	0,879 ± 0,561
	P	<0,0001	<0,05
LPTP n=31	Trước điều trị	0,673 ± 0,230	1,367 ± 0,771
	Sau điều trị	0,510 ± 0,108	0,942 ± 0,747
	P	<0,001	<0,05

Chỉ số OD trung bình IgA, IgG sau 2 tháng điều trị đều thấp hơn so với trước điều trị ở từng nhóm bệnh.

### 3.3.2. Xét nghiệm cytokine IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$ trong nước nổi nuôi cấy tế bào máu ngoại vi trước và sau 2 tháng điều trị

Bảng 3.18. Nồng độ trung bình IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$  của 2 nhóm bệnh nhân và nhóm chứng.

Nhóm	XN	IFN $\gamma$ (pg/ml)	TNF $\alpha$ (pg/ml)
		$\bar{x} \pm SD$	$\bar{x} \pm SD$
LPM (I) n=63		20,57 $\pm$ 21,54	971,55 $\pm$ 377,35
LPTP (II) n=48		18,23 $\pm$ 18,29	833,91 $\pm$ 311,88
NC (III) n=21		10,05 $\pm$ 4,31	681,67 $\pm$ 130,50
P1		>0,05	<0,05
P2		<0,05	<0,001
P3		<0,05	<0,05

\* P1: So sánh nhóm (I) với nhóm (II)

\* P2: So sánh nhóm (I) với nhóm (III)

\* P3: So sánh nhóm (II) với nhóm (III)

Bảng 3.19. So sánh nồng độ trung bình TNF $\alpha$ , IFN $\gamma$  giữa trước và sau 2 tháng điều trị trong cùng nhóm bệnh nhân.

Nhóm	XN	IFN $\gamma$ (pg/ml)	TNF $\alpha$ (pg/ml)
		$\bar{x} \pm SD$	$\bar{x} \pm SD$
LPM n=38	Trước điều trị	20,26 $\pm$ 21,49	956,52 $\pm$ 364,40
	Sau điều trị	11,63 $\pm$ 11,86	708,28 $\pm$ 171,35
	P	<0,05	<0,001
LPTP n=31	Trước điều trị	18,96 $\pm$ 19,25	850,88 $\pm$ 349,23
	Sau điều trị	10,92 $\pm$ 11,21	693,16 $\pm$ 259,40
	P	<0,05	<0,05

Nồng độ trung bình của IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$  sau 2 tháng điều trị giảm hơn so với trước điều trị có ý nghĩa ở từng nhóm bệnh

### 3.3.3. Xét nghiệm tế bào TCD4, TCD8 trong máu ngoại vi trước và sau 2 tháng điều trị

Bảng 3.20. Số lượng trung bình TCD4, TCD8 và tỷ lệ TCD4/TCD8 trước điều trị của từng nhóm bệnh nhân và nhóm chứng

Nhóm \ XN	TCD4 (TB)	TCD8 (TB)	TCD4/TCD8
	$\bar{x} \pm SD$	$\bar{x} \pm SD$	$\bar{x} \pm SD$
LPM (I) n=63	547,33 $\pm$ 201,29	499,87 $\pm$ 187,63	1,17 $\pm$ 0,42
LPTP (II) n=48	449,39 $\pm$ 196,88	428,58 $\pm$ 177,98	1,10 $\pm$ 0,35
NC (III) n=21	708,14 $\pm$ 208,15	612,52 $\pm$ 231,00	1,26 $\pm$ 0,43
P1	<0,05	<0,05	>0,05
P2	<0,005	<0,05	>0,05
P3	<0,0001	<0,001	>0,05

\* P1: So sánh nhóm (I) với nhóm (II)

\* P2: So sánh nhóm (I) với nhóm (III)

\* P3: So sánh nhóm (II) với nhóm (III)

Bảng 3.21. So sánh số lượng trung bình TCD4, TCD8 và tỷ lệ trung bình TCD4/TCD8 giữa trước và sau 2 tháng điều trị trong từng nhóm bệnh nhân.

