

GS. TS. HOÀNG MINH

**CÁC PHƯƠNG PHÁP
PHÁT HIỆN, CHẨN ĐOÁN**

LAO PHỔI, LAO KÊ LAO MÀNG NẪO



NHÀ XUẤT BẢN Y HỌC

GS. TS. HOÀNG MINH

**CÁC PHƯƠNG PHÁP PHÁT HIỆN,
CHẨN ĐOÁN LAO PHỔI, LAO KÊ,
LAO MÀNG NÃO**

**NHÀ XUẤT BẢN Y HỌC
HÀ NỘI - 2002**

LỜI NÓI ĐẦU

Khi xâm nhập cơ thể người, trực khuẩn lao có thể gây bệnh ở bất kỳ cơ quan nào trong cơ thể mà phổ biến nhất là ở phổi, các thể lao nặng nề nhất, tử vong cao nhất, gây nhiều biến chứng nguy hại nhất là lao kê, lao màng não. Cuốn sách này chỉ đề cập đến cách phát hiện và chẩn đoán 3 thể lao là lao phổi, lao kê, lao màng não. Các thể lao khác không đề cập đến trong cuốn sách này.

Tác giả mong được sự góp ý của các đồng nghiệp, các bạn đọc để nội dung cuốn sách được hoàn hảo hơn trong các lần tái bản sau.

TÁC GIẢ

PHẦN I

CÁC PHƯƠNG PHÁP PHÁT HIỆN, CHẨN ĐOÁN LAO PHỔI

Lao là bệnh nhiễm khuẩn. Trực khuẩn lao gây bệnh trên người chủ yếu là loại *Mycobacterium tuberculosis hominis*. Ở các nước Tây Phi là loại *Mycobacterium africanum*. Các loại *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium* ngoài lao cũng có thể gây bệnh nhưng hiếm và ít quan trọng.

Ngoài các loại *Mycobacterium* nói trên, các *Mycobacterium* ngoài lao (*Mycobacterium other than Tuberculosis MOTT*) chủ yếu là loại *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium intracellulare MAI*, cũng có thể gây lao ở những người suy giảm miễn dịch (nhiễm HIV/AIDS...).

Theo Ranke 1916, bệnh lao diễn biến qua 3 giai đoạn :

Giai đoạn 1: Trực khuẩn lao xâm nhập vào cơ thể gây ra phức hợp sơ nhiễm, cơ thể hình thành sự miễn cảm.

Giai đoạn 2: Trực khuẩn lao lan tràn theo đường máu gây tổn thương ở các phủ tạng: hạch, khớp, màng não, màng phổi, màng bụng... Giai đoạn này miễn cảm của cơ thể tăng mạnh.

Giai đoạn 3: Tổn thương tập trung khu trú ở một tạng, thường là ở phổi.

Những năm gần đây người ta cho rằng lao diễn biến qua hai giai đoạn:

Giai đoạn nhiễm lao (lao nhiễm) hoặc lao tiên phát, lao sơ nhiễm. Giai đoạn này phát hiện chủ yếu dựa vào phản ứng tuberculin (Mantoux).

Giai đoạn lao thứ phát (lao bệnh): Giai đoạn này nếu không được phát hiện và điều trị, bệnh sẽ trở thành nguồn lây làm lao lan ra cộng đồng. Phát hiện và chẩn đoán bệnh lao chủ yếu phải được tiến hành trên các đối tượng này.

Lao là bệnh xã hội quan trọng, số người mắc lao trong cộng đồng rất lớn. Năm 1994 Tổ chức y tế thế giới ước tính 1/3 dân số thế giới bị nhiễm lao (1900 triệu/5700 triệu người). Mỗi năm có 30 triệu người nhiễm lao, 3 triệu người mắc lao, mỗi giây lại thêm một người bị nhiễm lao. Bệnh lao là bệnh nhiễm khuẩn gây tử vong hàng đầu ở người lớn. Mỗi năm có 3 triệu người chết vì lao, mỗi thập kỷ con số đó là 30 triệu người. Đến năm 2020 có thêm 1000 triệu người nhiễm lao, 200 triệu người bị bệnh lao, 70 triệu người sẽ chết vì bệnh lao chủ yếu là lao phổi. Bệnh lao chủ yếu phát triển ở những nước nghèo, có thu nhập thấp, các nước đang phát triển 95% số người mắc lao, 99% số người chết vì bệnh lao là ở các nước này.

Những nước có nền kinh tế phát triển (các nước Bắc Mỹ và Tây Âu) trước đây cho rằng đã có thể thanh toán bệnh lao gần đây bệnh lao cũng đã phát triển trở lại do sự lan tràn của đại dịch HIV/AIDS, do sự di chuyển dân cư, những người di cư, nhập cư có độ lưu hành lao cao từ các nước có nền kinh tế kém phát triển tới làm tăng lao trong cộng đồng các nước họ tới cư trú.

Ở các nước đang phát triển, bệnh lao hoành hành dữ dội, phát triển với tốc độ phi mã do rất nhiều yếu tố: do sự bùng nổ của đại dịch nhiễm HIV/AIDS; do sự tăng dân số không kìm hãm được ở các nước (chủ yếu là ở các nước nghèo, các nước đang phát triển ở châu Á, châu Phi, Mỹ Latinh); do sự phân cực, sự cách biệt giàu nghèo ngày càng lớn trong xã hội; do sự yếu kém, hoạt động kém hiệu quả của các chương trình chống lao quốc gia, do sự chưa quan tâm đầy đủ của các Nhà nước, các tổ chức xã hội đối với loại bệnh xã hội này; do trình độ dân trí kém..v.v.

Phát hiện và chẩn đoán bệnh lao quan trọng nhất là lao phổi chủ yếu dựa vào việc phát hiện trực khuẩn lao trong cơ thể hoặc trong các chất xuất tiết của người bị bệnh lao. Tìm thấy trực khuẩn lao được coi là "**tiêu chuẩn vàng**" trong chẩn đoán bệnh lao.

Tuy nhiên việc phát hiện, chẩn đoán lao phổi còn có nhiều phương pháp khác rất quan trọng: đó là lâm sàng, chẩn đoán hình ảnh, test tuberculin, xét nghiệm mô bệnh tế bào học, điều trị thử, điều trị theo bảng điểm... Các phương pháp này giúp cho việc phát hiện, chẩn đoán lao phổi thuận lợi, tiến trình phát hiện chẩn đoán lao phổi được chính xác, khoa học. Đó là những phương pháp không thể thiếu được trong phát hiện, chẩn đoán bệnh lao nói chung, lao phổi nói riêng.

Sau đây sẽ lần lượt nêu lên các phương pháp ấy.

1. Phát hiện, chẩn đoán dựa trên lâm sàng

1. Tiền sử

Tiền sử cá nhân

- Trước đây đã mắc lao ở bất kỳ cơ quan nào trong cơ thể (lao phổi, lao hạch, lao màng phổi...) chưa được điều trị hoặc điều trị nhưng không đúng cách: đơn trị liệu (dùng 1 loại thuốc), điều trị không đủ các thuốc lao cần thiết, không đủ liều lượng, không đủ thời gian, điều trị cách quãng, bỏ điều trị...
- Chưa được tiêm chủng vaccin BCG.

Tiền sử gia đình

Gia đình có người mắc lao (bố, mẹ, ông, bà, anh chị em...).

2. Dịch tễ

- Hàng xóm, những người sống chung quanh, những người cùng làm việc, những người thường xuyên tiếp xúc mắc lao.
- Vùng sinh sống, làm việc có độ lưu hành lao cao.

3. Các yếu tố nguy cơ

- Đói nghèo, gầy yếu, suy dinh dưỡng, điều kiện sống kém, điều kiện làm việc không đảm bảo, môi trường làm việc, sinh sống không đảm bảo vệ sinh, ô nhiễm, có nhiều chất độc hại, bụi bặm, nhiều khói thuốc lá....

- Nghiện hoặc thường xuyên dùng rượu, thuốc lá, thuốc láo.
- Mắc các bệnh mạn tính: bụi phổi, đái tháo đường, bệnh gan, thận nặng, bệnh bạch cầu, phong, giun sán, sốt rét....
- Mắc các bệnh cấp tính: nhiễm virus, cúm, sởi, ho gà.v.v...
- Suy giảm tình trạng miễn dịch do dùng các loại thuốc ức chế miễn dịch, giảm miễn dịch lâu dài, các loại thuốc corticosteroid, các loại thuốc chống ung thư...

4. Các thăm khám lâm sàng

Triệu chứng cơ năng

• *Ho*

Là triệu chứng biểu hiện của phổi - phế quản bị kích thích, gặp trong nhiều trường hợp sinh lý cũng như bệnh lý của phổi - phế quản. Tuy nhiên ho trong những trường hợp này thường chỉ kéo dài hai tuần. Khi ho kéo dài trên 3 tuần phải chú ý đến khả năng có thể do lao phổi. Ho trong lao phổi thường là loại ho thúng thảng có đờm hoặc không có đờm.

• *Khạc đờm*

Là triệu chứng biểu hiện của phổi - phế quản bị kích thích và có tổn thương tiến triển. Nhiều trường hợp sinh lý cũng như bệnh lý của phổi có thể có dấu hiệu này. Khạc đờm thường thấy trong các trường hợp

nhiễm trùng, bội nhiễm phổi - phế quản, các trường hợp bệnh mạn tính phổi - phế quản (giãn phế quản, tâm phế mạn, các bệnh phổi - phế quản mạn tính tắc nghẽn...), lao phổi. Khi khạc đờm kéo dài trên 3 tháng có nhiều khả năng là do lao phổi.

Đờm trong lao phổi thường có màu xanh, vàng hoặc có tia máu, lẫn máu. Đờm thường đặc, không có mùi hôi, không dính quánh, có nhiều vệt buổi sáng.

Ho và khạc đờm thường đi song hành với nhau khi lao phổi đang tiến triển nhưng cũng có thể chỉ ho mà không có đờm. Thường đó là khi phổi mới bắt đầu bị lao, tổn thương ít, chưa có khả năng phá huỷ nhu mô hoặc khi tổn thương đã xơ hoá, ổn định, trực khuẩn lao trong vùng bị tổn thương đã hết hoặc giảm rất nhiều.

Ho và khạc đờm là hai triệu chứng quan trọng nhất, có giá trị nhất, hay gặp nhất trong các triệu chứng cơ năng có thể gặp trong lao phổi.

• *Ho ra máu*

Là triệu chứng cũng thường gặp trong lao phổi. Nhiều trường hợp vì ho ra máu bệnh nhân đi khám mà phát hiện ra lao phổi.

Ho ra máu có thể ít hoặc nhiều. Nếu ít, máu thường lẫn trong chất khạc, trong đờm, vài mililit. Nhiều có thể hàng trăm mililit. Ra ô ạt hoặc rải rác, kéo dài hàng tuần hoặc nhiều tuần. Máu ho ra có thể đông ngay trong lòng phế quản, khí quản thành các sợi dài, các dây dài, hoặc thành từng mảnh nổi lênh bênh

trong bọt, trong ống nhổ trong tròng như những mảnh phổi. Tiếp theo ho ra máu là giai đoạn cuối ho ra máu, khi đó máu ra ít dần, màu nâu, nâu xám, màu gỉ sắt hay bã trâu.

Ho ra máu do lao phổi phải phân biệt với các trường hợp chảy máu đường hô hấp trên, chảy máu do giãn tĩnh mạch thực quản, chảy máu dạ dày - tá tràng.

• ***Đau ngực***

Là triệu chứng có thể xảy ra trong lao phổi. Đau thường không nhiều, có khi chỉ là cảm giác tức ngực, nặng nề trong lồng ngực khác hẳn tính chất đau nhói của tràn khí màng phổi hoặc tính chất đau của viêm phổi cấp, đau cũng không nhiều như tính chất đau trong ung thư phổi - phế quản.

• ***Khó thở***

Là triệu chứng không thường xuyên có trong lao phổi như các triệu chứng khác. Mức độ khó thở tùy thuộc vào độ rộng của tổn thương lao phổi, vào tính chất cấp tính của lao phổi. Khó thở thấy rõ ràng, điển hình nhất trong lao kê, lao phổi rộng, lao phổi tái phát trên một phổi xơ rộng do lao cũ.

Triệu chứng thực thể

Triệu chứng thực thể của lao phổi có hoặc không có, nhiều hoặc ít tùy thuộc vào tổn thương lao nhiều hoặc ít, rộng hoặc hẹp, mới hoặc cũ. Nếu lao phổi ít, tổn thương không nhiều, tổn thương ở vùng đỉnh phổi, lao mới thì nhiều trường hợp không có biểu hiện các triệu chứng thực thể.

Các triệu chứng thực thể có thể gặp là:

- *Tiếng thở bất thường*: Các tiếng ran rít khu trú do viêm một đoạn phế quản do lao hoặc do hạch lao chèn vào phế quản làm hẹp lòng phế quản; tiếng ran nổ, ran ẩm ở vùng đỉnh phổi, liên cả cột sống, hố nách khi bệnh nhân ho hoặc hít vào sâu nghe thấy rõ. Có thể có tiếng khò khè trong lao phế quản. Thường gặp nhất là những ran nhỏ ở nửa trên của một hoặc cả hai phổi nghe rõ hơn khi ho, khi hít vào sâu.
- *Tiếng rì rào phế nang giảm*: Do có hội chứng đông đặc, do dây dính màng phổi hoặc khi có tràn dịch màng phổi.
- *Hội chứng đông đặc*: Thường gặp khi có lao thâm nhiễm, viêm lao thùy phổi. Tổn thương lao phổi thường ở vùng đỉnh phổi nên hội chứng đông đặc cũng có thể thấy ở vùng đỉnh phổi.
- *Hội chứng ba giảm*: Có thể thấy trong lao phổi nếu lao phổi gây ra dây dính màng phổi, tràn dịch màng phổi.
- *Hội chứng hang*: Có thể nghe thấy tiếng thổi hang, tiếng ran hang khi phổi có tổn thương lao xơ hang, lao hang.

Triệu chứng toàn thân

- *Gầy, sút cân*: Người lao phổi thường gầy yếu, sút cân, tình trạng chung suy giảm, da xanh hoặc da ửng đỏ do sốt. Có thể một số trường hợp thể trạng vẫn tốt, suy giảm ít nhưng hầu hết bệnh nhân gầy, sút cân rất rõ.

- **Sốt:** Thường bệnh nhân lao phổi có sốt nhẹ vào buổi chiều. Có khi không sốt mà chỉ thấy gai gai lạnh hoặc bệnh nhân không cảm thấy gì bất thường. Một số trường hợp có thể sốt cao.
- **Ra mồ hôi:** Triệu chứng sốt và ra mồ hôi thường đi kèm với nhau. Người lao phổi thường không ra nhiều mồ hôi, nhưng lúc nào cũng thấy đầm đẫm. Ở trẻ em triệu chứng này thường được gọi là ra mồ hôi trộm. Dấu hiệu này là biểu hiện của sự rối loạn thần kinh thực vật trong bệnh lao phổi.
- **Mệt mỏi:** Là dấu hiệu có thể thấy trong lao phổi, thấy rõ nhất trong lao phổi tiến triển, lao phổi tổn thương rộng.
- **Kém ăn:** Bệnh nhân lao phổi thường không có cảm giác muốn ăn, ăn không ngon miệng, và khi được điều trị thuốc chống lao, cảm giác này mất rất nhanh.
- **Hay cảm cúm:** Người bệnh hay ốm vặt, không có nguyên nhân rõ ràng
- **Mạch nhanh:** Mạch thường tăng theo với nhiệt độ
- **Ngón tay dùi trống**

Có thể gặp ở bệnh nhân có tổn thương phổi rộng.

Các triệu chứng lâm sàng của lao phổi được Crofton J., Horne N., Miller F. 1992 tóm tắt trong bảng đánh giá các triệu chứng như sau (bảng 1.1).

Bảng 1.1. Bảng tóm tắt các triệu chứng lâm sàng của lao phổi theo Crofton J. và C S (1992).

Triệu chứng hô hấp		Triệu chứng toàn thân	
Ho	+++	Sút cân	++
Khạc đờm	+++	Sốt, ra mồ hôi	++
Ho ra máu	++	Mệt mỏi	+
Đau ngực	+	Kém ăn	+
Khó thở	+		
Ran rít khu trú	+		
Hay cảm cúm	+		

Các triệu chứng lâm sàng, tiền sử, dịch tễ, các yếu tố nguy cơ không có giá trị quyết định trong phát hiện và chẩn đoán lao nhưng là những tham khảo quan trọng giúp người thầy thuốc hướng tới chẩn đoán và lựa chọn thêm các chỉ định kỹ thuật khác để có thể xác định chẩn đoán.

II. Chẩn đoán hình ảnh

Xquang là một trong các biện pháp thông thường trong chẩn đoán lao phổi. Đối với người thầy thuốc có kinh nghiệm nhiều trường hợp có thể chỉ dựa vào hình ảnh Xquang phổi cũng có thể chẩn đoán xác định. Tuy nhiên về mặt lý thuyết, không thể chỉ dựa vào hình ảnh Xquang để chẩn đoán lao phổi nhất là khi hình ảnh tổn thương không điển hình.

1. Các kỹ thuật

Có thể sử dụng các kỹ thuật sau:

Chiếu Xquang phổi

Cho thấy hình ảnh động của phổi và các tạng khác trong lồng ngực (cơ hoành, tim, thực quản...) trong nhiều tư thế, ít tốn kém.

Nhưng có những nhược điểm:

Người chiếu điện và người bệnh ăn tia nhiều, không có lợi cho người già, trẻ em, phụ nữ có thai.

Thường khó phát hiện các tổn thương nhỏ, các tổn thương kê, nốt, thâm nhiễm nhỏ.

Không lưu được hình ảnh để nghiên cứu, đối chiếu, so sánh.

Chụp Xquang phổi chuẩn

Là một trong các phương pháp thông thường trong chẩn đoán lao phổi. Có thể khắc phục được những nhược điểm của phương pháp chiếu điện phổi.

Có thể chụp các tư thế: thẳng, nghiêng...

Các phương pháp khác

- ***Chụp huỳnh quang.*** Thường chỉ sử dụng trong các xét nghiệm sàng lọc, trong điều tra cơ bản, điều tra dịch tễ học. Có thể chụp với các phim kích thước 3×4^{cm} , 7×7^{cm} , 10×10^{cm} . Tiết kiệm, chụp được cho số đông người. Do kích thước của phim nhỏ nên khó phát hiện các tổn thương nhỏ.

- *Chụp lordotic hoặc chụp tư thế Fleischner.* Bệnh nhân đứng uốn lưng 30° hoặc 45° để vùng đỉnh phổi không bị xương đòn, các xương sườn che khuất. Có thể phát hiện tổn thương lao vùng đỉnh phổi, thâm nhiễm ở thùy giữa phải, thùy lưỡi (lingular) trái, hình ảnh viêm rãnh liên thùy lớn.
- *Chụp cắt lớp thường quy.* Thường chụp cắt lớp 6,7,8,9 để phát hiện các tổn thương lao nằm giữa bề dày của nhu mô phổi, các hạch lao vùng rốn phổi, các tổn thương nhu mô bị lớp dịch màng phổi hoặc bị tổn thương dày dính màng phổi che khuất.
- *Chụp cắt lớp vi tính (CT scanner).*

Có thể:

- Chụp cắt lớp vi tính thông thường (computed tomography scanner): khoảng cách giữa các lớp cắt là 1 - 2cm.
- Chụp cắt lớp vi tính có độ phân giải cao (high resolution computed tomography = HRCT): khoảng cách giữa các lớp cắt là 1 - 2 mm.

Chụp cắt lớp xoắn ốc (spiral CT).

Chụp cắt lớp vi tính cho hình ảnh chi tiết, chính xác độ rộng, độ dày các tổn thương của mọi cấu trúc trong lồng ngực (nhu mô phổi, phế quản, màng tim màng phổi, hạch bạch huyết, thực quản, thành ngực v.v...), vị trí của các tổn thương này, mối tương quan của nó với các tạng lân cận, các hình ảnh bất thường trong lồng ngực (khối u, dị vật, kén, nang, hình ảnh dò, thông, giãn, chít hẹp, dè ép, dày dính, dịch, xơ hoá v.v...).

Chụp cắt lớp vi tính có độ phân giải cao càng cho các hình ảnh chi tiết, rõ ràng các tổn thương của mọi cấu trúc trong lồng ngực và các hình ảnh bất thường nếu có.

2. Các tổn thương có thể gặp trong lao phổi

Tổn thương thâm nhiễm

Thâm nhiễm có thể nhỏ từ 10mm trở lên hình tròn (thâm nhiễm Assmann), hình trái xoan hoặc rộng hình tinh vân, thành đám, mảng hoặc hình tam giác ở một hoặc nhiều thùy phổi, ở rãnh liên thùy phổi có giới hạn rõ hoặc không rõ, mờ nhạt hoặc đậm đặc.

Tổn thương hình nốt

Nốt có thể nhỏ như hạt kê đường kính 2 - 3mm hoặc nốt vừa 3 - 5mm, nốt lớn 5 - 10mm đứng riêng rẽ hoặc kết hợp nhau, có ít hoặc nhiều nốt, ở một phân thùy, một thùy hoặc nhiều thùy, một phổi hoặc cả hai phổi.

Tổn thương hình u, cục

Thường kích thước không đồng đều, có một (ít khi có nhiều) đường kính vài centimet hình đậm đặc hay gập ở vùng đỉnh phổi (u lao).

Đường mờ

Là một vết dài có bề dày một vài milimet có thể là hình ảnh viêm nhiễm (viêm rãnh liên thùy) hoặc hình xơ của nhu mô phổi.

Dải xơ

Thường là hình ảnh của tổn thương lao cũ, đã trải qua một thời gian nào đó, thường ở đỉnh hoặc các thùy trên của phổi, ở một hoặc cả hai phổi.

Hình hang

Là tổn thương phá huỷ nhu mô phổi.

Hang có thể nhỏ đường kính một vài centimet, có một hoặc nhiều, lỗ rỗng như tổ ong hoặc như ruột bánh mì.

Hang có thể vừa (đường kính 2 - 4cm) hoặc lớn (đường kính trên 4cm) hình tròn bờ mỏng hoặc dày, chứa đầy chất bị phá huỷ, chất xuất tiết hoặc dịch hoặc vật lạ (nấm...) hoặc lòng hang rỗng, sáng, ở một hoặc nhiều thùy phổi.

Các nốt vôi hoá, các mảng vôi hoá

Các nốt vôi hoá ở nhu mô phổi, hạch lympho hoặc hệ thống bạch huyết của phổi.

Mảng vôi hoá có thể thấy ở màng phổi.

Các tổn thương xen kẽ

Nhu mô phổi vừa có tổn thương nốt, thâm nhiễm, hang (tổn thương tiến triển) vừa có tổn thương xơ hoá, các nốt vôi hoá (tổn thương ổn định).

3. Vị trí tổn thương

Thường ở vùng đỉnh phổi, trên hoặc dưới xương đòn ở phân thùy 1 - 2 của thùy trên của phổi, ở một hoặc cả hai phổi.

Tổn thương lao lan theo đường máu (tổn thương kê) thường rải rác khắp hai phổi.

Tổn thương lan theo đường phế quản thường có vị trí tùy thuộc vào khả năng thông thương, vào giải phẫu của các phế quản (tổn thương ở thùy trên lan xuống thùy dưới của phổi cùng bên hoặc sang phân thùy trên của thùy dưới bên đối diện).

4. Thời gian tồn tại của các tổn thương lao

Các tổn thương lao thường tồn tại lâu ngay cả khi đã được điều trị thuốc chống lao cũng hàng tuần sau mới thay đổi hình ảnh.

Các tổn thương mới (tổn thương thâm nhiễm, tổn thương nốt, đường mờ do viêm nhiễm) có thể mất hoàn toàn sau khi điều trị.

Các tổn thương cũ (tổn thương xơ, đóng vôi, hang cũ) khó hoặc không thay đổi hình ảnh sau khi điều trị.

5. Đáp ứng với điều trị thuốc chống lao

Các tổn thương lao mới khi điều trị thuốc chống lao sau vài tuần chụp lại phim có thể thấy hình ảnh thay đổi, tổn thương giảm bớt.

6. Phân loại hình ảnh tổn thương lao theo giai đoạn bệnh

Lao tiên phát

Tổn thương lao tiên phát trên phim chụp Xquang rất phong phú, đa dạng. Trên phim chụp Xquang tiêu

chuẩn chụp thẳng có thể thấy tổn thương nhỏ ở nhu mô phổi gọi là ổ Ghon, đó là một bóng nhỏ mờ nhạt do viêm lao làm đậm đặc nhu mô phổi ở xa vùng rốn phổi và các hạch viêm (lao) ở rốn phổi và cạnh khí quản. Tổn thương ở nhu mô phổi và các hạch bạch huyết ở rốn phổi và cạnh khí quản nếu lâu sẽ vôi hoá trên phim chụp Xquang nhìn thấy rõ hơn. Tổn thương ở nhu mô phổi và các hạch viêm ở rốn phổi và cạnh khí quản tạo nên hình ảnh gọi là *phức hợp Ranke* thường được coi là điển hình trong lao sơ nhiễm.

Trên phim Xquang cũng có thể thấy hình *tràn dịch trong khoang màng phổi*. Nguyên nhân có thể do ổ tổn thương lao sơ nhiễm ở sát bề mặt phổi vỡ vào khoang màng phổi. Hình ổ tổn thương sơ nhiễm lao thường không thấy trên phim Xquang vì bị dịch che khuất. Dịch thường ít nhưng cũng có thể nhiều. Nếu dịch ít thường có thể tự hấp thụ, sau một thời gian chụp lại có thể không thấy hình ảnh của dịch nữa. Nếu tổn thương lao có nhiều vi khuẩn, đường kính tổn thương rộng (thường đường kính tổn thương dưới 10mm), nhiều ổ tổn thương thì dịch trong khoang màng phổi sẽ là dịch mủ, hình tràn dịch màng phổi sẽ đậm hơn, không đồng nhất (có thể có hình lợn nhón) trên phim Xquang.

Tổn thương sơ nhiễm có thể phát triển, to ra ; nếu chất bã đậu thông với phế quản, đổ vào phế quản và được đào thải ra ngoài thì trên phim chụp Xquang có hình ảnh *hang tròn, bờ mỏng*.

Trên phim Xquang cũng có thể thấy hình ảnh *bóng mờ hình đồng xu hoặc hình nhẫn ở nhu mô phổi*. Hình

này càng rõ nét nếu nó được vôi hoá. Một loạt các vòng vôi hoá hình tròn đồng tâm có thể thấy trên phim Xquang khi các tổn thương hình đồng xu nối tiếp nhau trong nhiều giai đoạn phát triển rồi ổn định để lại dấu vết. Các hình ảnh như vậy có thể tồn tại một thời gian dài, sau đó vôi hoá hoàn toàn hoặc một phần.

Hình hạch rốn phổi sưng to, hạch trung thất sưng to

Đó là các hạch bạch huyết trong phức hợp sơ nhiễm nêu ở trên.

Hình phế viêm lao theo Leung A.N. Muller N.L.và CS. 1992, hình này có trong 5% các trường hợp lao tiên phát.

Hình kê do tổn thương lao ở phổi. Các hạt kê thường có đường kính 1 - 3mm.

Thấy trong 3 - 6% các trường hợp lao tiên phát (Woodring J.H., và CS 1986, Im J.H. và CS.1993).

Hình các biến chứng hạch trung thất của phức hợp sơ nhiễm.

Hình xẹp phân thùy hoặc xẹp thùy phổi. Thùy phổi bị xẹp thường là thùy trên hoặc thùy giữa (phổi phải) do hạch trung thất sưng to dính, ép vào phế quản làm hẹp hoặc tắc lòng phế quản.

Hình tăng sáng các thùy khác do căng giãn bù khi có thùy phổi bị xẹp.

Nếu xẹp thùy trên thì kèm theo có căng giãn bù ở thùy giữa và thùy dưới. Chụp phim phổi tư thế nghiêng cho thấy rất rõ hình các hạch trung thất sưng to và hình xẹp phổi.

Hình giãn phế quản do hậu quả tổn thương sơ nhiễm trên các phế quản thùy hoặc phân thùy phổi cũng có thể thấy trên phim Xquang.

Hình phế quản phế viêm (lao) có thể có nếu hạch trung thất rò vào phế quản, chất bã đậu lan tràn ra các phế quản gây ra phế quản phế viêm lao.

Hình tràn dịch màng ngoài tim (bóng tim to, các cung tim mất, bờ tim thành đường thẳng...) nếu các hạch ở vùng khí quản chia đôi (carina) nhuyễn hoá rò vào màng ngoài tim.

Hình giãn phế nang do hẹp, nghẽn tắc phế quản không hoàn toàn

Hạch rốn phổi, trung thất sưng to chèn vào phế quản làm hẹp, tắc một phần lòng phế quản tạo nên một tình trạng như bẫy khí, không khí trong thì hít vào vào được tới các phế nang nhưng không thoát ra được gây giãn phế nang. Hình giãn phế nang thường thấy ở thùy trên của phổi. Thùy giữa và thùy dưới thường bị đẩy ép xuống do thùy trên phình to, khí quản bị đẩy sang bên đối diện. Trên phim Xquang phần phổi giãn phế nang có hình tăng sáng, các đường vân của nhu mô phổi không nhìn thấy rõ.

Hình xơ co kéo.

Do tổn thương lao làm sẹo, tạo xơ gây ra.

Lao thứ phát

Các hình ảnh Xquang phổi nghĩ đến lao phổi là:

- *Những bóng mờ không đồng đều hoặc hình nốt ở nhu mô phổi (thường ở các thùy trên của phổi).*

Các nốt có đường kính 3 - 10mm, trung bình 5mm có thể phân bố ở một hoặc hai bên phổi.

Các bóng mờ có đậm độ không đồng nhất, giới hạn không đều, thường đơn độc, hay gặp ở phía dưới đòn, phía ngoài hoặc kết hợp nhau thành từng đám ở một bên hoặc hai bên phổi.

- *Hình hang:*

Hang có bờ liên tục, kích thước to nhỏ khác nhau, từ các hang nhỏ lỗ rỗng như tổ ong, hang trung bình đường kính 2 - 4cm đến các hang lớn, đường kính trên 4cm hoặc hang lớn chiếm toàn bộ vị trí một hoặc nhiều phân thùy, một thùy hoặc nhiều thùy phổi ở một bên hoặc cả hai bên phổi.

- *Hình những nốt vôi hoá.*

- *Những bóng mờ khác có thể thấy là:*

Bóng mờ đặc hình bầu dục hoặc hình tròn có thể do u lao của phổi.

Bóng mờ ở trung thất và rốn phổi do các hạch bạch huyết sưng to.

Các nốt mờ nhỏ hình kê rải rác khắp hai phổi

Đường mờ của viêm rãnh liên thùy.

Hình mờ của màng phổi bị viêm, xuất tiết dịch.

Hình góc sườn hoành kém sáng, hình dính của màng phổi, hình dầy màng phổi, vôi hoá màng phổi.

Hình các đường xơ, dải xơ trong nhu mô phổi

Hình co kéo của phổi - phế quản, khí quản

Hình xếp phổi (phân thùy, thùy phổi)

Hình giãn phế quản, giãn phế nang

Hình thay đổi vị trí của các tạng trong lồng ngực
(cơ hoành, trung thất, tim...).

Hình phổi bị huỷ

Hình tràn khí màng phổi, tràn dịch màng phổi.v.v...

Lopo de Carvalho đã phân loại các tổn thương lao
phổi như sau (bảng 1.2).

Bảng 1.2. Phân loại tổn thương lao theo Lopo de Carvalho

Tổn thương phổi	Phân loại
Thâm nhiễm hình đám mờ đều	1a
Thâm nhiễm hình đám, có hang	1b
Thâm nhiễm hình nốt	2a
Thâm nhiễm hình nốt, có hang	2b
Tổn thương hình kê	3a
Tổn thương lao xơ	4a
Tổn thương lao xơ hang	4b

Tổ chức y tế thế giới và Hiệp hội bài lao thế giới xây dựng mã đọc phim Xquang để phát hiện lao phổi như sau (bảng 1.3).

Bảng 1.3. Mã đọc phim Xquang để phát hiện lao phổi của Tổ chức y tế thế giới và Hiệp hội bài lao thế giới.

Tổn thương	Mã đọc phim Xquang
- Hình ảnh bình thường	0
- Bất thường Xquang ngoài hô hấp (bóng mờ ở thành ngực, hình bất thường về tim mạch v.v...)	1
- Hình bất thường Xquang của bộ máy hô hấp được người đọc coi như không lao	2
- Hình vôi hoá đơn độc ở phổi, rốn phổi (không có những hình ảnh khác)	3
- Bóng mờ nhỏ ở màng phổi được coi như hiện tại không có ý nghĩa lâm sàng.	4
- Bóng mờ ở rốn phổi giả định là hạch, không thấy bóng mờ ở phổi và màng phổi.	5
- Bóng mờ ở màng phổi bao gồm tràn dịch (có hạch hoặc không) nhưng không thấy bóng mờ ở phổi, tràn khí và tràn khí - tràn dịch màng phổi	6
- Bóng mờ ở phổi không hang được người đọc phim coi như không có ý nghĩa lâm sàng (không có ý nghĩa lâm sàng về lao hiện đang tiến triển)	7
- Bóng mờ không hang ở phổi được người đọc phim coi như có ý nghĩa lâm sàng (có ý nghĩa lâm sàng về lao tiến triển).	8
- Bóng mờ ở phổi chắc chắn có hang được người đọc phim coi như có ý nghĩa lâm sàng	9

Năm 1955 có bảng phân loại New-York, bảng này được xem xét lại năm 1961 phân loại độ lan rộng của tổn thương lao phổi như sau:

Độ lan rộng I

Tổn thương tối thiểu

Tổn thương ở phổi gián đoạn, không có tổn thương hang, tập hợp trong một phần giới hạn của một hoặc hai phổi. Độ rộng tổng cộng của các tổn thương, không kể các tổn thương phân bố ở đâu, không vượt quá tương đương của khối lượng tổ chức phổi nằm trên khớp sườn - ức thứ 2 và gai đốt sống lưng thứ tư hoặc thân đốt sống lưng thứ 5.

Độ lan rộng II

Tổn thương quan trọng vừa phải

Tổn thương có thể trên một hoặc hai phổi, độ rộng tổng cộng không vượt quá các giới hạn sau:

Tổn thương gián đoạn rải rác, không vượt quá khối lượng một phổi hoặc diện tích tương đương trên hai phổi.

Tổn thương đậm và hợp nhất không vượt quá $\frac{1}{3}$ khối lượng một phổi. Đường kính tổng cộng của các hang phải dưới 4cm.

Độ lan rộng III

Tổn thương rất quan trọng

Tổn thương rộng hơn độ rộng của tổn thương II

Như vậy:

Tổn thương di chứng, độ rộng trung bình một phổi,

bên trái được mã hoá 7 II L (G), bên phải được mã hoá 7IIR (D).

Tổn thương tiến triển, không hang, ít lan rộng, một phổi, bên trái được mã hoá 8IL (G), bên phải được mã hoá 8IR (D).

Tổn thương hang rất rộng, hai phổi, được mã hoá 9IIb.

Năm 1990 Hội lồng ngực Hoa Kỳ (American Thoracic Society: ATS) phân loại tổn thương lao như sau:

- Tổn thương ít hoặc tổn thương độ I:

Tổn thương không có hang, tổng diện tích tổn thương một bên hoặc hai bên phổi không quá một phân thùy phổi.

- Tổn thương trung bình hoặc tổn thương độ II:

Tổn thương một bên hoặc hai bên phổi nhưng tổng diện tích tổn thương không vượt quá một thùy phổi, tổng đường kính các hang lao không quá 4cm.

- Tổn thương nhiều hoặc tổn thương độ III :

Tổn thương rộng hơn tổn thương độ II ở trên. Diện tích tổn thương ở một hoặc cả hai phổi vượt quá một thùy phổi hoặc chiếm cả một bên phổi và có tổng đường kính các hang trên 4cm.

Tổn thương mức độ II có thể là các nốt thâm nhiễm rải rác ở một bên phổi hoặc ở cả hai bên phổi tổng diện tích của chúng bằng 1/3 thể tích của một phổi và nếu có hang thì tổng đường kính các hang dưới 4cm.

Ở bệnh nhân nhiễm HIV có lao phổi, các biểu hiện Xquang của lao thay đổi theo các giai đoạn của nhiễm HIV.

Ở các bệnh nhân nhiễm HIV giai đoạn sớm các biểu hiện Xquang của lao giống như của những người không nhiễm HIV.

Ở các bệnh nhân nhiễm HIV giai đoạn muộn (AIDS), các hình ảnh Xquang không điển hình chiếm ưu thế: tổn thương trên phim Xquang thường ở các thùy dưới, lan toả hoặc các hình thâm nhiễm kẽ, tràn dịch màng phổi, các hạch lympho trung thất và rốn phổi nở rộng.

III. Test tuberculin

1. Test tuberculin

Tuberculin là canh trùng nuôi cấy trực khuẩn lao đã được làm đậm đặc bằng cách cho bốc hơi bớt lượng nước chứa trong canh trùng .

Có hai loại tuberculin: tuberculin thô và tuberculin tinh chế

- *Tuberculin thô*

Được bào chế theo phương pháp cổ điển của R.Koch. Là canh trùng nuôi cấy trực khuẩn lao 6 - 8 tuần rồi giết trực khuẩn lao bằng sức nóng và canh trùng được làm đậm đặc còn 1/10 bằng cách cho bốc hơi bớt nước rồi đem lọc.

- *Tuberculin tinh chế (purified protein derivative = PPD)*

Là tuberculin đã được loại trừ các thành phần không đặc hiệu trong môi trường nuôi cấy.

Có hai loại quan trọng nhất hiện đang được sử dụng là:

- PPD - S: Do Hoa Kỳ sản xuất. Được công nhận là PPD tiêu chuẩn quốc tế của tuberculin loài có vú.
- PPD - RT23 là tuberculin tinh chế, sản xuất năm 1958 được dùng rộng rãi ở các nước, do Đan Mạch sản xuất.

Liều thường dùng là 1 đơn vị + Tween 80 (chất khử để tuberculin không bị hấp phụ vào thành ống thủy tinh).

Một đơn vị (1U) PPD - RT23 tương đương 3 đơn vị quốc tế (IU) PPD - S.

Ở nước ta hiện nay tuberculin đang được sử dụng là PPD do Hunggari sản xuất.

Trong chẩn đoán, điều tra dịch tễ thường dùng 2 đơn vị PPD - RT23.

Phản ứng tuberculin là phản ứng xảy ra do tác động của kháng nguyên là tuberculin với các tế bào lympho TCD4 đã được mẫn cảm và đại thực bào gây ra phản ứng viêm, thâm nhiễm tế bào lympho và đại thực bào tại nơi tiêm. Người đã nhiễm trực khuẩn lao sau 4 - 8 tuần cơ thể xảy ra quá mẫn muộn, khi tiêm tuberculin trong da sau 24 - 48 giờ sẽ xảy ra phản ứng tại chỗ (phản ứng muộn). Phản ứng được đọc sau khi tiêm 48 - 72 giờ.

Phản ứng biểu thị mức độ dị ứng nhưng không đánh giá khả năng miễn dịch lao, chỉ cho biết đã bị nhiễm lao, không cho biết bị nhiễm lao khi nào (nếu làm 2 phản ứng liên tiếp, cách nhau một tháng phản ứng lần trước âm tính, phản ứng lần sau dương tính thì thời gian chuyển phản ứng là thời gian đã nhiễm lao),

không cho biết có bị bệnh hay không, bệnh nặng nhẹ thế nào.

Tỷ lệ người có phản ứng dương tính tăng dần theo tuổi. Có thể người có phản ứng dương tính vẫn hoàn toàn khoẻ mạnh.

Phản ứng có thể âm tính (dù đã bị nhiễm lao) khi khả năng đề kháng, khả năng miễn dịch của cơ thể suy giảm: khi gây mòn, suy dinh dưỡng, suy kiệt, bệnh nặng, khi bị ung thư, khi già yếu, khi dùng các thuốc giảm miễn dịch, dùng corticosteroid lâu ngày, nhiễm HIV/AIDS, nhiễm virus sởi, thủy đậu, nhiễm khuẩn nặng, bệnh máu ác tính, lao nặng (lao kê, lao màng não...), giảm protein máu, giảm IgG trong máu.v.v...

