

Độ nhạy và độ đặc hiệu của xét nghiệm IGRA và mối liên quan với nồng độ IFN- γ ở bệnh nhân lao phổi tại tỉnh Bình Định

Đỗ Phúc Thanh^{1*}, Nguyễn Phúc Như Hà², Trần Thị Minh Diễm³, Hoàng Việt Thăng³ và Thảm Chí Dũng⁴

¹*Bệnh viện Lao và Bệnh phổi tỉnh Bình Định*

²*Bệnh viện Phong và Da liễu Trung ương Quy Hòa*

³*Trường Đại học Y - Dược Huế*

⁴*Bộ Y tế*

TÓM TẮT

Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên bệnh nhân lao phổi AFB (+) tại Bệnh Viện lao và Bệnh phổi tỉnh Bình Định trong 12 tháng (từ tháng 4/2011 đến tháng 4/2012) nhằm xác định độ nhạy (Se) và độ đặc hiệu (Sp) của xét nghiệm IGRA và mối liên quan với nồng độ IFN- γ ở bệnh nhân lao phổi. Kết quả cho thấy Se của xét nghiệm IGRA là 97,5%; Sp=90%. Điểm cắt IFN- γ >0,24IU/mL có giá trị chẩn đoán sàng lọc với Se=97,5% và Sp=77,5%. Điểm cắt IFN- γ >0,29IU/mL có giá trị chẩn đoán xác định nhiễm lao với Se=90,0% và Sp=85,0%. Thời gian mắc bệnh \geq 3 năm có nồng độ IFN- γ là $7,0 \pm 3,08$ IU/mL. Mức độ AFB (3+) có nồng độ trung bình IFN- γ ($6,2 \pm 3,54$)IU/mL. Có tương quan thuận giữa tế bào lympho và nồng độ IFN- γ ($r = 0,345$). Xét nghiệm IGRA bằng Quantiferon TB Gold in tube (QFT-GIT) đề xuất đưa vào sử dụng rộng rãi trong chẩn đoán và sàng lọc lao tại cộng đồng ở Bình Định.

Từ khóa: *Độ nhạy, độ đặc hiệu, xét nghiệm IGRA, nồng độ IFN- γ , bệnh lao phổi*

*Tác giả: BS CKII. Đỗ Phúc Thanh

Địa chỉ: Bệnh viện Lao và Bệnh phổi tỉnh Bình Định

Điện thoại 0914.01.4517

Email: dophucthanhbvl@gmail.com

Ngày nhận bài:

Ngày phản biện:

Ngày đăng bài:

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Đáp ứng miễn dịch tế bào chống vi khuẩn lao không những đáp ứng đối với protein cấu trúc vi khuẩn, mà còn là đối với các protein tiết trong quá trình vi khuẩn ký sinh trong đại thực bào [1]. Do đó, người ta đã nghiên cứu thử nghiệm in vitro trong nhiều năm trở lại đây các kỹ thuật đánh giá các cytokin (IFN- γ , TNF- α , IL-12) tiết ra từ các tế bào tham gia đáp ứng miễn dịch chống lao như tế bào đơn nhân/đại thực bào, tế bào lympho T, tế bào lympho B [2].

Khi vi khuẩn lao xâm nhập những lần sau thì các tế bào này sẽ phản ứng lại và tiết nhiều cytokin hòa tan, đặc biệt là IFN- γ . Đo nồng độ IFN- γ được sản xuất từ nuôi cấy tế bào đơn nhân ngoại vi khi được kích thích bởi kháng nguyên đặc hiệu của *Mycobacterium tuberculosis* (MT) có thể đánh giá đáp ứng miễn dịch trung gian tế bào của từng cá thể ở, kỹ thuật này gọi là kỹ thuật IGRA (Interferon Gamma Releasing Assay) bào [3][4]. Phương pháp này đã mở ra một cách nhìn mới trong lĩnh vực miễn dịch học chẩn đoán bệnh lao.