Nhóm \ XN	TCD4 (TB)	TCD8 (TB)	TCD4/TCD8	
	$\bar{x} \pm SD$	$\bar{x} \pm SD$	$\bar{x} \pm SD$	
LPM n=38	Trước điều trị	516,53 $\pm$ 199,94	492,08 $\pm$ 176,87	1,12 $\pm$ 0,42
	Sau điều trị	636,45 $\pm$ 204,22	574,37 $\pm$ 173,51	1,12 $\pm$ 0,21
	P	<0,05	<0,05	>0,05
LPTP n=31	Trước điều trị	435,71 $\pm$ 187,56	422,13 $\pm$ 184,78	1,10 $\pm$ 0,37
	Sau điều trị	556,26 $\pm$ 181,90	552,81 $\pm$ 241,55	1,16 $\pm$ 0,64
	P	<0,05	<0,05	>0,05

Số lượng trung bình TCD4, TCD8 sau điều trị đều tăng lên rõ rệt so với trước điều trị có ý nghĩa thống kê ở từng nhóm bệnh..

### 3.3.4. So sánh chỉ tiêu miễn dịch giữa nhóm AFB(+) với nhóm AFB(-) sau 2 tháng điều trị

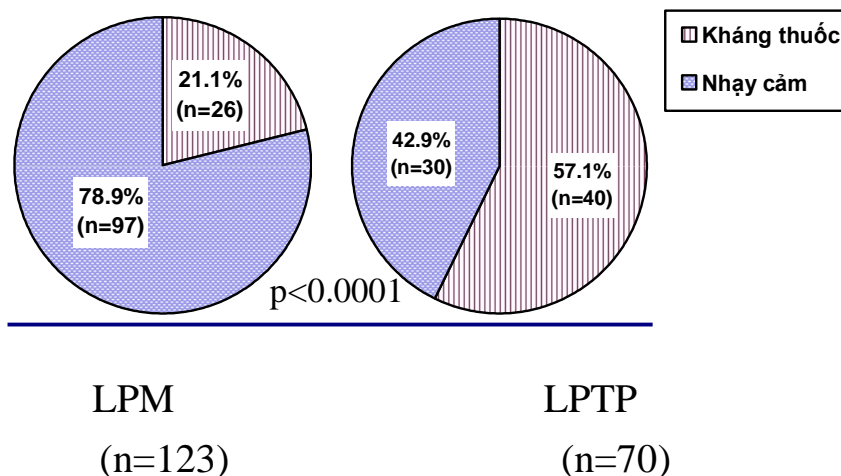
Bảng 3.22. So sánh chỉ số OD trung bình IgG, IgA, nồng độ trung bình IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$ , số lượng trung bình TCD4, TCD8 giữa nhóm AFB(-) với nhóm AFB(+) sau 2 tháng điều trị

MD \ Nhóm	AFB(-) n= 57	AFB(+) n=12	p
IgA (OD)	0,443 $\pm$ 0,074	0,657 $\pm$ 0,124	<0,0001
IgG (OD)	0,827 $\pm$ 0,621	1,287 $\pm$ 0,657	<0,05
IFN $\gamma$ (pg/ml)	10,227 $\pm$ 9,210	16,446 $\pm$ 18,696	= 0,08
TNF $\alpha$ (pg/ml)	675,24 $\pm$ 201,23	826,13 $\pm$ 236,55	<0,05
TCD4 (TB)	627,32 $\pm$ 198,66	472,67 $\pm$ 134,27	<0,05
TCD8 (TB)	589,02 $\pm$ 212,14	449,08 $\pm$ 119,79	<0,05

Chỉ số OD trung bình IgA, IgG, TNF $\alpha$  ở nhóm AFB(-) thấp hơn so với nhóm AFB(+) nhưng số lượng tế bào TCD4, TCD8 lại thấp hơn có ý nghĩa thống kê.