Test tuberculin có nhiều phương pháp. Các phương pháp rạch da, miếng dán, Von Pirquet ngày nay không còn sử dụng. Phương pháp Heaf (test Heaf) là phương pháp dùng dụng cụ gọi là súng Heaf gồm một vòng các mũi kim khi bật ra sẽ đâm nhiều mũi qua da qua một giọt PPD chưa pha loãng, trước đây dùng trong điều tra dịch tễ, nay Tổ chức y tế thế giới khuyên không nên dùng nữa. Hiện nay dùng phổ biến là test Mantoux.

2. Test Mantoux

Là một trong các test tuberculin dùng phổ biến hiện nay.
Dùng PPD - RT23, 1 - 2 đơn vị + Tween 80 hoặc 5 IU PPD - S.

Chọn vùng da ở 1/3 trên mặt trước ngoài cẳng tay trái, khử trùng vùng da định tiêm bằng cồn 70°, dùng bông

hoặc gạc khô lau khô rồi mới tiêm, nếu dùng xà phòng và nước để làm sạch phải để da khô trước khi thử test. Không khử trùng da bằng ether hoặc acetone.

Dùng bơm tiêm 1ml (bơm tiêm tuberculin) có chia độ, kim tiêm trong da số 26 dài 10mm.

Tiêm 0,1ml (tương đương với 5 đơn vị) dung dịch tuberculin vào trong da tạo nên một cục sần trên da đường kính 5 - 6mm. Sau 48 - 72 giờ đọc kết quả:

Quầng là da vùng quanh nốt tiêm mẩn đỏ hoặc sẫm màu hơn vùng da chung quanh.

Cục là vùng nổi cục, vuốt nhẹ ngón tay trên mặt da có cảm giác nổi gồ, cao hơn mặt da xung quanh.

Nếu phản ứng mạnh có thể có nốt phỏng như bị bỏng lửa.

Cần chú ý hai điểm quan trọng:

Phản ứng âm tính không có nghĩa là không có lao.

Phản ứng càng rộng càng chứng tỏ nhiễm trực khuẩn lao nhiều, càng có nhiều khả năng mắc lao.

Người khỏe mạnh vẫn có thể có phản ứng mạnh khi làm test tuberculin.

Tuy nhiên, nếu test dương tính mạnh ở trẻ em thì đó là yếu tố chẩn đoán rất có giá trị, đặc biệt là nếu trẻ càng nhỏ, chưa được tiêm vaccin BCG hoặc đã tiêm BCG trên 10 năm.

Test Mantoux thường được đọc kết quả như sau:

- Người HIV âm tính (chưa tiêm BCG hoặc tiêm BCG trên 10 năm).

Đường kính cục dưới 5mm: âm tính

5 - 9 mm : nghi ngờ

≥ 10mm : dương tính

Theo Flament - Sailour M., Perronne C.H. (1997) mức độ dương tính có thể tính như sau:

Đường kính cục: 10 - 14mm : +

15 - 19mm : ++

20 - 29mm : +++

Từ 30mm : ++++

- Ở trẻ em đã tiêm BCG dưới 10 năm:

Phản ứng được coi là dương tính khi đường kính cục ≥ 15mm.

- Ở người nhiễm HIV/AIDS (chưa tiêm BCG hoặc tiêm BCG đã trên 10 năm) theo Groseet J. (1996), Huchon G. (1997) thì:

Phản ứng âm tính: không nhiễm lao hoặc do suy giảm miễn dịch

Phản ứng dương tính: khi đường kính cục ≥ 5mm

Trường hợp tiêm BCG dưới 10 năm: test không có ý nghĩa.

- Theo Hội lồng ngực Hoa Kỳ (ATS) (1990) đánh giá phản ứng theo bảng 1.4.

Bảng 1.4. Xếp loại các phản ứng của test tuberculin dương tính theo ATS (1990).

Đường kính cục	Nhóm
$\geq 5\text{mm}$	<ol style="list-style-type: none"> 1. Người nhiễm HIV hoặc có nguy cơ nhiễm HIV 2. Người có tiếp xúc chặt chẽ với người lao 3. Người có hình ảnh đông đặc phổi trên phim Xquang lao phổi cũ đã khỏi.
$\geq 10\text{mm}$	<ol style="list-style-type: none"> 1. Người ở các nước có độ lưu hành lao cao như châu Á, châu Phi, Mỹ La Tinh 2. Người dùng ma túy đường tĩnh mạch 3. Người ít được chăm sóc về y tế, người có thu nhập thấp 4. Người sống lâu trong các trại cải tạo, chữa tại nhà, trại tâm thần 5. Người có nguy cơ mắc lao cao: cắt dạ dày, giảm sút hơn 10% thể trọng, nổi hồng - hời tràng, đái tháo đường, bệnh bụi phổi silic, suy thận mạn, điều trị corticosteroid hoặc điều trị giảm miễn dịch, ung thư máu, u lympho và các bệnh ác tính khác.
$\geq 15\text{mm}$	<ol style="list-style-type: none"> 6. Người có nguy cơ cao khác. Mọi người khác.

Theo Stauffer J.L.(1996) người HIV dương tính cần được theo dõi test tuberculin một cách chặt chẽ.

Người nhiễm HIV hoặc người suy giảm miễn dịch tế bào test tuberculin có đường kính cục $\geq 5\text{mm}$ đã coi là có ý nghĩa.

Nhiễm HIV ở giai đoạn sớm (chưa có triệu chứng) phản ứng bì với tuberculin không bị ảnh hưởng.

Người bệnh AIDS thường không có phản ứng dị ứng.

Phản ứng dương tính giả có thể xảy ra khi nhiễm *Mycobacterium* không gây lao hoặc đã tiêm BCG dưới 10 năm.

Phản ứng âm tính giả như đã nêu ở trên xảy ra khi khả năng đề kháng, khả năng miễn dịch của cơ thể suy giảm (gây mòn, suy dinh dưỡng, suy kiệt, bệnh ung thư, già yếu, nhiễm virus, AIDS, stress, suy gan thận, nhiễm khuẩn nặng, bỏng nặng, bệnh máu ác tính, điều trị corticosteroid, điều trị thuốc chống ung thư dài ngày.v.v...) hoặc do kỹ thuật tiêm không đúng. Làm test nhiều lần, thời gian làm test gần nhau phản ứng sẽ tăng mạnh dễ nhầm với hiện tượng chuyển phản ứng, thường gặp ở người lớn trên 55 tuổi.

Có thể xác định vấn đề này bằng cách thử nghiệm hai bước như sau: Nếu thử nghiệm lần đầu âm tính (cục sần dưới 5mm), một tuần sau làm lại lần thứ hai. Nếu lần thứ hai âm tính là người bệnh không nhiễm lao hoặc mất phản ứng. Nếu dương tính (cục sần trên 5mm) hầu như đó là sự tăng phản ứng. Hiệu quả này tồn tại ít nhất một năm (Stauffer J.L.

1996). Sự tăng phản ứng này là hiệu ứng Booster (hiệu ứng tái hoạt động).

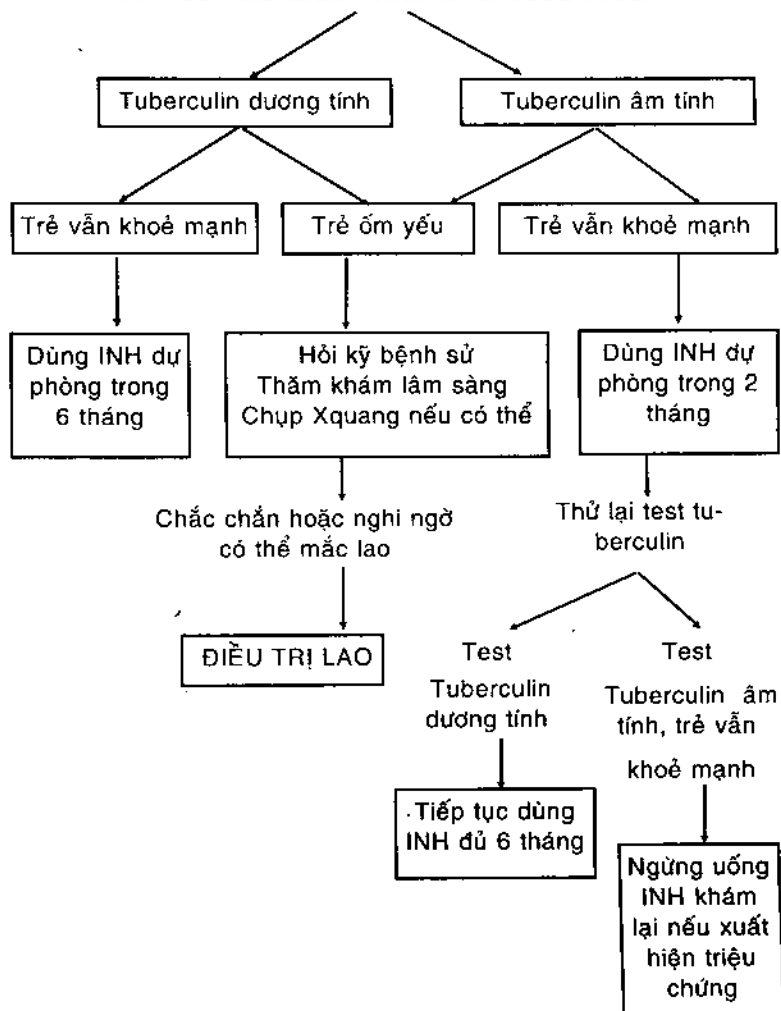
Chú ý rằng sau khi tiêm BCG phản ứng cũng dương tính, ít nhất trong một số năm (dưới 10 năm). Tuy nhiên phản ứng thường nhẹ, đường kính cục dưới 10mm, vì vậy chỉ coi là phản ứng dương tính khi đường kính cục trên 15mm.

Test tuberculin là một trong các thử nghiệm quan trọng trong phát hiện và chẩn đoán bệnh lao, tuy không có giá trị quyết định nhưng là một test không thể thiếu. Test tuberculin thường được dùng khi:

- Phát hiện nhiễm lao
- Tính chỉ số nguy cơ nhiễm lao (chỉ số R) là chỉ số đại diện tốt nhất để lượng giá tình hình dịch tễ lao và xu hướng của nó.
- Phát hiện và chẩn đoán lao hoạt động ở người lớn: phản ứng dương tính càng mạnh càng có nhiều khả năng mắc lao.
- Phát hiện và chẩn đoán lao trẻ em
- Theo dõi hiệu quả của vaccin BCG: sau khi tiêm BCG 6 tháng làm phản ứng tuberculin, nếu âm tính sau vài tuần làm lại test lần thứ hai, nếu vẫn âm tính cần tiêm lại vaccin BCG cho trẻ.
- Phát hiện nhiễm lao ở trẻ có tiếp xúc với người mới được phát hiện lao

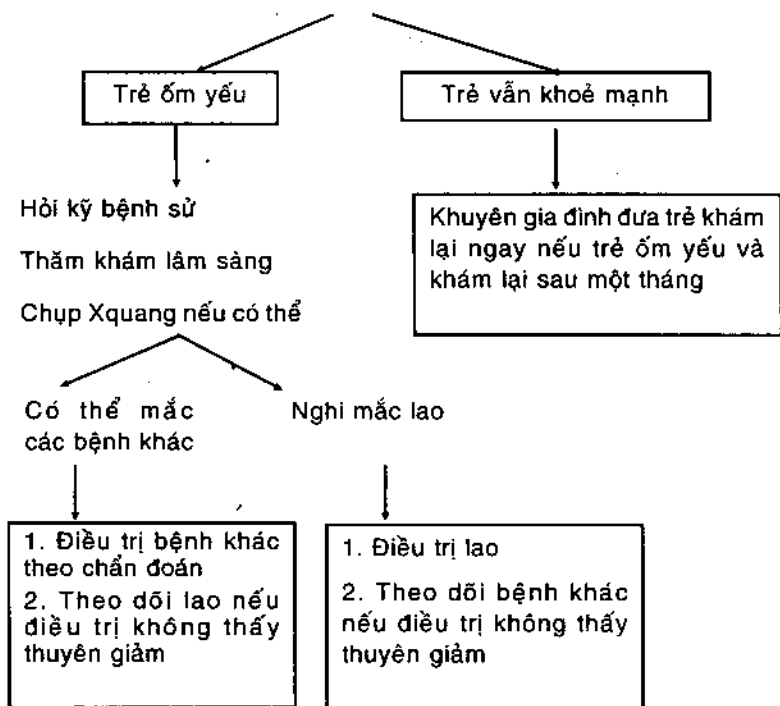
Crofton J., Horne N., Miller F. (1992) nêu lên 2 sơ đồ sau: sơ đồ khi có thể làm phản ứng tuberculin và sơ đồ khi không làm được phản ứng tuberculin (Sơ đồ 1.1, 1.2);

KHI CÓ THỂ LÀM PHẢN ỨNG TUBERCULIN



Sơ đồ 1.1. Sơ đồ phát hiện nhiễm lao ở trẻ tiếp xúc với bệnh nhân lao mới được phát hiện (khi có thể làm phản ứng tuberculin).

KHI KHÔNG LÀM ĐƯỢC PHẢN ỨNG TUBERCULIN



Sơ đồ 1.2. Sơ đồ phát hiện nhiễm lao ở trẻ tiếp xúc với bệnh nhân lao mới được phát hiện (khi không làm được phản ứng tuberculin).

IV. Tìm *Mycobacterium* gây bệnh

Nguyên nhân gây ra bệnh lao là trực khuẩn lao. Trực khuẩn có thể gây ra bệnh lao là :

- Trực khuẩn lao người (*Mycobacterium tuberculosis hominis*) *Mycobacterium tuberculosis* là nguyên nhân chính gây lao trên toàn thế giới.

- *Mycobacterium africanum* :

Là trực khuẩn gây bệnh lao thường gặp ở châu Phi (Tây Phi). Trực khuẩn này thường kháng với thuốc thiacetazon.

- Trực khuẩn lao bò (*Mycobacterium bovis*) :

Là trực khuẩn gây lao cho gia súc, có thể gây bệnh cho người chủ yếu khi uống sữa không được tiệt khuẩn. Là nguyên nhân gây bệnh lao ít gặp hơn 2 loại trên.

M. tuberculosis, *M. africanum*, *M. bovis* cùng với *Mycobacterium microti*, *Mycobacterium bovis* BCG gọi chung là *Mycobacterium tuberculosis complex*. Hai loại sau *M. microti*, *M. bovis* BCG) có thể gây bệnh lao ở những người suy giảm miễn dịch (nhiễm HIV/AIDS).

- *Mycobacterium* ngoài lao (*Mycobacterium other than tuberculosis-MOTT*).

Gồm rất nhiều chủng trực khuẩn *Mycobacterium* bình thường không gây bệnh nhưng có thể gây phản ứng dương tính tuberculin.

Trường hợp suy giảm miễn dịch (nhiễm HIV/AIDS) MOTT có thể gây ra bệnh lao (chủ yếu là loại *Mycobacterium avium* và *Mycobacterium intracellulare complex* MAI).

Để phát hiện ra nguyên nhân gây bệnh lao có 2 phương pháp :

Phương pháp trực tiếp

Là phương pháp trực tiếp xác định trực khuẩn hoặc các thành phần cấu trúc đặc trưng của trực khuẩn.

Phương pháp này gồm các kỹ thuật như :

Nhuộm soi trực tiếp bằng kính hiển vi

Nuôi cấy phân lập bằng môi trường nuôi cấy nhân tạo.

Định danh *M. tuberculosis complex*, MOTT sau nuôi cấy.

Xác định acid béo của vách tế bào trực khuẩn *Mycobacterium*.

Xác định kháng nguyên của *Mycobacterium* và phân loại các kháng nguyên này bằng các kháng thể đa dòng, kháng thể đơn dòng (monoclonal antibodies).

Xác định ADN, ARN của *Mycobacterium* bằng cách lai ghép với các ADN dò có hoặc không dùng kỹ thuật khuếch đại gen.

Test luciferase đom đóm.

Phương pháp gián tiếp

Là phương pháp không trực tiếp xác định trực khuẩn hoặc các thành phần cấu trúc đặc trưng của nó mà gián tiếp phát hiện sự có mặt của trực khuẩn qua các sản phẩm mà trực khuẩn hoặc các thành phần cấu trúc của trực khuẩn sinh ra trong quá trình xâm nhập vào cơ thể.

Thường phương pháp gián tiếp là phương pháp xác định kháng thể có trong cơ thể người mắc bệnh kháng lại các kháng nguyên hoặc nói một cách chưa thật đầy đủ là phương pháp trực tiếp là phương pháp xác định các kháng nguyên của *Mycobacterium* gây bệnh còn phương pháp gián tiếp là phương pháp xác định kháng thể chống lại các kháng nguyên của trực khuẩn lao.

. *Phương pháp gián tiếp gồm các kỹ thuật như:*

- + Xác định kháng thể dịch thể chống *Mycobacterium* trong huyết thanh.
- + Xác định đáp ứng miễn dịch tế bào, phản ứng da.
- + Xác định các enzym của các tế bào sinh ra trong quá trình đáp ứng miễn dịch lao..

Trong các phương pháp trực tiếp hoặc gián tiếp có kỹ thuật được coi là cơ bản vì đơn giản, dễ thực hiện, đã dùng phổ biến từ lâu như kỹ thuật nhuộm Ziehl - Neelsen được sử dụng từ 1883, môi trường Löwenstein - Jensen được sử dụng từ năm 1932, thử nghiệm niacin (Kono nêu lên năm 1956), các kỹ thuật này hầu như không có gì thay đổi từ đó đến nay, có những kỹ thuật gần đây được nêu lên dựa trên những tiến bộ mới đây của miễn dịch học, sinh vật học phân tử (ELISA, PCR...); có những kỹ thuật được sử dụng từ lâu đã thành cổ điển như kỹ thuật nuôi cấy nay được cải tiến như bổ sung các yếu tố phát triển hoặc nhận biết sớm sự phát triển của trực khuẩn qua các sản phẩm chuyển hoá của chúng, dùng đồng vị phóng xạ v.v....; có những kỹ thuật hoàn toàn mới như kỹ thuật PCR...; có những

kỹ thuật chỉ có thể phát hiện được trực khuẩn kháng cồn kháng toan (Acid Fast Bacilli, AFB) như kỹ thuật nhuộm soi trực tiếp, có kỹ thuật có thể định danh được loại trực khuẩn như kỹ thuật dùng acid nucleic do lai ghép đặc hiệu với ADN, ARN của *Mycobacterium*....

Các phương pháp khác

Ngoài phương pháp trực tiếp, gián tiếp nói trên còn có các kỹ thuật không xếp loại vào hai phương pháp này như các kỹ thuật ngoáy họng, hút dịch dạ dày, lấy bệnh phẩm qua màng nhầy giáp, nội soi phế quản, chọc lấy bệnh phẩm... vì bệnh phẩm thu được từ các kỹ thuật này có thể dùng cho các kỹ thuật của phương pháp trực tiếp như nhuộm soi, nuôi cấy hoặc dùng các kỹ thuật của phương pháp gián tiếp như xác định enzym của các tế bào sinh sản ra trong quá trình đáp ứng miễn dịch,

Kỹ thuật tiêm truyền súc vật thực nghiệm cũng không thuộc phương pháp trực tiếp hoặc phương pháp gián tiếp. Các kỹ thuật đó dễ dàng theo dõi được nêu vào các kỹ thuật trong các phương pháp khác.

Nói chung để định danh được trực khuẩn các kỹ thuật cổ điển thời gian trả lời kết quả thường lâu vì *M.tuberculosis complex* sinh trưởng chậm, thời gian nuôi cấy dài không đáp ứng được yêu cầu cần trả lời kết quả sớm hiện nay nhất là trường hợp bệnh nhân nặng hoặc thể lao nặng như lao kê, lao màng não, hoặc trong tình hình nhiễm HIV thường đồng nhiễm bệnh lao những năm gần đây.

Từ giữa những năm 70 nhất là từ những năm 80 trở về đây của thế kỷ này nhiều kỹ thuật phát hiện nhanh trực khuẩn lao được thực hiện đã làm thay đổi rất nhiều vấn đề phát hiện, chẩn đoán bệnh lao.

Nếu như trước những năm 70 ngoài các kỹ thuật cổ điển, các kỹ thuật khác được tìm tòi không nhiều lắm : năm 1898, 16 năm sau khi Robert Koch phát hiện trực khuẩn lao, Arloing S. mô tả test ngưng kết chẩn đoán bệnh lao, năm 1916 Brown L. và Petroff S.A. dùng phương pháp cố định bổ thể chẩn đoán lao ở 540 bệnh nhân, năm 1948 Middlebrook G. và Dubos R.J. nêu lên phương pháp ngưng kết hồng cầu thụ động chẩn đoán bệnh lao, năm 1951 Boyden S.V. dùng kháng nguyên protein cũng vào mục đích này. Các kỹ thuật này không chính xác nên sau đó không được đưa vào sử dụng thì từ giữa những năm 70 nhất là từ những năm 80 rất nhiều kỹ thuật đã được xây dựng

Năm 1972 kỹ thuật miễn dịch gắn men ELISA (Enzyme - linked immunosorbent assay) được Engvall E., Perlmann P. nêu lên thì năm 1976 kỹ thuật này đã được Nassau E. và CS dùng trong chẩn đoán bệnh lao. Năm 1987 French, năm 1990 Brooks dùng kỹ thuật xác định acid tuberculostearic trong chẩn đoán lao màng não. Năm 1989 Voigt M.D., Kalvaria I. và CS xác định adenosin deaminase (ADA) trong dịch cơ thể để chẩn đoán lao. Năm 1990 Eisenstein B. I. dùng kỹ thuật PCR chẩn đoán lao.v.v...

Các kỹ thuật này có thể trả lời kết quả nhanh, độ nhạy, độ đặc hiệu cao tuy nhiên việc đưa vào sử dụng

trong lâm sàng nhiều kỹ thuật còn chưa lâu nên việc đánh giá còn chưa được đầy đủ, việc sử dụng các kỹ thuật này lại chưa nhiều, kỹ thuật đòi hỏi những điều kiện, phương tiện nhất định nên chưa dễ dàng phổ biến và áp dụng rộng rãi.

1. Kỹ thuật nhuộm soi trực tiếp bằng kính hiển vi

Có các kỹ thuật nhuộm Ziehl - Neelsen, nhuộm Kinyoun, nhuộm huỳnh quang (với thuốc nhuộm auramin, acridin - orange hoặc rhodamin...).

Các kỹ thuật này đơn giản, rẻ tiền, có thể sử dụng rộng rãi, cho kết quả nhanh.

Độ nhạy của nó phụ thuộc vào loại bệnh phẩm và số lượng trực khuẩn có trong bệnh phẩm.

Các bệnh phẩm lấy từ đường hô hấp: đờm, chất xuất tiết phổi - phế quản cho kết quả dương tính cao nhất theo Kox L.F.F (1994) độ nhạy có thể từ 46 - 78%, độ đặc hiệu gần 100%.

Độ nhạy có thể tăng thêm nếu bệnh phẩm trước khi nhuộm soi được li tâm bằng máy li tâm thông thường (standard centrifugation) hoặc li tâm tế bào (cytocentrifugation).

Kỹ thuật nhuộm soi trực tiếp chỉ có thể phát hiện được trực khuẩn kháng cồn kháng toan AFB, không thể định danh được vi khuẩn và cũng chỉ có thể phát hiện được AFB với điều kiện số lượng AFB trong 1ml bệnh phẩm phải có từ 5.000 - 10.000 trở lên.

Muốn phân biệt *Mycobacterium tuberculosis complex*.

với các *Mycobacterium* khác ngoài lao (MOTT), muốn định danh được trực khuẩn phải dùng kỹ thuật nuôi cấy phân lập, làm kháng sinh đồ.

Có hai kỹ thuật chính nhuộm soi bằng kính hiển vi phát hiện AFB trong đờm

a) *Xét nghiệm đờm bằng nhuộm soi trực tiếp dưới kính hiển vi quang học*

Là phương pháp phát hiện, chẩn đoán rẻ tiền nhất, đáng tin cậy nhất, dễ làm, dễ phổ cập nhất có thể sử dụng ở mọi nơi, phát hiện được những nguồn lây nguy hiểm nhất là người lao phổi có trực khuẩn lao trong đờm. Thường nhuộm theo phương pháp Ziehl - Neelsen, Kinyoun hoặc phương pháp Armand.

Dựa vào kết quả xét nghiệm này mà Chương trình chống lao quốc gia có thể lượng giá hiệu quả công tác chống lao, xác định được số bệnh nhân lao, nguồn lây lao cần phải điều trị, dự báo được nguy cơ hàng năm, chỉ số mắc lao.

Đối với người bệnh dựa vào kết quả của xét nghiệm này có thể xác định có bị bệnh lao không, mức độ nặng nhẹ, khả năng lây truyền bệnh. Tìm thấy trực khuẩn lao trong bệnh phẩm lấy từ người bệnh là "*tiêu chuẩn vàng*" trong chẩn đoán bệnh lao. Do vậy xét nghiệm đờm tìm trực khuẩn lao là xét nghiệm không thể thiếu trong phát hiện, chẩn đoán lao phổi.

Theo các tài liệu của Tổ chức y tế thế giới cần xét nghiệm đờm tìm trực khuẩn kháng cồn kháng toan (AFB) cho tất cả những người ho khạc trên 3 tuần

(Chương trình quốc gia chống lao Ấn Độ qui định 2 tuần) nhất là những bệnh nhân gầy, sút cân, sốt, đau ngực hoặc ho ra máu để phát hiện lao.

Có hai cách phát hiện ở cộng đồng: phát hiện "chủ động" và phát hiện "thụ động". "Chủ động" hay "thụ động" là trên quan điểm của người thầy thuốc, của cơ sở y tế. Trong phát hiện "chủ động" là người thầy thuốc, cơ sở y tế chủ động tiến hành phát hiện, khám bệnh, xét nghiệm cho người nghi mắc lao, người nghi mắc lao ở tư thế thụ động. Trong phát hiện "thụ động" người nghi mắc lao cảm thấy ốm yếu, tự đến với người thầy thuốc, đến cơ sở y tế để được phát hiện, chẩn đoán bệnh. Người bệnh ở tư thế chủ động, người thầy thuốc, cán bộ cơ sở y tế ở tư thế thụ động.

Phát hiện theo cách "chủ động" rất tốn kém, tỷ lệ tìm thấy AFB trong đờm thấp.

Phát hiện theo cách "thụ động" ít tốn kém, tỷ lệ tìm thấy AFB cao hơn nhiều, là phương pháp phổ cập với đại đa số các Chương trình chống lao quốc gia.

Số mẫu cần thiết để xét nghiệm phát hiện lao là 3 mẫu bệnh phẩm:

Mẫu 1: Lấy tại chỗ lần 1 khi người bệnh đến khám bệnh

Mẫu 2: Lấy buổi sáng sớm trong vòng 2 giờ sau khi người bệnh ngủ dậy.

Mẫu 3: Lấy tại chỗ lần 2 khi người bệnh mang mẫu đờm 2 đến cơ sở y tế.

Nếu bệnh nhân không ho khạc được đờm có thể cho bệnh nhân dùng các thuốc long đờm (natri benzoat 0,05

- 2g/ngày, terpin hydrat 0,25 - 1,50g/ ngày, dầu khuynh diệp eucalyptus 0,20 - 1g/ ngày, carbocystein như Bronchathiol, Bronchkod Muciclar, Mucidoral 0,75g x 2 - 3 lần/ngày hoặc acetylcystein như Exomuc 200mg x 3 lần/ngày v.v...), khí dung nước muối ấm ưu trương v.v...

Những trường hợp cần thiết, ở nơi có điều kiện kỹ thuật có thể lấy bệnh phẩm qua soi phế quản, qua chọc xuyên màng nhầy giáp hoặc qua hút dịch dạ dày (ở trẻ em) v.v...

Điều kiện để chẩn đoán lao phổi là phải có ít nhất 2 trong 3 mẫu đờm có AFB dương tính hoặc 1 mẫu dương tính và trên phim chụp Xquang phổi có tổn thương lao tiến triển. Sau đó tiếp tục nuôi cấy để xác định AFB đó là trực khuẩn lao (gây bệnh lao), không phải là *Mycobacterium* không điển hình (không gây bệnh lao trong điều kiện bình thường).

Kết quả xét nghiệm được ghi như sau (theo qui định của Hiệp hội chống lao thế giới) (bảng 1.5).

Bảng 1.5. Bảng ghi kết quả xét nghiệm AFB theo qui định của Hiệp hội chống lao thế giới

Số AFB	Kết quả	
0 (trên 100 vi trường)	0	(âm)
1-3 (trên 100 vi trường)	0	(âm)
4-9 (trên 100 vi trường)	Ghi số lượng vi khuẩn	(dương)
10-99 (trên 100 vi trường)		(dương)
1-10 (trên 1 vi trường)		(dương)
Trên 10 (trên 1 vi trường)		(dương)
		(dương)

Khoa vi sinh Viện lao -bệnh phổi sử dụng bảng ghi kết quả xét nghiệm của Hiệp hội chống lao thế giới nhưng soi kỹ hơn để có thể phát hiện được tốt hơn số AFB có thể tìm thấy. Cụ thể như sau (bảng 1.6).

Bảng 1.6. Bảng ghi kết quả xét nghiệm AFB đã được Khoa vi sinh Viện lao - bệnh phổi thực hiện

Số AFB	Kết quả
0 (trên 300 vi trường)	0 (âm)
1 - 3 (trên 300 vi trường)	0 (âm)
	Cho xét nghiệm lại
4 - 9 (trên 300 vi trường)	Ghi số lượng vi khuẩn (dương)
10 - 99 (trên 100 vi trường)	+
1 - 10 (trên 1 vi trường)	++
Trên 10 (trên 1 vi trường)	+++

Hanna B.A. (1996) nêu lên cách ghi kết quả xét nghiệm tìm AFB khi nhuộm soi trực tiếp đơn giản như sau (bảng 1.7).

Bảng 1.7. Ghi kết quả xét nghiệm tìm AFB theo Hanna B.A. (1996).

Số AFB	Kết quả
0	Không thấy
1 - 2/ tiêu bản	Nghi ngờ
3 - 9/ tiêu bản	Hiếm
> 10/ tiêu bản	Ít
> 1/ trường soi	Nhiều

Cách ghi này ở nước ta không sử dụng, chỉ để tham khảo. Xét nghiệm nhuộm soi trực tiếp bằng kính hiển vi quang học có độ đặc hiệu cao (99,3 - 99,9%) nhưng độ nhạy có nơi không cao. Ở Nhật Bản độ nhạy 22 - 78%, ở châu Phi khoảng 30%, ở Việt Nam 40 - 60%.

Do vậy cần làm xét nghiệm nhiều lần (6 - 8 lần nếu có thể) hoặc dùng phương pháp thuần nhất đờm, li tâm lấy cặn trước khi soi trực tiếp để tăng khả năng phát hiện.

Để đánh giá hiệu quả điều trị, theo các chỉ dẫn của Hiệp hội chống lao thế giới, Chương trình chống lao quốc gia cũng yêu cầu tiến hành xét nghiệm này cho bệnh nhân điều trị theo phác đồ của chương trình vào các tháng thứ 2, 5, 8 của quá trình điều trị.

Soi đờm trực tiếp theo Crofton J. và CS (1992) là phương pháp chẩn đoán lao quan trọng nhất nhưng phải được giám sát chặt chẽ và đảm bảo chính xác, cần được thực hiện rộng rãi ở mọi nơi.

b. Xét nghiệm đờm bằng phương pháp nhuộm soi trực tiếp dưới kính hiển vi huỳnh quang

Trong phương pháp này AFB được nhuộm màu huỳnh quang auramin, rhodamin hoặc acridin - orange và được phát hiện bằng kính hiển vi huỳnh quang.

Soi bằng vật kính dầu trên kính hiển vi quang học vi trường soi chỉ rộng $0,02\text{mm}^2$.

Soi bằng vật kính 25 của kính hiển vi huỳnh quang vi trường soi rộng tới $0,34\text{mm}^2$ (gấp 17 lần) nên có độ bao quát rộng hơn, bệnh phẩm ít AFB cũng có thể

phát hiện được (phát hiện được nhiều AFB hơn), thời gian soi được nhanh hơn.

Một kỹ thuật viên soi trực tiếp bằng kính hiển vi quang học một ngày chỉ có thể đọc được 20 -40 tiêu bản, bằng kính hiển vi huỳnh quang có thể soi đọc được số lượng tiêu bản gấp 3 - 4 lần (100 - 150 tiêu bản) nên tuy trang bị kính hiển vi huỳnh quang đắt hơn kính hiển vi quang học nhưng thực chất lại kinh tế hơn, có lợi hơn.

2. Nuôi cấy

a) Kỹ thuật nuôi cấy cổ điển

Là phương pháp có độ nhạy (Se), độ đặc hiệu (Sp) cao, tăng được kết quả phát hiện dương tính, phân loại được trực khuẩn lao gây bệnh, đánh giá được độc lực của nó, làm được kháng sinh đồ, đánh giá được mức độ kháng thuốc của trực khuẩn lao. Nó là phương pháp duy nhất cho biết trực khuẩn lao tìm thấy là sống hay chết (xác trực khuẩn lao) nhưng nó có nhược điểm là thời gian nuôi cấy dài; trong các phương pháp nuôi cấy cổ điển thì nuôi cấy ở môi trường đặc ít nhất sau 4 - 8 tuần, môi trường lỏng cũng phải 1 - 2 tuần mới nhận được kết quả (môi trường đặc thường được dùng để nuôi cấy là môi trường Lowenstein - Jensen, môi trường Dubos, môi trường Kudoh, Coletsos môi trường thạch bán tổng hợp Middlebrook 7H10, môi trường trứng Ogawa; môi trường lỏng thường được dùng để nuôi cấy là môi trường Middlebrook, môi trường Sauton, canh

thang Kirchner) nên ít được sử dụng hơn phương pháp soi đờm trực tiếp. Thường chỉ tiến hành để "tìm vi khuẩn lao về sau trong một giai đoạn của chương trình chống lao" (Crofton J. và CS 1992), các trường hợp soi trực tiếp AFB (-), các bệnh nhân có tổn thương nghi lao trên phim chụp Xquang, các trường hợp nhẹ khó phát hiện AFB, các trường hợp cần làm kháng sinh đồ tìm mức độ kháng thuốc của trực khuẩn lao và trong một số trường hợp cần nghiên cứu.

Nuôi cấy đòi hỏi những phương tiện kỹ thuật và trang thiết bị không phải ở đâu cũng có.

Ở các nước đang phát triển, những vùng có độ lưu hành bệnh lao cao thường phương pháp này chỉ được sử dụng trong nghiên cứu, ít được sử dụng trong phát hiện, chẩn đoán.

Ở các nước kinh tế phát triển, độ lưu hành lao thấp, bệnh nhân lao ít, yêu cầu phát hiện, điều trị lao phổi AFB (-) và lao ngoài phổi cao, phương pháp nuôi cấy được dùng nhiều hơn.

Có nhiều yếu tố ảnh hưởng đến thời gian nuôi cấy, kết quả nuôi cấy, độ nhạy, độ đặc hiệu của kỹ thuật nuôi cấy. Có thể nêu một số các yếu tố đó là:

Loại bệnh phẩm

Chất lượng bệnh phẩm

Cách xử lí bệnh phẩm

Môi trường nuôi cấy

Cách nhận biết trực khuẩn mọc trên môi trường

Kỹ thuật nuôi cấy.

Loại bệnh phẩm

Đối với lao phổi, đờm là bệnh phẩm phát hiện *Mycobacterium* gây bệnh dễ hơn cho kết quả dương tính cao hơn, ít bị lấy nhiễm *Mycobacterium* từ môi trường ngoài phổi - phế quản hơn là các chất xuất tiết phổi - phế quản, dịch rửa phổi - phế quản, dịch dạ dày.

Chất lượng bệnh phẩm

Bệnh phẩm chứa nhiều trực khuẩn gây bệnh dễ phát hiện, cho kết quả dương tính cao hơn bệnh phẩm chứa ít trực khuẩn gây bệnh.

Cách lấy bệnh phẩm

Bệnh phẩm lấy vào buổi sáng ngay sau khi bệnh nhân ngủ dậy cho kết quả dương tính cao hơn lấy vào các thời điểm khác trong ngày.

Bệnh phẩm đối với lao phổi phải là đờm, không phải là nước bọt, nước dãi. Nếu bệnh nhân khó ho khạc, khó lấy đờm trước khi lấy bệnh phẩm phải cho bệnh nhân uống thuốc long đờm, khí dung phổi - phế quản bằng dung dịch NaCl 9%, vỗ rung vùng lưng.v.v...

Bệnh phẩm phải được bảo quản tốt (tránh để nơi có ánh sáng mặt trời, nơi có nhiều tia tử ngoại, nơi có nhiệt độ cao...) để trực khuẩn không bị chết trước khi soi nhuộm. Gửi ngay bệnh phẩm đến phòng xét nghiệm để không ảnh hưởng đến chất lượng bệnh phẩm.

Cách xử lí bệnh phẩm

Bệnh phẩm thường được xử lí bằng hoá chất (acid sulfuric, xút, acid oxalic. ..) để đờm, chất xuất tiết phổi - phế quản lỏng ra, dễ thuần nhất và để tiêu diệt các tạp khuẩn có lẫn trong bệnh khuẩn (*Mycobacterium* gây bệnh không bị ảnh hưởng khi khử tạp đúng kĩ thuật).

Môi trường nuôi cấy

Trên môi trường đặc *Mycobacterium* mọc chậm, thường ít nhất 4 tuần sau khi nuôi cấy mới nhận định được kết quả.

Môi trường lỏng cho kết quả sớm hơn, thời gian trung bình có thể trả lời kết quả chỉ bằng một nửa thời gian nuôi cấy trên môi trường đặc.

Để thời gian có thể trả lời kết quả ngắn hơn nữa người ta thêm vào môi trường nuôi cấy các yếu tố phát triển, các chất dinh dưỡng, cải tiến môi trường lỏng như:

Kỹ thuật BACTEC: dùng môi trường Middlebrook 7H12 + chất dinh dưỡng + PANTA (PANTA là một hỗn hợp kháng sinh gồm 5 loại: Polymycin B, amphotericin B, acid nalidixic, trimethoprim, azlocillin để diệt trừ các tạp khuẩn còn có trong bệnh phẩm sau khi khử tạp).

Kỹ thuật MB/BacT: dùng môi trường Middlebrook 7H9 + chất dinh dưỡng + PANTA.

Kỹ thuật MGIT: dùng môi trường Middlebrook 7H11 + chất dinh dưỡng + PANTA.

Kỹ thuật EPS MYCO: dùng môi trường Middlebrook 7H9 + chất dinh dưỡng + PANTA.

Cách nhận biết sự thay đổi khi *Mycobacterium* mọc trên môi trường

Có thể nhận biết *Mycobacterium* bằng nhiều cách: dựa vào mắt thường dùng kính hiển vi soi khuẩn lạc, bằng sự thay đổi màu của chất chỉ thị có trong môi trường nuôi cấy, bằng sự phát sáng của chất huỳnh quang gắn trong dụng cụ nuôi cấy, bằng dụng cụ đo đếm đo lường phóng xạ có trong môi trường nuôi cấy, bằng sự thay đổi áp lực khí CO₂ do *Mycobacterium* phát triển tạo ra trong chai nuôi cấy .v.v như:

Kỹ thuật xác định khuẩn lạc *Mycobacterium* mọc trên môi trường thạch Middlebrook đổ mỏng bằng kính hiển vi.

Kỹ thuật MB/BacT: khi *Mycobacterium* phát triển tạo ra CO₂ tác dụng lên chất chỉ thị nhạy cảm với CO₂ gắn trong chai nuôi cấy làm chất này chuyển từ màu lục đậm sang màu vàng sáng qua đó phát hiện được sự có mặt của *Mycobacterium* trong bệnh phẩm.

Kỹ thuật MGIT: khi *Mycobacterium* phát triển sẽ tiêu thụ oxy hoà tan có trong môi trường nuôi cấy, nồng độ oxy trong môi trường giảm đi sẽ làm cho hợp chất huỳnh quang gắn trong đáy chai nuôi cấy thoát ức chế, phát quang màu vàng sáng khi chiếu đèn phát tia tử ngoại.

Kỹ thuật BACTEC: khi *Mycobacterium* phát triển sẽ chuyển hoá acid palmitic đánh dấu phóng xạ (14C) tạo

ra $^{14}\text{CO}_2$ có thể xác định bằng máy đo phóng xạ.
Kỹ thuật EPS MYCO: khi *Mycobacterium* phát triển sẽ tạo ra CO_2 , làm tăng áp lực khí CO_2 trong chai nuôi cấy và có thể giám sát bằng máy.