## 3.4. KẾT QUẢ KHÁNG SINH ĐỒ VI KHUẨN LAO

### 3.4.1. Tỷ lệ kháng thuốc chung của vi khuẩn ở 2 nhóm bệnh



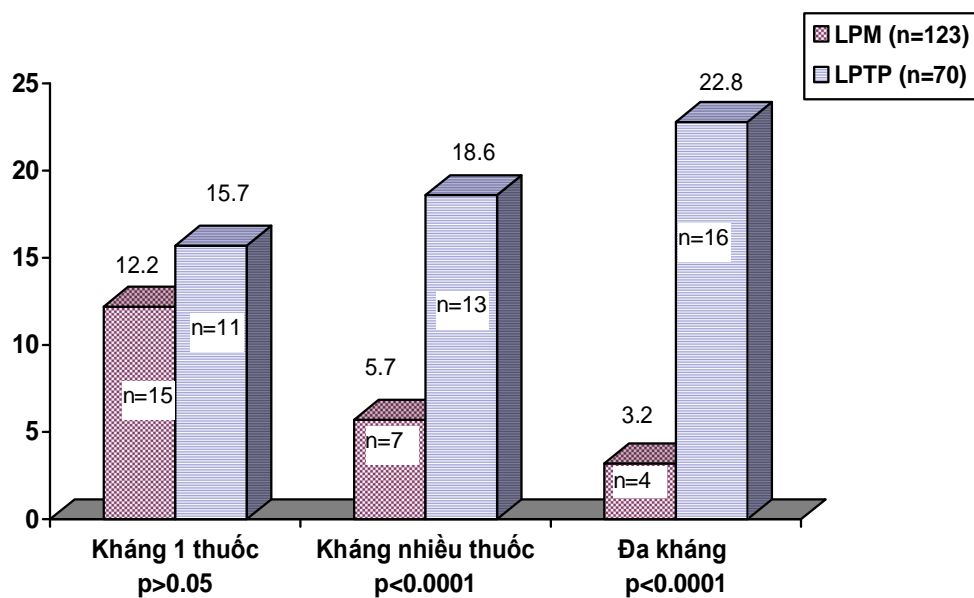
Biểu đồ 3.4. Tỷ lệ kháng thuốc chung trong số chủng vi khuẩn được phân lập ở 2 nhóm bệnh

### 3.4.2. Đặc điểm kháng thuốc trong số chủng vi khuẩn lao được phân lập

Bảng 3.26. Kháng riêng từng loại thuốc trong số chủng vi khuẩn lao được phân lập ở 2 nhóm bệnh

Kháng	Nhóm	LPM n=123		LPTP n=70		P
		SL	%	SL	%	
Kháng R		5	4,1	17	24,3	<0,0001
Kháng H		20	16,3	33	47,1	<0,0001
Kháng S		16	13,0	32	45,7	<0,0001
Kháng E		1	0,8	7	10,0	<0,005

Riêng từng loại thuốc ở nhóm LPTP có tỷ lệ kháng cao hơn rõ rệt so với nhóm LPM.



Biểu đồ 3.5. Kháng thuốc theo số lượng thuốc và đa kháng thuốc trong số chủng vi khuẩn lao được phân lập ở 2 nhóm bệnh.

### 3.4.3. Mối liên quan của kháng thuốc với xét nghiệm miễn dịch

Bảng 3.31. Nồng độ trung bình IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$  theo mức độ kháng thuốc

Mức độ \ XN	IFN $\gamma$ (pg/ml) $\bar{x} \pm SD$	TNF $\alpha$ (pg/ml) $\bar{x} \pm SD$
Không kháng (n = 56)	22,97 $\pm$ 23,06	987,60 $\pm$ 355,40
Kháng nhiều (n = 12)	15,25 $\pm$ 15,31	931,77 $\pm$ 351,60
Đa kháng (n = 8)	12,48 $\pm$ 12,66	709,03 $\pm$ 283,04
P1	>0,05	>0,05
P2	= 0,11	<0,05
P3	>0,05	>0,05

\* P1: So sánh nhóm không kháng với nhóm kháng nhiều.

\* P2: So sánh nhóm không kháng với nhóm đa kháng.

\* P3: So sánh nhóm kháng nhiều với nhóm đa kháng.

Nồng độ trung bình TNF $\alpha$  ở nhóm đa kháng thuốc thấp hơn rõ rệt so với nhóm không kháng thuốc ( $p < 0,05$ ).

Bảng 3.32. Nồng độ trung bình IgA, IgG theo mức độ kháng thuốc

Mức độ \ XN	IgA (OD) $\bar{x} \pm SD$	IgG (OD) $\bar{x} \pm SD$
Không kháng (n=56)	0,631 $\pm$ 0,135	1,149 $\pm$ 0,715
Kháng nhiều (n=12)	0,700 $\pm$ 0,261	1,276 $\pm$ 0,694
Đa kháng (n=8)	0,756 $\pm$ 0,403	1,612 $\pm$ 0,571
P1	>0,05	>0,05
P2	>0,05	>0,05
P3	>0,05	>0,05

\* P1: So sánh nhóm không kháng với nhóm kháng nhiều.

\* P2: So sánh nhóm không kháng với nhóm đa kháng.

\* P3: So sánh nhóm kháng nhiều với nhóm đa kháng.

Bảng 3.33. Số lượng trung bình TCD4, TCD8 theo mức độ kháng thuốc

Mức độ \ XN	TCD4 (TB)	TCD8 (TB)
	$\bar{x} \pm SD$	$\bar{x} \pm SD$
Không kháng ( n=56)	552,61 $\pm$ 215,38	474,52 $\pm$ 192,66
Kháng nhiều (n= 12)	514,67 $\pm$ 240,70	411,33 $\pm$ 159,63
Đa kháng (n=8)	419,50 $\pm$ 124,61	382,88 $\pm$ 101,48
P1	>0,05	>0,05
P2	>0,05	>0,05
P3	>0,05	>0,05

\* P1: So sánh nhóm không kháng với nhóm kháng nhiều.

\* P2: So sánh nhóm không kháng với nhóm đa kháng.

\* P3: So sánh nhóm kháng nhiều với nhóm đa kháng.

#### 3.4.4. Mối liên quan giữa mức độ tổn thương và đặc tính kháng thuốc.

Bảng 3.34, 3.35. Mức độ tổn thương trên x-quang theo đặc tính không kháng và kháng thuốc trong nhóm LPM, LPTP.

Mức độ \ Đặc tính	Đặc tính	Không kháng n = 97		Kháng thuốc n = 26		P
		SL	%	SL	%	
	LPM	Hẹp	13	13,4	2	7,7
Trung bình		57	58,8	10	38,5	>0,05
Rộng		27	27,8	14	53,8	<0,05
LPTP	Hẹp	0		2	5,0	>0,05
	Trung bình	11	36,7	15	37,5	>0,05
	Rộng	19	63,3	23	57,5	>0,05

Tổn thương x-quang mức độ rộng ở đặc tính không kháng có tỷ lệ thấp hơn so với đặc tính kháng thuốc trong nhóm LPM có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ).

Chưa thấy sự khác biệt về tỷ lệ mức độ tổn thương trên x-quang ở đặc tính không kháng so với đặc tính kháng thuốc trong nhóm LPTP ( $p > 0,05$ ).



## CHƯƠNG 4. BÀN LUẬN

### 4.1. ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG BỆNH LPM VÀ LPTP

#### 4.1.1. Triệu chứng lâm sàng

##### \* *Triệu chứng toàn thân*

Kết quả nghiên cứu ở bảng 3.5 cho thấy tỷ lệ các triệu chứng toàn thân lần lượt ở nhóm LPM và LPTP là: Có sốt (77,5% và 73,8%); Sốt cao (6,5% và 16,3%); Sốt nhẹ, sốt vừa (71% và 57,5%); Mệt mỏi, ăn kém (74,6% và 78,8%); Gày sút cân (79,7% và 61,3%); Ra mồ hôi về đêm (8% và 11,2%) tương tự nhân xét của Basgoz N (2001), Lê Ngọc Hưng (2007).

##### \* *Triệu chứng cơ năng, triệu chứng thực thể*

Triệu chứng cơ năng hay gặp nhất là ho khạc đờm ở cả 2 nhóm bệnh nhân: LPM (81,2%), LPTP (88,8%) cao hơn rõ rệt các triệu chứng khác trong cùng nhóm với  $p < 0,05$  (biểu đồ 3.2). Triệu chứng thực thể ran ẩm, ran nổ có tỷ lệ cao nhất trong cả 2 nhóm bệnh: Ở nhóm LPM là 39,1% và 52,9%, ở nhóm LPTP là 56,3% và 36,25% (bảng 3.6). Kết quả tương tự nhiều nghiên cứu về LPM và LPTP của Thomas C (2004), Trần Văn Sáng và Lê Thành Phúc (1998), Hỷ Kỳ Phóng (2001), Vũ Quang Diễn (2008).