Kỹ thuật nuôi cấy

Môi trường đặc nuôi cấy *Mycobacterium* có ưu điểm là có thể quan sát được hình dáng khuẩn lạc *Mycobacterium* nhưng có nhược điểm là thời gian *Mycobacterium* mọc chậm.

Ngược lại môi trường lỏng thời gian *Mycobacterium* mọc nhanh hơn nhưng không giám sát được hình dáng khuẩn lạc.

Hệ thống nuôi cấy hai pha, phối hợp pha lỏng (là môi trường lỏng) với pha đặc (là môi trường đặc) có thể phát huy được ưu điểm của cả 2 loại môi trường nói trên.

Đó là các kỹ thuật như:

+ Kỹ thuật Septi - Check AFB:

Pha lỏng là canh thang Middlebrook 7H9 + 20% CO_2

Pha đặc là thạch Middlebrook 7H11, Löwenstein - Jensen

Hệ thống nuôi cấy hai pha này được cho thêm chất dinh dưỡng và PANTA.

+ Kỹ thuật BACTEC MGIT 960 phối hợp kỹ thuật BACTEC 460 và 9000 MB với kỹ thuật dùng trong MGIT vừa có độ nhạy cao vừa không phải dùng đồng vị phóng xạ công suất lại lớn (8000 bệnh phẩm mỗi năm).

Sau đây là một số kỹ thuật nuôi cấy nhanh mới được nêu lên trong việc phát hiện, chẩn đoán lao:

Kỹ thuật BACTEC (dùng đồng vị phóng xạ có độ nhạy cao).

Kỹ thuật MB/BacT.

Kỹ thuật MGIT 460, 960 (không dùng đồng vị phóng xạ, độ nhạy thấp hơn so với dùng đồng vị phóng xạ).

Kỹ thuật ESP - II.

Kỹ thuật Septi - Check AFB.

Kỹ thuật xác định khuẩn lạc *Mycobacterium* mọc trên môi trường thạch Middlebrook đổ mỏng bằng kính hiển vi.

Kỹ thuật BACTEC MGIT 960.

v...v.

b. Kỹ thuật BACTEC

Kỹ thuật này còn được gọi là BACTEC TB system, BACTEC TB 460, BACTEC AFB system.

Môi trường nuôi cấy *Mycobacterium* trong kỹ thuật BACTEC là canh thang Middlebrook 7H12 cải tiến (có thêm albumin huyết tương bò bovine serum albumin (BSA), casein, hydrolysate, catalase) và chứa hỗn hợp kháng sinh PANTA chống bội nhiễm (polymycin B, amphotericin B, acid nalidixic, trimethoprim, azlocillin). Canh thang chứa acid palmitic có carbon đánh dấu phóng xạ ^{14}C .

Nếu có *Mycobacterium* trong môi trường nuôi cấy, trực khuẩn này sẽ sử dụng acid palmitic trong quá trình chuyển hoá, giải phóng ra $^{14}\text{CO}_2$. Lượng $^{14}\text{CO}_2$ được tạo ra phản ánh trực tiếp lượng *Mycobacterium* mọc trong môi trường có thể phát hiện bằng các dụng cụ đo phóng xạ. Dụng cụ này có thể xác định lượng $^{14}\text{CO}_2$ rất nhỏ, cho phép phát hiện rất sớm sự có mặt của *Mycobacterium* trong môi trường.

Thời gian có thể trả lời kết quả chỉ bằng nửa so với thời gian nuôi cấy thông thường (trung bình là 8 ngày so với 18 ngày với những bệnh nhân có kết quả soi dương tính, 14 ngày so với 26 ngày so với nuôi cấy thông thường ở những bệnh nhân có kết quả soi âm tính).

Chỉ số mọc (Ground index) trên 10 được coi là dương tính.

Bệnh phẩm có nhiều *Mycobacterium* thời gian xác định nhanh hơn bệnh phẩm có ít *Mycobacterium*: mẫu bệnh phẩm nuôi cấy chứa 200 *Mycobacterium* có thể xác định trong 12 - 14 ngày, chứa 20 *Mycobacterium* phải 14 - 17 ngày.

Hệ thống BACTEC 460 có thể đo 60 ống nuôi cấy với tốc độ 82 ± 2 giây một ống.

Kỹ thuật BACTEC có nhiều ưu điểm:

- Có thể cấy máu phát hiện *Mycobacterium*
- Có thể định danh *Mycobacterium tuberculosis complex*.

Trong kỹ thuật BACTEC có dùng thử nghiệm NAP (Para - nitro alpha - Acetylamino - Betahydroxy propio-

phenon). Các *Mycobacterium* khác ngoài lao (MOTT) không bị NAP ức chế, còn *Mycobacterium tuberculosis complex* bị ức chế.

Thử nghiệm NAP được hoàn thành trong 5 ngày.

- BACTEC có thể dùng làm kháng sinh đồ:

Kháng sinh đồ dựa trên BACTEC chỉ mất 5 - 7 ngày. Nếu tính cả thời gian nuôi cấy phân lập và làm kháng sinh đồ thì mất 18 ngày (nuôi cấy thông thường phải 38 ngày).

Một nghiên cứu được báo cáo ở Hội nghị Las Vegas bang Nevada (Hoa Kỳ) năm 1994 cho thấy để phát hiện trực khuẩn lao kháng rifampicin (môi trường có đậm độ rifampicin 2 mcg/ml) BACTEC có độ nhạy 96,3%, độ đặc hiệu 100%, giá trị tiên lượng dương 100%, giá trị tiên lượng âm 98,55%.

Đối với trực khuẩn lao kháng isoniazid-BACTEC có độ nhạy 100%, độ đặc hiệu 100%, giá trị tiên lượng dương 100%, giá trị tiên lượng âm 100%.

BACTEC có những hạn chế sau:

- Nếu trong bệnh phẩm có nhiều tế bào thì các tế bào trong quá trình chuyển hoá cũng sử dụng acid palmitic ^{14}C tạo nên kết quả dương tính giả rất sớm ngay sau nuôi cấy.

- Không quan sát được khuẩn lạc *Mycobacterium*, khó biết được bội nhiễm vi khuẩn hoặc bội nhiễm loại *Mycobacterium* khác có trong môi trường nuôi cấy.

- Phải sử dụng chất đồng vị phóng xạ nên đòi hỏi phải xử lý chất thải phóng xạ sau nuôi cấy.

- Tốn kém hơn kỹ thuật nuôi cấy cổ điển
- Không sử dụng rộng rãi được như kỹ thuật nuôi cấy cổ điển.

c. Kỹ thuật MB/BacT™

Hệ thống MB/BacT™ sử dụng chai nuôi cấy MB/BacT gồm canh thang Middlebrook 7H9 cải tiến (bổ sung casein, catalase, albumin huyết tương bò-BSA) và hỗn hợp kháng sinh PANTA.

Đáy mỗi chai nuôi cấy có gắn chất chỉ thị. Chất chỉ thị này được đặt ngăn cách với môi trường bên trong bằng một màng bán thấm để CO₂ có thể khuếch tán qua, tác động lên chất chỉ thị nhạy cảm với CO₂.

Khi *Mycobacterium* có trong môi trường sẽ tạo ra CO₂ trong quá trình chuyển hoá. CO₂ tác động lên chất chỉ thị làm thay đổi màu sắc của chất này, chuyển màu lục đậm sang màu vàng sáng.

Hệ thống máy giám sát sự đổi màu này xác định kết quả dương tính hay âm tính của nuôi cấy.

Hệ thống MB/BacT có những hạn chế sau:

- Là hệ thống sử dụng môi trường lỏng nên không quan sát được khuẩn lạc *Mycobacterium*.
- Không phân biệt được bội nhiễm vi khuẩn hoặc bội nhiễm loại *Mycobacterium* khác có trong môi trường nuôi cấy (các vi khuẩn bội nhiễm này cũng cho kết quả dương tính).
- Có thể cho phản ứng âm tính giả trong 2 trường hợp sau:

- + Trường hợp *Mycobacterium* phát triển trong chai nuôi cấy nhưng do bệnh nhân đã được dùng thuốc điều trị lao nên *Mycobacterium* bị suy yếu, mọc yếu không sản sinh đủ CO₂ để có thể phát hiện được.
- + Trường hợp có loại *Mycobacterium* khó mọc, không phát triển được trong chai nuôi cấy.

Để khắc phục một phần hạn chế nói trên, người ta bổ sung PNB (P - Acid Nitrobenzoic) vào hệ thống MB/BacT. PNB giúp xác định *M.tuberculosis complex* có trong môi trường nuôi cấy (trực khuẩn này nhạy cảm với PNB). Dùng hai chai nuôi cấy, một chai không có PNB, một chai có PNB. Cấy vi khuẩn từ nuôi cấy dương tính vào hai chai. Sau 2 ngày nếu chỉ số dương tính nhỏ hơn 0,4 thì vi khuẩn là *M. tuberculosis complex* (vi khuẩn này nhạy cảm với PNB). Nếu chỉ số lớn hơn 0,4 thì vi khuẩn là *Mycobacterium* khác ngoài lao (MOTT). (MOTT đề kháng với PNB).

d. Kỹ thuật MGIT (*Mycobacteria Growth Indicator Tube*)

Môi trường nuôi cấy là môi trường Middlebrook 7H11 cải tiến, có bổ sung hợp chất dinh dưỡng OADC (acid oleic, albumin bò, dextrose và catalase) và hỗn hợp kháng sinh chống bội nhiễm vi khuẩn PANTA.

Acid oleic là chất kích thích chuyển hoá quan trọng với *Mycobacterium*.

Albumin bò gắn với các acid béo tự do

Dextrose là chất nuôi dưỡng, cung cấp năng lượng cho sự phát triển của *Mycobacterium*.

Catalase phân huỷ các peroxid có trong môi trường

Một hợp chất huỳnh quang nhạy cảm với oxy hoà tan trong môi trường được gắn bằng silicon vào đáy ống (chai). Hợp chất này bị oxy có trong môi trường chưa nuôi cấy ức chế. Khi có oxy hợp chất này không phát quang.

Khi nuôi cấy, *Mycobacterium* phát triển, tiêu thụ oxy hoà tan, lượng oxy hoà tan giảm đi không còn ngăn cản hợp chất đó phát quang, hợp chất huỳnh quang thoát ức chế sẽ phát quang màu vàng sáng dưới ánh sáng của tia tử ngoại (phát ra từ một đèn tử ngoại) có bước sóng 365 nanomet, mắt thường có thể thấy.

Mycobacterium mọc còn làm cho môi trường nuôi cấy trở nên đục, có các hạt nhỏ có thể thấy bằng mắt thường.

Có các ống (chai) chứng dương tính, chứng âm tính và ống (chai) nuôi cấy bệnh phẩm.

Ống (chai) chứng dương tính là có chứa dung dịch natri sulfit.

Ống (chai) chứng âm tính là ống (chai) nuôi cấy không chứa vi khuẩn

Ống (chai) nuôi cấy bệnh phẩm luôn được so với các ống (chai) chứng nói trên khi đọc.

e. Kỹ thuật EPS MYCO

EPS MYCO system là hệ thống nuôi cấy *Mycobacterium* được phát triển từ hệ thống cấy máu EPS (EPS blood culture system).

Chai nuôi cấy chứa môi trường Middlebrook 7H9 cải tiến, bổ sung các chất dinh dưỡng và hỗn hợp kháng sinh chống bội nhiễm vi khuẩn PVNA có chứa vancomycin.

Chai nuôi cấy có màng cellulose xếp tạo thành nền cho vi khuẩn mọc.

Mỗi chai nuôi cấy được gắn bộ phận cảm nhận nhạy cảm với sự tăng áp lực CO₂ ngăn cách với môi trường nuôi cấy bằng màng kỵ nước.

Khi có *Mycobacterium* trong môi trường nuôi cấy, *Mycobacterium* sẽ sản sinh ra CO₂ trong quá trình chuyển hoá làm tăng áp lực khí CO₂. Hệ thống giám sát sự thay đổi áp lực khí CO₂ bằng máy giúp xác định sự có mặt của *Mycobacterium* trong môi trường nuôi cấy.

So sánh độ nhạy, thời gian nuôi cấy, tỷ lệ nhiễm khuẩn của các phương pháp nuôi cấy nhanh (trên 1947 bệnh phẩm được nuôi cấy đồng thời) Gutierrez J. và CS (1999) thấy như sau (bảng 1.8):

Bảng 1.8. So sánh hiệu quả của 4 kỹ thuật nuôi cấy mới

Kỹ thuật	BACTEC 460	MB/BacT	MGIT 960	ESP - II
Độ nhạy	97%	94%	95,4%	97,6%
Thời gian nuôi cấy	3 - 27 ngày	9 - 38 ngày	7 - 31 ngày	3 - 29 ngày
Tỷ lệ nhiễm khuẩn	4,8%	13,2%	6,7%	5,4%

f. Kỹ thuật Septi - Check AFB

Kỹ thuật này là hệ thống nuôi cấy hai pha:

Pha lỏng là canh thang Middlebrook 7H9 chứa 20% CO₂.

Pha đặc là môi trường không chọn lọc thạch Middlebrook 7H11, môi trường trứng cải tiến và thạch sôcôla để kiểm tra sự mọc của các vi khuẩn nhiễm.

Hệ thống nuôi cấy được bổ sung các chất dinh dưỡng và hỗn hợp kháng sinh chống bội nhiễm vi khuẩn PANTA.

Do có pha đặc, kỹ thuật này có thể quan sát được hình thái các khuẩn lạc *Mycobacterium*.

So với hệ thống BACTEC thời gian cho kết quả là 2 tuần thì kỹ thuật này cho kết quả chậm hơn (3 tuần) nhưng giá thành rẻ hơn.

g. Kỹ thuật xác định khuẩn lạc *Mycobacterium* trên môi trường đặc đổ mỏng bằng kính hiển vi.

Bệnh phẩm được nuôi cấy trên môi trường Middlebrook 7H11 đổ mỏng và xác định khuẩn lạc *Mycobacterium* mọc bằng kính hiển vi.

Thời gian có thể nhận biết được khuẩn lạc chỉ bằng nửa so với nuôi cấy cổ điển.

h. Kỹ thuật phối hợp BACTEC MGIT 960

Kỹ thuật này phát triển dựa trên các kỹ thuật BACTEC 460 và 9000 MB kết hợp với kỹ thuật dùng trong MGIT để có thể sử dụng được ưu điểm của các kỹ thuật trên trong phát hiện, chẩn đoán *Mycobacterium*.

Kỹ thuật này có độ nhạy cao, không dùng đồng vị phóng xạ nên không phải xử lý chất thải phóng xạ sau nuôi cấy, công suất lớn có thể nuôi cấy 8000 bệnh phẩm mỗi năm.

3. Định danh *Mycobacterium* sau nuôi cấy.

a. Kỹ thuật định danh *Mycobacterium* sau nuôi cấy cổ điển.

Định danh *Mycobacterium* sau nuôi cấy cổ điển cũng dùng những kỹ thuật như kỹ thuật dùng để định danh các vi khuẩn: xác định tốc độ mọc, nhiệt độ mọc, hình thái khuẩn lạc (nhìn bằng mắt thường và bằng kính hiển vi), sự sinh sắc tố, các tính chất sinh vật hoá học các đặc điểm hoá sinh (các test hoá sinh). Đối với *Mycobacterium* thì còn thêm một số tính chất như: sự nhạy cảm với thuốc chống lao như P - acid nitrobenzoic, thiacetazon (*M.africanum* thường kháng với thiacetazon).

Thường thì kỹ thuật cổ điển này cũng có thể định danh được *Mycobacterium* sau nuôi cấy.

Có thể nghĩ đến *M.tuberculosis* nếu vi khuẩn mọc chậm, *M.tuberculosis* sinh sản 20 giờ một lần, chậm hơn 60 lần so với trực khuẩn gây bệnh khác, không có sắc tố, không sinh sắc tố ngoài ánh sáng, khuẩn lạc xù xì, có khuynh hướng tạo từng, sản sinh ra nia-cin, các test khử nitrat dương tính.

Hầu như mọi chủng *M.tuberculosis* và các chủng cơ hội của *Mycobacterium chelonae* và *Mycobacterium simiae*

đều không thể chuyển hoá chất niacin được sản xuất ra. Do đó chất này có khuynh hướng được bài xuất vào môi trường nuôi cấy. Có nhiều phương pháp phát hiện niacin. Các phương pháp này đều phải cho thêm cyanogen bromid để phát hiện. Test khử nitrat cho biết khả năng của một chủng sản xuất ra enzym khử nitrat và khử natri nitrat thành natri nitrit.

Hầu hết các chủng *M.tuberculosis* là các chủng khử nitrat dương tính kể cả *Mycobacterium kansasii* và *Mycobacterium szulgai*.

Các test này cho kết quả nhanh, dễ thực hiện và là hai xác định về mặt hoá sinh thường dùng nhất để định danh *M.tuberculosis*.

Một chủng có các phản ứng dương tính với cả niacin và với test nitrat có thể định danh khá chắc chắn là *M.tuberculosis*.

Một nghiên cứu của các trung tâm kiểm soát bệnh tật (Centers for Disease Control - CDC) Hoa Kỳ năm 1985 cho biết các chủng *M.tuberculosis* 95% niacin dương tính và 97% khử nitrat dương tính.

Các test catalase có thể dùng để xác định thêm cho việc định danh. Với *M. tuberculosis* thì test sản xuất catalase ở 68°C và test sản xuất catalase bán định lượng đều âm tính v.v...

TCH (Thiophen - 2 - Carboxylic acid Hydrazid) có thể dùng để phân biệt *M. tuberculosis* với các *Mycobacterium* khác trong *Mycobacterium tuberculosis complex* như *Mycobacterium bovis*.

Làm test nhạy cảm với TCH, chủng *Mycobacterium* nhạy cảm với dưới 5 µg/ml TCH là *M. bovis* (Kent P.T., Kubica G.T. 1985).

M. tuberculosis khi làm các test khử tellurit, thuỷ phân Tween test test mờ đục Tween, sản sinh ra arylsulfatase đều âm tính sau 3 và 14 ngày, không mọc khi có NaCl 5%, không mọc trên thạch Mac Conkey nhưng lại dương tính trong các test sản sinh ra pyrazinamidase và urease.

Có thể tóm tắt các test hoá sinh thường dùng trong kỹ thuật định danh *Mycobacterium tuberculosis* cổ điển như sau (bảng 1.9).

Bảng 1.9. Các test hoá sinh thường dùng để định danh *M. tuberculosis*

Test hoá sinh	Phản ứng của <i>M. tuberculosis</i>
Sản sinh (tích lũy) niacin	Dương tính
Khử nitrat	Dương tính
Sản sinh catalase:	
Ở 68°C	Âm tính
Bán định lượng	Âm tính
Nhạy cảm với TCH	Đề kháng
Thuỷ phân Tween	Âm tính
Khử tellurit	Âm tính
Sản sinh arylsulfatase	Âm tính
Sản sinh pyrazinamidase	Dương tính
Chịu đựng NaCl 5%	Âm tính
Mọc trên thạch Mac Conkey	Âm tính

Kỹ thuật định danh thường dùng này dễ thực hiện, rẻ tiền, có thể dùng phổ biến ở nhiều nơi nhưng có nhược điểm là độ chính xác giới hạn, thời gian có thể trả lời kết quả dài (2- 4 tuần).

Gần đây nhiều kỹ thuật định danh khác được nêu lên có độ nhạy, độ đặc hiệu cao, thời gian trả lời kết quả nhanh. Dưới đây là một số kỹ thuật ấy:

b. Kỹ thuật định danh dùng ADN dò

Dùng các acid nucleic dò lai ghép đặc hiệu với ADN và ARN của *Mycobacterium*. Có 3 loại kỹ thuật:

- Dùng ADN dò chuỗi đơn gắn với iod phóng xạ (I^{125}) lai ghép bổ sung với ARNr của vi khuẩn đích (ARNr chiết tách từ vi khuẩn đích) tạo ra chuỗi lai ghép bền vững ADN - ARN.

Xác định kết quả bằng cách đo độ phóng xạ.

Kỹ thuật này được Gen - Probe nêu lên năm 1987 để định danh *M.tuberculosis complex*, *MAI complex*.

Kỹ thuật có độ nhạy, độ đặc hiệu cao.

Hệ thống BACTEC TB phối hợp với acid nucleic dò giúp cho thời gian xác định và định danh *Mycobacterium* rút ngắn được nhiều. Kỹ thuật này có nhược điểm là dùng đồng vị phóng xạ nên phải xử lí chất thải phóng xạ, giá thành tương đối cao, thời gian tồn tại của đồng vị phóng xạ ngắn (dưới 1 tháng) nên khó sử dụng, khó dùng rộng rãi.

- Dùng ADN dò gắn với acridinium este lai ghép với ARNr của vi khuẩn đích (*M.tuberculosis complex*, *MAI*

complex, *M.gordonae*, *M.kansasii*) và được xác định bằng dụng cụ đo độ sáng (luminometer).

Kỹ thuật này rất hữu ích cho việc định danh *Mycobacterium* từ BACTEC 12B ngay cả những trường hợp có chỉ số mọc thấp. Độ nhạy tới 100% đối với *M. tuberculosis*.

Ưu điểm của kỹ thuật là không dùng đồng vị phóng xạ nên không phải xử lí chất thải phóng xạ, dễ sử dụng vì thời gian sử dụng của các hoá chất ít nhất dài 6 tháng không quá ngắn như các chất đồng vị phóng xạ, giá thành cũng rẻ hơn, dễ phổ biến, dễ dùng rộng rãi.

- Kỹ thuật DDN:

Là kỹ thuật lai ghép các ADN với nhau (ADN - ADN hybridization).

ADN của mỗi loại *Mycobacterium* khác nhau về cấu trúc, trình tự sắp xếp các base.

ADN là chuỗi kép, tạo thành bởi 2 chuỗi đơn. Các chuỗi kép có thể tách thành các chuỗi đơn và có thể ghép các chuỗi đơn lại thành chuỗi kép như khuôn mẫu.

Bộ dụng cụ DDN (DDN kit) gồm ADN của 18 loại *Mycobacterium* ở dạng đơn được gắn vào các giếng nhựa. Các chuỗi đơn này của các loại *Mycobacterium* đã biết sẽ được lai ghép bổ sung với chuỗi đơn ADN của vi khuẩn thử nghiệm có bổ sung thêm enzym và cơ chất để việc lai ghép được thuận lợi.

Kết quả sẽ được xác định bằng máy.

c. Kỹ thuật xác định kháng nguyên *Mycobacterium* bằng kháng thể

Có 2 kỹ thuật:

• **Kỹ thuật ELISA**

Dùng kháng thể đa dòng hoặc đơn dòng để xác định kháng nguyên (*Mycobacterium*) trong giai đoạn sớm của nuôi cấy.

Độ nhạy và độ đặc hiệu theo một số tác giả với *M.tuberculosis* complex đạt 100%, với *MAI complex* độ nhạy là 70%, độ đặc hiệu là 100%.

• **Kỹ thuật dùng hạt polystylen màu phủ kháng thể đơn dòng trong thử nghiệm Myco AKT.**

Kháng thể nói trên được dùng để xác định *M.tuberculosis* complex, *MAI complex* và *M.kansaii* bằng thử nghiệm ngưng kết.

Kết quả có thể trả lời sau 1 - 4 giờ.

Kỹ thuật này đơn giản, dễ thực hiện.

d. Phân tích các thành phần lipid đặc hiệu của vách tế bào *Mycobacterium* bằng sắc ký để định danh *Mycobacterium*

Các sắc ký được sử dụng là:

- Sắc ký khí (gas - chromatography - GLC)
- Sắc ký khí - lỏng (gas liquid chromatography - GLC)
- Sắc ký lớp mỏng (thin layer chromatography - TLC)
- Sắc ký lỏng cao áp (high - performance liquid chromatography - HPLC).

Tisdale dùng kỹ thuật sắc ký khí - lỏng xử lý vi khuẩn bằng methalonic natrihydroxyd có thể định danh hầu hết các loại *Mycobacterium* dựa trên các vạch sắc ký.

Guerrant và CS dùng metanolysis acid chiết tách các methylester của acid mycolic từ vách tế bào *Mycobacterium* giảm được nhiều thời gian phân tích và tăng được độ nhạy so với kỹ thuật của Tisdale (thời gian phân tích chỉ dưới 2 giờ).

Hãng Microbial ID, Inc, Newark DE có hệ thống định danh *Mycobacterium* gồm máy sắc ký khí HP5890A và máy tính HP 310 có phần mềm chứa tư liệu về thành phần lipid vách tế bào của 26 loại *Mycobacterium* gây bệnh thường gặp dựa trên toàn bộ chủng chuẩn ATCC.

Glickman và CS đã thiết kế phần mềm chứa mẫu acid mycolic của 45 loại *Mycobacterium* và dùng kỹ thuật sắc ký lỏng cáo áp để định danh 1333 chủng *Mycobacterium* đạt độ nhạy 97%, độ đặc hiệu 99,85% (Kone-man E.W. và CS 1997).

Các kỹ thuật này còn mới mẻ, chưa có điều kiện để đánh giá đầy đủ.

4. Kỹ thuật xác định acid béo vách tế bào *Mycobacterium*

Vách tế bào *Mycobacterium* có cấu trúc phức tạp:

- Lớp trong cùng là cấu trúc màng, chủ yếu gồm các chất phospholipid. Có 2 nhóm phospholipid: phospholipid ưa nước và phospholipid kỵ nước. Các nhóm phospholipid ưa nước đều xếp hướng về phía

trong (phía bào tương), các nhóm phospholipid kỵ nước đều xếp quay ra phía ngoài (phía thành của *Mycobacterium*).

- Phía trong lớp này là lớp peptidoglycan gồm các polysaccharid liên kết với các peptid ngắn (3 - 4 acid amin).

Các peptidoglycan lại liên kết với đường arabinogalactose và những phân tử acid mycolic. Acid mycolic là một phân tử lớn (C₆₀ - C₉₀) có độ dài các nhánh khác nhau tùy loại *Mycobacterium*: *M.tuberculosis*, *M.bovis* chứa 24 nguyên tử carbon. Các loại *Mycobacterium* khác là 22, *M.vaccae* là 20. Mối liên kết peptidoglycan - arabinogalactose - acid mycolic tạo nên bộ khung của vách *Mycobacterium*, đảm bảo độ cứng của thành *Mycobacterium*.

- Lớp tiếp theo là sự liên kết giữa các acid mycolic và các chất lipid phức tạp (sulfolipid, mycosid c, yếu tố thừng và các chất sáp). Các chất này liên quan đến độc tính của *Mycobacterium*.

Có 2 kỹ thuật được nêu lên là: kỹ thuật xác định acid tuberculostearic và kỹ thuật sắc ký lỏng cao áp.

a. Kỹ thuật xác định acid tuberculostearic (TBSA)

TBSA là acid béo có trong thành phần cấu trúc vách tế bào *Mycobacterium*. Dùng kỹ thuật sắc ký khí - khối phổ (gas chromatography - mass spectrometry—GC - MS).

Khi cấu trúc của vách tế bào *Mycobacterium* được máy sắc ký tách thành các đơn chất, các chất này được ion hoá và chuyển động trong điện trường của máy đo khối

lượng phân tử. Từ các ion đo lường được người ta suy ra khối lượng của chúng.

Qua đó có thể xác định được TBSA có trong bệnh phẩm.

Bệnh phẩm có thể là đờm, dịch dạ dày, dịch não tủy, dịch màng phổi, dịch màng bụng v.v... (Koneman E.W và CS 1997).

French G.L., Teoh R. và CS 1987, Brooks J.B, Daneshvar M.I. và CS 1990 đã dùng kỹ thuật này để xác định *Mycobacterium* trong lao màng não. Độ nhạy của kỹ thuật trong phát hiện, chẩn đoán lao màng não tới 95%, độ đặc hiệu cũng rất cao, thời gian có thể trả lời kết quả ngắn (trong vòng 3 giờ).

Chú ý rằng TBSA không chỉ có trong thành phần cấu trúc của vách tế bào *Mycobacterium* mà còn có trong thành phần cấu trúc vách tế bào của *Actinomyces* như *Nocardia asteroides*, *Actinomyces* do đó điều kiện đảm bảo cho sự chính xác là bệnh phẩm phải không có các loại nói trên (bình thường trong cơ thể không có các loại này).

b. Kỹ thuật xác định acid mycolic bằng sắc ký lỏng áp lực cao sử dụng huỳnh quang (High performance liquid chromatography utilizing fluorescence - HPLC - FL).

Kỹ thuật này được dùng để định danh nhanh *M.tuberculosis* và *M. avium* trực tiếp từ đờm của bệnh nhân.

5. Kỹ thuật xác định kháng nguyên *Mycobacterium*

Có 4 kỹ thuật đã được nói đến (trừ kỹ thuật ELISA còn các kỹ thuật khác chưa sử dụng trong lâm sàng)

a. Kỹ thuật ELISA

Có thể dùng kỹ thuật ELISA để xác định kháng nguyên *Mycobacterium* trong đờm, dịch não tủy, dịch màng phổi, dịch màng bụng bằng kháng thể đa dòng hoặc kháng thể đơn dòng.

Dùng kháng thể đơn dòng để xác định kháng nguyên *Mycobacterium* cho độ đặc hiệu cao hơn dùng kháng thể đa dòng.

b. Dùng kháng thể đơn dòng kháng *lipoarabinomannan* (LAM) xác định kháng nguyên *Mycobacterium* ở dịch não tủy bệnh nhân lao màng não bằng phản ứng ngưng kết hồng cầu thụ động.

Phản ứng này có độ nhạy cao trong lao màng não nhưng có thể có phản ứng dương tính giả (bệnh nhân viêm màng não mủ phản ứng cũng có thể dương tính).

c. Kỹ thuật dùng tụ cầu vàng (*Staphylococcus aureus*) gắn với kháng thể thổ kháng LAM xác định kháng nguyên *Mycobacterium*. Kỹ thuật có độ nhạy khá cao.

d. Kỹ thuật ngưng kết hồng cầu thụ động dùng hạt latex gắn với thành phần kết hợp với kháng nguyên của kháng thể thổ kháng *M.tuberculosis* để xác định kháng nguyên *M.tuberculosis* ở dịch não tủy trẻ lao màng não.

Có tác giả cũng đã dùng mảnh F(ab')₂ kháng *M.bovis* BCG gắn với hạt latex để xác định kháng nguyên *Mycobacterium* nhưng còn trong giai đoạn thử nghiệm.

6. Kỹ thuật xác định ADN, ARN của *Mycobacterium* bằng cách lai ghép với các ADN dò.

Có nhiều kỹ thuật, quan trọng nhất là kỹ thuật PCR.

a. Kỹ thuật PCR (polymerase chain reaction).

Kỹ thuật này tạo ra hàng triệu bản sao ghép có thể xác định được một trình tự ADN đặc hiệu; có thể là gen hoặc một phần của gen hoặc đơn giản là một đoạn nucleotid với trình tự ADN đã biết.

Đoạn trình tự (IS) đặc hiệu - ADN đích (ADN của *Mycobacterium* cần phát hiện trong bệnh phẩm) được nhân lên qua những chu kỳ của quá trình sinh tổng hợp ADN, bắt đầu nhờ các oligonucleotid mỗi đặc hiệu với sự có mặt của ADN polymerase chịu nhiệt, kéo dài đoạn mỗi để tạo ra chuỗi ADN bổ sung.

Từ một lượng rất nhỏ ADN đích kỹ thuật này có thể tạo ra hàng triệu bản sao chép nhờ vào sự lặp đi lặp lại 25 - 40 chu kỳ của quá trình.

Bằng điện di trên gel thạch hoặc lai với acid nucleic dò đã gắn người ta xác định được các ADN được tạo ra trong quá trình nhân lên.

Nếu ADN đích không có trong bệnh phẩm, đoạn mỗi không có gì để gắn sẽ không có quá trình khuếch đại.

Phải xác định được đoạn ADN đích của *Mycobacterium* để có thể chẩn đoán bệnh lao, đoạn này phải đặc hiệu với loại *Mycobacterium* nghiên cứu.

Đích phổ biến nhất để nhân lên là đoạn trình tự IS6110 (Insertion Sequence - IS: một đoạn của ADN) có ở các *Mycobacterium tuberculosis*, *M. africanum*, *M. bovis*, *M. microti* nghĩa là chỉ có ở *M. tuberculosis complex* mà không thấy ở các loại *Mycobacterium* khác.

Đoạn trình tự này không phải là gen mà là sự chuyển vị còn chưa biết rõ chức năng, có thể tự nhân lên hoặc hợp nhất với gen của vật chủ.

Ngoài đoạn trình tự IS 6110, hai đoạn trình tự khác đặc hiệu cho *M. tuberculosis* gần đây đã được một số tác giả nói tới là IS 1607 và IS 990 nhưng chưa được sử dụng trong việc phát hiện, chẩn đoán bệnh lao rộng rãi như đoạn trình tự IS 6110.

Một trình tự khác được dùng là trình tự của ARNr (ARN ribosom) thấy nhiều ở vi khuẩn nên làm cho kỹ thuật PCR có nhiều đích để khuếch đại sẽ nhạy hơn.

ARN ribosom đặc hiệu cao cho từng loài vi khuẩn. Dùng ARNr (sao chép ngược lại tạo ra ADN) là đích để khuếch đại trong kỹ thuật PCR cũng được nhiều tác giả nói đến (Schluger N.W.1996).

Kỹ thuật PCR có thể coi như một tiến bộ lớn trong phát hiện, chẩn đoán bệnh lao. Độ nhạy của kỹ thuật này từ 74 - 91%, độ đặc hiệu 95-100% khi dùng để phát hiện *M. tuberculosis complex*. Thời gian chẩn đoán rất nhanh: 24 - 48 giờ.

Kolk A.H.J, Kox L.F.F và CS 1996 đã so sánh độ nhạy, độ đặc hiệu của PCR trong chẩn đoán lao phổi, lao ngoài phổi với các phương pháp nhuộm soi trực tiếp, nuôi cấy vi khuẩn như sau (bảng 1.10):

Bảng 1.10. So sánh độ nhạy, độ đặc hiệu của PCR trong chẩn đoán lao phổi, lao ngoài phổi với các phương pháp nhuộm soi trực tiếp, nuôi cấy vi khuẩn.

Kỹ thuật Thể lao	Độ nhạy			Độ đặc hiệu		
	Nhuộm soi	Nuôi cấy	PCR	Nhuộm soi	Nuôi cấy	PCR
Lao phổi	61%	77%	94%	90%	99%	97%
Lao ngoài phổi	27%	67%	75%	96%	100%	99%

Bảng này cho thấy trong các bệnh lao phổi và bệnh lao ngoài phổi kỹ thuật PCR có độ nhạy cao hơn kỹ thuật nhuộm soi trực tiếp và kỹ thuật nuôi cấy vi khuẩn rất nhiều; còn về độ đặc hiệu PCR cũng cao hơn kỹ thuật nhuộm soi trực tiếp, cao xấp xỉ so với kỹ thuật nuôi cấy vi khuẩn.

Tất nhiên các tỷ lệ này có thể khác nhau giữa các tác giả, giữa các labo xét nghiệm nhưng nhìn chung PCR là một kỹ thuật có thể cho kết quả nhanh và độ nhạy, độ đặc hiệu thì bảng trên có thể coi là một phản ánh đúng mức. Nếu như trong phương pháp nhuộm soi, bệnh phẩm phải có từ 5000 trực khuẩn trở lên trong 1ml mới phát hiện được thì phương pháp PCR chỉ cần có 1 - 3 trực khuẩn trong môi trường đã có thể phát hiện được.

Để tăng độ nhạy của PCR việc khắc phục các chất ức chế ADN polymerase có thể có trong bệnh phẩm đã được nhiều tác giả nói đến trong đó việc đầu tiên là phải xác định được sự có mặt của chất ức chế PCR, đánh giá hiệu quả của ADN chiết xuất bằng cách tích hợp IS 6110 vào gen của *Mycobacterium smegmatis*, kiểm tra được chất ức chế...

Việc phòng chống nhiễm các mảnh ADN từ lần nhân lên trước (amplicon) do thao tác của kỹ thuật viên với các ADN sản phẩm làm bẩn ra có thể gây phản ứng dương tính giả bằng cách dùng uracil ADN glycosylase và dUTP thay dTTP, bằng cách bất hoạt quang hoá... cũng phải được tiến hành chu đáo.

Bên cạnh dương tính giả vấn đề âm tính giả gây ra do sự ức chế ADN polymerase cũng phải chú ý để không làm sai lệch kết quả của PCR.

PCR không chỉ dùng để xác định *M.tuberculosis* mà còn có thể xác định các loài *Mycobacterium* khác bằng cách dựa trên trình tự của 16S ARNr.

b. Kỹ thuật khuếch đại chuỗi acid nucleic (nucleic acid sequence - based amplification - NASBA) dựa trên chuỗi 16S rARN

Kỹ thuật này được Van der Vliet và CS nêu ra có thể đánh giá khả năng sống sót của mycobacteria. Có thể sử dụng tốt để giám sát bệnh nhân trong quá trình điều trị bệnh lao.

c. *Kỹ thuật khuếch đại trực tiếp M.tuberculosis (Amplified M.tuberculosis direct test - AMTDT)*

Kỹ thuật này còn gọi là kỹ thuật MTD cũng dựa trên sự khuếch đại ARN.

Độ nhạy của AMTDT có thể từ 71 - 97%, độ đặc hiệu 96 - 99%.

d. *Kỹ thuật LCx LCR Abbott M.tuberculosis*

Do hãng Abbot (Hoa Kỳ) nêu ra. Kỹ thuật được tiến hành dựa trên phản ứng chuỗi ligase (ligase chain reaction) khuếch đại ADN có thể xác định nhanh M.tuberculosis trong bệnh phẩm.

Kỹ thuật này có độ nhạy cao trong các thể lao ngoài phổi.

e. *Kỹ thuật COBAS AMPLICOR PCR*

f. *Kỹ thuật TMA (transcription - mediated amplification)*

g. *Kỹ thuật SDA (strand displacement amplification)*

h. *Kỹ thuật QB (QB replicase amplification)*

i. *Kỹ thuật CPR (cycling probe reaction).*

7. Test luciferase đom đóm

Đom đóm phát sáng nhờ luciferase có trong cơ thể. Jacobs W.F.Jr. và CS 1995 đã dùng luciferase (dựa vào tính chất phát sáng của nó) vào việc phát hiện trực khuẩn lao.

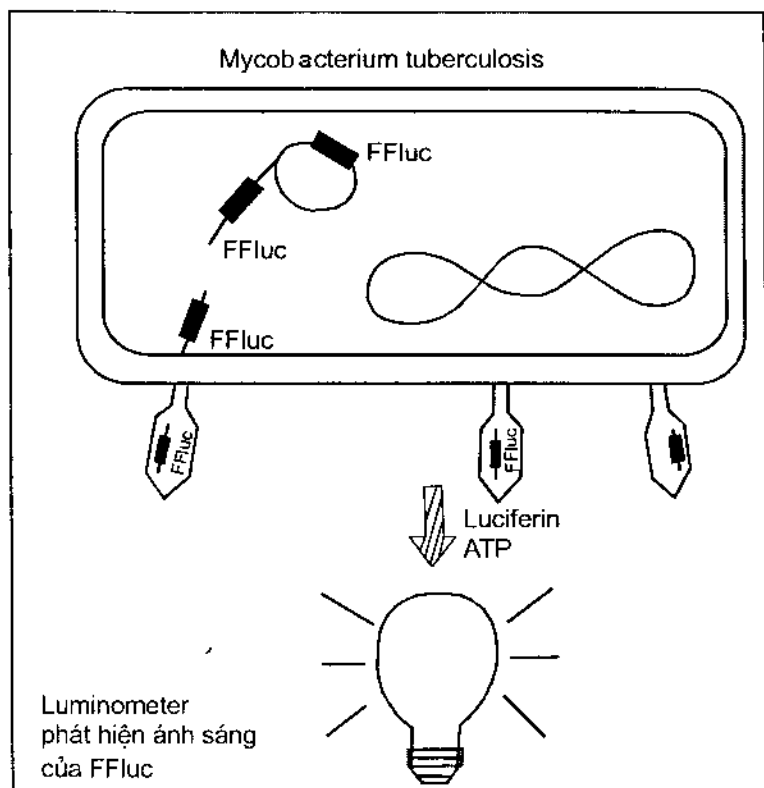
Đưa các gen mã hoá enzym luciferase của đom đóm *Pnotinus pyralis* vào trực khuẩn lao. Khi trực khuẩn lao nhân lên trong môi trường nuôi cấy, lượng

luciferase cũng được nhân lên tương ứng.

Luciferase trong môi trường có ATP, Mg^{++} và oxy sẽ oxy hoá cơ chất là luciferin thành luciferyl - adenosin monophosphat rồi thành oxyluciferin. Mỗi phân tử cơ chất được hoạt hoá sẽ sản xuất ra 0,85 quang tử (photon) phát ra ánh sáng có thể phát hiện bằng các hệ thống phát hiện ánh sáng cảm ứng (luminometer) (hình 1.3) qua đó có thể phát hiện sự có mặt của trực khuẩn lao trong môi trường, sự phát triển của nó và có thể đánh giá được hiệu quả các thuốc chống lao, thử tác dụng các thuốc chống lao mới, độ nhạy cảm của trực khuẩn lao với các thuốc chống lao.

Thời gian có kết quả sớm nhất là 48 giờ sau khi nuôi cấy.

Trong 7 kỹ thuật phát hiện trực tiếp *Mycobacterium* trong bệnh phẩm nêu ở trên các kỹ thuật được sử dụng nhiều nhất là kỹ thuật nhuộm soi trực tiếp bằng kính hiển vi, kỹ thuật nuôi cấy phân lập bằng môi trường nuôi cấy nhân tạo, kỹ thuật định danh *M.tuberculosis* sau nuôi cấy được dùng với mức độ ít hơn, kỹ thuật xác định acid béo vách tế bào *M.tuberculosis* chỉ áp dụng được ở những nơi có điều kiện trang thiết bị kỹ thuật tốt, kỹ thuật xác định kháng nguyên *Mycobacterium* còn trong giai đoạn nghiên cứu, chưa sử dụng để phục vụ trong lâm sàng, kỹ thuật xác định ADN, ARN của *Mycobacterium* bằng cách lai ghép với các ADN dò là kỹ thuật cao đã được sử dụng tại nhiều labo vi sinh ở các nước, bước đầu được dùng trong nghiên cứu, phát hiện lao ở nước ta, còn test luciferase đom đóm đang trong giai đoạn nghiên cứu, thử nghiệm, chưa được sử dụng trong lâm sàng.



Hình 1.3. Sơ đồ test luciferase đom đóm: Gen luciferase đom đóm (FF luc) được đưa vào trực khuẩn lao qua thực khuẩn thể. Các thực khuẩn thể xâm nhiễm trực khuẩn lao bơm gen (FF luc) vào ADN của trực khuẩn lao. Gen biểu thị FF luc sẽ phát sáng khi trong môi trường có cơ chất (luciferin) và ATP. Ánh sáng này có thể được phát hiện bằng hệ thống phát hiện ánh sáng bằng cảm ứng (luminometer).

8. Xác định kháng thể dịch thể trong huyết thanh

Phương pháp gián tiếp phát hiện *Mycobacterium* gồm 3 nhóm kỹ thuật: nhóm các kỹ thuật xác định kháng thể dịch thể trong huyết thanh, nhóm các kỹ thuật xác định đáp ứng miễn dịch tế bào, phản ứng da và nhóm các kỹ thuật xác định các enzym của các tế bào sinh ra trong quá trình đáp ứng miễn dịch.

Nhóm các kỹ thuật thứ ba vừa nêu trên chưa được sử dụng nhiều trong thực tiễn lâm sàng. Hai nhóm kỹ thuật đầu được sử dụng trong lâm sàng ở những mức độ khác nhau, có kỹ thuật đã trở thành cổ điển, trở thành kỹ thuật thường qui trong phát hiện, chẩn đoán bệnh lao.

Các kỹ thuật xác định kháng thể dịch thể trong huyết thanh là những kỹ thuật có thể phổ biến rộng, thực hiện không khó khăn như kỹ thuật khuếch đại nucleic acid (PCR), giá thành không cao; độ nhạy, độ đặc hiệu cao, thời gian trả lời kết quả nhanh.

Có 3 loại kháng thể dịch thể: IgA, IgM, IgG.

Kháng thể IgA khó định lượng, ít ổn định, hiện chưa được sử dụng để phát hiện bệnh lao.

Kháng thể IgM là kháng thể duy nhất được sinh ra trong đáp ứng miễn dịch đối với kháng nguyên polysaccharid, được tạo ra đầu tiên khi có đáp ứng miễn dịch, đặc trưng cho giai đoạn sớm của bệnh, giai đoạn lao sơ nhiễm, có nhiều giá trị trong phát hiện, chẩn đoán lao trẻ em, ngày càng được quan tâm đến nhiều hơn nhưng các kỹ thuật phát hiện IgM còn trong giai đoạn nghiên cứu.

Kháng thể IgG được nghiên cứu rất sớm, là kỹ thuật được sử dụng nhiều nhất trong phát hiện, chẩn đoán bệnh lao.

Khi nhiễm lao, cơ thể sản xuất ra kháng thể do tác động của tế bào lympho T hỗ trợ trên quần thể tế bào lympho B. Các kháng thể này từ lâu đã được dùng để phát hiện sự có mặt của trực khuẩn lao trong cơ thể.

Năm 1898 Arloing S. đã dùng phương pháp ngưng kết xác định bệnh lao.

Năm 1901 Vidal dùng phương pháp gán bổ thể (huyết thanh chẩn đoán) phát hiện lao.

Năm 1918 Brown L. và Pe'troff S.A. dùng phản ứng cố định bổ thể chẩn đoán bệnh lao.

Khoảng 50 năm gần đây các nghiên cứu và các kỹ thuật xác định kháng thể chẩn đoán bệnh lao ngày càng nhiều.

Năm 1948 Middlebrook G. và Dubos R.J. có phương pháp ngưng kết huyết thanh đặc hiệu các hồng cầu đã được cảm ứng với kháng nguyên là các chất chiết polysarcharid của trực khuẩn lao.

Năm 1951, Boyden S.V. nghiên cứu sự hấp thụ các kháng nguyên là các protein hồng cầu bằng huyết thanh kháng protein.

Năm 1959, Parlett R.C. và Youmans G.S. dùng kỹ thuật khuếch tán kép trên thạch.

Năm 1965 Daniel T.M. nghiên cứu đáp ứng kháng thể của thỏ đối với kháng nguyên lao.

Năm 1967 Daniel T.M. lại dùng kỹ thuật ngưng kết hồng cầu nghiên cứu sự tổng hợp các kháng thể IgM, IgG ở thỏ được gây miễn dịch với các kháng nguyên lao hoặc BCG.

Năm 1960 Farr R.S. và Bloch H. dùng thử nghiệm miễn dịch phóng xạ nghiên cứu khả năng gắn huyết thanh người bị lao và người không bị lao với các chất chiết từ trực khuẩn lao được đánh dấu phóng xạ I^{131} trong kết tủa miễn dịch.

Năm 1962, Takahashi đo kháng thể kháng phosphat trong huyết thanh người bệnh lao.

Năm 1970, Nassau E. và Merrick dùng nghiệm pháp kháng thể huỳnh quang.

Các kỹ thuật nói trên độ chính xác chưa cao, độ nhạy và độ đặc hiệu còn thấp nên nhiều kỹ thuật ngày nay không còn sử dụng, trong thực tiễn lâm sàng, một số kỹ thuật khác còn cần nghiên cứu, hoàn chỉnh thêm, chưa thể sử dụng rộng rãi trong phát hiện, chẩn đoán bệnh lao.

Nói chung các kỹ thuật xác định kháng thể kháng *Mycobacterium* trong huyết thanh là những kỹ thuật tốt nhưng nếu dùng kháng nguyên thô thì độ đặc hiệu thấp. Ngoài ra do phản ứng chéo với kháng nguyên của môi trường và của vi khuẩn khác nên có thể cho kết quả dương tính giả.

Bước ngoặt có tính đột biến là các kỹ thuật sử dụng các kháng nguyên tinh khiết mà kỹ thuật quan trọng nhất là kỹ thuật miễn dịch gắn men (enzyme - linked immunosorbent assay - ELISA).

a. Kỹ thuật ELISA

Kỹ thuật này do Engvall E và Perlmann P. mô tả năm 1972; Nguyên lý của kỹ thuật là:

Sự kết hợp kháng nguyên - kháng thể không thể phát hiện được vì chúng là những chất hoà tan. Khi cho kháng thể có gắn enzym vào thì tạo thành phức hợp kháng thể - enzym. Khi này enzym biến cơ chất thành một sản phẩm có màu có thể đo được qua chỉ số quang học. Kháng nguyên của *M.tuberculosis* được gắn lên giá đỡ (là giếng của bản nhựa hoặc các viên bi polystyren).

Tùy theo kỹ thuật ELISA có các cách kết hợp:

ELISA gián tiếp: kháng nguyên - kháng thể - kháng thể gắn enzym.

ELISA sandwich kháng nguyên: Kháng nguyên - kháng thể - kháng nguyên enzym.

ELISA cạnh tranh: cạnh tranh giữa hai loại kháng thể trong phản ứng kết hợp với kháng nguyên *Mycobacterium* (kháng thể và kháng thể - enzym) phản ứng màu tỷ lệ nghịch với đậm độ kháng thể có trong huyết thanh.

ELISA tóm bắt kháng nguyên và kháng thể: kháng thể - kháng nguyên - kháng thể gắn enzym - Enzym.

Kỹ thuật ELISA sử dụng trong việc phát hiện, chẩn đoán lao thì kháng nguyên tinh khiết được chiết tách từ chủng *Mycobacterium* bằng các kỹ thuật như lọc gen, sắc ký trao đổi ion, tập trung điện tích (iso - electric focusing), điện di, sắc ký ái lực (affinity chroma-

tography)... hoặc từ dòng chủng *Escherichia coli* biểu lộ kháng nguyên của *M.tuberculosis*.

Việc sử dụng các kháng nguyên tinh khiết làm tăng độ đặc hiệu của các kỹ thuật xác định kháng thể

Ngay đối với kháng nguyên tinh khiết chất lượng kháng nguyên của phản ứng cũng khác nhau nhiều.

Có 5 kháng nguyên tinh khiết được nói đến nhiều là: kháng nguyên 38 kiloDalton, kháng nguyên 30 kiloDalton, kháng nguyên 16 kiloDalton, kháng nguyên LAM (lipoarabino mannan) và kháng nguyên A60.

Kháng nguyên có thành phần là protein có kháng nguyên 38 kiloDalton, kháng nguyên 30 - kiloDalton, kháng nguyên 16 kiloDalton (kháng nguyên protein shock - nhiệt).

Kháng nguyên có thành phần là phức bộ glycolipid ở vách tế bào của *Mycobacterium* có kháng nguyên LAM.

Kháng nguyên có thành phần là phức bộ kháng nguyên chứa lipid có kháng nguyên A60.

Các kháng nguyên khác như kháng nguyên LDS, DAT, PGL, TB₁ (kháng nguyên glycolipid), kháng nguyên sonicate M.T. (kháng nguyên siêu nghiền), kháng nguyên tiết (secretetes) do *Mycobacterium* tiết ra trong quá trình nuôi cấy v.v... cũng được sử dụng nhưng ít phổ biến hơn.

Kháng nguyên 38 - kiloDalton

Là kháng nguyên tinh khiết có triển vọng nhất, thu được qua sắc ký ái lực hấp phụ miễn dịch (immunosor-

bent affinity chromatography). Kháng nguyên này rất khó chiết suất được thuần khiết.

Năm 1992 Harboe M., Wiker H.G. dùng kháng nguyên này trong các test huyết thanh.

Nhiều tác giả khác cũng đã sử dụng kháng nguyên này trong nghiên cứu.

Tuỳ theo từng tác giả, kháng nguyên 38 - kiloDalton có độ nhạy từ 49 - 89%, độ đặc hiệu 98% trong việc phát hiện lao.

Verbon A., Weverling G.J. và CS (1993) thấy kháng nguyên này có độ nhạy 54% trong lao phổi, 73% trong lao ngoài phổi, độ đặc hiệu là 98%.

Kháng nguyên 30 - kiloDalton

Là kháng nguyên phổ biến của hầu hết các chủng *Mycobacterium*, được nghiên cứu nhiều, kháng nguyên này dễ chiết tách, bền vững, ổn định sau khi đã được xử lí và còn được gọi là kháng nguyên alpha, kháng

nguyên A₂, kháng nguyên 5, MPB/MPT - 59 và 85B.

Kháng nguyên 30 - kiloDalton được nhiều tác giả nghiên cứu và theo các tác giả này, kháng nguyên 30 - kiloDalton có độ nhạy 62 - 78%, độ đặc hiệu 97% trong việc phát hiện lao. Sada E.D., Daniel T.M. và CS (1990) thấy kháng nguyên này khi sử dụng trong phản ứng đạt được độ nhạy 70% ở bệnh nhân lao phổi soi đờm trực tiếp dương tính hoặc nuôi cấy dương tính, độ đặc hiệu 100%. Các trường hợp lao cấp tính (lao tản mạn) thì độ nhạy thấp, lao mạn tính có độ nhạy cao (lao xương - tuỷ xương độ nhạy 94%).

Kháng nguyên 16 - kilodalton

Có độ nhạy từ 24 - 71%, độ đặc hiệu 97% tùy theo tác giả nghiên cứu.

Verbon A., Weverling G.J. và CS (1993) thấy độ nhạy là 58% ở bệnh nhân lao phổi tìm thấy AFB trong đờm ở vùng có độ lưu hành lao cao, 24% ở vùng có độ lưu hành lao thấp.

Daniel T.M., Sada E.D. và CS (1990) thấy độ nhạy 71%, độ đặc hiệu 97%.

Kháng nguyên LAM (lipoarabinomannan)

Độ nhạy theo các tác giả từ 26 - 81%, độ đặc hiệu 92%. Sada E., Brennan P. J. và CS 1990 nghiên cứu trên 114 bệnh nhân lao ở Mexico thấy độ nhạy nói chung là 75% trong đó độ nhạy trong nhóm lao phổi là 81%, tràn dịch màng phổi lao là 43%. Trên 127 bệnh nhân chứng, độ đặc hiệu nói chung là 92%.

Kháng nguyên A60

Kháng nguyên này và kháng nguyên LAM được chiết tách bằng sắc ký lọc (filtration chromatography) từ M.bovis.

Độ nhạy theo các tác giả từ 71 - 100%, độ đặc hiệu 71%. Charpin D., Herbault H. và CS. (1990) trên 83 bệnh nhân lao phổi thấy độ nhạy nói chung là 48% trong đó đối với 25 bệnh nhân cấy đờm dương tính thì độ nhạy tới 91%. Độ đặc hiệu ở những người cấy đờm không tìm thấy trực khuẩn lao là 71%.

Cocito C.G. và Maes R. (1991) thấy độ nhạy 100% ở bệnh nhân lao mạn tính. Độ đặc hiệu 95%.

Daniel T.M. (1996) đã so sánh độ nhạy và độ đặc hiệu của các test huyết thanh chẩn đoán ELISA trong chẩn đoán lao bằng cách đo kháng thể huyết thanh IgG với các kháng nguyên của *Mycobacterium* đã chọn lựa như sau (bảng 1.11).

Bảng 1.11. So sánh độ nhạy, độ đặc hiệu của các test ELISA trong chẩn đoán lao bằng cách đo các IgG với các kháng nguyên của *Mycobacterium* (Daniel T. M. 1996).

Kháng nguyên	Độ nhạy %	Độ đặc hiệu %
38 - kiloDalton	49 - 89	98 - 100
30 - kiloDalton	62 - 78	97 - 100
16 - kiloDalton	24 - 71	97 - 99
Lipoarabinomannan	26 - 81	92 - 100
A60	71 - 100	71 - 95

Về tiến trình thời gian của đáp ứng kháng IgG

Daniel T.M., Debanne S.M. và CS (1985) thấy phần lớn IgG tăng trong 3 tháng đầu điều trị.

Mức cao này còn được duy trì trong 12 - 16 tháng sau, sau đó giảm dần.

Maes R. (1991) thấy đầu tiên IgG tăng, sau đó 8 tháng sau giảm.

Sự thay đổi này theo Daniel T.M. (1996) có thể dùng để đánh giá đáp ứng của bệnh nhân với việc điều trị thuốc chống lao.

Nếu bệnh nhân có lao tiên phát hoặc đã được tiêm chủng BCG hoặc nếu trong môi trường có trực khuẩn lao sẽ ảnh hưởng đến test ELISA.

ELISA đối với lao trẻ em

Trẻ em lao phổi, đờm không có nhiều, trong đờm số trực khuẩn lao thường ít nên chẩn đoán bệnh gặp nhiều khó khăn. Sử dụng ELISA giúp ích rất nhiều trong việc phát hiện, chẩn đoán bệnh.

Năm 1989 Alde SLM, Pinasco H.M. và CS tiến hành trên 21 trẻ lao, 19 trẻ nhóm chứng ở Argentina thấy độ nhạy là 86%, độ đặc hiệu là 100% khi dùng ELISA với kháng nguyên 38 - kilodalton.

Năm 1991 Hussey G., Kibel M., Dempster W. dùng kỹ thuật ELISA với kháng nguyên là huyền phù *Mycobacterium* đã được hấp chết đối với trẻ bị lao thấy độ đặc hiệu 98%, độ nhạy 65 - 69%.

Năm 1993 Delacourt C., Gobin J. và CS đã dùng ELISA với kháng nguyên A60 thấy độ nhạy 65 - 71%, độ đặc hiệu 98% trên trẻ bị lao.

ELISA đối với người lao nhiễm HIV/AIDS

Lao là bệnh nhiễm khuẩn cơ hội phổ biến nhất ở người nhiễm HIV/AIDS: 30% người nhiễm HIV/AIDS bị lao. Các thể lao ở người nhiễm HIV/AIDS là các thể không điển hình, khác hẳn lao thường thấy.

Nhiễm HIV giai đoạn sớm có đặc trưng là hoạt hoá các tế bào B đa dòng (polyclonal B - cell) do đó tăng đáp ứng với các kháng nguyên lao. Giai đoạn này tế

bào lympho CD4 ở bệnh nhân còn tương đối bình thường. Giai đoạn muộn (AIDS) các đáp ứng kháng thể sẽ thiếu, giảm.

Năm 1992 Barrera L., de Cantor I. và CS nghiên cứu ở Argentina thấy bệnh nhân lao HIV (-), test ELISA dương tính 50% (6/12 bệnh nhân), bệnh nhân lao nhiễm HIV chưa đến giai đoạn AIDS, ELISA với kháng nguyên là PPD dương tính 36% (8/22 bệnh nhân); đối với bệnh nhân lao có AIDS, ELISA với kháng nguyên là PPD dương tính 5% (ở 20 bệnh nhân).

Năm 1992 Martin Casabona N. và CS nghiên cứu trên 59 bệnh nhân lao đồng thời nhiễm HIV, 79 bệnh nhân lao không nhiễm HIV và 289 người khỏe mạnh làm chứng, ELISA có độ đặc hiệu 99% độ nhạy ở người, không nhiễm HIV là 45%, người lao nhiễm HIV là 73%.

Năm 1993 Saitini C., Amicosante M. và CS nghiên cứu bằng các kỹ thuật miễn dịch thấy đáp ứng miễn dịch (sự sản xuất kháng thể) với kháng nguyên lao giảm rất rõ hoặc hoàn toàn không có ở mọi bệnh nhân lao nhiễm HIV.

Năm 1994 Daniel T.M., Sippola A.A. và CS trên 349 bệnh nhân ở Uganda dùng ELISA với kháng nguyên 30 - kiloDalton thấy độ nhạy 62% ở người lao không nhiễm HIV, 28% ở người lao nhiễm HIV đã kết luận rằng ELISA có giá trị chẩn đoán hạn chế đối với những người bị AIDS.

b. Các kỹ thuật khác

Kỹ thuật HEXAGON sử dụng kháng nguyên chiết suất từ *M.bovis* bước đầu được đưa vào sử dụng, kết quả còn chưa được đánh giá đầy đủ.

Các kỹ thuật khác còn trong quá trình nghiên cứu, thử nghiệm.

9. Các phản ứng da

a. Test tuberculin

Phản ứng da quan trọng nhất được sử dụng trong việc phát hiện, chẩn đoán lao là test tuberculin đã được nêu ở mục III ở trên.

b. Kỹ thuật khác

Test tuberculin đơn giản, dễ sử dụng, đã được phổ biến rộng rãi nhưng test này không phân biệt được lao sơ nhiễm với lao bệnh, không phân biệt được nhiễm lao có từ trước, đã tiêm vaccin, lao tiến triển. Ở các bệnh nhân lao bệnh nặng, gầy mòn, suy kiệt, giảm khả năng miễn dịch, sức đề kháng giảm, dùng các thuốc chữa ung thư, các thuốc làm suy giảm miễn dịch, dùng corticosteroid dài ngày, có các bệnh mạn tính: bệnh gan, tim, thận nặng, bệnh đái tháo đường v.v... phản ứng thường âm tính.

Do vậy, người ta mong muốn và đang tiến hành nghiên cứu để có một kỹ thuật đặc hiệu hơn sử dụng các kháng nguyên *Mycobacterium* tinh khiết.

- **Kháng nguyên của *M.tuberculin* có trọng lượng phân tử 38 kiloDalton** gây phản ứng da dương tính ở chuột lang đã tiêm BCG đã được sử dụng để phát triển một phản ứng da mới.

Kháng nguyên 38 kDa đặc hiệu hơn PPD, là một trong những kháng nguyên được chú ý nhiều nhất.

Người ta đã tìm thấy epitop (38G) của kháng nguyên 38 kDa chiết tách từ *M.tuberculin* kích thích tế bào lympho T nằm gần phía đầu carboxy của kháng nguyên này.

Peptid 38G gây phản ứng quá mẫn muộn và kích thích tế bào lympho máu ngoại vi tăng sinh trên các cơ thể khỏe mạnh có phản ứng da dương tính với PPD (người có phản ứng âm tính với PPD không có tác dụng này).

- **Các kháng nguyên protein 10 - kDa, 18 - kDa, 24 - kDa** chiết suất từ *M. tuberculin* và *M.bovis* BCG gây ra phản ứng quá mẫn muộn ở súc vật thực nghiệm cũng được nghiên cứu cho phản ứng da mới thay cho việc dùng PPD trong test tuberculin cổ điển.

- **Kháng nguyên protein 24 - kDa**

Kháng nguyên protein 24 - kDa chiết suất từ *M. bovis* BCG được nghiên cứu với hy vọng có thể phân biệt được phản ứng dương tính ở người tái nhiễm lao và người đã tiêm vaccin BCG.

Trên chuột lang thực nghiệm người ta thấy kháng nguyên này có thể đáp ứng được yêu cầu nói trên (Kox L.F.F. 1995).

10. Kỹ thuật xác định các enzym của tế bào sinh ra trong quá trình đáp ứng miễn dịch

Kỹ thuật xét nghiệm ADA (adenosine deaminase) là kỹ thuật quan trọng hơn cả của loại kỹ thuật này.

ADA là enzym có trên bề mặt các đại thực bào, nhất là các tế bào lympho T khi các tế bào này được hoạt hoá chế tiết ra.

ADA xúc tác sự chuyển adenosin thành inosin. Ở cá vùng có sự tăng trưởng của các tế bào lympho T được hoạt hoá, tỷ lệ ADA tăng.

Bình thường trong huyết thanh ADA có hàm lượng $18,7 \pm 3,8$ đơn vị/lít. Trong lao màng phổi ADA trong máu, trong dịch màng phổi tăng trên 60 đơn vị/lít. Trong lao màng não ADA tăng cao trong dịch não tủy.

Kỹ thuật xác định ADA chủ yếu được sử dụng trong phát hiện, chẩn đoán lao ngoài phổi: lao màng phổi, lao màng não, lao màng bụng...

11. Các phương pháp phát hiện khác

Đây là các phương pháp không xếp loại vào phương pháp trực tiếp hoặc phương pháp gián tiếp tìm *Mycobacterium* gây bệnh mà có thể cung cấp bệnh phẩm dùng cho các kỹ thuật này hoặc khác biệt về nguyên lý với các kỹ thuật này. Dưới đây là một số kỹ thuật trong các phương pháp đó:

a. Ngoáy họng

Những bệnh nhân không khạc được đờm có thể dùng phương pháp ngoáy họng, thường dùng cho trẻ nhỏ vì trẻ không hay ho khạc được.

Giữ lưỡi bệnh nhân bằng một miếng gạc, tay kia đẩy que ngoáy (là một que bằng thép không rỉ đầu có rãnh xoắn có quấn bông) vào gốc lưỡi hướng về phía khí quản. Bệnh nhân sẽ ho khi cục bông chạm vào họng làm dính ít dịch vào cục bông đầu que ngoáy. Rút que, đặt vào ống hoặc lọ vô khuẩn đưa đi soi trực tiếp hoặc nuôi cấy.

b. Hút dịch dạ dày

Phương pháp này được dùng khi bệnh nhân không có hoặc khó lấy đờm, thường dùng cho trẻ em vì trẻ không hay ho khạc gây khó khăn trong chẩn đoán.

Thủ thuật này được tiến hành ở nơi có đủ trang bị kỹ thuật.

Bệnh phẩm thường được lấy vào buổi sáng khi trẻ chưa ăn uống. Đưa một ống thông mềm vào dạ dày.

Ống được bôi trơn cho dễ đặt, đẩy ống qua mũi đến phía sau miệng. Nói bệnh nhân hút nước qua một ống mềm (nếu bệnh nhân là người lớn), đồng thời đẩy nhẹ nhàng ống thông vào dạ dày.

Dùng bơm tiêm 20 - 50ml bơm từ từ 20 ml natri-clorua 9⁰/₀₀ nếu hút ra khó hoặc ống bị tắc. Đợi vài phút rồi hút ra càng nhiều dịch càng tốt. Dịch được cho vào lọ vô khuẩn có chứa dung dịch đệm (natri hydro phosphat) đưa đi soi trực tiếp hoặc nuôi cấy.

Nếu có chất nhầy nhớt nổi lên bề mặt thì lấy phần đó nhuộm và nuôi cấy tìm trực khuẩn lao.

Nếu không có gì nổi lên thì để dịch lắng cặn trong 24 giờ ở nơi tối, tránh ánh sáng mặt trời, tia tử

ngoại để vi khuẩn không bị chết. Lấy phần cặn ở đáy ống nghiệm tìm AFB, nuôi cấy hoặc tiêm truyền chuột lang.

Ngoáy họng thường chỉ cho kết quả dương tính khi nuôi cấy tức là phải sau nhiều tuần. Hút dịch dạ dày có thể cho kết quả dương tính khi soi trực tiếp, do đó hút dịch dạ dày thường được dùng nhiều hơn khi cần có kết quả sớm.

c. Lấy bệnh phẩm qua chọc xuyên màng nhĩ - giáp

ít được sử dụng ngay cả ở những nơi có điều kiện tiến hành thủ thuật này.

d. Soi phế quản, chải rửa phế quản

Soi phế quản ống cứng hoặc ống mềm để lấy bệnh phẩm rồi soi trực tiếp hoặc nuôi cấy, tiêm truyền súc vật thực nghiệm.

Kỹ thuật này được tiến hành nếu bệnh nhân có chỉ định soi phế quản, chải rửa phế quản vì một lý do nào đó như khi cần soi hút trong trường hợp ho ra máu tắc nghẽn, khi cần tiến hành để chẩn đoán phân biệt với ung thư phổi - phế quản v.v...

Chỉ có thể tiến hành ở những nơi có điều kiện.

e. Chọc sinh thiết

Chủ yếu để lấy bệnh phẩm làm xét nghiệm mô học, tế bào học nhưng cũng có thể qua đó lấy bệnh phẩm tìm trực khuẩn lao (soi trực tiếp, nuôi cấy, tiêm truyền súc vật thực nghiệm). Cần đội ngũ có kỹ thuật, có trang thiết bị.

f. Tiêm truyền súc vật thực nghiệm

Rất ít khi dùng trong thực tiễn lâm sàng mặc dù như Grosset J. (1982) đã nêu "đôi khi nó có thể giúp ích trong những trường hợp lao ngoài phổi có rất ít trực khuẩn lao", chỉ cần có một vài trực khuẩn cũng có thể gây nhiễm cho súc vật thực nghiệm.

Bệnh phẩm được tiêm vào ổ phúc mạc hoặc trong chân sau chuột lang. Nếu có trực khuẩn lao trong bệnh phẩm thì sau 15 ngày nơi tiêm bị loét, hạch dẫn lưu, vùng đó sưng to.

Sau 4 - 8 tuần, chuột lang có phản ứng Mantoux dương tính. Sau 3 tháng chuột chết, mổ thấy có tổn thương lao ở các tạng: phổi, hạch bẹn, lách, gan .v.v...

Thường chỉ dùng rất hạn chế trong những nghiên cứu.

V. Xét nghiệm mô bệnh tế bào học

Mẫu bệnh phẩm được lấy qua soi hút sinh thiết nội soi phế quản, chọc hút qua thành ngực, sinh thiết xuyên thành phế quản, chải phế quản.v.v

Hình ảnh tổn thương lao có thể thấy là nang lao: các đám hoại tử bã đậu chứa nhiều trực khuẩn AFB, chung quanh là các tế bào dạng biểu mô các đại thực bào phế nang, tế bào khổng lồ Langhans, tế bào lympho, nguyên bào sợi v.v...

VI. Chẩn đoán bằng phương pháp điều trị thử

Điều trị thử là phương pháp để xác định bệnh lao khi

các triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng không đủ để xác định bệnh.

Có 2 cách điều trị thử: điều trị thử bằng kháng sinh để loại trừ các nhiễm khuẩn phổi không do lao và điều trị thử bằng các thuốc chống lao để chẩn đoán xác định bệnh lao.

1. Điều trị thử bằng kháng sinh chống nhiễm khuẩn

Thường dùng các kháng sinh có tác dụng chống hai loại vi khuẩn thường gây bệnh trên phổi - phế quản là *Streptococcus pneumoniae* và *Hemophilus influenzae* (penicillin G, cephalosporin, ciprofloxacin, trimethoprim - sulfamethoxazol, chloramphenicol...) nếu nghi ngờ nhiễm khuẩn phổi - phế quản do hai loại vi khuẩn này, dùng kháng sinh chống tụ cầu (methicillin, vafcillin, dicloxacillin, cloxacillin, oxacillin, flucloxacillin v.v.) nếu nghi ngờ viêm phổi tụ cầu.

Kháng sinh sử dụng là loại có phổ rộng, tác dụng mạnh trong thời gian 1 - 3 tuần hoặc hơn.

Trường hợp có tổn thương ở đáy phổi phải, nếu nghi đến tổn thương do amíp, nên cho điều trị chống amíp: Klion, flagyl, emetin.v.v.

Theo dõi, đánh giá hiệu quả điều trị qua các dấu hiệu lâm sàng, cận lâm sàng (xét nghiệm, Xquang...).

2. Điều trị thử bằng các thuốc chống lao

Có 2 quan điểm: quan điểm thứ nhất điều trị thử bằng các thuốc chống lao chỉ có tác dụng đối với trực

khuẩn lao, không có tác dụng đối với các vi khuẩn khác, chỉ dùng INH, pyrazinamid, ethambutol. Quan điểm thứ hai dùng tất cả các thuốc chống lao kể cả streptomycin, rifampicin miễn sao đạt được hiệu quả nhanh nhưng thường đòi hỏi người thầy thuốc phải có kinh nghiệm, không áp dụng trong cộng đồng, ở tuyến y tế cơ sở.

Thời gian điều trị ít nhất phải 3 - 4 tuần hoặc hơn. Theo dõi, đánh giá hiệu quả điều trị qua các dấu hiệu lâm sàng, cận lâm sàng (xét nghiệm, Xquang...)

Crofton J., Horne N., Miller F.1992 nêu ra 3 sơ đồ điều trị thử cho người nghi mắc lao có thể dùng cho các thầy thuốc thực hành cũng như cho việc phát hiện ở cộng đồng.

Sơ đồ thứ nhất xử trí người nghi mắc lao, bệnh rất nặng nhưng xét nghiệm đờm 3 lần âm tính, trên phim Xquang có đám mờ bất thường trên trường phổi (Sơ đồ 1.4).

**BỆNH RẤT NẶNG
XÉT NGHIỆM ĐỜM 3 LẦN ÂM TÍNH**

A. Khi có thể chụp phim Xquang

Phổi có đám mờ

Cấy đờm tìm trực khuẩn lao nếu có điều kiện

1. Dùng kháng sinh chống viêm phổi
2. Dùng thêm thuốc chữa lao

Sau 3 - 4 tuần

1. Chụp lại Xquang phổi
2. Thử lại đờm 3 lần

Xét nghiệm đờm
dương tính

Điều trị lao

Xét nghiệm đờm âm tính

Tổn thương
Xquang thay
đổi ít

Điều trị lao đủ
liệu trình

Lâm sàng và
Xquang tiến bộ
nhiều

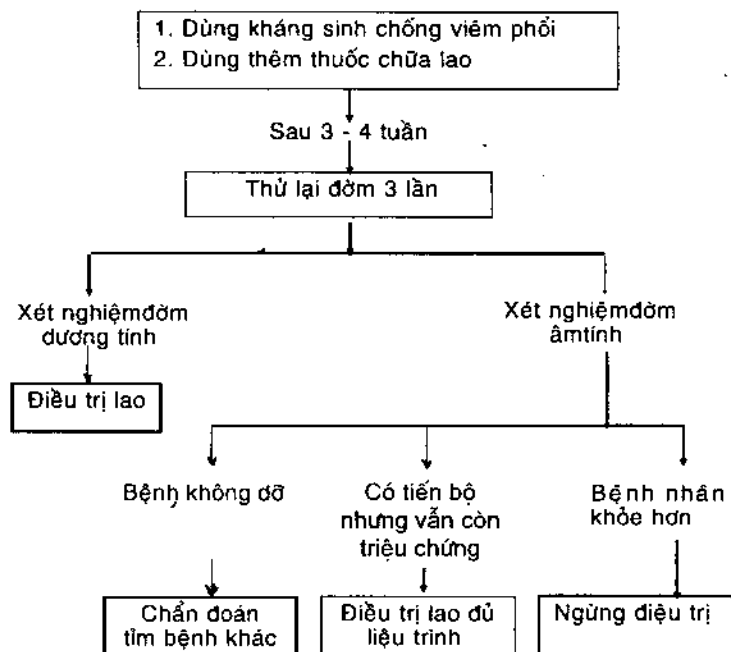
1. Ngưng thuốc
2. Nhắc bệnh nhân đến khám lại nếu bị bệnh lại

Sơ đồ 1.4. Sơ đồ 1 của Crofton J., Horne N., Miller F. (1992).

Sơ đồ thứ hai xử trí người nghi mắc lao, bệnh rất nặng nhưng xét nghiệm đờm 3 lần âm tính không có điều kiện chụp Xquang phổi (Sơ đồ 1.5).

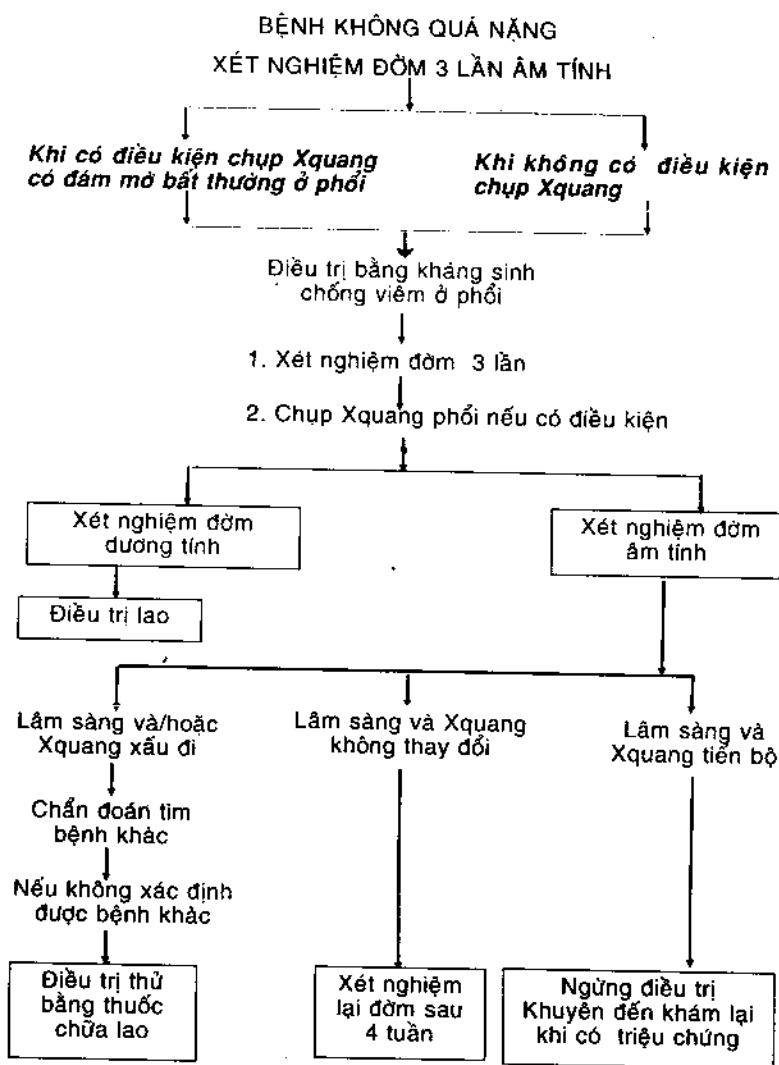
**BỆNH RẤT NẶNG
XÉT NGHIỆM ĐỜM 3 LẦN ÂM TÍNH**

B. Khi không có điều kiện chụp Xquang phổi



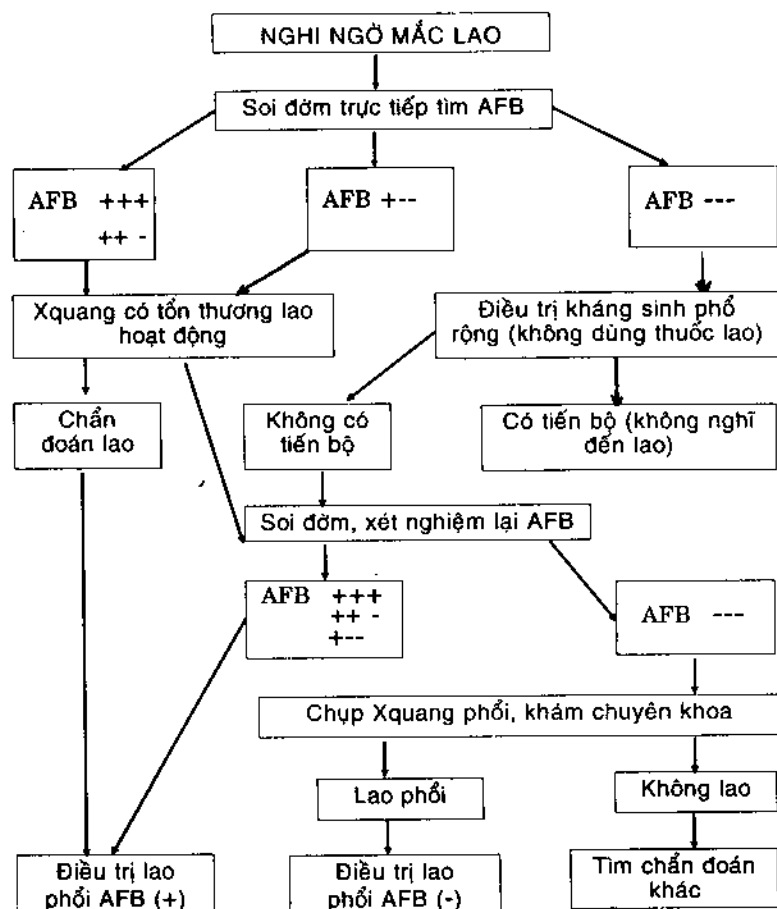
Sơ đồ 1.5. Sơ đồ 2 của Crofton J., Horne N., Miller F. (1992).

Sơ đồ thứ ba xử trí người nghi mắc lao, bệnh không quá nặng, xét nghiệm đờm 3 lần âm tính trường hợp chụp Xquang phổi có đám mờ bất thường và trường hợp không có điều kiện chụp Xquang phổi (Sơ đồ 1.6).



Sơ đồ 1.6. Sơ đồ 3 của Crofton J., Horne N., Miller F. (1992).

Năm 1997, trong nguyên tắc chỉ đạo cho các chương trình chống lao quốc gia về điều trị bệnh lao, Tổ chức y tế thế giới đã nêu ra sơ đồ sau dùng cho trường hợp nghi ngờ mắc lao, sơ đồ này có thể sử dụng cả cho các thầy thuốc thực hành (Sơ đồ 1.7).



Sơ đồ 1.7. Sơ đồ xử lý người nghi mắc lao phổi của Tổ chức y tế thế giới (1997).