### 4.2. XÉT NGHIỆM THƯỜNG QUY

#### 4.2.1. Hình ảnh x-quang

Tỷ lệ tổn thương có hang,, tổn thương xơ vôi, nhiều hang, hang lớn  $> 4\text{cm}$  ở nhóm LPTP có tỷ lệ cao hơn ở nhóm LPM có ý nghĩa thống kê.. Điều này cũng phù hợp với triệu chứng lâm sàng thấy tỷ lệ khó thở, ho ra máu, lồng ngực lép ở nhóm LPTP cao hơn nhóm LPM. Tổ chức xơ của thành hang lao còn cản trở thuốc lao ngấm qua gây khó khăn trong điều trị đó là một trong các yếu tố nguy cơ gây tái phát và thất bại trong điều trị bệnh lao. Tổn thương mức độ rộng ở LPTP chiếm tỷ lệ cao hơn so với nhóm LPM ( $p < 0,001$ ). Sự khác biệt này có thể do LPTP bệnh tiến triển nặng nề hơn, hoặc do ở LPTP ngoài tổn thương mới xuất hiện ở lần bị bệnh này còn thêm những tổn thương cũ ổn định của lần bị bệnh trước (hang, xơ, vôi) nên diện tích tổn thương, mức độ tổn thương đã tăng lên.

#### **4.2.2. Xét nghiệm máu thường quy**

Kết quả nghiên cứu tại bảng 3.10 cho thấy tỷ lệ bệnh nhân có thiếu máu ở nhóm LPTP (27,5%) cao hơn so với nhóm LPM (13,0%) với  $p < 0,05$ . Kết quả này cũng phù hợp với tỷ lệ triệu chứng ho ra máu, tổn thương mức độ rộng, tổn thương hang trên x-quang ở nhóm LPTP cao hơn so với nhóm LPM. Tỷ lệ bệnh nhân có tăng bạch cầu đa nhân trung tính ở nhóm nhóm LPTP (63,8%) cao hơn rõ rệt ở nhóm LPM (30,4%). Điều này có thể lý giải ở bệnh nhân LPTP có tỷ lệ sốt cao nhiều hơn so với nhóm LPM có thể do bệnh nhân LPTP đã bội nhiễm vi khuẩn khác tại phổi.

#### **4.2.3. Phản ứng Mantoux**

Phản ứng Mantoux  $< 5\text{mm}$ , đường kính trung bình cục sần ở nhóm LPTP có tỷ lệ cao hơn so với nhóm LPM có ý nghĩa ( $p < 0,05$ ). Như vậy ở bệnh nhân LPTP có phản ứng đáp ứng miễn dịch yếu hơn những bệnh nhân LPM. Nguyên nhân có thể do bệnh nhân LPTP có độ tuổi cao hơn, có bội nhiễm vi khuẩn khác, hoặc số lượng bạch cầu lympho đã mất cảm ít hơn. Kết quả nghiên cứu của tôi tương tự với kết quả nghiên cứu của Lê Bật Tân (2007), Hỷ Kỳ Phóng (2001) [41], [28].

### **4.3. XÉT NGHIỆM MIỄN DỊCH**

#### **4.3.1. Xét nghiệm kháng thể IgA, IgG trước và sau 2 tháng điều trị**

Kết quả nghiên cứu cho thấy trước điều trị thì chỉ số OD trung bình IgA, IgG ở từng nhóm bệnh đều tăng hơn so với nhóm người khỏe, không thấy sự khác biệt 2 chỉ số này giữa 2 nhóm bệnh nhân, sau 2 tháng điều trị chỉ số này giảm xuống rõ rệt. Tương tự như nghiên cứu của Salina TIU, Morozova TI (2004), Marcus B. Conde và Cs (2004), Bukhary ZA (2007), Janaina Miranda Bezerra và Cs (2009), Arias-Bouda LM (2003),

#### **4.3.2. Xét nghiệm cytokine $IFN\gamma$ , $TNF\alpha$ trước và sau 2 tháng điều trị**

##### **4.3.2.1. Nồng độ trung bình $IFN\gamma$ , $TNF\alpha$ của 2 nhóm bệnh nhân và nhóm chứng.**

Kết quả nghiên cứu ở bảng 3.18 cho thấy: Nồng độ trung bình  $TNF\alpha$  ở nhóm LPM, ở nhóm LPTP đều cao hơn ở nhóm người bình

thường phù hợp với nghiên cứu của Figen Deveci (2005), Portales-Pérez DP (2005), Buyukoglan H (2007). Nồng độ trung bình TNF $\alpha$  ở nhóm LPTP thấp hơn ở nhóm LPM ( $p < 0,05$ ) tương tự nghiên cứu của Lee JS. và Cs (2003). Tìm hiểu cội nguồn của sự khác biệt này cần phải có những nghiên cứu sâu hơn.