VII. Phát hiện, chẩn đoán theo bảng điểm

Chẩn đoán, phát hiện lao ở trẻ em nhiều trường hợp không dễ dàng.

Keith Edwards đã xây dựng bảng điểm cho việc phát hiện, chẩn đoán lao trẻ em. Qua nhiều năm sử dụng ở Papua New Guinea bảng điểm này được công nhận có tác dụng tốt.

Bảng điểm của Keith Edwards như sau (bảng 1.12, sơ đồ 1.8).

Bảng 1.12.

Đặc điểm	0	1	3	Điểm
Thời gian ốm	Dưới 2 tuần	2 - 4 tuần	Trên 4 tuần	
Tình trạng dinh dưỡng (cân nặng)	Trên 80% theo tuổi	Giữa 60 - 80%	Dưới 60%	
Tiền sử mắc lao trong gia đình (quá khứ hoặc hiện tại)	Không	Do gia đình cho biết là có	Có nguồn lây rõ (đờm AFB dương tính)	

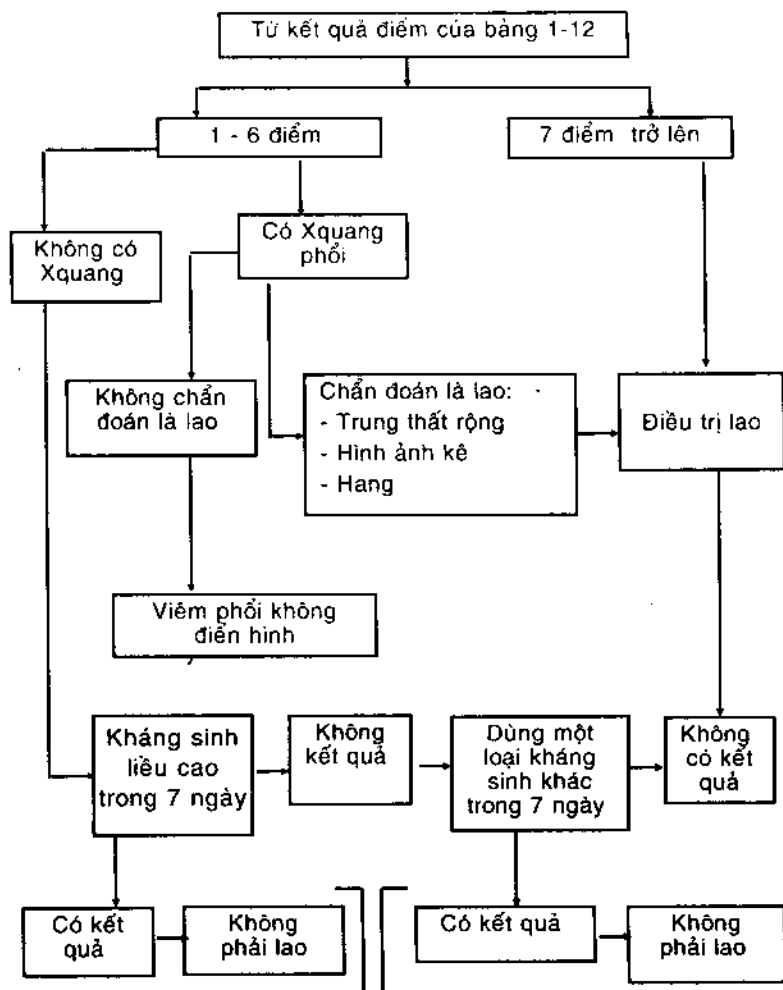
Số điểm dành cho các dấu hiệu khác nếu có

- Phản ứng tuberculin dương tính	3
- Hạch to không đau, chắc hoặc mềm rò ở cổ, nách, háng	3
- Sốt không rõ nguyên nhân, ra mồ hôi đêm, điều trị sốt rét không đỡ	2
- Suy dinh dưỡng không cải thiện sau 4 tuần	3
- Biến dạng cột sống	4
- Sưng khớp xương, biến dạng hoặc rò	3
- Tràn dịch ổ bụng, có khối u trong ổ bụng không rõ nguyên nhân	3
- Thần kinh trung ương: Tỉnh tỉnh thay đổi hoặc hôn mê (chuyển đi bệnh viện nếu có thể).	3

Sơ đồ 8 là bảng hướng dẫn xử trí tùy theo số điểm thu được và bệnh nhân có dấu hiệu viêm phổi từ trên 2 tuần hay không.

Nếu tổng số điểm từ 7 trở lên, phải điều trị lao ngay và theo dõi bệnh nhân thật chặt chẽ. Được điều trị chu đáo, bệnh sẽ thuyên giảm nhanh.

Nếu tổng số điểm dưới 7 và bệnh nhân có dấu hiệu viêm phổi, nên dùng một loại kháng sinh phổ rộng và xử trí theo bảng hướng dẫn ở trang sau (sơ đồ 1.8).



Sơ đồ 1.8. Sơ đồ về phát hiện, chẩn đoán lao trẻ em theo bảng điểm của Keith Edwards.

Cách sử dụng bảng 1.12, sơ đồ 1.8 như sau:

Khi trẻ đến khám với triệu chứng ở phổi và các dấu hiệu viêm phổi, có thể có trường hợp không đủ chứng cứ để xác định căn nguyên.

Trước hết sử dụng bảng 1.8. Tiếp đó, xử trí theo hướng mũi tên trong hình 8 (sơ đồ). Bước đầu cho điểm vào bảng 1.12 theo số điểm qui định trong 2 ô đóng khung (phải hỏi bệnh sử và khám lâm sàng tỉ mỉ để có thể ghi số điểm vào 2 ô khung này), số điểm chỉ là đối với những câu trả lời lúc bệnh nhân đến khám.

Nếu trên 7 điểm phải điều trị lao. Nếu từ 1 - 6 điểm nên chụp Xquang phổi nếu có điều kiện.

Nếu không có điều kiện chụp Xquang phổi thì điều trị kháng sinh trong 7 ngày, theo dõi chặt chẽ. Nếu không có đáp ứng tốt, chuyển kháng sinh khác và điều trị thêm 7 ngày nữa. Sau 2 tuần, nếu vẫn không có chuyển biến tốt thì nên chuyển điều trị lao.

Nếu có Xquang mà vẫn nghi ngờ chẩn đoán thì xử trí theo hướng dẫn ở sơ đồ 1.8. Nếu hình ảnh Xquang nghi ngờ lao thì điều trị lao.

PHẦN II

CÁC PHƯƠNG PHÁP PHÁT HIỆN, CHẨN ĐOÁN LAO KÊ

I. Phát hiện, chẩn đoán dựa trên lâm sàng

1. Tiền sử

a. Tiền sử cá nhân

- Chưa được tiêm vaccin BCG. Tác dụng chủ yếu của BCG không phải làm giảm tỷ lệ mắc lao mà chỉ có tác dụng nếu trẻ bị mắc lao thì không mắc nhiều các thể lao nặng, lao lan theo đường máu như lao kê, lao màng não. Do vậy trẻ em chưa hoặc không được tiêm BCG dễ bị lao kê hơn các trẻ được tiêm BCG.
- Có tổn thương lao mới đang tiến triển.
- Có tổn thương lao cũ (lao sơ nhiễm hoặc sau sơ nhiễm) tái hoạt.
- Có tổn thương lao ở một tạng nào đó trong cơ thể vừa qua một cuộc phẫu thuật tại bất kỳ nơi nào trong cơ thể đặc biệt nếu phẫu thuật tại nơi hoặc gần nơi có tổn thương lao mà trước và sau phẫu thuật không được điều trị ngăn chặn bằng thuốc chống lao đủ hiệu lực.

Tại khoa cấp cứu hồi sức Viện lao - bệnh phổi 1999 - 2000 chúng tôi đã gặp một số trường hợp lao kê ở người lớn xảy ra sau phẫu thuật.

Thời gian xuất hiện lao kê có thể từ vài tuần đến vài tháng sau mổ.

Đối với lao kê người lớn, tiền sử cá nhân bị lao rất quan trọng, 80 - 90% người lớn lao kê trong tiền sử cá nhân đều đã hoặc đang mắc lao. Tỷ lệ này có thể còn cao hơn nếu tiền sử cá nhân được nghiên cứu kỹ.

b. Tiền sử gia đình

Gia đình có người cùng chung sống (bố mẹ, ông bà, anh chị em...) bị bệnh lao.

Tiền sử gia đình có người bị bệnh lao đặc biệt quan trọng đối với lao kê trẻ em. Trẻ càng nhỏ thì tiền sử gia đình có, bà hoặc mẹ bị lao càng có ảnh hưởng lớn đến việc trẻ bị bệnh lao trong đó có lao kê.

2. Dịch tễ

Nơi làm việc, sinh sống hoặc những người thường xuyên giao dịch, tiếp xúc có nhiều người bị bệnh lao.

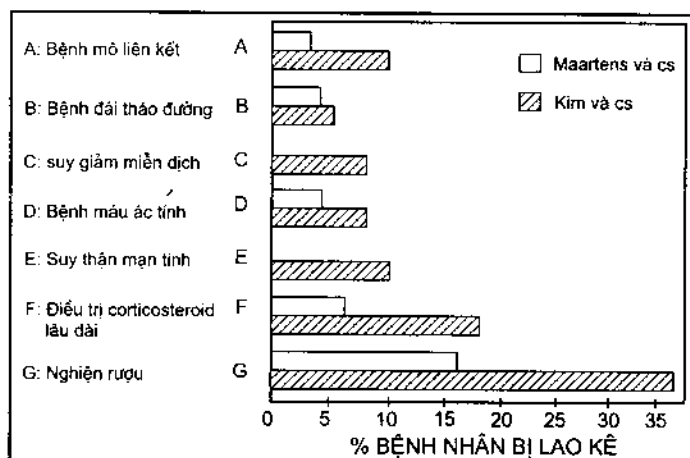
3. Các yếu tố nguy cơ

Như trong phần phát hiện và chẩn đoán dựa vào lâm sàng bệnh lao phổi.

Vấn đề tiêm chủng BCG có vai trò rất quan trọng

Vai trò của phẫu thuật: vừa trải qua một cuộc mổ...

Baker S.K., Glassroth J. (1996) dựa trên các nghiên cứu của Kim J.H. và CS (1990), Maartens G. và CS (1990) đã xây dựng biểu đồ phần trăm các yếu tố nguy cơ gặp phải của lao kê trên các bệnh nhân nghiên cứu ở Hoa Kỳ là nơi có độ lưu hành bệnh lao thấp (38 bệnh nhân của Kim J.H. và CS) và một nơi có độ lưu hành bệnh lao cao là Nam Phi (109 bệnh nhân của Maartens G. và CS) thấy các yếu tố nguy cơ ở hai nơi này có tỷ lệ tương tự nhau. Các bệnh nhân trong các nhóm nghiên cứu này đã loại trừ những người nhiễm HIV (hình 2. 1).



Hình 2. 1. Tần suất các yếu tố nguy cơ gặp phải của lao kê trong nhóm bệnh nhân nghiên cứu ở Hoa Kỳ (Kim và CS) và ở Nam Phi (Maartens và CS).

Các yếu tố nguy cơ ở hai nơi này có tỷ lệ tương tự nhau. Các yếu tố nguy cơ như vậy tác động lên mọi cá nhân, mọi cộng đồng không phân biệt chủng tộc, màu da, điều kiện sinh sống, hoàn cảnh kinh tế - xã hội.

4. Các thăm khám lâm sàng

a. Triệu chứng toàn thân

- *Sốt không rõ nguyên nhân:*

Lao kê là thể lao tràn vào đường máu gây bệnh. Do đó bệnh nhân bị lao kê thường sốt cao như có tình trạng nhiễm khuẩn huyết. Mức độ sốt tùy thuộc vào số lượng *Mycobacterium* xâm nhập vào vòng tuần hoàn, khả năng đề kháng của cơ thể, tình trạng cơ thể (suy yếu, bệnh tật), tuổi tác (trẻ em, người già) v.v. Do vậy bệnh cạnh thể sốt cao còn có thể sốt vừa, sốt nhẹ, người bệnh chỉ cảm thấy gãi gai lạnh khó chịu hay run mình v.v...

Crofton J. và CS (1992) nhấn mạnh: khi có sốt cần luôn luôn nhớ sốt có thể do lao kê. Đối với bệnh nhân, điều này có thể là quyết định giữa sống và chết. Sốt là triệu chứng hay gặp ở các nước nhiệt đới. Do đó tìm nguyên nhân gây sốt là việc đầu tiên phải làm.

Nếu sốt từ 7 - 10 ngày trở lên có thể loại trừ đa số sốt do viêm nhiễm cấp tính và phải nghĩ đến khả năng có thể bị lao kê. Khi này nên áp dụng phác đồ chẩn đoán sốt không rõ nguyên nhân để phát hiện nguyên nhân gây bệnh.

Việc áp dụng phác đồ thường phụ thuộc vào những nguyên nhân gây sốt phổ biến tại địa phương và khả năng trang bị kỹ thuật (cấy máu, chụp Xquang, đếm số lượng bạch cầu v.v.).

Theo các nghiên cứu của chúng tôi bất kỳ bệnh nhân nào có sốt không rõ nguyên nhân hoặc cơ thể hao mòn hoặc sốt kèm theo hao mòn sau khi đã loại trừ nhiễm HIV/AIDS phải nghĩ tới lao tản mạn (lao kê, lao màng não) đặc biệt các cá thể bị sốt không rõ nguyên nhân ở vùng có độ lưu hành lao cao hoặc tiền sử cá nhân có nghi vấn bị lao hoặc gia đình có người bị lao trước hết phải nghĩ tới lao kê để không bỏ sót khi chẩn đoán.

- *Tình trạng toàn thân suy giảm:*

Người bệnh có tình trạng mệt mỏi không giải thích được; mệt lả, khả năng làm việc, học tập giảm sút, không thể tiếp tục công việc hàng ngày.

Mọi trường hợp thể trạng suy giảm, mệt mỏi kéo dài không giải thích được cần phải nghĩ tới lao kê đặc biệt nếu tình trạng suy giảm cơ thể, mệt mỏi kéo dài này song hành với tình trạng sốt không rõ nguyên nhân.

Xquang là một trong các xét nghiệm cận lâm sàng quan trọng, phổ biến để phát hiện, chẩn đoán lao kê nhưng để có được hình ảnh tổn thương phổi hướng tới chẩn đoán lao kê phải mất nhiều tuần (2 - 6 tuần) kể từ khi *Mycobacterium* xâm nhập vào máu. Do đó các triệu chứng lâm sàng (sốt, tình trạng toàn thân suy giảm...) là rất quan trọng trong việc phát hiện, chẩn đoán sớm lao kê.

- Tình trạng sốc:

Người bệnh có tình trạng như người bị sốc: li bì, thờ ơ với ngoại cảnh, đáp ứng chậm, giảm khả năng phản ứng đối với kích thích, tình trạng thần kinh, tâm thần suy giảm, mạch nhanh, huyết áp hạ...

b. Triệu chứng hô hấp

Khó thở, nhịp thở nhanh, thở nông (khoảng 50% bệnh nhân có dấu hiệu này).

Ho không có đờm hoặc chỉ có ít đờm.

Nghe phổi có thể có ran ẩm rải rác hai phổi, rì rào phế nang giảm...

Có triệu chứng như hội chứng truy hô hấp ở người lớn (ARDS). Tùy theo giai đoạn và sự tiến triển, mức độ nặng nhẹ mà các triệu chứng biểu hiện nhiều hay ít. Giai đoạn đầu có thể các triệu chứng về hô hấp còn rất ít, nghe phổi rì rào phế nang vẫn chưa giảm, không có tiếng ran, giai đoạn sau mới thấy thở nhanh, hơi khó thở..., nặng hơn mới xuất hiện khó thở nhịp nhanh, xanh tím, vã mồ hôi v.v...

c. Các triệu chứng khác

Lao kê là thể lao lan tràn theo đường máu do đó khi lao kê các tạng khác trong cơ thể cũng bị tổn thương.

Ba dạng tổn thương có thể biểu hiện là: rối loạn chức năng các tạng (rối loạn một hoặc nhiều chức năng), suy giảm chức năng các tạng và phì đại các tạng.

Các triệu chứng có thể gặp là;

Mắt: Giảm thị lực (màng bồ đào bị tổn thương, viêm màng bồ đào, tạo nên các củ lao mạch mạc, chảy máu mạch mạc...).

Tuyến giáp: Phì đại, bệnh nhân sốt, tăng thân nhiệt, hay nôn mửa, lo lắng, tình trạng dễ bị kích động, mất ngủ, nhịp tim nhanh, run tay v.v. do tuyến giáp tăng tiết hormon.

Hạch: Hạch cổ và hạch các vùng khác sưng to.

Cột sống: Có biểu hiện của lao cột sống (gù, áp xe lạnh cột sống).

Tim: Có các biểu hiện của tổn thương tim (do viêm nội tâm mạc, suy van động mạch chủ, viêm màng ngoài tim v.v.): tiếng tim bất thường, tiếng tim mờ v.v. v...

Lách: Có thể sờ thấy lách to dưới bờ sườn.

Gan: Gan to dưới bờ sườn, cảm giác tức ở hạ sườn phải.
Vàng da

Thận: Có các triệu chứng của suy thận, viêm cầu thận - ống thận: nước tiểu ít, đái mù, đái máu vi thể, đái đục (do mù, do protein trong nước tiểu)... do các tổn thương lao ở thận.

Thượng thận: Khoảng 1% người lao kê có biểu hiện suy thượng thận do các tổn thương lao ở thượng thận (42% bệnh nhân lao kê có tổn thương lao thượng thận biểu hiện bằng các tổn thương dạng hạt tìm thấy lúc mổ tử thi sau khi chết): đau lâm râm, âm ỉ vùng bụng - thắt lưng, chán ăn, nôn, tiêu chảy, có khuynh hướng trụy mạch...

Da: tổn thương dưới dạng các chấm đỏ, nốt đỏ, ban đỏ, dát đỏ đường kính 3 - 10 mm, các nốt sần ở đùi,

vùng mông, vùng cơ quan sinh dục, ở các chi (lao kê lan toả ở da) có thể gặp ở người lao kê, đặc biệt có nhiều ở người lao kê nhiễm HIV/AIDS.

Màng não - não: các triệu chứng lâm sàng có thể âm thầm, khó nhận thấy hoặc biểu hiện rõ ràng. Có các biểu hiện của tổn thương lao: nhức đầu, đau đầu, nôn, cứng gáy, thay đổi hành vi, tính nết, táo bón, động kinh, co giật v.v. do viêm màng não lao hoặc do u lao ở não có thể thấy trong 16 - 30% số bệnh nhân lao kê. Tổn thương lao tìm thấy khi mổ tử thi ở màng não - não có thể từ 29 - 54% các bệnh nhân

Crofton J., Horne N., Miller F. (1992) phân biệt các biểu hiện lâm sàng của lao kê người lớn theo các thể của lao kê, chia các biểu hiện lâm sàng này thành 3 nhóm: nhóm lao kê (cấp) kinh điển, nhóm lao kê thể ẩn và nhóm lao kê không phản ứng.

Lao kê kinh điển

Người bệnh sốt tăng dần, mệt mỏi, sút cân trong vài tuần. Có thể xuất hiện sau một bệnh khác (sởi v.v.). Gan, lách to. Giảm thị lực (hạt lao ở mạch mạc). Triệu chứng màng não (cứng gáy, nhức đầu...). Tổn thương lao ở phổi v.v...

Lao kê thể ẩn

Thường gặp ở người lớn tuổi. Sốt nhẹ, thất thường, kéo dài hàng tháng. Các triệu chứng thiếu máu.

Lao kê thể không phản ứng

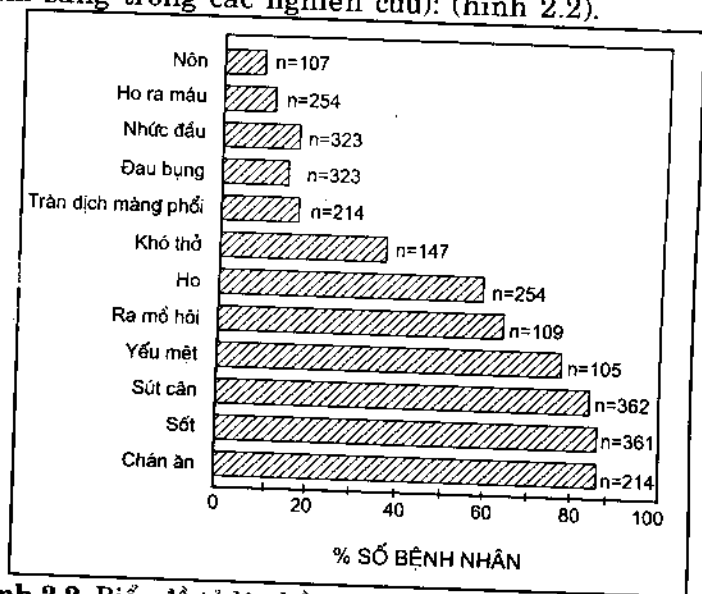
Ít gặp. Là một nhiễm khuẩn huyết cấp thể ác tính do có một số lượng lớn trực khuẩn lao tràn vào máu. Thể trạng bệnh nhân rất yếu. Có triệu chứng thiếu máu hoặc các biểu hiện như ở người mắc bệnh máu ác tính (loxêmi).v. v.

Crofton J. (1992) đã tóm tắt các triệu chứng của các thể lao kê người lớn trong bảng dưới đây (bảng 2.1).
Bảng 2.1. Tóm tắt triệu chứng các thể lao kê người lớn
 theo Crofton J. (1992).

Triệu chứng	Lao kê cấp thể "kinh điển"	Lao kê thể ẩn	Lao kê thể không phản ứng
Tính chất	Phổ biến	Hiếm gặp	Rất hiếm
Tuổi	Mọi tuổi	Thường ở người già	Mọi tuổi
Sốt, mệt mỏi, sút cân	Rõ	Nhẹ	Rất ốm yếu
Hạt lao mạch mạch	15 - 30%	Không thấy	Không thấy
Lao màng não	10%	Có thể ở giai đoạn cuối	Không
Gan, lách to	Có thể có	Hiếm	Có thể có
Kh quang	Luôn luôn thấy nốt kê	Lúc đầu không thấy tổn thương	Có hoặc không thấy tổn thương
Phản ứng tuberculin	Dương tính hoặc âm tính	Thường âm tính	Thường âm tính
Xét nghiệm máu	Có thể thiếu máu	Thường thiếu máu	Có thể thiếu máu (thường là bất sản) Giảm huyết cầu toàn thể, mất hạt bạch cầu, phản ứng bạch cầu
Giảm kali, na- tri huyết thanh	Đặc biệt ở người già và phụ nữ	Bình thường	
Sinh thiết chẩn đoán	Ít khi cần	Thường có ích	Chẩn đoán đặc biệt trong tủy xương

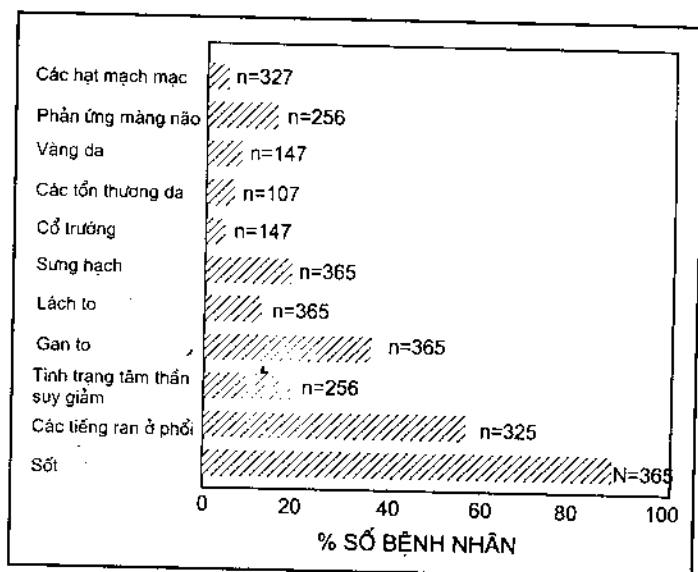
Cũng có tác giả phân biệt các biểu hiện lâm sàng của lao kê làm 3 thể: thể thương hàn có biểu hiện như một nhiễm khuẩn huyết, thể màng não và thể có biểu hiện ở phổi là chủ yếu với các triệu chứng khó thở, sốt cao, Quang phổi có hình tổn thương kê...

Baker S.K., Glassroth J. (1996) dựa trên các nghiên cứu của Munt P.W. (1972) Gelb A.F., Leffler C. và CS (1973), Kim J.H. và CS (1990), Maartens G. và CS (1990), Proudfoot A.T. và CS (1969) đã xây dựng nên biểu đồ tỷ lệ phần trăm các triệu chứng lâm sàng gặp trong lao kê như sau (n là số bệnh nhân có triệu chứng lâm sàng trong các nghiên cứu): (hình 2.2).



Hình 2.2. Biểu đồ tỷ lệ phần trăm các triệu chứng lâm sàng gặp trong lao kê trong 5 nhóm nghiên cứu của các tác giả Anh - Mỹ.

Dựa trên các nghiên cứu cũng của các tác giả trên Baker S.K., Glassroth J. (1996) còn xây dựng nên biểu đồ tỷ lệ phần trăm các dấu hiệu thăm khám thấy ở các bệnh nhân lao kê (hình 2.3).



Hình 2.3. Biểu đồ tỷ lệ phần trăm các dấu hiệu thăm khám thấy ở các bệnh nhân lao kê trong 5 nhóm nghiên cứu của tác giả Anh - Mỹ.

II. Chẩn đoán hình ảnh

1. Chụp Xquang tiêu chuẩn lồng ngực

Chụp Xquang tiêu chuẩn lồng ngực có thể thấy hình ảnh tổn thương kê trong khoảng hơn 50% các bệnh nhân.

Những ngày đầu theo Biehl J.P. (1958), Gelb A.F., Leffler C., Brewin A. và CS (1973) tổn thương kê có thể chưa xuất hiện trên phim mà theo Felson B. phải ít nhất 2 - 3 tuần sau khi trực khuẩn lao theo đường máu đến phổi trên phim Xquang mới thấy hình ảnh các tổn thương này.

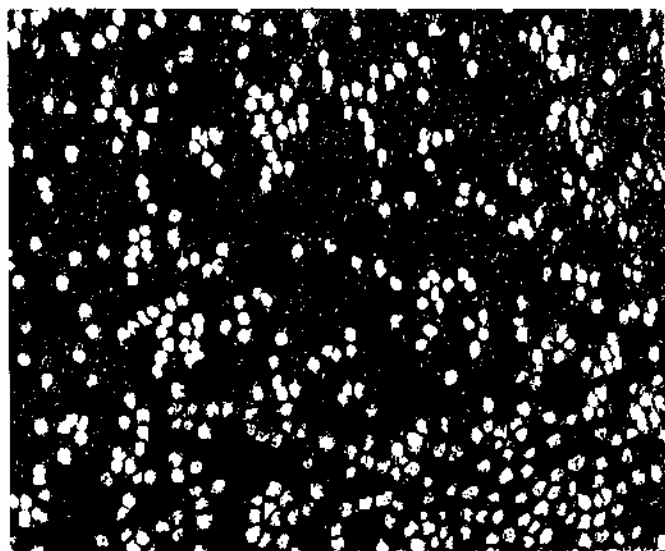
Đây chính là giai đoạn khó nhất của phát hiện, chẩn đoán lao kê. Phát hiện được sớm giai đoạn này, điều trị hiệu quả cao nhất nhưng việc phát hiện này không dễ dàng. Ngay việc xác định từ khi *Mycobacterium* vào máu đến khi nào có tổn thương nhìn thấy trên phim Xquang giữa các tác giả cũng khác nhau nhiều. Felson B. (1952) nêu thời gian đó ít nhất phải 2 - 3 tuần, Fraser R.S. (1954) cho rằng khoảng 6 tuần hoặc hơn.

Tổn thương đầu tiên có thể thấy trên phim Xquang cũng rất khó biết, lúc đầu tổn thương rất nhỏ, trên phim Xquang lồng ngực chỉ thấy hình ảnh phổi không rõ, trông mờ như nhìn qua lớp sương có thể nhầm với hình ảnh được tạo ra do kỹ thuật chụp Xquang, rửa phim không chuẩn mà các tác giả phương Tây gọi là hình ảnh "kính mờ". Trên các bệnh nhân lao kê vào khoa cấp cứu hồi sức Viện lao - bệnh phổi 1986 - 2000, hình ảnh này gặp trong khoảng 9% các trường hợp. Berger H.W., Samortin T.G. (1970) cho biết hình ảnh

kê lúc đầu rất nhỏ, rất tinh tế nên thường bị bỏ qua, trong 10 - 12 lần mới phát hiện được một lần.

Tổn thương nhỏ như hạt kê, đường kính chỉ khoảng 1- 3 mm, trên phim Xquang hình nét các hạt có thể rõ, phân bố đồng đều khắp hai phổi, có thể dày đặc hơn ở vùng đáy phổi hoặc vùng đỉnh phổi (Felson B. 1952) (hình 2.4).

Tổn thương kê là phản ánh quá trình thâm nhiễm kê khi trực khuẩn lao theo đường máu đến phổi, các nốt thâm nhiễm này phát triển, đường kính của nốt lúc đầu rất nhỏ sau lớn hơn xâm nhiễm vào các phế nang gần kề. Khi này các nốt có đường kính đủ lớn để có thể thấy trên phim (Felson B. 1967).



Hình 2.4. Rất nhiều tổn thương nhỏ như hạt kê, đường kính 1,5mm trên phim chụp Xquang tiêu chuẩn trong lao kê.

Cần chú ý phân biệt các nốt kê do tổn thương lao ở phổi với các nốt nhìn thấy trên phim do bệnh nhiễm protein phế nang, do bụi phổi, phù phổi cũng có hình dạng tương tự các tổn thương kê. Các nốt nhìn thấy trên phim do các bệnh này có đặc điểm là kích thước lớn hơn (đường kính 5 - 10 mm), đường viền mờ nhạt, không sắc gọn, không rõ nét, đậm độ không đồng nhất, các nốt có kích thước không đồng đều, nốt to nốt nhỏ khác nhau (Felson B. 1967).

Nhiều trường hợp phân định khó khăn phải căn cứ thêm vào các triệu chứng lâm sàng (sốt v.v.) hoặc cho bệnh nhân chụp phim nghiêng, phim cắt lớp. Trên các phim này nếu là lao kê thì hình ảnh các nốt kê vẫn rải đều trên các bình diện.

Đến giai đoạn tiến triển mạnh các nốt kê kết hợp với nhau thành từng đám, đám lớn, đám nhỏ khắp 2 phổi tạo nên hình ảnh mà các tác giả phương Tây gọi là hình ảnh các bông tuyết hoặc bão tuyết, lúc này triệu chứng lâm sàng cũng đã rõ, việc phân biệt với tổn thương trong các bệnh nêu trên dễ dàng hơn.

Hình ảnh bông tuyết trên các bệnh nhân lao kê gặp ở khoa cấp cứu hồi sức Viện lao - bệnh phổi 1986 - 2000 là khoảng 16% các trường hợp. Đối với chúng tôi hình ảnh này còn gặp rất nhiều trong ung thư phổi thể kê nên cần phân biệt với lao kê.

Trong ung thư phổi thể kê thì bệnh phát triển rất nhanh từ 3 - 6 tuần có thể đã đi đến tử vong. Nếu là lao kê thì khi điều trị lao các triệu chứng lâm sàng cũng như hình ảnh của Xquang dần dần thoái lui, các

tổn thương trên phim Xquang có thể mất sau 6 - 18 tuần điều trị.

Theo Crofton J. và CS (1992) ở giai đoạn sớm của bệnh có thể không nhìn thấy tổn thương kê trên phim chụp Xquang. Nếu nghi có lao kê có thể chụp với tia xuyên và chiếu bằng một nguồn sáng mạnh phía sau mé ngoài khoang liên sườn sẽ có thể thấy những tổn thương nhỏ ban đầu. Theo Crofton: viêm phổi do virus và vi khuẩn đôi khi cũng có hình ảnh Xquang tương tự lao kê nhưng tổn thương sẽ giảm rõ trong khoảng một tuần sau khi điều trị viêm phổi. Crofton nêu rõ một phim Xquang bình thường cũng không loại trừ được lao kê.

Theo Crofton J. (1992) lao kê thể ẩn ở giai đoạn đầu thường không thấy các nốt kê trên phim chụp Xquang mà phải sau đó hàng tuần hoặc hàng tháng mới xuất hiện. Lao kê thể không phản ứng thì trên phim Xquang có thể thấy hoặc không thấy tổn thương.

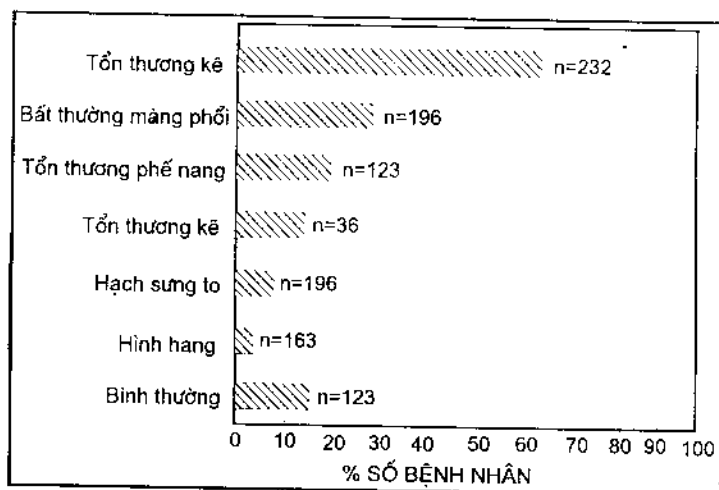
Người lao kê nhiễm HIV tổn thương phổi trên phim Xquang cũng tương tự như ở người HIV âm tính.

Nếu nhiễm HIV tiến triển có thể thấy hình ảnh các hạch bạch huyết phổi, hạch bạch huyết trung thất sưng to, các thâm nhiễm ở các thùy dưới của phổi hoặc hình ảnh các trường phổi khá sáng (Pitchenik A.E., Robinson H.A. 1985, Chaisson R.E., Schecter G.F., Theuer C.P. và CS 1987).

Trên phim Xquang phổi của người lao kê có thể thấy hình ảnh các tổn thương lao mạn tính trong 25 - 30% các trường hợp (Baker S.K., Glassroth J. 1996).

Felson B. (1977) nêu có thể thấy hình ảnh phình mạch do nấm ở quai động mạch chủ hoặc ở phần động mạch chủ ngực, hình các hạch trung thất vùng cạnh động mạch chủ sưng to hoặc hình tổn thương lao cột sống (Pott) ở sát cạnh động mạch chủ. Có thể từ vị trí gần kề này, tổn thương lao ăn mòn động mạch chủ, tạo điều kiện để trực khuẩn lao xâm nhập vào máu gây ra lao kê (Felson B. 1977).

Baker S.K., Glassroth J. 1996 dựa trên các nghiên cứu của Alvarez S., McCabe W. (1984), Gelb A.F., Leffler C. và CS (1973), Kim F.H và CS (1990), Maartens G. và CS (1990) đã nêu lên biểu đồ tỷ lệ phần trăm các tổn thương phổi, màng phổi... trên phim Xquang lồng ngực tiêu chuẩn trong lao kê (n là số các bệnh nhân có tổn thương) như sau (hình 2.5).

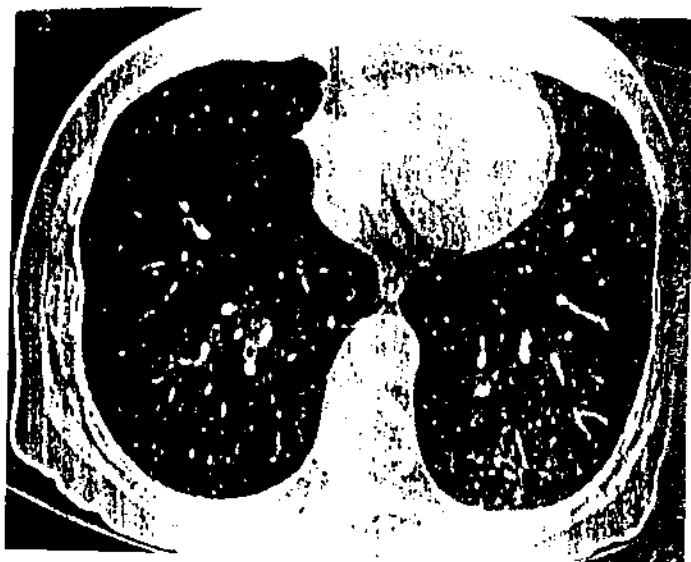


Hình 2.5. Biểu đồ tỷ lệ phần trăm các tổn thương phổi, màng phổi v.v. trên phim Xquang lồng ngực tiêu chuẩn trong lao kê của 4 nhóm nghiên cứu của các tác giả Hoa Kỳ.

2. Chụp cắt lớp điện toán với độ phân giải cao (high - resolution computed tomography - HRCT)

Chụp HRCT lồng ngực theo Optican R.J., Ost A., Ravin C.E. 1992, Mc Guinness G., Naidich D.P., Jagirdar J. và CS 1992 có thể xác định các tổn thương trên phim Xquang tiêu chuẩn. Đó là hình rất nhiều nốt nhỏ đường kính 1 - 3mm, nốt có bờ sắc, gọn; có nốt bờ không gọn, hầu hết có kích thước đồng đều rải rác khắp hai phổi. Ngoài ra còn có thể thấy hình ảnh các vách phế nang dày lên cùng với hình ảnh các tổn thương kê (nhiều nốt kích thước nhỏ chụp Xquang phổi tiêu chuẩn không phát hiện được) (hình 2.6.).

Theo Nishimura K., Izumi T. và CS (1993) HRCT không thể phân biệt được lao kê với các tổn thương kê khác của phổi không phải do lao gây ra và cũng như chụp Xquang tiêu chuẩn, riêng HRCT không thể xác định được chẩn đoán lao kê. Tuy nhiên HRCT có giá trị trong việc phân định hình ảnh kê khi phim Xquang tiêu chuẩn chỉ thấy hình ảnh các bóng mờ không điển hình (Optican R.J. và CS 1992) hoặc cho hình ảnh bình thường (Mc Guinness G. và CS 1992). Nó cũng có giá trị khi bệnh nhân có các triệu chứng lâm sàng nghi ngờ bị lao kê (đặc biệt nếu bệnh nhân có đồng nhiễm HIV) cần có thêm các bằng chứng để xác định bệnh.



Hình 2.6. Chụp cắt lớp điện toán với độ phân giải cao (HCRT) lồng ngực trong lao kê.

Trên phim chụp thấy rất nhiều nốt nhỏ đường kính 1 - 2 mm khắp nhu mô hai phổi.

Hình ảnh vách phế nang dày lên và hình ảnh thâm nhiễm phế nang ở thùy dưới trái.

3. Chụp scan với gallium

Vì gallium khi đưa vào cơ thể được trực khuẩn lao sống cũng như được các bạch cầu tập trung lại (Moody E.B., Delbeke D. 1992) nên theo Kao C.H và CS 1993 có thể chụp scan với gallium 67 - citrat để phát hiện các bệnh gây ra tổn thương kê lan toả ở phổi và ngoài phổi.

Phương pháp này không đặc hiệu trong chẩn đoán lao kê, độ nhạy còn thấp hơn chụp Xquang lồng ngực tiêu chuẩn.

Giá trị của nó là góp thêm thông tin để chẩn đoán lao kê

4. Chụp siêu âm

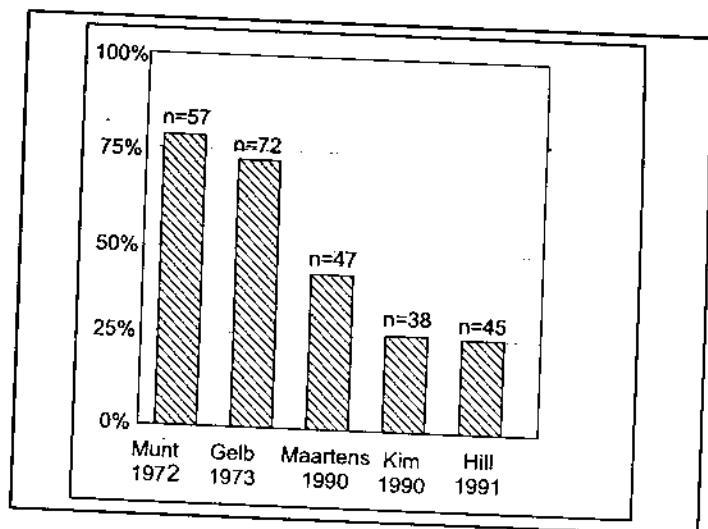
Andrew W.K., Thomas R.G., Gallach B.L. 1982 cho biết lao kê có thể ảnh hưởng đến gan, chụp siêu âm gan có thể thấy một "gan sáng" về mặt siêu âm.

Hình ảnh "gan sáng" này cũng thấy trong suy tim sung huyết, xơ gan nhiễm mỡ, u lympho (lymphoma) ở gan.

Cũng như chụp scan với gallium, chụp siêu âm gan chỉ có giá trị cung cấp thêm thông tin trong phát hiện, chẩn đoán lao kê.

III. Test tuberculin

Theo Crofton J. và CS (1992) test turberculin đối với lao kê thể cấp kinh điển có thể dương tính hoặc âm tính, đối với lao kê thể ẩn và lao kê thể không phản ứng thường là âm tính. Nói chung trong lao kê, test turberculin thường âm tính. Do vậy việc phát hiện, chẩn đoán lao kê chủ yếu dựa vào các triệu chứng lâm sàng (sốt), Xquang, xét nghiệm AFB trong đờm và các dịch cơ thể, sinh thiết gan, tuỷ xương, bằng điều trị thử, ít dựa vào test turberculin.



Hình 2.7. Tỷ lệ test turberculin dương tính của bệnh lao lan toả theo các nghiên cứu của nhiều tác giả trong 20 năm do Baker S.K., Glassroth J. thu thập (1996).

Theo Baker S.K., Glassroth J. (1996) trong các nghiên cứu trước đây test turberculin trong lao kê có tỷ lệ dương tính 60 - 73% (Munt P.W. 1972, Gelb A.F., Lefler C., Brewin A. và CS 1973). Nhưng gần đây, tỷ lệ âm tính tăng lên nhiều (Kim J.H., Langston A.A., Galis H.A. 1990, Maartens G., Willcox P.A., Benatar S.R. 1990) có lẽ điều này phản ánh sự thay đổi về dịch tễ của bệnh (sơ đồ 2.7).

Baker S.K., Glassroth J. (1996) dựa trên nghiên cứu của nhiều tác giả đã xây dựng biểu đồ tỷ lệ test turberculin dương tính diễn biến qua 20 năm từ 1971 -

1991 của bệnh lao lan toả (nghiên cứu của Munt PW. 1972, Gelb A.F., Leffler C. và CS 1973, Kim J.H. và CS 1990, Maartens G. và CS 1990, Hill A. R. và CS (1991). Qua 20 năm tỉ lệ phản ứng âm tính hoặc không có dị ứng (vô dị) tăng lên rất nhiều (hình 2.7).

IV. Tìm *Mycobacterium* gây bệnh

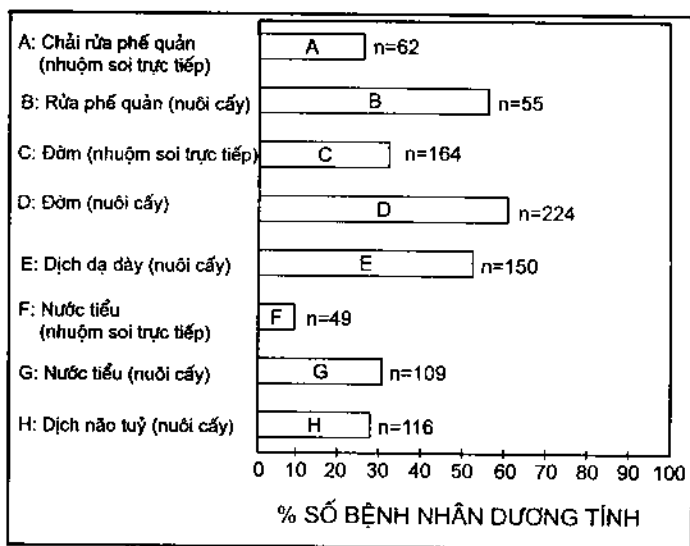
Một nguyên tắc quan trọng trong phát hiện, chẩn đoán lao kê bằng phương pháp tìm *Mycobacterium* gây bệnh là phải tìm *Mycobacterium* trong mọi chất xuất tiết, mọi dịch của cơ thể. Vomero E., Ratner S.J. 1988 phát hiện được AFB trong cả chất xuất tiết ở tai giữa của người lao kê.

1. Phương pháp nhuộm soi trực tiếp bằng kính hiển vi (kính hiển vi quang học hoặc kính hiển vi huỳnh quang) cho tỷ lệ dương tính (phát hiện được AFB) không cao.

Crofton J. (1996) cho rằng trong lao kê soi đờm kết quả thường luôn luôn âm tính.

Tùy loại bệnh phẩm, tùy mức độ lao kê tỷ lệ AFB dương tính khi dùng phương pháp nhuộm soi trực tiếp có sự khác nhau.

Các nghiên cứu của Munt P.W. 1972, Gelb A.F. và CS 1973, Kim J.H. và CS 1990, Maartens G. và CS 1990 cho thấy tỷ lệ AFB dương tính khi nhuộm soi trực tiếp bệnh phẩm lấy từ người lao kê cao hơn các tác giả khác khá nhiều, cụ thể : đờm khoảng 30 - 40%; chải, rửa phế quản 20 - 30%; nước tiểu 10% (hình 2.8).



Hình 2.8. Tỷ lệ dương tính khi dùng phương pháp nhuộm soi trực tiếp hoặc nuôi cấy các loại bệnh phẩm ở người lao kê trong các nhóm nghiên cứu của các tác giả Mumt P.W. 1972, Gelb A.F. và CS 1973, Kim J.H. và CS 1990, Maartens G. và CS 1990.

2. Phương pháp nuôi cấy cho tỷ lệ dương tính cao hơn phương pháp nhuộm soi trực tiếp (trung bình cao gấp 2 lần hình 2.8) nhưng có nhược điểm là thời gian trả lời kết quả lâu hơn.

Kết quả dương tính khi dùng phương pháp nuôi cấy bệnh phẩm của các tác giả trên như sau: đờm 60 - 70%,

dịch rửa phế quản gần 60%, dịch dạ dày 50 - 60%, nước tiểu trên 30% (hình 2.8).

Người lao kê, lao tản mạn nhiễm HIV có tỷ lệ AFB dương tính khi làm xét nghiệm nhuộm soi đờm trực tiếp tương tự như ở người không nhiễm HIV.

Shafer R.W., Kim D.S., Weiss J.P. và CS 1991 trong một nghiên cứu thấy tỷ lệ dương tính này là 25% số bệnh nhân.

Baker S.K., Glassroth J. 1996 khuyên nên cấy máu... đặc biệt nếu bệnh nhân lao kê bị nhiễm HIV phát hiện *Mycobacterium* gây bệnh.

Hill A.R., Premkumar S., Brustein S. và CS 1991 cấy máu các bệnh nhân có biểu hiện lao tản mạn đồng nhiễm HIV đạt được tỷ lệ dương tính 59%.

Bouza E., Diaz - Lopez M.D., Moreno S. và CS. 1993 cho rằng cấy máu là phương tiện đầu tiên nên dùng để chẩn đoán lao kê, lao tản mạn có HIV dương tính. Tỷ lệ *Mycobacterium* dương tính ở những bệnh nhân này của các tác giả nói trên là 33%.

Người lao kê bị AIDS cấy máu ngoại vi có thể phát hiện *Mycobacterium tuberculosis* gây bệnh (Biron F., Reveil J.C., Penalba C. và CS 1990) nhưng loại *Mycobacterium* thường gặp nhất ở những người này theo các nghiên cứu của Eng R.H. và CS. (1989) là loại *Mycobacterium avium intracellulare*.

3. Phản ứng chuỗi polymerase (PCR) hoặc phản ứng chuỗi ligase (ligase chain reation) có giá trị trong phát hiện, chẩn đoán lao phổi cũng như lao màng não.

Độ nhạy của PCR dùng đoạn trình tự IS 6110 trong xét nghiệm đờm bệnh nhân không có lao kê so với phương pháp nhuộm fluorochrom cao hơn (83% so với 66%). Độ đặc hiệu cũng cao hơn (99% so với 73%). Nếu làm xét nghiệm đờm 3 lần thì độ nhạy có thể tới gần 100%.

Kỹ thuật PCR tuy có độ nhạy cao hơn phương pháp soi nhuộm trực tiếp, thời gian trả lời kết quả cũng nhanh hơn nhưng không thể thay thế phương pháp này cũng như không thể thay thế phương pháp nuôi cấy.

Đối với lao kê, việc sử dụng kỹ thuật PCR trong phát hiện, chẩn đoán để tìm ADN của *Mycobacterium* gây bệnh trong máu, trong dịch não tủy, trong nước tiểu hoặc trong các dịch khác của cơ thể còn chưa có nhiều kinh nghiệm, chưa được sự đánh giá đầy đủ, rõ ràng.

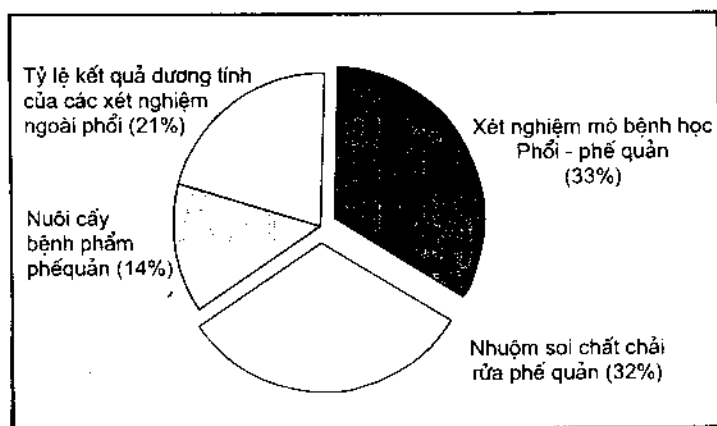
4. Vai trò của kỹ thuật ELISA trong phát hiện, chẩn đoán lao kê cũng còn trong giai đoạn xác định.

5. Soi phế quản ống mềm (ống sợi quang học - fiberoptic bronchoscopy) có chắt, rửa phế quản lấy bệnh phẩm xét nghiệm có thể tăng thêm tỷ lệ phát hiện dương tính ở bệnh nhân lao kê xét nghiệm đờm trực tiếp âm tính : nuôi cấy bệnh phẩm lấy từ phế quản cho tỷ lệ dương tính 14% nhưng soi nhuộm trực tiếp chất chắt rửa phế quản cho kết quả dương tính tới 32% (xét nghiệm *Mycobacterium* ở các vị trí khác ngoài phổi chỉ cho kết quả dương tính 21%) (Buckingham W.B. và CS 1956, Kahn S.A. và CS. 1986).

Theo Wallace J.M., Deutsch A.L., Harrel J.H. và CS 1981 nuôi cấy bệnh phẩm khi soi phế quản có thể cho

tỷ lệ dương tính thấp nếu thủ thuật soi phế quản được tiến hành có gây mê vì thuốc mê có thể ức chế việc mọc của *Mycobacterium*

Thủ thuật soi phế quản ống mềm lấy bệnh phẩm làm xét nghiệm có thể cho kết quả dương tính tới 79% (nuôi cấy 14%, nhuộm soi 32%, xét nghiệm mô bệnh học 33%) (hình 2.9).



Hình 2.9. Tỷ lệ kết quả dương tính thu được qua soi phế quản ống mềm so với khi làm các xét nghiệm khác ngoài phổi theo Buckingham W.B. và CS. 1956 và Kahn S.A. và CS.1986 ở bệnh nhân lao kê xét nghiệm đờm trực tiếp âm tính.

V. Xét nghiệm mô bệnh tế bào học

Có thể thấy các u hạt (u hạt của lao) trong các mô cơ thể khi làm xét nghiệm mô bệnh tế bào học ở người lao kê. Có thể thấy AFB trong mô khi làm xét nghiệm này. Các hình ảnh này là đặc hiệu của lao.

Xét nghiệm mô bệnh tế bào học là một trong những xét nghiệm quan trọng, có vai trò trung tâm trong chẩn đoán nhanh lao kê.

Bệnh nhân lao kê nhiễm HIV hoặc không nhiễm HIV đều có thể thấy các hình ảnh nói trên (Klat-skin G. 1976, Orenstein M.S., Tavitian A., Yonk B. và CS. 1985).

Phổi, gan, tuỷ xương là 3 tạng thường tìm thấy u hạt khi làm xét nghiệm mô bệnh tế bào học bệnh nhân lao kê.

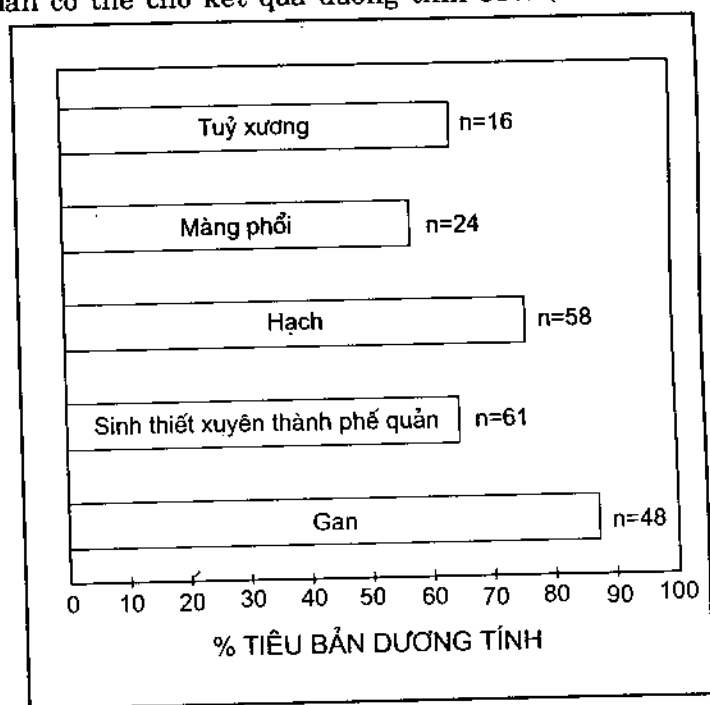
Hạch, thanh mạc cũng có tỷ lệ u hạt cao (hình 2.10). Tuy nhiên u hạt ở gan không phải là đặc hiệu đối với lao tản mạn. Nó cũng thấy trong 25% số bệnh nhân lao phổi (Klat-skin G. 1976, Buckingham W.B., Turner G.C., Knapp W.B. và CS. 1956).

Theo Orenstein M.S và CS. 1985, Kahn S.A., Saltzman B.R., Klein R.S. và CS 1986 ở người nhiễm HIV, AFB tìm thấy trong các u hạt chủ yếu là loại *Mycobacterium avium intracellulare* (MAI).

Lombard E.H., Mansvelt E.P. 1993 sinh thiết tuỷ xương thấy giảm tế bào lympho trong tuỷ xương.

Xét nghiệm mô bệnh tế bào học bệnh phẩm khi làm

sinh thiết xuyên thành phế quản trong thủ thuật soi phế quản có thể cho kết quả dương tính 33% (hình 2.10).



Hình 2.10. Tỷ lệ u hạt do lao tìm thấy khi làm xét nghiệm mô bệnh một số cơ quan theo Gelb A.F. và CS. 1973; Kim J.H. và CS. 1990; Maartens G. và CS. 1990.

VI. Soi đáy mắt

Là một trong các xét nghiệm quan trọng trong chẩn đoán nhanh lao kê, lao màng não.

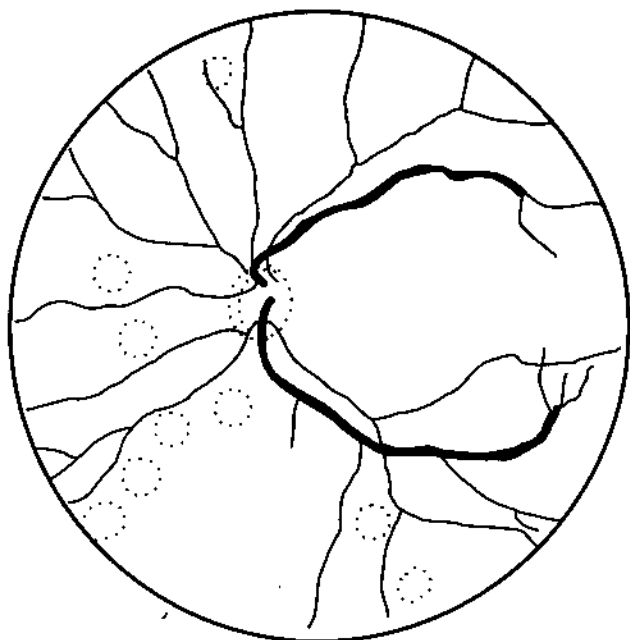
Chụp Xquang phổi là một trong các chứng cứ quan trọng để phát hiện, chẩn đoán lao kê. Nhưng để có

được hình ảnh tổn thương kê ở phổi thường phải sau 3 - 6 tuần hoặc hơn kể từ khi *Mycobacterium* xâm nhập vào máu và trong nhiều trường hợp phải chụp nhiều lần, thời gian này lao kê chỉ có biểu hiện lâm sàng không đặc hiệu : sốt, hao mòn không rõ nguyên do. Muốn chẩn đoán nhanh ngoài các biểu hiện lâm sàng cần phải soi đáy mắt, nếu cần phải chụp phổi cắt lớp điện toán với độ phân giải cao (HRCT).

Nhỏ atropin 0,25% để làm giãn đồng tử, soi võng mạc bằng đèn soi đáy mắt.

Quan sát động mạch trung tâm của võng mạc từ điểm xuất phát (hoàng điểm) đến các nhánh của động mạch này tỏa ra. Dọc theo và gần kề các mạch này có thể thấy các củ lao là những nốt rất nhỏ đường kính 1 - 3mm, màu vàng nhạt, tròn hơi lồi lên, bờ lẫn với màu hồng của võng mạc. Có thể thấy nhiều hạt ở khu vực tương đương 2 đường kính của điểm quang học tính từ trung tâm ra (hình 2.11). Xen lẫn các củ lao mới có thể thấy các củ lao cũ xuất hiện trước, bờ rõ, trung tâm củ màu trắng nhạt.

Thường thì củ lao mới màu vàng nếu được điều trị lao sớm có thể mất đi hoàn toàn không để lại sẹo. Đối với các củ lao cũ (màu trắng) thì khó xóa được hoàn toàn, vùng màu trắng sẽ dần dần bị các đốm đen xâm nhập.



Hình 2.11. Củ lao mạch mạc (võng mạc).

VII. Các xét nghiệm khác

1. Xét nghiệm hồng cầu

Theo Munt P.W., 1972, Maartens G., Willcox P.A., Benatar S.R., 1990 khoảng 50% bệnh nhân lao kê có thiếu màu đẳng sắc, thể tích hồng cầu bình thường.

Theo Crofton J. 1992 lao kê thể cấp kinh điển bệnh nhân có thể thiếu máu, lao kê thể ẩn thường bị thiếu máu, lao kê thể không phản ứng có thể thiếu máu (thường là bất sản) trong bệnh cảnh giảm huyết cầu

toàn thể (đặc biệt là bạch cầu hoặc bạch cầu hạt) hoặc có biểu hiện tương tự bệnh lơxêmi (leukemia) cấp. Nói chung theo Crofton thể nào cũng đều có thiếu máu, hồng cầu giảm, huyết sắc tố giảm, hematocrit giảm.

2. Xét nghiệm bạch cầu

Nói chung số lượng bạch cầu trong lao kê ít thay đổi. Có thể có những bất thường không mang tính đặc hiệu. Thường tăng bạch cầu đa nhân trung tính, bạch cầu lympho, bạch cầu đơn nhân (monocyt) ít khi tăng.

Theo Grieco M.H., Chmel H. 1974 thấy công thức bạch cầu thường chuyển trái, trong đó có thể tăng tỷ lệ các bạch cầu dũa khiến có thể nhầm với một nhiễm khuẩn thông thường hơn là do quá trình nhiễm lao.

Theo Sprung D.J. (1981) lao kê có thể có các phản ứng dạng lơxêmi. Theo Crofton J. (1982) phản ứng này thường có trong thể lao kê không phản ứng.

Hunt B.J. 1987 cho rằng ít khi có giảm toàn thể huyết cầu. Nguyên nhân gây giảm không phải do tủy xương bị thâm nhiễm lao mà là do những rối loạn huyết học trong lao kê.

Maartens G. và CS 1990 thấy các bệnh nhân lao kê của ông thì 0% (3/6) có rối loạn huyết học: giảm toàn thể các huyết cầu nhưng xét nghiệm tủy xương vẫn bình thường.

Bagby G.C., Gilbert D.N. 1981 cho biết những bệnh nhân lao kê có giảm toàn thể huyết cầu, sự tạo bạch

cầu lympho T bị ức chế, khi được điều trị khỏi những thay đổi trên cũng mất.

Nhiều trường hợp có hội chứng thực bào các tế bào máu do các tổ chức bào và cường lách do lao đã được báo cáo (Cassim K.M., Gathiram V., Jogessar V. B. 1993, Campo E., Condom E., Miro M.J. và CS 1986). Một trường hợp hội chứng trên được điều trị khỏi bằng thuốc chống lao, bằng epipodophyllotoxin (VP - 160) bằng corticosteroid đã được nêu.

Một rối loạn huyết học khác có thể xảy ra với người lao kê là bệnh nhân có hội chứng đông máu rải rác trong lòng mạch. Nếu có tình trạng này cũng như nếu bệnh nhân bị bội nhiễm thêm virus thì tình huống trở nên rất xấu (Maartens G. và CS., 1990).

3. Tốc độ lắng máu

Trong lao kê tốc độ lắng máu thường tăng do tăng các chất tái hoạt ở pha cấp tính protein tái hoạt C (C - reactive protein), các phân tử kết dính giữa các tế bào - 1 (intercellular adhesion molecule - ICAM - 1) tăng các gamma globulin đa dòng (polyclonal gamma globulin) (Shijubo N., Imai K., Nakanishi F. và CS., 1993)

4. Các chất điện giải trong máu và một số chất khác

Na^+ giảm do ADH tăng bài xuất trong lao kê (Kim J.H., Langston A.A., Gallis H.A. 1990 nêu rõ rằng Na^+ giảm không phải do trong lao kê có tổn thương thần kinh trung ương hoặc do suy giảm tuyến thượng thận).

Ca^{2+} trong máu có thể tăng như trong các quá trình của các bệnh u hạt của cơ thể (Isaac R.D., Nicholson G.I., Holdaway I.M. 1987).

Transaminase trong máu bình thường hoặc hơi tăng
Phosphatase kiềm có thể tăng nhẹ

Bilirubin máu có thể dưới 20 mg/lít.

5. Xét nghiệm khí máu

Gradient phế nang - động mạch (A - a) rất điển hình.

Có thể có kiềm hô hấp nhẹ do tăng thông khí.

Có thể có biểu hiện của suy hô hấp cấp. Trong một nghiên cứu của Kim J.H. và CS., 1990, 40% bệnh nhân lao kê có PaO_2 dưới 60 mm Hg.

VIII. Phát hiện, chẩn đoán bằng phương pháp điều trị thử

Lao kê giai đoạn sớm hầu như ít khi được phát hiện, chẩn đoán. Ở giai đoạn này lao kê là một thách thức với tất cả các thầy thuốc lâm sàng.

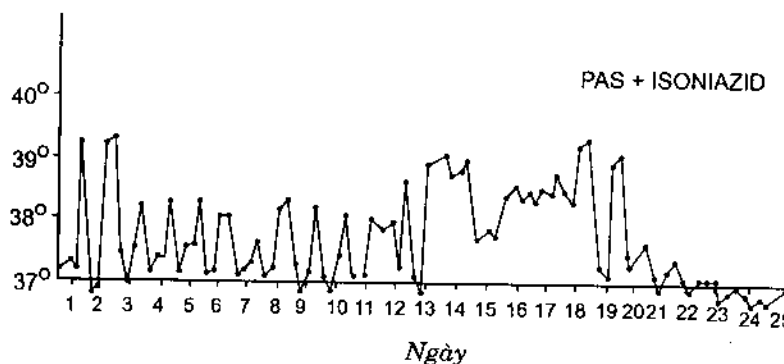
Chẩn đoán lao kê đối với người thầy thuốc thực hành chủ yếu dựa trên phim chụp Xquang phổi. Khi lao kê đã gây ra tổn thương trên phổi có thể chụp thấy trên phim Xquang thì cũng đã không còn sớm (mycobacterium đã vào máu 2 - 6 tuần hoặc hơn). Mặc dầu vậy, thời gian này nhiều trường hợp việc phát hiện, chẩn đoán lao kê cũng không dễ dàng, và nhiều trường hợp chỉ phát hiện, chẩn đoán được sau mổ tử thi.

Nếu trên lâm sàng không thấy các triệu chứng rõ ràng, Xquang không có gì gợi tới bệnh này (hình ảnh Xquang gần như bình thường) mà không có các phương tiện khác để xác định bệnh thì nên điều trị thử bằng thuốc chống lao, coi việc điều trị là một biện pháp phát hiện, chẩn đoán bệnh.

Theo Crofton J. và CS (1992) điều trị thử để xác định bệnh chỉ dùng những thuốc đặc trị như isoniazid liều 5 - 10 mg/kg, thiacetazon người lớn 150mg/ngày, trẻ em 4mg/kg/ngày (tối đa là 150mg) hoặc ethambutol người lớn 25 mg/kg/ ngày (trong 8 tuần đầu) sau đó 15 mg/kg/ngày. Không dùng streptomycin và rifampicin vì hai thuốc này còn có tác dụng đến các nhiễm khuẩn khác ngoài lao.

Nếu là lao, theo Crofton J. nhiệt độ thường bắt đầu giảm trong vòng một tuần như biểu đồ nhiệt độ Crofton nêu dưới đây (hình 2.12).

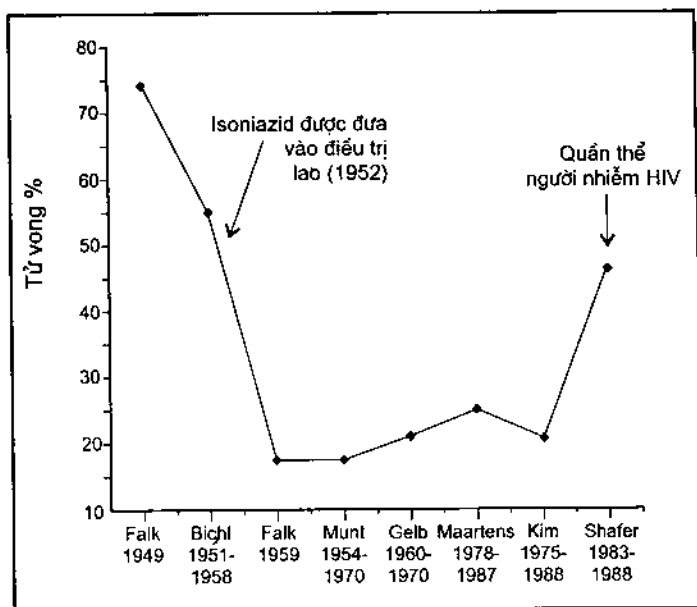
Sau khi đã xác định là lao, theo Crofton J. cần điều trị đầy đủ, đúng phác đồ.



Hình 2.12. Biểu đồ thay đổi nhiệt độ của một bệnh nhân nghi có lao kê giảm sau khi được điều trị thuốc chống lao đặc hiệu (hình của Crofton J.).

Thiacetazon ở nước ta chưa được sử dụng nhiều, tác dụng trong điều trị lao còn chưa được xác định nhất là ở các tỉnh miền Bắc nước ta, còn ethambutol là thuốc chống lao chỉ có tác dụng kìm khuẩn, không có tác dụng diệt khuẩn, thuộc vào loại thuốc chống lao có tác dụng không mạnh. Do đó tuy là 3 thứ thuốc nhưng đối với chúng ta chỉ còn isoniazid là thuốc chống lao có tác dụng mạnh đã được biết.

Việc điều trị thử trong lao kê nếu theo như Crofton J. thật khó thực hiện và phải cân nhắc kỹ.



Hình 2.13. Tử vong trong lao kê qua 70 năm (1949 - 1989) qua nghiên cứu của nhiều tác giả.

Vì lao kê là thể lao nặng, tử vong cao (theo Baker S.K., Glassroth J. 1996) trước năm 1952 là thời điểm đưa isoniazid vào điều trị lao, lao kê tử vong rất cao khoảng gần 75% số bệnh nhân. Khoảng 30 năm sau khi đưa

isoniazid vào sử dụng (từ khoảng những năm 1950 đến những năm 1980) tử vong do lao kê giảm nhiều nhưng vẫn còn cao tới khoảng 20%. Thời gian gần đây do tình trạng nhiễm HIV/AIDS lan tràn thì tử vong của lao kê lại tăng vọt. Trong nghiên cứu của Shafer R.W., Kim D.S., Weiss J.P. và CS., 1991 tử vong do lao kê tới khoảng 45%, (hình 2.13). Do vậy theo chúng tôi khi điều trị thử có thể cho bệnh nhân mọi thuốc chống lao thường dùng có được, kể cả rifampicin, streptomycin với điều kiện có sự theo dõi chặt chẽ, tỉ mỉ của người thầy thuốc chuyên khoa.

Phải cho ít nhất 3 loại thuốc chống lao trở lên trong đó chủ yếu là các thuốc có tác dụng diệt khuẩn mạnh trong thời gian ít nhất 2 - 4 tuần (nhiều trường hợp khó phải dùng lâu hơn) để có được hiệu quả rõ ràng về mặt lâm sàng cũng như có thể có sự thay đổi về mặt xét nghiệm (nếu có) giúp cho người thầy thuốc phát hiện, chẩn đoán được nhanh và sớm lao kê.

IX. Chẩn đoán phân biệt

Theo Baker S.K., Glassroth J., 1996 để phát hiện, chẩn đoán lao kê cần phải loại trừ các bệnh có biểu hiện lâm sàng, cận lâm sàng tương tự các biểu hiện hay gặp trong lao kê. Cần chẩn đoán phân biệt với các bệnh sau (bảng 2.2) :

Bảng 2.2. Các bệnh cần chẩn đoán phân biệt với lao kê theo Baker S.K., Glassroth J., 1996.

1. Các bệnh nhiễm khuẩn

a. Nhiễm mycobacterium

- *Mycobacterium tuberculosis*.
- *Mycobacterium* không điển hình ở người suy giảm miễn dịch

b. Nhiễm nấm

- Bệnh nấm Histoplasma
- Bệnh nấm Coccidiomyces
- Bệnh nấm Blastomyces
- Bệnh nấm Cryptococcus

c. Nhiễm virus

- Bệnh thủy đậu (Varicella)
- Bệnh cúm
- Bệnh sởi
- Bệnh virus cự bào (Cytomegalovirus - CMV)
- Bệnh virus vẹt (Psittacosis)

d. Nhiễm vi khuẩn

- Bệnh do Mycoplasma
- Bệnh do Nocardia
- Bệnh do Legionella micdadei
- Bệnh Brucella
- Bệnh do tụ cầu vàng gây ra

- Bệnh nhiễm khuẩn *Malleomyces pseudomallei* (melioidosis)

- Bệnh tularemia

e. *Nhiễm ký sinh vật*

- Bệnh sán lá gan (schistosomiasis)

- Bệnh do *Toxoplasma*

- Bệnh giun lươn (strongyloidiasis)

2. Các bệnh ác tính

U lympho

3. Các bệnh viêm nhiễm

a. *Viêm phổi quá mẫn*

b. *Bệnh sarcoid*

c. *Hội chứng Goodpasture*

d. *Các hội chứng chảy máu phế nang khác.*

Trên thực tiễn lâm sàng, chúng tôi thường phải loại trừ những bệnh hay gặp sau đây trong phát hiện, chẩn đoán lao kê :

1. Các bệnh do virus gây ra

a. *Bệnh cúm*

Người bệnh có tình trạng sốt, sức khỏe suy giảm, mệt mỏi, ho, khó thở v.v. dễ nhầm với các triệu chứng của lao kê giai đoạn đầu (1 - 6 tuần đầu) khi các tổn thương chưa phát hiện được trên phim chụp Xquang tiêu chuẩn phổi.

Giai đoạn cúm có tổn thương chụp thấy trên phim Xquang có thể tổn thương khó phân biệt với tổn thương kê dày đặc, kết hợp với nhau từng đám của lao kê.

Phân biệt dựa vào : Cúm thường xảy ra thành dịch, người bị cúm có tình trạng đau đầu, đau cơ, đau bắp chân, đau mình mẩy, đau vùng lưng, thắt lưng, đau họng, đau khớp, mệt lả khác với lao kê. Ngoài ra còn có các triệu chứng như chảy nước mắt, nước mũi, cảm giác nóng bỏng ở mắt, không thích ánh sáng, sợ ánh sáng. Bệnh diễn biến nhanh trong khoảng 3 - 5 ngày, ít khi trên 10 ngày.

b. Bệnh sởi

Bệnh xảy ra chủ yếu ở trẻ em.

Các triệu chứng khởi phát xảy ra trong 7 - 14 ngày, người bệnh mệt nhọc, khó chịu, tình trạng bồn chồn, kích thích, sốt, ho v.v...

Giai đoạn nung bệnh các triệu chứng có thể nhầm với các triệu chứng của lao kê giai đoạn đầu. Tiếp đó là thời kỳ xâm nhập, người bệnh có các triệu chứng : chảy nước mắt, nước mũi, mi mắt mọng, phù nề, sợ ánh sáng, 3 - 4 ngày sau nổi các đốm nhỏ (các đốm Koplik), tổn thương không đồng đều, vùng trung tâm màu trắng ánh xanh nhạt, các đốm có đường kính 1mm hơi nhô lên ở mặt trong má 2 - 3 ngày trước khi da nổi các ban đỏ. Các đốm Koplik mất đi sau 3 ngày mọc.

Thời kỳ mọc sởi : 3 - 4 ngày. Các nốt sởi (ban đỏ) bắt đầu mọc sau tai, lan dần ra mặt, rồi xuống ngực, lưng,

bụng, cuối cùng xuống chân. Các nốt này lấy ngón tay ấn vào thì lặn đi, nhỏ như hạt đỗ, chụm lại thành từng mảng, da xung quanh bình thường.

Sau 5 - 6 ngày sởi bay cũng tuần tự từ mắt xuống chân. Các ban đỏ thâm lại, da bị róc thành vẩy nhỏ.

Từ thời kỳ xâm nhập trở đi, sởi có thể phân biệt dễ dàng với lao kê.

c. Viêm phổi do virus

Bệnh nhân sốt, ho, khó thở, phổi có các vết mờ rải rác trên phim chụp Xquang dễ nhầm với các dấu hiệu của lao kê giai đoạn đầu.

Phân biệt với lao kê : thường bệnh nhân có triệu chứng viêm đường hô hấp trên (sổ mũi, viêm họng, viêm thanh quản), đau mắt, hạch cổ, xét nghiệm máu thấy giảm bạch cầu, tăng tỷ lệ tế bào lympho v.v...

d. Nhiễm HIV/AIDS

Giai đoạn sơ nhiễm (giai đoạn nhiễm cấp) của nhiễm HIV các triệu chứng rất khó phân biệt với các triệu chứng của lao kê giai đoạn đầu : bệnh nhân mệt mỏi, sốt, nhức đầu, vã mồ hôi v.v... Chỉ có các dấu hiệu nhức mỏi, đau cơ khớp, viêm hầu họng, hạch cổ, hạch nách sưng to, lách to, phát ban dạng sởi hoặc có sẵn ngứa ngoài da v.v. làm cho người thầy thuốc có thể phân vân. Nhưng những dấu hiệu này thường tồn tại không lâu, sẽ mất hoàn toàn sau 10 ngày nếu không chú ý thì khó phát hiện ra.

Giai đoạn có hội chứng suy giảm miễn dịch mắc phải (AIDS) người bệnh có các triệu chứng rất dễ nhầm với các triệu chứng thấy ở lao kê : người bệnh sốt dai dẳng không rõ nguyên nhân, sút cân (các triệu chứng này mà đôi khi vẫn được gọi là phức hợp liên quan đến AIDS, hội chứng đi kèm với AIDS hoặc hội chứng cận AIDS, trước AIDS), hình ảnh tổn thương nốt rải rác ở hai phổi hoặc hình tổn thương đông đặc thùy phổi trên phim chụp Xquang.v.v.

Để phân biệt với lao kê phải chú ý tới vấn đề quan hệ tình dục với nhiều người, tiêm chích ma túy, các dấu hiệu : tiêu chảy mạn tính (trên một tháng), nổi hạch nhiều chỗ, nhiễm nấm candida hầu họng, herpes v.v.

2. Các bệnh nhiễm khuẩn

a. Bệnh tụ cầu phổi

Bệnh thường xảy ra ở trẻ em.

Các triệu chứng dễ nhầm với các triệu chứng của lao kê là: sốt cao đột ngột, khó thở, tình trạng mệt nhọc, phổi có các tổn thương nốt rải rác. Để phân biệt với lao kê thường phải chú ý tìm nguyên nhân gây ra sốt của trẻ, trẻ có nhiều mụn, nhọt, có tổn thương ở ngoài da, xét nghiệm máu có bạch cầu tăng, tỷ lệ bạch cầu đa nhân trung tính cao, hình ảnh tổn thương trên Xquang phổi thay đổi nhanh, hình các bóng hơi v.v...

b. Viêm phế quản - phổi

Các triệu chứng dễ nhầm với các triệu chứng của lao kê là : sốt, ho, khó thở, phổi có các tổn thương rải rác trên phim chụp Xquang v.v..

Bệnh nhân có viêm phế quản - phổi nếu được điều trị bằng kháng sinh có tiến triển tốt, các triệu chứng giảm, mất đi nhanh chóng; hình ảnh các tổn thương rải rác ở phổi trên phim chụp Xquang biến đổi nhanh ...

c. Nhiễm khuẩn huyết

Người bệnh sốt cao, khó thở, tình trạng suy giảm, mệt nhọc, lách to, phổi có hình ảnh tổn thương có thể nhầm với các triệu chứng của lao kê.

Phân biệt với lao kê : dấu hiệu sốc nhiễm khuẩn (tình trạng nặng, mạch nhanh, huyết áp hạ, chân tay lạnh, da có vân tím, bệnh nhân lơ mơ, bạch cầu trong máu tăng cao, tỷ lệ bạch cầu đa nhân trung tính cao...) điều trị tích cực bằng kháng sinh có hiệu quả.

3. Ung thư thể kê ở phổi

Người bệnh có tình trạng sốt dai dẳng, toàn trạng suy giảm, ho, khó thở, tức ngực, trên phim chụp Xquang phổi tiêu chuẩn có nhiều nốt tròn nhỏ rải rác khắp hai phổi. Các nốt này có thể dày đặc hơn ở phía đáy phổi và có thể liên kết với nhau thành những nốt to hơn hoặc thành từng đám kích thước không đồng đều. Triệu chứng lâm sàng và tổn thương phổi trên phim chụp Xquang rất khó phân biệt với lao kê.

Phân biệt với lao kê : diễn biến nặng, tiến triển nhanh, có thể dẫn đến tử vong trong thời gian rất ngắn thường trong khoảng 1 tháng, ít khi kéo dài tới 2 tháng, không có đáp ứng với điều trị thuốc chống lao.

Ở khoa cấp cứu hồi sức Viện lao bệnh phổi từ 1986 - 2000 mỗi năm chúng tôi gặp 8 - 9 trường hợp ung thư thể kê ở phổi như vậy và phải chẩn đoán phân biệt với lao kê.

4. Các bệnh khác

a. Viêm phổi quá mẫn

Có rất nhiều nguyên nhân viêm phổi quá mẫn: do nấm *Actinomyces*, do các tác nhân như cỏ mục, mọt, mối, các hạt bụi gỗ (gỗ thông, gỗ tùng, gỗ sồi...), bụi cà phê, bụi từ lông súc vật nuôi trong nhà, do hoá chất v.v...

Người bệnh thường có biểu hiện bệnh phổi cấp tính: sốt, toàn trạng suy giảm, mệt mỏi, khó thở kiểu giả cúm, trên phim chụp Xquang có nhiều tổn thương nốt nhỏ rải rác hoặc hình lưới nốt khắp hai phổi. Triệu chứng lâm sàng và Xquang của bệnh rất khó phân biệt với các triệu chứng của lao kê.