Kết quả nghiên cứu ở bảng 3.18 đã chỉ ra nồng độ trung bình IFN $\gamma$  ở nhóm LPM, ở nhóm LPTP đều cao hơn so với nhóm người bình thường không thấy sự khác biệt giữa 2 nhóm bệnh. Kết quả của tôi cũng phù hợp với nghiên cứu Yamada G và Cs (2000), Portales-Pérez DP (2002), Salina TIU và Cs (2004) Inomata S và Cs (2005), Linda K.E và Cs (2009), nhưng ngược lại với nghiên cứu của Torres M. và Cs (1998), Vankayalapati R và Cs (2003). Sự khác nhau của các kết quả nghiên cứu đã nêu có thể do sự khác nhau về quy trình kỹ thuật, kháng nguyên kích thích, loại kit phát hiện, đối tượng nghiên cứu, hoặc còn do kích thước mẫu của các nghiên cứu chưa đủ lớn. Như vậy sự thay đổi nồng độ IFN $\gamma$  trong lao phổi còn nhiều nghiên cứu chưa thống nhất cần phải tìm hiểu thêm.

#### ***4.3.2.2. Nồng độ trung bình TNF $\alpha$ , IFN $\gamma$ trước và sau 2 tháng điều trị trong cùng nhóm bệnh nhân***

Kết quả nghiên cứu của tôi được chỉ ra ở bảng 3.19: Sau điều trị 2 tháng nồng độ trung bình của IFN $\gamma$  và TNF $\alpha$  đều giảm xuống rõ rệt ở từng nhóm bệnh phù hợp với kết quả nghiên cứu của Kawaguchi H. và Cs (1996), Peng Y và Cs (1997), Tang S và Cs (2002), Buyukoglan H và Cs (2007), Sahiramaja E (2007) TNF $\alpha$  tăng cao trong trong lao hoạt động và tương quan với mức độ hoạt động của bệnh [193]. Verbon A và Cs (1999), Berktaş M (2004), Figen Deveci (2005)

#### ***4.3.3. Xét nghiệm tế bào TCD4, TCD8 trước và sau 2 tháng điều trị***

Kết quả nghiên cứu ở bảng 3.20 đã chỉ ra: Số kượng tế bào TCD4 và TCD8 ở từng nhóm bệnh nhân đều giảm hơn rõ rệt so với nhóm người bình thường. Số lượng tế bào TCD4 và TCD8 ở nhóm LPTP thấp

hơn so với nhóm LPM ( $p < 0,05$ ). Sau 2 tháng điều trị số lượng tế bào TCD4, TCD8 đều tăng lên rõ rệt so với trước điều trị ở từng nhóm bệnh tương tự kết quả nghiên cứu của Sukiva L. và Cs (1998), Mansoori D (1999), Deveci F (2006), Ling-Zhu D (1999), Warly Barcelos (2006).

#### **4.3.4. So sánh chỉ tiêu miễn dịch giữa nhóm AFB(+) với nhóm AFB(-) sau 2 tháng điều trị**

Các chỉ số trước điều trị tăng thì sau điều trị giảm xuống và ngược lại để có xu thế trở về bình thường, điều này biểu hiện rõ ở nhóm AFB đã âm hoá so với nhóm AFB còn dương tính.