Phân biệt với lao kê: điều trị bằng corticosteroid có hiệu quả tốt.

b. Bệnh bụi phổi silic

Ở giai đoạn đầu khi tổn thương mới xuất hiện, kích thước tổn thương trên phim chụp Xquang phổi chỉ nhỏ như đầu kim, tập trung nhiều ở vùng rốn phổi, quanh rốn phổi.

Giai đoạn sau khi tổn thương ngày một nhiều, tổn thương lớn hơn, các nốt nhỏ kết hợp nhau thành các nốt lớn, các đám kích thước không đồng đều ở nhiều vùng của phổi.

Các hình tổn thương này rất khó phân biệt với các tổn thương do lao kê gây ra ở phổi.

Phân biệt với lao kê: dựa trên hoàn cảnh sống, điều kiện làm việc, tính chất lâu dài, diễn biến chậm của bệnh ...

c. Bệnh sarcoid thể phổi

Trong giai đoạn 2 của bệnh trên phim chụp Xquang lồng ngực tiêu chuẩn nhu mô phổi có hình thâm nhiễm tán mạn ở cả hai bên phổi, hình mờ nhạt, không đồng đều. Các tổn thương nhu mô nếu nhỏ thì có hình kê, nếu lớn hơn thì hình nốt, hình cục. Các tổn thương có thể tập trung lại thành từng đám hoặc hình tròn có bờ nhám nhờ khắp hai phổi.

Các tổn thương này cần phân biệt với các tổn thương phổi trong lao kê.

Phân biệt với lao kê: sarcoid là bệnh hệ thống, do vậy tổn thương trong bệnh sarcoid có thể thấy ở nhiều nơi: phế quản, màng phổi, da, mắt, hạch, gan, xương, cơ, khớp, thần kinh, tim v.v...

d. Bệnh máu ác tính

Hai bệnh máu ác tính: bệnh bạch cầu cấp, bệnh bạch cầu thể tuỷ mạn tính có các triệu chứng có thể nhầm với các triệu chứng của lao kê: sốt kéo dài, tình trạng mệt nhọc, lách to v.v...

Phân biệt với lao kê: xét nghiệm máu, tuỷ đồ.

TÀI LIỆU THAM KHẢO CHÍNH

1. Hoàng Minh
Giải đáp về bệnh lao
NXB y học - Hà Nội 1999.
2. Baker S.K., Glassroth J.
Miliary tuberculosis
In: Tuberculosis
Little, Brown and Company, Boston 1996.
3. Crofton J., Horne N., Miller F.
Clinical tuberculosis
The MacMillan Press Ltd - 1992.
4. Kim J.H., Langston A.A., Gallis H.A.
Miliary tuberculosis: Epidemiology, clinical manifestations, diagnosis and outcome.
Rev. Infect. Dis 1990; 12: 583 - 590.
5. Maartens G., Willcox P.A., Benatar
Miliary tuberculosis: Rapid diagnosis, hematologic abnormalities and outcome in 109 treated adults.
Am. J.Med. 1990; 89: 291 - 296.
6. Mc Guinness G., Naidich D.P., Jagirdar J.et al.
High resolution CT findings in miliary lung disease
J.Comp. Assist. Tomogr. 1992; 16: 384 - 390.
7. Optican R.J., Ost A., Ravin C.E.
HRCT in the diagnosis of miliary tuberculosis
Chest 1992; 102: 941 - 943
8. Shafer R.W., Kim D.S., Weiss J.P. et al
Extrapulmonary TB in patients with HIV infection
Medicine 1991; 70: 384 - 387.

PHẦN III

CÁC PHƯƠNG PHÁP PHÁT HIỆN, CHẨN ĐOÁN LAO MÀNG NÃO

I. Phát hiện, chẩn đoán dựa vào lâm sàng

1. Tiền sử

a. Tiền sử cá nhân

- Trước đây đã mắc lao nhưng chưa được điều trị tốt
- Chưa được tiêm chủng BCG (trẻ em).

b. Tiền sử gia đình

Có người mắc lao (ông, bà, bố, mẹ , anh chị em...)

Trẻ lao màng não có tiền sử lao hoặc người thân trong gia đình bị bệnh lao tỷ lệ tới 50 - 70%. Ở người lớn tỷ lệ này chỉ khoảng 10 - 20%.

2. Dịch tễ

- Hàng xóm, những người sống xung quanh, những người cùng làm việc, những người thường xuyên tiếp xúc bị bệnh lao.
- Vùng sinh sống, làm việc có độ lưu hành lao cao.

3. Các yếu tố nguy cơ

Như trong phần phát hiện và chẩn đoán dựa vào lâm sàng bệnh lao phổi.

Vấn đề tiêm chủng BCG ở đây có vai trò rất quan trọng.

4. Các thăm khám lâm sàng

Dựa vào các thể của lao màng não.

a. *Thể lao màng não kinh điển*

Chủ yếu ở trẻ em, người lớn cũng có thể gặp.

- *Tiền triệu*

Thường bị bỏ qua. Các triệu chứng có thể gặp là: thay đổi tính nết, tình trạng kích thích hoặc lãnh đạm, thờ ơ với ngoại cảnh, không tập trung chú ý.

Làm việc giảm, năng suất, học tập giảm hiệu quả, rối loạn giấc ngủ, hay thao thức, trằn trọc.

Mệt mỏi, chán ăn, gầy sút.

Sốt không rõ nguyên nhân.

- *Triệu chứng khởi phát*

- Nhức đầu: Khu trú hoặc lan toả, liên tục hoặc gián đoạn, từng lúc, kín đáo hoặc mạnh mẽ. Nhức đầu là triệu chứng kêu gọi nhất (75% các trường hợp). Có thể có triệu chứng sợ ánh sáng, thích nằm co ro trong bóng tối.
- Sốt: thường không cao. Sốt dao động nhưng bao giờ cũng có.

- Nôn: là dấu hiệu rất có giá trị. Có thể nôn nhiều hoặc chỉ nôn ít, thoáng qua. Gặp trong 50% các trường hợp.
- Táo bón: người bệnh luôn thấy ậm ạch, khó chịu. Nhiều trường hợp khám bụng có thể sờ thấy các cục lổn nhổn do phân ứ đọng, đóng cứng lại trong đại tràng. Nhiều trường hợp phải thụt tháo ruột hoặc móc phân mới giải phóng được phân ra khỏi đường tiêu hoá.
- Thay đổi tính cách: trẻ đột nhiên trở nên khó tính, hay càu nhàu, cáu bẳn, cau có, quấy khóc, bẳn tính, gắt gỏng, khó chịu hoặc lằm lì, kém nhanh nhẹn, không vui vẻ, dễ mệt nhọc bất thường, khó ngủ, không tập trung được tư tưởng khi học tập, năng suất học tập giảm sút...

Người lớn thì thường có tình trạng suy nhược, dễ mệt nhọc, như có tình trạng trầm cảm, dễ cáu bẳn...

Tình trạng toàn thân: thường suy sụp ít

• Các triệu chứng khác

+ Đau: đau nhức vùng tai hoặc nhức đầu. Trẻ em thường kêu đau, quấy khóc. Đau cột sống, vùng thắt lưng. Thường kèm theo đau các chi. Đau có đặc điểm là dai dẳng, đau thường không nhiều. Đau bụng khu trú hoặc lan toả dễ nhầm với đau bụng giun, đau bụng khi có kinh nguyệt, viêm ruột thừa...

+ Triệu chứng cơ - thần kinh: trẻ có thể có các cơn động kinh khu trú hoặc toàn thể. Rối loạn về ngôn ngữ. Giảm ý thức. Có thể liệt dây thần kinh vận động

hần cầu (dây III), đồng tử hai bên không đều. Cũng có thể liệt một chi, tổn thương các dây thần kinh sọ não. Thay đổi trương lực cơ, tăng phản xạ gân xương, dấu hiệu Babinski (+). Có thể có rối loạn cơ tròn. Trẻ em thường có cứng gáy.

Rối loạn thần kinh thực vật:

Vạch màng não (dấu hiệu Trousseau) dương tính.

Rối loạn mạch, huyết áp, nhịp thở.

Triệu chứng của lao màng não đã được xác định:

- Tam chứng màng não

• Nhức đầu:

Là triệu chứng luôn luôn gặp. Nhức đầu nhiều hoặc ít nhưng bao giờ cũng tồn tại, lan toả.

• Nôn mửa:

Trẻ em thường biểu hiện bằng nôn vọt khi có kích thích, khi thay đổi tư thế...

• Táo bón:

Thường xảy ra ở người lớn. Trẻ em thì thường tiêu chảy

+ Đau lan toả, sợ ánh sáng

+ Rối loạn ý thức: Từ mất ngủ, ý thức u ám đến ngủ gà, li bì, hay chiêm bao, mộng mị, tình trạng dễ bị kích thích.

+ Cứng màng não: Khám bệnh nhân có dấu hiệu cứng gáy (dấu hiệu Kernig). Khi làm nghiệm pháp nâng gáy để đầu gập xuống ngực, bệnh nhân tỏ ra đau đớn và các chi dưới gập lại. Khi ngồi bệnh nhân không thể

ruỗi căng chân so với đùi (dấu hiệu Brudzinski).

Có phản xạ đối bên: gập mạnh căng chân vào đùi khi bệnh nhân nằm gây cử động chân kia (gấp hoặc ruỗi).

Đó là các phản xạ của viêm màng não - tuỷ sống.

Bệnh nhân thường nằm quay mặt vào tường, tránh ánh sáng, tư thế cò súng.

+ Triệu chứng cơ - thần kinh: liệt các cơ vận động mắt, các dây thần kinh sọ não số II, số VIII: giảm thị lực, sụp mi, lác mắt, đồng tử to nhỏ không đều, diếc. Phù gai thị gặp tới 40% các bệnh nhân.

Có các cử động bất thường: rung các cơ mặt, rung giật các chi, nhai nhóp nhép...

+ Rối loạn thần kinh thực vật:

Rối loạn hô hấp: nhịp độ và biên độ hô hấp không đều, thường thở ngắt quãng.

Rối loạn tim mạch thường kín đáo, mạch không ổn định, không đều, đôi khi chậm, huyết áp dao động.

Rối loạn vận mạch: có các cơn đỏ bừng mặt, vạch màng não dương tính, vã mồ hôi như tắm.

+ Triệu chứng toàn thân:

Sốt dao động, thất thường nhưng lưỡi sạch, nước tiểu trong, bạch cầu trong máu không tăng thậm chí có thể giảm. Vẻ mặt hốc hác, có dấu hiệu mất nước.

b. Các thể không điển hình

. Các thể thần kinh

Các thể não: có các triệu chứng:

Sốt

Các dấu hiệu thần kinh khu trú: liệt nhẹ một bên, đau rễ thần kinh.... Rối loạn ý thức

Phù đáy mắt, nhìn đôi

Cứng gáy

Các cơn động kinh (cơn động kinh kiểu Bravais - Jackson).

Mất ngôn ngữ.

Các thể thực thần kinh lan toả.

Có triệu chứng màng não kết hợp với rối loạn ý thức và các dấu hiệu lan toả của viêm não - màng não.

Trong giai đoạn đầu chỉ mới tổn thương lao trực thần kinh, màng não chưa bị tổn thương thì bệnh biểu hiện như một viêm não - tuỷ lao.

Các thể tuỷ của viêm màng não giai đoạn đầu

Dấu hiệu đau cột sống lan ra phía bụng, dấu hiệu bán tắc ruột, rối loạn tiểu tiện.

Sốt, toàn trạng suy sụp, nhức đầu.

Liệt hai chi dưới do tổn thương động mạch, tĩnh mạch gây hoại tử tuỷ.

Các thể tâm thần

Bệnh nhân có tình trạng lú lẫn, khó định hướng thái dương - không gian, rối loạn trí nhớ, trí tuệ giảm sút, khó tập trung, rối loạn chú ý, vô cảm, thờ ơ hoặc có biểu hiện lo lắng, có thể có ảo giác.

Có thể có nhiều thể: trầm cảm, hưng cảm hoặc mê sảng, sa sút trí tuệ, rối loạn tính nết.

Các thể có biểu hiện toàn thân

Thường xảy ra ở người lớn tuổi hoặc người có thể tạng suy yếu (nghiện rượu...).

Biểu hiện chủ yếu là sốt dai dẳng không rõ nguyên nhân, tình trạng toàn thân suy sụp.

c. Các u lao

- U lao bán cầu đại não

Bệnh nhân có các cơn động kinh kiểu Bravais - Jackson, có triệu chứng tăng áp lực nội sọ (nhức đầu, nôn vọt...).

- U lao dưới lều

Triệu chứng tăng áp lực nội sọ

Hội chứng tiền đình (chóng mặt, rối loạn thăng bằng, đảo nhàn cầu ...). Hội chứng tiểu não (đi đứng lảo đảo như người say, đứng không vững...).

d. Các thể ở trẻ còn bú

Trẻ hay quấy khóc, dễ bị kích thích, bứt rứt, khó chịu như bị đau đớn, co giật hoặc đờ đẫn, trẻ hay kêu la, hay nôn chớ, chán ăn, tiêu chảy, sút cân, gầy yếu, sốt...

Dấu hiệu cứng gáy. Gấp gối vào hông rồi cố thử duỗi khớp gối, háng vẫn gấp, trẻ sẽ ngửa cổ và ưỡn lưng (dấu hiệu viêm màng não).

Dấu hiệu tổn thương dây thần kinh sọ não: lác mắt (do liệt dây thần kinh số VI), sụp mi, liệt nửa mặt, liệt nửa người.

Trẻ chỉ thích nằm một mình không thích bế ẵm. Nằm co quắp, nằm nghiêng về một bên.

Tóm lại để cho đơn giản có thể phát hiện, chẩn đoán lao màng não bất kể ở thể nào, giai đoạn nào dựa vào các triệu chứng lâm sàng sau:

Các triệu chứng lâm sàng của bệnh lao

- Các triệu chứng toàn thân của bệnh lao: sốt, sút cân, gầy yếu, mệt mỏi, chán ăn...

- Các triệu chứng khu trú của bệnh lao ở các tạng: cần chú ý nhiều nhất đến các triệu chứng của lao phổi, lao kê, lao cột sống, lao hạch v.v. là những tổn thương lao có trước tiến triển, lan tràn gây ra lao màng não hoặc có đồng thời với lao màng não.

Các triệu chứng màng não - não

Nhức đầu, đau đầu, nôn, táo bón, cứng gáy, thay đổi tâm trạng, tính nết, hành vi, có các dấu hiệu tổn thương các dây thần kinh sọ não (giảm thị lực, sụp mí, lác mắt, đồng tử to nhỏ không đều, điếc...), liệt, hôn mê, động kinh, co giật...

Theo Crofton J. và CS., 1992 có thể phát hiện, chẩn đoán lao màng não dựa vào các triệu chứng lâm sàng như sau:

- Triệu chứng toàn thân: ốm mệt 2 - 3 tuần, khó chịu, mệt mỏi, kích thích, thay đổi hành vi, kém ăn, sút cân, sốt nhẹ.
- Triệu chứng viêm màng não: đau đầu, nôn, cứng gáy.
- Triệu chứng tổn thương dây thần kinh sọ não (số II, số VIII): giảm thị lực, sụp mí, lác mắt, đồng

tử to nhỏ không đều, phù gai thị. Các tổn thương này do tổn thương lao ở nền sọ gây ra (đám dính như thạch màu xám ở nền sọ).

- Triệu chứng tổn thương mạch máu não: liệt một hoặc nhiều chi, ngất, không nói được...
- Triệu chứng phù não: suy giảm ý thức, hôn mê v.v. Nguyên nhân của hiện tượng phù não là do dịch rỉ viêm làm cho sự lưu thông của dịch não tủy bị cản trở.
- Triệu chứng tắc tuỷ sống do dịch rỉ viêm của lao màng não: các chi giảm vận động hoặc liệt.
- Triệu chứng lao ở các bộ phận khác:
- Triệu chứng của lao kê: khó thở, sốt, sút cân, gan lách to, phổi nghe có nhiều ran ẩm v.v.
- Triệu chứng của lao hạch: hạch cổ dọc cơ ức đòn chũm sưng to...

II. Chẩn đoán hình ảnh

1. Chụp Xquang tiêu chuẩn lồng ngực, sọ não

Chụp Xquang tiêu chuẩn không phát hiện được lao màng não. Ở trẻ em, nếu bị não úng nước do lao màng não gây ra có thể thấy các khớp sọ bị giãn, thấy được hình ảnh của vôi hoá màng não trong các tổn thương cũ (Chamber A.A., Lukin R.R., 1979).

Có thể chụp Xquang lồng ngực để phát hiện các tổn thương lao ở phổi: phức hệ lao sơ nhiễm (khoảng 39 - 44% lao màng não trẻ em phổi có hình ảnh này),

lao kê (khoảng 20% lao màng não trẻ em phổi có hình ảnh kê trên phim chụp Xquang lồng ngực) và các hình ảnh tổn thương lao khác (phế quản phế viêm lao, lao nốt, lao hang v.v.).

2. Chụp scan sọ đồng vị phóng xạ

Có thể phát hiện viêm nhiễm màng não nếu tổn thương rộng và nặng.

3. Chụp CT scan sọ não

Chụp CT scan có dùng chất cản quang tĩnh mạch có thể thấy hình các bể dưới màng nhện, hình não thất giãn rộng do não úng thủy, hình trong (sáng) quanh não thất do xuất tiết lao màng não, u lao, nhồi máu não (do viêm mạch não) v.v..

Chụp CT scan sọ não nên làm khi có điều kiện nếu nghi có lao hệ thần kinh trung ương nhất là ở trẻ em.

Theo dõi liên tục bằng kỹ thuật này có thể còn giúp cho việc đánh giá tiến triển và tiên lượng.

4. Chụp động mạch não cản quang

Có thể phát hiện viêm mạch não, não úng thủy.

5. Chụp cộng hưởng từ (magnetic resonance imaging - MRI)

MRI phải dùng cản quang tĩnh mạch mới phát hiện được u não và tổn thương màng não.

Với gadolinium MRI có thể nhạy hơn CT scan trong phát hiện não úng thủy, các tổn thương nền não, nhồi máu não, các tổn thương viêm ngoài bờ của nhu mô não do xuất tiết lao.

MRI và CT scan có thể giúp chẩn đoán chính xác các tổn thương bệnh lý của hệ thần kinh trung ương do lao.

III. Test tuberculin

Test tuberculin thường dùng là phản ứng Mantoux.

Phản ứng Mantoux dương tính xác định người bệnh có nhiễm trực khuẩn lao, tuy chưa có giá trị xác định đã mắc bệnh lao nhưng là một trong các xét nghiệm cơ bản trong chẩn đoán lao màng não.

Trong lao màng não tỷ lệ phản ứng Mantoux dương tính khoảng 60 - 80%.

Đối với lao màng não trẻ em Mantoux dương tính có giá trị chẩn đoán lớn hơn là đối với người lớn.

Người lao màng não nhất là trẻ em tỷ lệ phản ứng Mantoux dương tính lúc đầu có thể thấp, sau có thể cao dần, phản ứng càng ngày càng rõ.

Phản ứng Mantoux chịu ảnh hưởng của nhiều yếu tố: tình trạng miễn dịch của cơ thể; thể trạng già yếu suy kiệt, suy dinh dưỡng, gầy mòn, mắc các bệnh nặng (suy gan, thận v.v.), bông nặng, nhiễm virus, nhiễm khuẩn nặng, đang dùng các thuốc giảm miễn dịch, thuốc chống ung thư, các loại corticosteroid, bệnh máu ác tính v.v.

Vì thế có thể bị lao màng não mà phản ứng Mantoux vẫn âm tính.

Udani P.M. và cộng sự cho biết lao màng não ở giai đoạn 2 và 3 có nhiều khả năng phản Mantoux âm tính cao hơn ở giai đoạn 1 (giai đoạn 2 và 3 phản ứng Mantoux dương tính chỉ có 25% so với ở giai đoạn 1 là 49,5%).

Nếu trẻ bị lao kê kèm theo lao màng não, phản ứng Mantoux âm tính càng nhiều v.v.

Do vậy phải có sự thận trọng khi đánh giá kết quả âm tính của phản ứng này.

Người bình thường, không nhiễm HIV phản ứng được coi là dương tính khi đường kính của cục sần phản ứng từ 10mm trở lên.

Ở người nhiễm HIV/AIDS đường kính của cục sần từ 5mm trở lên đã coi là dương tính.

Mức độ dương tính ở người không nhiễm HIV có thể đánh giá theo phân loại của Flament - Sailour M., Perronne C.H. (1997).

Hội lồng ngực Hoa Kỳ (American thoracic society - ATS) (1990) phân loại chi tiết phản ứng dương tính của test Mantoux có thể sử dụng trong phát hiện, chẩn đoán lao màng não.

Hiệu ứng Booster (hiệu ứng tái hoạt động) thường gặp ở người trung niên, người cao tuổi do các tế bào lympho T đã được cảm ứng do tiếp xúc với *Mycobacterium* trong lần *Mycobacterium* xâm nhập vào cơ thể trước đây sau đó giảm cảm ứng theo thời gian, được hoạt hoá lại trong những lần tiếp xúc sau với *Mycobacterium* cần phải chú ý khi làm test tuberculin ở người lớn tuổi nghi lao màng não.

Test tuberculin đơn giản, dễ thực hiện, được dùng rộng rãi từ nhiều năm nay nhưng test này có những mặt hạn chế. Do vậy người ta đang nghiên cứu sử dụng các kháng nguyên *Mycobacterium* tinh khiết để làm phản ứng: kháng nguyên protein 10 - kiloDalton, 18 - kiloDalton, 24 - kiloDalton v.v.

Vấn đề này còn trong quá trình nghiên cứu, chưa có sự đánh giá đầy đủ, chưa được sử dụng trong thực tiễn lâm sàng để phát hiện, chẩn đoán lao nói chung và lao màng não nói riêng.

IV. Tìm *Mycobacterium* gây bệnh

Nguyên nhân gây lao màng não là trực khuẩn lao *Mycobacterium tuberculosis*, đây là nguyên nhân thường gặp nhất gây lao màng não. Trực khuẩn lao bò (*Mycobacterium bovis*) cũng có thể gây lao màng não ở người, đặc biệt là ở trẻ em nếu các đối tượng này uống sữa bò không được tiệt khuẩn, trẻ gầy mòn, suy kiệt, suy dinh dưỡng, tình trạng miễn dịch của cơ thể suy giảm. *M.tuberculosis*, *M.bovis*, *M. africanum* (trực khuẩn này thường chỉ gặp ở châu Phi) cùng với *M.microti*, *M.bovis* BCG được gọi chung là *Mycobacterium tuberculosis complex*.

Ngoài *M.tuberculosis* các chủng *Mycobacterium* ngoài lao (*Mycobacterium other than tuberculosis* - MOTT) gồm rất nhiều chủng *Mycobacterium* bình thường không gây lao, không gây lao màng não nhưng trường hợp cơ thể suy giảm miễn dịch có thể gây lao trong đó có lao màng não.

Để phát hiện *Mycobacterium* là nguyên nhân gây lao màng não có thể dùng phương pháp trực tiếp, phương pháp gián tiếp, hoặc các phương pháp khác.

Phương pháp trực tiếp có các kỹ thuật như:

Nhuộm soi trực tiếp bằng kính hiển vi

Nuôi cấy phân lập bằng môi trường nuôi cấy nhân tạo

Định danh *Mycobacterium* sau nuôi cấy

Xác định acid béo của vách tế bào mycobacterium

Xác định kháng nguyên của *Mycobacterium* và phân loại các kháng nguyên này bằng các kháng thể đa dòng, kháng thể đơn dòng.

Xác định acid nucleic của *Mycobacterium* bằng cách lai ghép với các ADN dò có hoặc không dùng kỹ thuật khuếch đại gen.

Test luciferase đom đóm.

Phương pháp gián tiếp có các kỹ thuật như:

Xác định kháng thể dịch thể chống *Mycobacterium* trong huyết thanh.

Xác định đáp ứng miễn dịch tế bào, phản ứng da.

Xác định các enzym của tế bào miễn dịch sinh ra trong quá trình đáp ứng miễn dịch lao.

Các kỹ thuật được áp dụng để lấy bệnh phẩm phục vụ cho các kỹ thuật của hai phương pháp trên như kỹ thuật ngoáy họng, hút dịch dạ dày, lấy bệnh phẩm qua màng nhầy - giáp, nội soi phế quản v.v. hoặc kỹ thuật như tiêm truyền bệnh phẩm cho súc vật thực nghiệm.

Các kỹ thuật trong các phương pháp nói trên đều có thể sử dụng để phát hiện, chẩn đoán lao màng não.

Nói chung nhiều kỹ thuật đã trở thành cổ điển, được sử dụng như kỹ thuật thường qui trong phát hiện, chẩn đoán bệnh lao nói chung, lao màng não nói riêng.

Tuy nhiên nhiều kỹ thuật độ nhạy, độ đặc hiệu chưa cao, thời gian trả lời kết quả lâu vì *Mycobacterium* có tốc độ phát triển và thời gian sinh trưởng chậm, thời gian nuôi cấy dài, không đáp ứng được nhu cầu cần trả lời kết quả của lao màng não.

Do vậy gần đây người ta đã cải tiến nhiều kỹ thuật cổ điển, xây dựng nhiều kỹ thuật khác đáp ứng được các yêu cầu trên.

1. Kỹ thuật nhuộm soi trực tiếp bằng kính hiển vi

a. Kỹ thuật nhuộm soi trực tiếp bằng kính hiển vi quang học

Là kỹ thuật cần thiết đầu tiên để chẩn đoán vi sinh bệnh lao và lao màng não.

Nếu đờm hoặc dịch não tủy chứa nhiều *Mycobacterium* thì độ nhạy của kỹ thuật này cao, độ đặc hiệu có thể gần 100% (bệnh phẩm phải có từ 5.000 - 10.000 *Mycobacterium* trong 1ml). Kết quả dương tính có thể trên 95%.

Soi nhiều lần liên tiếp, tiến hành kỹ thuật sớm trước khi bệnh nhân được điều trị thuốc chống lao, bệnh phẩm được xử lý đúng kỹ thuật, được ly tâm và làm

phong phú trước khi nhuộm soi có thể tăng thêm được tỷ lệ dương tính.

Trường hợp bệnh phẩm chứa ít *Mycobacterium* hoặc bệnh phẩm được xử lý không đúng kỹ thuật làm chết nhiều *Mycobacterium* trong bệnh phẩm hoặc bệnh nhân trước khi lấy bệnh phẩm đã được điều trị thuốc chống lao (không kể đến lấy bệnh phẩm không đúng kỹ thuật, bảo quản bệnh phẩm không tốt, để bệnh phẩm ở nơi có nhiều ánh sáng mặt trời, nơi có nhiều tia tử ngoại, nơi có nhiệt độ cao v.v.) thì khả năng dương tính thấp, ở nước ta chỉ từ 40 - 60%, ở các nước khác cũng chỉ từ 20 - 70%.

Xét nghiệm soi nhuộm trực tiếp không thể định danh được *Mycobacterium* mà chỉ có thể phát hiện được trực khuẩn kháng cồn kháng toan (acid fast - bacilli - AFB) nên kết quả của xét nghiệm này chỉ có thể ghi là AFB.

Xét nghiệm nhuộm soi trực tiếp tìm AFB trong dịch não tủy khó hơn, tỷ lệ dương tính thấp hơn tìm AFB trong đờm.

Theo nhiều tác giả soi nhuộm trực tiếp tìm AFB trong dịch não tủy chỉ cho kết quả dương tính khoảng dưới 10% (Clark W.C., Metcall J.C. và CS. 1986, Ogawa S.K., Smith M.A. và CS. 1987.

Lấy nhiều dịch não tủy và ly tâm lấy cặn làm xét nghiệm có thể cho kết quả dương tính cao hơn.

Năm 1979 Kennedy D.H., Fallon R.J. dùng cách nhuộm soi nhiều lần dịch não tủy nâng được tỉ lệ dương tính khi nhuộm soi trực tiếp lên 86%.

Wagle N.M., Vaidya A.K. bằng phương pháp này cũng thấy kết quả dương tính là 87% (37% dương tính trong lần soi thứ nhất, 25% trong lần soi thứ hai, 19% trong lần soi thứ ba, 6% dương tính trong lần soi thứ tư).

Theo chúng tôi nếu chọc ống sống lấy dịch não tủy 3 lần cách nhau ít nhất 12 giờ trước khi bắt đầu điều trị để làm các xét nghiệm soi nhuộm trực tiếp hoặc nuôi cấy phát hiện *Mycobacterium* sẽ cho kết quả dương tính cao.

b. Kỹ thuật nhuộm soi trực tiếp bằng kính hiển vi huỳnh quang

Kỹ thuật này soi đọc nhanh hơn (gấp 3 - 4 lần) khả năng phát hiện AFB bằng kính hiển vi huỳnh quang.

2. Nuôi cấy

a. Kỹ thuật nuôi cấy cổ điển

Môi trường nuôi cấy có thể là môi trường đặc hoặc môi trường lỏng.

Môi trường đặc thường dùng là môi trường Löwenstein - Jensen (L.J), môi trường Dubos, Kudoh, Coletsos, môi trường thạch bán tổng hợp Middlebrook 7H10, môi trường trứng Ogawa.

Môi trường lỏng thường được dùng là môi trường Middlebrook, môi trường Sauton, canh thang Kirchner.

Nuôi cấy trên môi trường lỏng *Mycobacterium* mọc nhanh hơn trên môi trường đặc.

Thời gian có thể trả lời kết quả khi nuôi cấy trên môi trường lỏng là 1 - 2 tuần, môi trường đặc là 4 - 8 tuần.

Môi trường lỏng cho kết quả nhanh hơn môi trường đặc nhưng khi nuôi cấy trên môi trường đặc có thể nhận định được khuẩn lạc *Mycobacterium* (khuẩn lạc hình súp lơ, khô, sần sùi, hình hạt cơm, màu kem. Nếu là *M. bovis* thì khuẩn lạc phình ra, không có sắc tố, bóng, nhẵn, kích thước nhỏ chỉ như đầu đinh ghim, khuẩn lạc của *M. africanum* trông tương tự khuẩn lạc của *M. tuberculosis*, màu xỉn, không bóng, xù xì, phát triển nhanh ở môi trường có nhiều natri pyruvat. Khuẩn lạc của *Mycobacterium* không điển hình có sắc tố màu vàng hoặc đỏ gạch, mọc nhanh trong vài ngày). Môi trường lỏng khó nhận định được khuẩn lạc.

Nuôi cấy là phương pháp có độ nhạy, độ đặc hiệu cao, tăng được kết quả dương tính, so với phương pháp nhuộm soi trực tiếp, có thể phân loại được *Mycobacterium* gây bệnh, đánh giá được độc lực, mức kháng thuốc của *Mycobacterium*, làm được kháng sinh đồ với các thuốc chống lao, là một trong các kỹ thuật quan trọng nhất trong phát hiện, chẩn đoán bệnh lao.

Trong lao màng não, bệnh phẩm dùng nuôi cấy có thể là đờm, là dịch não tủy, là máu, nước tiểu, các dịch của cơ thể ...

Cirovalent S và Merlin S. nuôi cấy dịch não tủy cho kết quả dương tính 29,1% số người lao màng não.

Ở Viện lao - bệnh phổi, tỷ lệ lao màng não nuôi cấy dịch não tủy dương tính là 18,18%.

Để có thể tăng được tỷ lệ dương tính phải nuôi cấy dịch não tủy với khối lượng nhiều, ly tâm lấy cặn nuôi

cấy, nuôi cấy nhiều lần, làm đi làm lại nhiều lần.

Dịch nảo tuỷ trong các bể nảo (cisternal) và trong các nảo thất nuôi cấy cho tỷ lệ dương tính cao hơn dịch nảo tuỷ vùng lưng - thất lưng (Radhakrisnan v.v., Mathai A., Thomas M., 1991).

Kết quả nuôi cấy một số tài liệu nêu như sau:

(+) : nếu mọc 20 - 50 khuẩn lạc

(++) : nếu mọc trên 50 khuẩn lạc

(+++): khuẩn lạc nhiều nhưng không mọc thành đám

(++++): khuẩn lạc mọc thành đám

Cách nhận định kết quả này không thật chính xác vì khuẩn lạc mọc như thế nào, mọc nhiều ít còn phụ thuộc vào mặt thoáng và diện tích bề mặt của môi trường nuôi cấy, vào độ to, nhỏ của khuẩn lạc... Do vậy cách nhận định kết quả này không được nhiều người sử dụng.

Bên cạnh độ nhạy, độ đặc hiệu cao, thì thời gian trả lời kết quả sớm là vấn đề rất quan trọng trong phát hiện, chẩn đoán bệnh lao, đặc biệt là các thể lao nặng như lao màng não, lao kê.

Để có thể rút ngắn được thời gian nuôi cấy, trả lời kết quả nhanh hơn, người ta cho thêm vào môi trường nuôi cấy các yếu tố phát triển, các chất dinh dưỡng, cải tiến môi trường nuôi cấy, đồng thời tìm cách thay đổi cách nhận biết *Mycobacterium* mọc trên môi trường, cải tiến kỹ thuật nuôi cấy, xây dựng nhiều kỹ thuật mới.

Dưới đây là một số trong các kỹ thuật đó:

b. Kỹ thuật BACTEC

Dùng canh thang Middlebrook 7H12 cải tiến: trong canh thang có thêm các yếu tố phát triển, các chất dinh dưỡng, kháng sinh chống bội nhiễm, acid palmitic đánh dấu phóng xạ ^{14}C .

Mycobacterium nếu có trong môi trường sẽ sử dụng acid palmitic trong quá trình chuyển hoá, giải phóng ra $^{14}\text{CO}_2$ có thể phát hiện bằng các dụng cụ đo phóng xạ.

Thời gian có thể trả lời kết quả chỉ bằng nửa so với thời gian nuôi cấy thông thường.

Kỹ thuật BACTEC có ưu điểm:

- Có thể cấy máu phát hiện *Mycobacterium*.
- Có thể định danh *M.tuberculosis complex*.
- Có thể làm kháng sinh đồ.
- Độ nhạy, độ đặc hiệu cao.
- Thời gian có thể trả lời kết quả nhanh (thời gian nuôi cấy, định danh *Mycobacterium*, làm kháng sinh đồ).
- Siddigi S.H. (1993) dùng kỹ thuật BACTEC nghiên cứu các đậm độ tới hạn của các thuốc chống lao đối với các chủng lao kháng thuốc cho kết quả như sau (bảng 3.1.).

Bảng 3.1. *Đậm độ tới hạn của các thuốc chống lao đối với các chủng lao kháng thuốc chuẩn độ bằng kỹ thuật BACTEC.*

Các thuốc chống lao	Đậm độ tới hạn ($\mu\text{g/ml}$)
<i>Dùng các test trực tiếp hoặc gián tiếp</i>	
Isoniazid	0,1
Streptomycin	6,0
Ethambutol	7,5
Rifampicin	2,0
<i>Chỉ dùng các test gián tiếp</i>	
p - aminosalicylic acid (PAS)	4,0
Ethionamid	5,0
Kanamycin	5,0
Capreomycin	5,0
D - Cycloserin	50,0
Pyrazinamid	100,0

Một nghiên cứu năm 1994 ở Hoa Kỳ cho thấy để phát hiện trực khuẩn lao kháng rifampicin (môi trường có đậm độ rifampicin 2 mcg/ml) BACTEC có độ nhạy

96,3%, độ đặc hiệu 100%, giá trị tiên lượng dương 100%, giá trị tiên lượng âm 100%.

Đối với trực khuẩn lao kháng isoniazid BACTEC có độ nhạy 100%, độ đặc hiệu 100%, giá trị tiên lượng dương 100%, giá trị tiên lượng âm 100%.

c. Kỹ thuật MB/BacT™

Nguyên lý của kỹ thuật là: khi có *Mycobacterium* trong canh thang nuôi cấy (canh thang Middlebrook 7H9 cải tiến có các yếu tố phát triển, các chất dinh dưỡng, kháng sinh chống bội nhiễm) sẽ sản sinh ra CO₂ trong quá trình chuyển hoá, CO₂ tác động lên chất chỉ thị gắn ở đáy chai nuôi cấy làm biến đổi màu sắc của chất này, chuyển màu lục đậm sang màu vàng sáng.

Hệ thống máy giám sát sự đổi màu sẽ xác định kết quả dương tính hay âm tính của nuôi cấy.

d. Kỹ thuật MGIT (*Mycobacteria Growth Indicator Tube*)

Nguyên lý của kỹ thuật là: khi có *Mycobacterium* trong môi trường nuôi cấy (môi trường Middlebrook 7H11 cải tiến), *Mycobacterium* sử dụng oxy hoà tan có trong môi trường làm giảm lượng oxy hoà tan và hợp chất huỳnh quang nhạy cảm với oxy hoà tan gắn ở đáy chai nuôi cấy khi lượng oxy giảm sẽ thoát ỨC chế, phát sáng, dưới ánh sáng của tia tử ngoại có thể quan sát thấy bằng mắt thường.

e. Kỹ thuật EPS MYCO

Khi có *Mycobacterium* trong môi trường nuôi cấy sẽ sản sinh ra CO₂ trong quá trình chuyển hoá, làm tăng áp lực khí CO₂.

Hệ thống giám sát sự thay đổi áp lực khí CO₂ giúp xác định sự có mặt của *Mycobacterium* trong môi trường nuôi cấy.

Kỹ thuật EPS MYCO có độ nhạy, độ đặc hiệu cao, thời gian có thể trả lời kết quả nhanh, tương tự kỹ thuật BACTEC, MB/Bact, MGIT.

f. Kỹ thuật Septi - Check AFB

Là hệ thống nuôi cấy hai pha: pha đặc và pha lỏng. Do có pha đặc nên có thể quan sát được hình dáng của khuẩn lạc *Mycobacterium*.

Thời gian trả lời kết quả khoảng 3 tuần, chậm hơn BACTEC một tuần nhưng giá thành rẻ hơn.

g. Kỹ thuật xác định khuẩn lạc Mycobacterium trên môi trường đặc đổ mỏng bằng kính hiển vi.

So với nuôi cấy cổ điển kỹ thuật này có thể trả lời kết quả nhanh hơn nửa thời gian.

h. Kỹ thuật phối hợp BACTEC - MGIT 960

Kỹ thuật này có độ nhạy cao, công suất lớn, không dùng đồng vị phóng xạ nên không phải xử lý chất thải phóng xạ sau nuôi cấy.

3. Định danh *Mycobacterium* sau nuôi cấy

a. Kỹ thuật định danh Mycobacterium sau nuôi cấy cổ điển

Dựa vào các test hoá sinh như: sinh sản (hoặc tích lũy) niacin, khử nitrat, sản sinh catalase, nhạy cảm với

TCH (thiophen - 2 - carboxylic acid hydrazid), thuỷ phân tween, khử tellurit, sản sinh arylsulfatase, sản sinh ra pyramidase, chịu đựng NaCl 5%, mọc trên thạch Mac Conkey để định danh.

Kỹ thuật này dễ thực hiện, rẻ tiền, có thể phổ biến rộng rãi nhưng có nhược điểm là độ chính xác giới hạn, thời gian có thể trả lời kết quả dài (2 - 4 tuần).

Gần đây nhiều kỹ thuật định danh khác có độ nhạy, độ đặc hiệu cao, thời gian trả lời kết quả nhanh. Đó là các kỹ thuật:

b. Kỹ thuật định danh dùng ADN dò

Dùng các nucleic acid dò lai ghép đặc hiệu với ADN và ARN của *Mycobacterium*. Có các kỹ thuật:

- Dùng ADN dò chuỗi đơn gắn với iod phóng xạ I^{125} lai ghép bổ sung với ARNr của vi khuẩn đích tạo ra chuỗi lai ghép bền vững ADN - ARN.
- Dùng ADN dò gắn với acridinium este lai ghép với ARNr của vi khuẩn đích và được xác định bằng dụng cụ đo độ sáng (lumino - meter).
- Kỹ thuật DDH lai ghép các ADN với nhau.

c. Kỹ thuật xác định kháng nguyên Mycobacterium bằng kháng thể

- Kỹ thuật miễn dịch gắn men ELISA (Enzyme - Linked Immunosorbent Assay): Độ nhạy, độ đặc hiệu với *M. tuberculosis* complex có thể đạt 100%, với MAI complex độ nhạy 70%, độ đặc hiệu 100%.

- Kỹ thuật dùng hạt polystylen màu phủ kháng thể đơn dòng trong thử nghiệm Myco AKT.

d. Phân tích các thành phần lipid đặc hiệu của vách tế bào Mycobacterium bằng sắc ký để định danh Mycobacterium

Các kỹ thuật nói trên về nguyên tắc có thể sử dụng để phát hiện *Mycobacterium* trong lao màng não.