### **4.4. KẾT QUẢ KHÁNG SINH ĐỒ VI KHUẨN LAO**

#### **4.4.1. Đặc điểm kháng thuốc của vi khuẩn lao ở 2 nhóm bệnh**

Tỷ lệ kháng thuốc chung, kháng riêng từng loại thuốc H, S, R, E, kháng nhiều, đa kháng thuốc trong số chủng vi khuẩn lao được phân lập ở nhóm LPTP đều cao hơn rõ rệt ở nhóm LPM tương tự nghiên cứu của Lưu Thị Liên và Cs (2000), Lê Ngọc Hưng và Cs (2007), Hoàng Hà và Cs (2007)

#### **4.4.2. Mối liên quan giữa kháng thuốc với xét nghiệm miễn dịch**

Kết quả chỉ ra ở bảng 3.31: Nồng độ trung bình TNF $\alpha$  thấp hơn ở nhóm không kháng thuốc có ý nghĩa ( $p < 0,05$ ) tương tự nhận xét của Eum S.Y. và Cs (2008) Cağatay T. và Cs (2005), Lee JS và Cs (2003). Riêng nồng độ trung bình IFN $\gamma$  ở nhóm đa kháng thuốc trong nghiên cứu của tôi rất thấp nhưng chưa thấy sự khác biệt với các nhóm khác có thể do mẫu nghiên cứu còn quá nhỏ.

#### **4.4.3. Mối liên quan giữa mức độ tổn thương và đặc tính kháng thuốc**

Ở nhóm LPM, tổn thương phổi mức độ rộng trên x-quang trong số kháng thuốc có tỷ lệ cao hơn so với trong số không kháng ( $p < 0,05$ ) nhưng ở nhóm LPTP chưa thấy sự khác biệt này. Điều đó càng củng cố cho giả thuyết LPTP chủ yếu là những vi khuẩn lao còn tồn tại trong cơ thể nay hoạt động trở lại.

## KẾT LUẬN

### 1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng bệnh LPM và LPTP

LPTP cao hơn LPM có ý nghĩa thống kê về: Tuổi trung bình ( $54,50 \pm 15,05$  so với  $48,81 \pm 17,39$ ), tỷ lệ phát hiện trong 2 tháng đầu (80% so với 52,2%), tỷ lệ có các triệu chứng lâm sàng quan trọng (sốt cao, ho ra máu, khó thở, phổi có ran ẩm, ran rít ran ngáy, lồng ngực lép, nhiều hang, hang rộng trên 4cm), tỷ lệ bệnh nhân có hồng cầu giảm (27,5% so với 13,0%), tỷ lệ bệnh nhân có bạch cầu tăng (48,8% so với 27,5%), tỷ lệ trường hợp có phản ứng Mantoux <5mm (31,3% so với 18,8%).

### 2. Một số chỉ tiêu miễn dịch ở LPM và LPTP

- So với người bình thường cả LPM và LPTP có hiệu giá IgA, IgG, TNF $\alpha$ , IFN $\gamma$  cao hơn và số lượng TCD4, TCD8 thấp hơn.
- Nhóm LPTP có hiệu giá trung bình IgA, IgG, và IFN $\gamma$  không khác LPM, nhưng số lượng TCD4, TCD8 và hiệu giá trung bình TNF $\alpha$  lại thấp hơn LPM.
- Sau 2 tháng điều trị các chỉ số miễn dịch ở cả LPM và LPTP có xu hướng trở về mức của người bình thường (hiệu giá IgA, IgG, TNF $\alpha$ , IFN $\gamma$  giảm xuống còn số lượng TCD4, TCD8 lại tăng lên), ở nhóm AFB (-) rõ hơn nhóm AFB(+).

### 3. Tính kháng thuốc của vi khuẩn lao và một số mối liên quan

- Các tỷ lệ kháng thuốc của vi khuẩn lao phân lập từ LPTP đều cao hơn LPM có ý nghĩa thống kê: Kháng chung (57,1% so với 21,1%,  $p < 0,0001$ ), kháng riêng R, H, S, E, (tương ứng: 24,3%, 47,1%, 45,7%, 10%, so với 4,1%, 16,3%, 13%, 0,8%, ), kháng kháng nhiều thuốc (18,6% so với 5,7%,), kháng đa thuốc (22,8% so với 3,25%).
- Nồng độ trung bình TNF $\alpha$  ở bệnh nhân đa kháng thuốc thấp hơn ở nhóm không kháng ( $709,03 \pm 283,04$  pg/ml so với  $987,60 \pm 355,40$  pg/ml,  $p < 0,05$ )
- Nhóm LPM tỷ lệ bệnh nhân kháng thuốc có tổn thương phổi rộng cao hơn ở bệnh nhân không kháng thuốc (53,8% so với 27,8%,  $p < 0,05$ ), ở nhóm LPTP không thấy có sự liên quan này.