Tuy nhiên vấn đề còn mới mẻ, chưa có điều kiện để đánh giá đầy đủ.

4. Kỹ thuật xác định acid béo của vách tế bào Mycobacterium

a. Kỹ thuật xác định tuberculostearic acid (TBSA)

TBSA là acid béo có trong thành phần cấu trúc vách tế bào *Mycobacterium*.

French G.L., Teoh R. và CS. 1987, Brook J.B., Daneshvar M.I. và CS. 1990 dùng kỹ thuật này để xác định *Mycobacterium* trong lao màng não độ nhạy tới 95%, độ đặc hiệu rất cao, thời gian trả lời kết quả chỉ trong vòng 3 giờ.

b. Kỹ thuật xác định acid mycolic bằng sắc ký lỏng áp lực cao sử dụng huỳnh quang (High - performance liquid chromatography utilizing fluorescence - HPLC - FL).

Có thể định danh nhanh *M.tuberculosis* và *M.bovis* trực tiếp từ đờm của bệnh nhân.

5. Kỹ thuật xác định kháng nguyên *Mycobacterium*

- a. Kỹ thuật ELISA.
- b. Dùng kháng thể đơn dòng kháng lipoarabinomannan (LAM) xác định kháng nguyên *Mycobacterium* trong dịch não tủy bệnh nhân lao màng não.
- c. Dùng tụ cầu vàng (*Staphylococcus aureus*) gắn với kháng thể thổ kháng LAM xác định kháng nguyên *Mycobacterium*.
- d. Kỹ thuật ngưng kết hồng cầu thụ động dùng hạt latex gắn với thành phần kết hợp với kháng nguyên của kháng thể thổ kháng *M.tuberculosis* để xác định kháng nguyên *M.tuberculosis* ở dịch não tủy trẻ, lao màng não.

6. Kỹ thuật xác định ADN, ARN của *Mycobacterium* bằng cách lai ghép với các ADN dò

a. Kỹ thuật PCR (*polymerase chain reaction*)

Độ nhạy của PCR từ 74 - 91%, độ đặc hiệu 95 - 100% khi dùng để phát hiện *M. tuberculosis* complex. Thời gian có kết quả 24 - 48 giờ.

So với phương pháp nhuộm soi và phương pháp nuôi cấy, PCR có độ nhạy cao hơn hẳn khi dùng để phát hiện lao phổi cũng như lao ngoài phổi: đối với lao phổi là 94% so với 61% và 77% của hai phương pháp kia,

đối với lao ngoài phổi là 75% so với 27% và 67% của hai phương pháp kia.

Độ đặc hiệu của PCR tương tự hai phương pháp kia PCR có thể xác định các chủng loại *Mycobacterium* dựa trên trình tự của 16S ARNr, là kỹ thuật phát hiện lao màng não cũng như các thể lao khác rất hữu hiệu.

b. Các kỹ thuật khác

- Kỹ thuật khuếch đại chuỗi acid nucleic (nucleic acid sequence - based amplification - NASBA) dựa trên chuỗi 16S ARNr.

- Kỹ thuật trực tiếp khuếch đại *M. tuberculosis* (amplified *M. tuberculosis* direct test - AMTDT).

- Kỹ thuật LCx LCR

- Kỹ thuật COBAS AMPLICOR PCR

Kỹ thuật TMA (transcription - mediated amplification)

- Kỹ thuật SDA (strand displacement amplification)

- Kỹ thuật QB (QB replicase amplification)

- Kỹ thuật CPR (cycling probe reaction)

Các kỹ thuật này còn trong quá trình thử nghiệm.

7. Test luciferase đom đóm

8. Xác định kháng thể dịch thể trong huyết thanh

a. Kỹ thuật ELISA

Các kỹ thuật ELISA thường được tiến hành trong chẩn đoán lao màng não với các kháng nguyên (Ag) tinh chế: Ag - sonicat, Ag supernate, Ag lipoarabinomannan...

Hernandez R., Munoz O., Guiscafne - 1984 phát hiện được các kháng thể kháng trực khuẩn Calmette - Guerin (BCG) trong dịch não tủy bệnh nhân bằng kỹ thuật ELISA và đã nêu có thể sử dụng kỹ thuật này để chẩn đoán sớm lao màng não.

Kalish S.B., Radin R.C., Levitz D. và CS., 1983; Watt G., Zaraspe G., Bautista S., Laughlin I.W., 1988 dùng ELISA phát hiện được kháng thể IgG chống PPD (purified protein derivative) trong dịch não tủy bệnh nhân lao màng não.

Coovadia Y.M., Dawood A., Ellis M.E. và CS., 1980; Radhakrishnan v.v., Mathai A., Sehgal S., Mohan P.R., 1990 phát hiện được kháng thể đặc hiệu IgG chống kháng nguyên 5 tinh chế của *Mycobacterium* trong dịch não tủy bệnh nhân lao màng não bằng ELISA.

Dole M., Maniar P., Labri K., Shah M.D., 1989 dùng kỹ thuật ELISA phát hiện được kháng thể đặc hiệu IgG chống lại *Mycobacterium* có trong dịch não tủy bệnh nhân lao màng não.

Gần đây một xét nghiệm miễn dịch học phát hiện các kháng thể kháng BCG do các tế bào lympho tiết ra trong dịch não tủy cho phép phát hiện sớm hơn lao màng não đã được nêu trong công trình nghiên cứu của Lu C.S., Quao J. và CS., 1990.

Kỹ thuật miễn dịch gắn men (ELISA) ở nước ta đã bắt đầu được sử dụng trong chẩn đoán lao phổi, lao ngoài phổi trong đó có lao màng não cho kết quả dương tính khá cao (75 - 80%).

Maniar P., Joshi L. tiến hành xét nghiệm này với kháng nguyên MSE (*Mycobacterium* salin extract) trong dịch não tủy người lao màng não thấy độ nhạy là 95%, độ đặc hiệu là 97,5%.

Năm 1993 Park S.C., Lee B.I., Cho S.N. và CS. dùng ELISA với kháng nguyên LAM phát hiện kháng thể IgG trong dịch não tủy bệnh nhân lao màng não.

Với độ nhạy 75 - 80% ELISA là một xét nghiệm có giá trị trong chẩn đoán lao màng não (phản ứng tuberculin dương tính trong lao màng não qua nghiên cứu của nhiều tác giả nước ta chỉ khoảng 63 - 65%, vi khuẩn 33%, Xquang 65%).

Về độ đặc hiệu, ELISA chỉ thấp hơn phương pháp soi trực tiếp và nuôi cấy phát hiện *Mycobacterium* chút ít nhưng thời gian có thể trả lời kết quả của xét nghiệm ngắn hơn rất nhiều.

Do vậy ELISA đang được sử dụng ngày càng nhiều cùng với các phương pháp phát hiện *Mycobacterium* khác để phát hiện, chẩn đoán lao màng não.

Việc sử dụng các kháng nguyên tinh khiết làm tăng độ đặc hiệu của kỹ thuật ELISA.

Có 5 kháng nguyên tinh khiết được sử dụng nhiều là: kháng nguyên 38 - kiloDalton, kháng nguyên 30 - kiloDalton, kháng nguyên 16 - kiloDalton, kháng nguyên LAM (lipoarabinomannan) và kháng nguyên A60.

Người lao màng não đồng nhiễm HIV/AIDS đáp ứng kháng thể thay đổi tùy theo giai đoạn cũng như các thể lao khác đồng nhiễm HIV/AIDS.

Nhiễm HIV giai đoạn sớm, phản ứng ELISA ở người lao màng não tương tự như ở người HIV âm tính, chưa có sự thay đổi.

Giai đoạn muộn (AIDS) ELISA bị ảnh hưởng rõ rệt.

b. Các kỹ thuật khác

Kỹ thuật HEXAGON và các kỹ thuật khác còn đang được nghiên cứu để sử dụng trong phát hiện, chẩn đoán lao màng não.

9. Kỹ thuật xác định các enzym của tế bào sinh ra trong quá trình đáp ứng miễn dịch

Xét nghiệm ADA (adenosin deaminase) là kỹ thuật quan trọng hơn cả của loại kỹ thuật này.

Bình thường trong huyết thanh ADA có hàm lượng $18,7 \pm 3,8$ đơn vị (UI)/lit.

Trong lao màng não ADA có đậm độ cao trong dịch não tủy (Ribera E., Martinez - Vaquez J.M., Ocana I. và CS., 1987).

Tuy nhiên Donald P.R., Malan C. và CS 1987, Chawla R.K., Seth R.K. và CS., 1991 thấy ở trẻ em hoạt tính của ADA không khác nhau giữa lao màng não và viêm màng não do vi khuẩn hoặc do virus.

Có thể xét nghiệm này có giá trị khi có HIV đồng nhiễm với lao màng não (Ena J., Crespo M.J., Valls V. de Salmance R.E. 1988).

Dưới đây là một số test được dùng để phát hiện, chẩn đoán nhanh lao màng não được sử dụng thời gian gần đây ở các nước có nền y học phát triển (bảng 3.2).

Bảng 3.2. Các test chẩn đoán nhanh lao màng não

Đối tượng xét nghiệm	Phương pháp	Độ nhạy (%)	Độ đặc hiệu (%)	Thời gian trả lời kết quả	Ghi chú
- Trục khuẩn lao trong DNT	Nhuộm Kinyoun carbon fuchsin hoặc fluorochrome	8 - 86	chưa rõ	< 24 giờ	Độ nhạy tăng nếu xét nghiệm nhiều lần
- Hoạt tính của ADA trong DNT	Thử nghiệm đo màu	71 - 100	0 - 99	< 24 giờ	Như trên
-Bromin 82 hoặc Technetium 99 đưa vào DNT	Đếm tia gamma	86 - 94	88-96	48 giờ	Cần các đồng vị phóng xạ và dụng cụ đếm nhấp nháy
- Acid tuberculostearic trong DNT	sắc ký khí - dịch	95	91 - 99	< 24 giờ	Cần nhóm xét nghiệm kỹ thuật cao
- Kháng thể IgG DNT đối với kháng nguyên 5 trục khuẩn lao	ELISA	27 - 100	94 - 100	24 giờ	Cần có kháng nguyên tinh chế

- Kháng thể IgG DNT với dịch chiết bằng nước nuôi trực khuẩn lao	ELISA	86	95	48 giờ	Cần các phương tiện, hoá chất cho kỹ thuật ELISA
- Kháng thể IgG DNT với PPD	ELISA	81 - 100	89 - 97	48 giờ	Cần PPD
- Các kháng nguyên lao trong DNT	ELISA ức chế, ngưng kết latex thử nghiệm miễn dịch phóng xạ	79 - 100	95 - 100	72 giờ	Cần các phương tiện cho các kỹ thuật này.
- ADN của trực khuẩn lao trong DNT	PCR	65 - 83	88	48 giờ	Kỹ thuật mới, đang hoàn chỉnh

DNT : dịch não tủy; ADA : adenosin deaminase; IgG; globulin miễn dịch G; PPD :
Dẫn xuất protein tinh chế (purified protein derivative; ELISA : thử nghiệm miễn
dịch gắn men (enzyme - linked immunosorbent assay); PCR : phản ứng chuỗi po-
lymerase (polymerase chain reaction).

10. Tiêm truyền súc vật thực nghiệm

Thường được dùng trong những nghiên cứu rất hạn chế.

V. Xét nghiệm mô bệnh tế bào học

Có thể thấy hình ảnh tổn thương lao là các nang lao. Đó chính là các đám hoại tử bã đậu chứa nhiều AFB, xung quanh là các tế bào dạng biểu mô, các đại thực bào phế nang, tế bào khổng lồ Langhans, tế bào lympho, các nguyên bào sợi .v.v...

VI. Thử nghiệm brom

Được nêu ra từ năm 1920 trên cơ sở nhận xét rằng lao màng não có khuynh hướng làm tổn thương hàng rào mạch não - não hơn các tình trạng bệnh lý khác của màng não (Smith H.V., Taylor I.M., Hunter G.1955).

Dùng các chất đồng vị phóng xạ như brom 82 hoặc technetium 99 tiêm tĩnh mạch rồi đo hoạt tính phóng xạ 48 giờ sau.

Dùng technetium có ưu điểm là có thể thấy cả hình ảnh não lẫn dịch não tủy trong thời gian làm test.

Ở Hoa Kỳ người ta ít sử dụng kỹ thuật này.

Những nơi không có điều kiện có thể tiến hành thử nghiệm tìm sự thay đổi tỉ lệ brom máu - brom dịch não tủy và đo bằng phương pháp huỳnh quang.

Bình thường tỉ lệ này từ 2 - 3. Khi bị lao màng não do màng não bị tổn thương nên brom từ máu vào dịch não tủy nhiều hơn, tỉ lệ trên sẽ thay đổi dưới 1,6.

VII. Soi đáy mắt

Củ Bouchut là biểu hiện của lao màng mạch mắt, một trong các yếu tố chứng tỏ vi khuẩn lao lan tràn theo đường máu, tuy không phải là biểu hiện của lao màng não nhưng có thể thấy trong lao màng não. Khoảng 1/3 số người lao màng não khi soi đáy mắt phát hiện được củ Bouchut.

Nếu lao màng não kèm theo có lao kê thì theo Gerbeaux J. tỉ lệ có củ Bouchut có thể tới 90% các trường hợp.

Chỉ có hình ảnh củ Bouchut khi soi đáy mắt không thể kết luận được có lao màng não hay không. Có thể có lao màng não mà không có củ Bouchut nhưng khi có củ Bouchut ở bệnh nhân viêm màng não lympho thì có thể chẩn đoán đó là lao màng não.

Củ Bouchut là những nốt tạo nên bởi các tế bào biểu mô và các tế bào lympho, ở trung tâm có thể có tổn thương bã đậu hoá.

Khi soi đáy mắt có thể thấy củ Bouchut là những củ màu trắng hoặc trắng nhạt (màu sắc tùy quá trình diễn biến của lao) kích thước bằng 1/4 đường kính của gai thị.

Có thể thấy một hoặc nhiều củ Bouchut. Các củ này không gây ra các ảnh hưởng về chức năng mắt. Từ khi xuất hiện đến khi hoá sẹo vài ba tháng.

Ngoài hình ảnh củ Bouchut, khi soi đáy mắt có thể thấy những thay đổi của gai thị: gai thị sung huyết

đôi khi có phù gai, teo gai thị, gai thị bạc màu kèm theo có hoặc không giảm thị lực.

Gai thị bạc màu có thể do tổn thương màng nhện thị giác - giao thoa hoặc do thiếu máu cục bộ gây ra do động mạch mắt bị viêm lao.

Khoảng 50% người bị lao màng não có sự thay đổi gai thị.

VIII Xét nghiệm dịch não tủy

Là một trong các phương pháp quan trọng nhất, giá trị nhất, thực tiễn nhất trong điều kiện hiện nay ở nước ta để phát hiện, chẩn đoán lao màng não. Phải chọc ống sống càng sớm càng tốt khi có những biểu hiện nghi ngờ có lao màng não.

Những biến đổi của dịch não tủy có thể chậm hơn các biểu hiện lâm sàng. Do vậy phải chọc ống sống nhiều lần nếu cần thiết để xác định lao màng não nếu một vài lần chọc đầu tiên chưa cho kết quả xác định.

Khi chọc ống sống cần chú ý mấy điểm sau:

1. Về áp lực

Bình thường khi chọc ống sống, dịch não tủy chảy ra từng giọt nối nhau (kim chọc có khẩu kính tương ứng với kim tiêm số 14 - 16). Quan sát giọt chảy có thể sơ bộ nhận định về áp lực dịch não tủy. Tuy nhiên dòng chảy của dịch não tủy còn phụ thuộc vào khẩu kính của kim chọc và một số điều kiện khác (ống sống

bị ngăn lại do viêm, dính, có các màng ngăn, điểm chọc, tư thế của bệnh nhân khi chọc v.v...).

Có thể dùng áp kế Claude hoặc dụng cụ đo áp lực tĩnh mạch, dụng cụ làm theo nguyên lí của việc đo áp lực tĩnh mạch để đo áp lực dịch não tủy.

Bình thường áp lực dịch não tủy khi chọc ống sống lưng ở tư thế nằm là 100 - 150 mm nước \pm 20 - 30 mm nước (có tác giả cho rằng áp lực 50 - 180 mm nước vẫn coi là bình thường); ở tư thế ngồi là 100 - 150mm nước cộng thêm 10 - 50 mm nước, chọc ở vùng dưới chẩm áp lực bằng áp lực dịch não tủy khi chọc ống sống lưng ở tư thế nằm (100 - 150 mm nước) - 30mm nước đến + 10mm nước.

Trong lao màng não, áp lực dịch não tủy tăng.

Có thể dùng nghiệm pháp Queckenstedt - Stookey để đánh giá ống sống có cản trở bất thường không (lòng ống sống bị hẹp do viêm, dính...): khi đo áp lực dịch não tủy, lấy tay bóp 2 tĩnh mạch cổ bệnh nhân, dòng chảy của dịch sẽ tăng, áp lực dịch não tủy tăng, có thể tới 300 - 400 mm nước, khi ngừng bóp dòng chảy và áp lực nhanh chóng trở lại bình thường. Nếu có cản trở, dòng chảy, áp lực dịch não tủy sẽ tăng chậm và hạ cũng chậm).

Cần chú ý loại trừ áp lực dịch não tủy tăng do các nguyên nhân khác: viêm màng não cấp tính, não ú nước, áp xe não, u não, chấn thương não, chảy máu não...

Áp lực dịch não tủy giảm ở dưới chỗ tủy bị dính.

2. Về tính chất

Bình thường dịch não tủy có tỉ trọng 1,001 - 1,010, phản ứng kiềm, pH 7,3 - 7,4.

3. Về màu sắc

Bình thường dịch não tủy trong vắt như nước suối chảy trong khe đá.

Ở trẻ sơ sinh có thể hơi vàng nhạt nhưng sau đó sẽ trong vắt.

Trong lao màng não dịch não tủy vẫn trong vắt. Một vài trường hợp dịch có thể hơi đục do phản ứng tế bào mạnh hoặc có màu hơi vàng nhạt do có lượng albumin cao, có màu vàng do tắc ống tủy.

Thường thì giai đoạn đầu dịch có màu trong, khi để lắng trong ống nghiệm có thể thấy một lớp như màng nhện trên bề mặt.

Nhiều trường hợp bệnh lí khác như giang mai màng não, viêm não, phản ứng màng não do virus thấy dịch não tủy cũng trong cần phải loại trừ những trường hợp này.

Nếu dịch não tủy đục không nghĩ tới lao mà thường đó là dịch có mủ do các vi khuẩn như Pneumococcus, Meningococcus, Streptococcus, Salmonella... gây ra. Cũng có thể dịch não tủy đục do áp xe lao từ cột sống vỡ vào khoang ống sống nhưng trường hợp này hiếm gặp.

Dịch não tủy màu đỏ không nghĩ tới lao màng não mà có thể do chọc phải mạch máu khi chọc ống sống, do

chảy máu màng não tuỷ, do chấn thương sọ não, tai biến mạch não...

Dịch não tuỷ màu vàng có thể do có hội chứng vàng da hoặc chảy máu não - màng não cũ đã xảy ra trước đây ít lâu cần phải loại trừ trước khi nghĩ đến tắc ống tuỷ, hoặc lượng albumin của dịch não tuỷ cao trong lao màng não.

4. Về tế bào

Khi có nhiều tế bào, dịch não tuỷ thường đục. Sau khi lấy bệnh phẩm phải tiến hành đếm ngay tế bào vì chúng bị phân huỷ rất nhanh.

Bình thường dịch não tuỷ có rất ít tế bào, trong 1ml chỉ có 1 - 3 tế bào lympho, vài tế bào nội mô, không có bạch cầu đa nhân trung tính (Trẻ sơ sinh có 10 - 30 bạch cầu đa nhân trung tính trong 1ml dịch não tuỷ).

Nói chung số tế bào trong dịch não tuỷ ở người lớn thường dưới 10 trong 1ml, trên 10 là bệnh lý, ở trẻ em số tế bào có thể nhiều hơn.

Trong lao màng não tế bào trong dịch não tuỷ trung bình 50 - 200, có thể tới 400 - 800 tế bào trong 1ml trong đó chủ yếu là tế bào lympho.

Lúc đầu tỷ lệ bạch cầu đa nhân trung tính nhiều hơn sau đó tỷ lệ tế bào lympho tăng dần và trội hẳn lên. Khi đó bạch cầu đa nhân giảm, chỉ còn ít.

Trong dịch não tuỷ chỉ có bạch cầu đa nhân trung tính không nghĩ đến lao mà nên nghĩ đến viêm nhiễm hoặc tổn thương do nguyên nhân khác.

Tỷ lệ bạch cầu ái toan trong dịch não tủy cao (5 - 10%) cũng không nghĩ đến lao mà nên nghĩ đến nhiễm ký sinh trùng hoặc dị ứng, phản ứng khi tiêm vào bột khí, tiêm chất cản quang hoặc đến tình trạng ác tính như u lympho ác tính, leukemia...

5. Về sinh hoá

Trong lao màng não, albumin trong dịch não tủy tăng, hàm lượng albumin từ 5 - 30 $\mu\text{mol/l}$ (0,4 - 2g/l), tỷ lệ tăng không song song với tỉ lệ tăng các tế bào (bình thường protein trong dịch não tủy từ 0,15 - 0,45g/l, trẻ mới đẻ từ 0,75 - 1,50g/lít rồi giảm dần trong mấy tuần đầu sau khi sinh, còn 0,1 - 0,2g/l rồi lại tăng dần cho đến khi bằng người trưởng thành, 55% protein dịch não tủy là albumin, 45% là globulin).

Glucose trong dịch não tủy:

Hàm lượng glucose trong dịch não tủy phản ánh tình trạng viêm nhiễm trong dịch não tủy. Bình thường glucose trong dịch não tủy có hàm lượng 2,8 - 4,2 mmol/l (500 - 750mg/l) bằng 60 - 80% trong máu.

Trong lao màng não, glucose trong dịch não tủy thường giảm (1,39 - 1,94mmol/l), trong 90% số trường hợp giai đoạn đầu có thể chưa giảm. Sự thay đổi của glucose trong dịch não tủy không phải là dấu hiệu đặc hiệu của lao màng não nhưng nó giúp người thầy thuốc hướng tới chẩn đoán này. Sự giảm glucose trong dịch não tủy thường song song với sự giảm glucose trong

máu và biểu hiện có sự hư biến, tổn thương của hàng rào máu - dịch não tủy.

Natriclorua trong dịch não tủy:

Bình thường là 120 - 130 mmol/l (700 - 760mg/l)

Trong lao màng não clorua (biểu thị của NaCl) giảm không thường xuyên và không có gì đặc biệt.

Phản ứng keo benjoin là phản ứng dựa vào sự lên bông của dịch não tủy được pha loãng dần trong một dung dịch keo benjoin phản ánh sự mất thăng bằng lý - hoá của các thành phần protein trong dịch não tủy. Trong lao màng não phản ứng này lên bông từ ống 6 đến ống 15.

Phản ứng Nonne - Appelt và phản ứng Pandey biểu hiện sự thay đổi của globulin trong dịch não tủy gây nên hiện tượng ngưng kết của các phản ứng xét nghiệm. Trong lao màng não phản ứng này dương tính.

Đo tỉ lệ brôm máu/brôm dịch não tủy:

Bình thường tỉ lệ này khoảng 2 - 4. Trong lao màng não tỉ lệ này dưới 1,6.

Đánh giá acid sialic tự do:

Trong lao màng não lượng acid sialic tự do không thay đổi so với bình thường. Trái lại, nó tăng cao trong viêm màng não nhiễm khuẩn. Xét nghiệm này do đó có thể dùng để chẩn đoán phân biệt giữa lao màng não và viêm màng não nhiễm khuẩn.

Xét nghiệm tìm tuberculostearic acid (TBSA):

TBSA là chất cấu trúc nên vách tế bào M.tuberculosis.

Dùng cách đo sắc kí khối phổ có thể phát hiện ra acid này trong dịch não tủy bệnh nhân lao màng não sau 8 tháng điều trị, có thể dùng để chẩn đoán ngay cả chẩn đoán hồi cứu lao màng não.

Tìm trực khuẩn lao trong dịch não tủy.

IX. Điện não đồ

Điện não đồ có thể giúp cho việc phát hiện có sự bất thường ở não để hướng người thầy thuốc tìm, phát hiện tổn thương não - màng não do lao.

Trong lao màng não các sóng điện não có thể bình thường, gần bình thường hoặc có vài sóng chậm.

Các sóng chậm có thể xuất hiện đồng thời nhưng nhịp cơ bản vẫn duy trì được và vẫn thấy rõ. nặng hơn có thể thấy các sóng chậm gần như liên tiếp, nhịp cơ bản không còn duy trì được.

Khi rất nặng các sóng trở nên hỗn loạn, nhịp cơ bản hoàn toàn mất.

Thường các bất thường có tính lan toả, trội lên ở vùng giữa, vùng trước hoặc sau và có thể chỉ nhất thời.

Nếu các bất thường kéo dài thường bệnh nhân có một vùng tổn thương thần kinh khu trú.

X. Các xét nghiệm khác

Có thể xét nghiệm dịch não tủy về thăng bằng kiềm-toan, áp lực riêng phần oxy, độ thẩm thấu, hàm lượng các chất điện giải, acid lactic .

Khi có viêm màng não lympho dịch trong có giảm glucose trong dịch não tủy, giảm độ thẩm thấu, tăng acid lactic có thể nghĩ đến viêm màng não do các mầm bệnh hữu hình, đặc biệt là lao màng não.

Nếu hàm lượng oxy trong dịch não tủy qua nhiều lần xét nghiệm vẫn ở mức bình thường, có thể loại trừ viêm màng não do các mầm bệnh hữu hình, đặc biệt là viêm màng não lao.

Cũng có thể làm xét nghiệm tìm số lượng bạch cầu, công thức bạch cầu, tốc độ lắng máu (trong lao màng não có thể bình thường hoặc tăng), điện giải đồ (natri máu có thể giảm trong lao màng não do có tăng tiết ADH).v.v...

XI. Phát hiện, chẩn đoán bằng phương pháp điều trị thử

Lao màng não là thể lao rất nặng có thể gây tử vong rất cao, để lại di chứng rất nặng nề cho bệnh nhân. Do đó về nguyên tắc phải phát hiện càng nhanh, điều trị càng sớm, càng đầy đủ càng tốt.

Trường hợp chưa có đầy đủ bằng chứng về lao màng não nhưng nếu nghi ngờ bệnh nhân mắc lao màng não thì không nên chậm trễ mà phải nhanh chóng cho bệnh nhân điều trị lao đặc hiệu, vừa điều trị vừa theo dõi chặt chẽ, vừa tiếp tục tiến hành các xét nghiệm để có thể nhanh chóng có kết luận rõ ràng. Trường hợp này việc điều trị được coi như một phương pháp để chẩn đoán bệnh.

Thà điều trị thừa còn hơn điều trị chậm hoặc để sót không phát hiện, chẩn đoán được. **Đó là nguyên tắc cần chú ý.** Công thức điều trị tốt nhất là công thức có được nhiều thuốc chống lao nhất.

Theo Crofton J., Horne N., Miller F. (1992) công thức điều trị lao màng não tốt nhất là: isoniazid (10mg/kg) kèm theo rifampicin (10mg/kg) và pyrazinamid (35mg/kg) thêm ethambutol (25 mg/kg), streptomycin (10mg/kg).

Nếu không có rifampicin hay pyrazinamid thì dùng công thức phổ cập sẵn có (ví dụ isoniazid, streptomycin và thiacetazol) nhưng cho isoniazid với liều 10mg/kg trong 2 tháng đầu.

Nên dùng corticosteroid cho những trường hợp bệnh rất nặng và cho trẻ em. Bắt đầu với liều 60 - 80 mg hàng ngày cho người lớn, 1 - 3mg/kg cho trẻ em.v.v...

Một số tác giả khuyên nên điều trị thử (trong trường hợp cần phát hiện và chẩn đoán bệnh lao nói chung) bằng các thuốc chống lao thông thường như isoniazid, pyrazinamid, ethambutol, không nên dùng rifampicin vì sợ rằng có thể làm tăng các chủng trực khuẩn lao kháng đối với loại thuốc quan trọng này.

Cũng có tác giả cho rằng không nên dùng streptomycin trong điều trị thử vì ngoài tác dụng với trực khuẩn lao, thuốc này còn có tác dụng với một số vi khuẩn khác ngoài lao.

Riêng với corticosteroid nhiều tác giả cũng e ngại không muốn sử dụng trong điều trị lao màng não với nhiều lí do khác nhau.

Theo chúng tôi lao màng não là thể lao nặng, tử vong cao, biến chứng nặng nhiều nên khi mọi biện pháp thông thường không phát hiện được rõ ràng thì nên điều trị thử để chẩn đoán. Khi điều trị thử có thể cho mọi loại thuốc chống lao thường dùng có được, kể cả rifampicin, streptomycin với điều kiện có sự theo dõi chặt chẽ, tỉ mỉ của người thầy thuốc chuyên khoa. Phải cho ít nhất từ 3 thứ thuốc chống lao trở lên trong đó chủ yếu là các thuốc có tác dụng diệt khuẩn mạnh trong thời gian ít nhất 2 - 4 tuần (nhiều trường hợp khó phải dùng hàng tháng) để có được hiệu quả rõ ràng về mặt cận lâm sàng cũng như có thể có sự thay đổi về mặt xét nghiệm giúp cho người thầy thuốc chẩn đoán được nhanh và sớm lao màng não.

XII. Phát hiện, chẩn đoán lao màng não dựa trên các tiêu chuẩn đã được nghiên cứu

1. Đối với người lớn

Năm 1994, Ahuja G.K. và CS. nghiên cứu trên 76 bệnh nhân lao màng não người lớn ở Ấn Độ đã nêu lên các tiêu chuẩn, để có thể phát hiện, chẩn đoán lao màng não.

Các tiêu chuẩn Ahuja và CS. nêu lên không chỉ gồm các triệu chứng lâm sàng mà cả xét nghiệm, chẩn đoán

hình ảnh v.v. cùng các thăm khám khác.

Các tiêu chuẩn đó như sau:

a. Các tiêu chuẩn về lâm sàng:

- Sốt kéo dài trên 2 tuần
- Hội chứng màng não dương tính

b. Tiêu chuẩn xét nghiệm dịch não tủy:

- Protein trong dịch não tủy có hàm lượng trên 1g/l
- Glucose trong dịch não tủy giảm
- Tế bào trong dịch não tủy trên 20 trong 1ml, chủ yếu là tế bào lympho.

c. Tiêu chuẩn chẩn đoán hình ảnh:

Chụp CT scan sọ não thấy có tình trạng giãn não thất, tăng xuất tiết dịch rỉ viêm...

d. Các tiêu chuẩn khác:

Có tổn thương lao các tạng khác; phổi, xương, hạch.

...

2. Đối với trẻ em

Ở nước ta Phạm Kim Thanh đã xây dựng những tiêu chuẩn hướng đến chẩn đoán lao màng não trẻ em sử dụng cho các trẻ nghi ngờ có lao màng não. Các tiêu chuẩn đó như sau:

a. Các tiêu chuẩn cần có đầu tiên (I):

- Sốt hoặc hội chứng màng não dương tính

- Có biến đổi trong thành phần dịch não tủy (protein tăng, tế bào tăng).

b. Nhóm các tiêu chuẩn tiền sử, triệu chứng lâm sàng (II):

- Bệnh diễn biến từ từ kéo dài
- Có nguồn lây
- Có rối loạn ý thức kéo dài (tăng kích thích, quấy khóc, ngủ gà, ngủ li bì, tinh thần trì trệ trên 10 ngày).
- Liệt dây thần kinh sọ não.

c. Nhóm các tiêu chuẩn xét nghiệm (III)

- Phản ứng Mantoux dương tính (đường kính cục sần lớn hơn hoặc bằng 10mm, đối với trẻ suy dinh dưỡng độ 2,3 thì lớn hơn hoặc bằng 8mm).
- Xquang phổi có tổn thương lao (hình hạch cạnh khí phế quản, hình tổn thương kê ở phổi).
- Dịch não tủy màu vàng.

Để hướng tới chẩn đoán lao màng não trẻ em phải có:

Các tiêu chuẩn I cộng với 1 tiêu chuẩn nhóm II và 2 tiêu chuẩn nhóm III hoặc 2 tiêu chuẩn nhóm II và 1 tiêu chuẩn nhóm III.

TÀI LIỆU THAM KHẢO CHÍNH

1. Hoàng Minh. Giải đáp về bệnh lao. NXB Y học - Hà Nội 1999.
2. Hoàng Minh. Bệnh lao và nhiễm HIV/AIDS. NXB Y học - Hà Nội 1999.
3. Berenguer J. Moreno S. Laguna F. et al. Tuberculous meningitis in patients with the HIV. N.Engl. J. Med. 1992; 326: 668 - 672.
4. Brooks J.B. Daneshvar M.I. Haberberger R.L. et al. Rapid diagnosis of tuberculous meningitis by frequency - pulsed electron - capture gas - liquid chromatography detection of carboxylic acids in CSF. J. Clin Microbiol 1990; 28: 989 - 997.
5. Crofton J. Horne N. Miller F. Clinical tuberculosis. The Mac Millan Press Ltd - Boston 1992.
6. Daif A. Obeid T. Yaquab B. et al. Unusual presentations of tuberculous meningitis. Clin. Neurol. Neurosurg 1992; 94: 1 - 5.
7. Dole M. Maniar P. Lahri K. et al. ELISA for the detection of M. tuberculosis specific IgG antibody in the CSF in cases of tuberculous meningitis. J. Trop. pediatr 1989; 35: 218 - 220
8. Hsieh F. Y. Chia L.G., Shen W.C. locations of cerebral infarctions in tuberculous meningitis. Neuroradiology 1992; 34: 197 - 199.
9. Kent S.J., Crowe S.m., Yung A. et al. Tuberculous meningitis: A 30 - year review. Clin - Infect. Dis. 1993; 17: 943 - 987.
10. Lu C. Z., Quao J., Shen T. Link H. Early diagnosis of tuberculous meningitis by detection of anti - BCG secreting cells in CSF. Lancet 1990; 336: 10 - 13.
11. Radhakrishnan V.V. Mathai A. Sehgal S. Correlation between culture of M. tuberculosis and IgG antibody to M. tuberculosis antigen - 5 in the CSF of patients with tuberculous meningitis J. Infect. 1990; 21: 271 - 277.
12. Rom W.N. Garay S. Tuberculosis. Little, Brawn and Company - Boston 1996.
13. Shankar P. Manjunath N. Mohan K.K et al. Rapid diagnosis of tuberculous meningitis by PCR. Lancet 1991; 327: 5 - 7
14. Rig Veda X (i) et al. Tuberculous meningitis In: AA Harris (Ed) Handbook of clinical Neurology (vol 8) N. York; Elsevier, 1988 p 195.
15. Riggs H.E., Rupp C. Ray H. Clinicopathologic study of tuberculous meningitis in adults Amer. Rev. Tuberc 1956; 74: 830 - 834.
16. Teoh R., Humphries M.J. Hoare R.D. et al. Clinical correlation of CT changes in 64 Chinese patients with tuberculous meningitis. J. Neurol. 1989; 236: 48 - 51.

Cùng một tác giả

1. Bài giảng sau đại học lao và bệnh phổi (viết chung). NXB Y học - Hà Nội 1994.
2. Bệnh học lao và bệnh phổi. Tập I (viết chung). NXB Y học - Hà Nội 1994.
3. Suy hô hấp. NXB Y học - Hà Nội 1995, 1997, 1999, 2000.
4. Cấp cứu ho ra máu, tràn dịch màng phổi, tràn khí màng phổi. NXB Y học - Hà Nội 1996, 1997, 1999, 2000.
5. Các chức năng ngoài hô hấp của phổi. NXB Y học - Hà Nội 1996.
6. Bệnh học lao và bệnh phổi. Tập II (viết chung). NXB Y học - Hà Nội 1996.
7. Giải đáp về bệnh lao. NXB Y học - Hà Nội 1996, 1999, 2000.
8. Tìm hiểu về bệnh lao. NXB Y học - Hà Nội 1997.
9. Bệnh lao và nhiễm HIV/AIDS. NXB Y học - Hà Nội 1998, 1999.
10. Những điều cần biết về bệnh lao. NXB Y học - Hà Nội 1998, 1999, 2000.
11. Sổ tay thầy thuốc thực hành. Tập I (viết chung). NXB Y học - Hà Nội 1998, 2000.
12. Chẩn đoán và điều trị y học hiện đại (dịch chung). NXB Y học - Hà Nội 1998.
13. Giải đáp về các bệnh phổi phế quản thường gặp. NXB Y học - Hà Nội 1999.
14. Hỏi đáp về bệnh hô hấp. NXB Y học - Hà Nội 1999.
15. Lao màng não, lao màng tim, lao màng bụng. NXB Y học - Hà Nội 2000.

MỤC LỤC

• <i>Lời nói đầu</i>	3
Phần I. Các phương pháp phát hiện, chẩn đoán lao phổi	5
• Phát hiện, chẩn đoán dựa trên lâm sàng	8
• Chẩn đoán hình ảnh	14
• Test tuberculin	28
• Tìm Mycobacterium gây bệnh	38
• Kỹ thuật nhuộm soi trực tiếp bằng kính hiển vi	43
• Nuôi cấy	49
• Định danh Mycobacterium sau nuôi cấy	63
• Kỹ thuật xác định acid béo vách tế bào Mycobacterium	69
• Kỹ thuật xác định kháng nguyên Mycobacterium	72
• Kỹ thuật xác định ADN, ARN của Mycobacterium bằng cách lai ghép với ADN dò	73
• Test luciferase đom đóm	77
• Xác định kháng thể dịch thể trong huyết thanh	80
• Các phản ứng da	90
• Kỹ thuật xác định các enzym của tế bào sinh ra trong quá trình đáp ứng miễn dịch	92
• Các phương pháp phát hiện khác	92
• Xét nghiệm mô bệnh tế bào học	95
• Chẩn đoán bằng phương pháp điều trị thử	95
• Phát hiện, chẩn đoán theo bảng điểm	102
<i>Tài liệu tham khảo chính</i>	106

Phần II. Các phương pháp phát hiện, chẩn đoán lao kê

	107
• Phát hiện, chẩn đoán dựa trên lâm sàng	107
• Chẩn đoán hình ảnh	118
• Test tuberculin	125
• Tìm Mycobacterium gây bệnh	127
• Xét nghiệm mô bệnh tế bào học	132
• Soi đáy mắt	133
• Các xét nghiệm khác	135
• Phát hiện, chẩn đoán bằng phương pháp điều trị thử	138
• Chẩn đoán phân biệt	142
<i>Tài liệu tham khảo chính</i>	151

Phần III. Các phương pháp phát hiện, chẩn đoán lao màng não

	152
• Phát hiện, chẩn đoán dựa vào lâm sàng	152
• Chẩn đoán hình ảnh	160
• Test tuberculin	162
• Tìm Mycobacterium gây bệnh	164
• Xét nghiệm mô bệnh tế bào học	185
• Thử nghiệm brom	185
• Soi đáy mắt	186
• Xét nghiệm dịch não tủy	187
• Điện não đồ	193
• Các xét nghiệm khác	193
• Phát hiện, chẩn đoán bằng phương pháp điều trị thử	194
• Phát hiện, chẩn đoán lao màng não dựa trên các tiêu chuẩn đã được nghiên cứu	196
<i>Tài liệu tham khảo chính</i>	199

NHÀ XUẤT BẢN Y HỌC

**CÁC PHƯƠNG PHÁP PHÁT HIỆN,
CHẨN ĐOÁN LAO PHỔI, LAO KÈ,
LAO MÀNG NẪO**

Chịu trách nhiệm xuất bản

**HOÀNG TRỌNG QUANG,
NGUYỄN THỊ KIM LIÊN**

<i>Biên tập:</i>	NGUYỄN THỊ HẰNG
<i>Sửa bản in:</i>	NGUYỄN THỊ HẰNG
<i>Trình bày bìa:</i>	CTy PRINTAD

In 1.000 cuốn khổ 13x19cm tại Xưởng in Nhà xuất bản Y học.
Giấy phép xuất bản số: 29-1266/XB-QLXB ngày 28/10/2002.
In xong và nộp lưu chiểu quý IV năm 2002

NHÀ XUẤT B.

Địa chỉ: 352 Đội Cấn - Ba Đình

Điện thoại: 04.7625934 - 7627819 - Fax: 84.4.7625923

E-mail: xuatbanyhoc@netnam.vn

MS 61 - 616N.2 1266 - 2002
YH - 2002

GIÁ: 18.000Đ