Vì vậy, nghiên cứu này xác định độ nhạy và độ đặc hiệu của xét nghiệm IGRA và mối liên quan với nồng độ IFN- γ sản xuất từ các tế bào đơn nhân máu ngoại vi ở bệnh nhân lao phổi tại tỉnh Bình Định.

II. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. *Đối tượng nghiên cứu:* Bệnh nhân lao phổi AFB (+) là bệnh nhân được chẩn đoán bệnh lao phổi có xét nghiệm đàm AFB dương tính (Theo CTCLQG) trừ những bệnh nhân lao có HIV (+), điều trị thuốc ức chế miễn dịch hoặc corticoid kéo dài.

2.2. *Thiết kế nghiên cứu:* sử dụng phương pháp nghiên cứu mô tả cắt ngang.

2.3. *Thời gian và địa điểm:* Nghiên cứu được tiến hành thực hiện tại Bệnh Viện lao và Bệnh phổi tỉnh Bình Định và một số phường, xã thuộc tỉnh Bình Định trong 12 tháng (từ tháng 4/2011 đến tháng 4/2012).

2.4. *Cỡ mẫu:* Cỡ mẫu đối với bệnh nhân lao phổi được tính dựa trên công thức ước tính cho 1 tỷ lệ trong nghiên cứu mô tả cắt ngang với hệ số tin cậy $\alpha = 0,05$ tương ứng có giá trị $Z = 1,96$; Tỷ lệ ước lượng của độ đặc hiệu của thử nghiệm IGRA trên bệnh nhân lao phổi là $p=0,95$ theo tài liệu của CDC [5], sai số $e=7\%$. Do đó, cỡ mẫu ước tính là $n= 37$, làm tròn thành 40 bệnh nhân.

$$n = Z_{1-\alpha/2}^2 \frac{p(1-p)}{e^2}$$

2.5. *Chọn mẫu:* Phương pháp chọn mẫu thuận tiện, liên tục kể từ khi bắt đầu cho đến khi đủ cỡ mẫu. Cách chọn mẫu này áp dụng cho bệnh nhân được chẩn đoán bệnh lao phổi có xét nghiệm vi khuẩn lao trong đàm dương tính.

2.6. *Xét nghiệm:*

Interferon Gamma Releasing Assay (IGRA): Sử dụng bộ hóa chất QuantiFeron-TB Gold in tube (QFT-GIT) với kháng nguyên đặc hiệu *MT* là ESAT-6, CFP-10, TB7.7 kích hoạt các tế bào đơn nhân máu ngoại vi của hãng sản xuất Cellestis Limited, Carnegie, Victoria, Australia. Nhà cung cấp tại Việt Nam là Công ty TNHH TEKMAX - Hà Nội. Thiết bị sử dụng để xét nghiệm bao gồm Máy li tâm; tủ âm; hệ thống ELISA (bao gồm máy ủ, máy đọc quang phổ); bộ Pipette vi lượng; y dụng cụ cơ bản phòng thí nghiệm tại Phòng xét nghiệm của Trung tâm Phòng chống HIV/AIDS tỉnh Bình Định.

Nồng độ IFN- γ trung bình: Tiêu chuẩn chẩn đoán nồng độ INF- γ (UI/ml) theo các giá trị của Nil (UI/ml), OD-A - OD-N (UI/ml) và OD-M - OD-N (UI/ml), cụ thể như sau:

Nil (UI/ml)	OD-A - OD-N (UI/ml)	OD-M - OD-N (UI/ml)	Nồng độ INF- γ (UI/ml)
≤ 8.0	< 0.35	≥ 0.5	Âm tính
	≥ 0.35 và $< 25\% OD-N$	≥ 0.5	
	≥ 0.35 và $\geq 25\% OD-N$	Giá trị bất kỳ	Dương tính
	< 0.35	< 0.5	
	≥ 0.35 và $< 25\% OD-N$	< 0.5	
≥ 8.0	Giá trị bất kỳ	Giá trị bất kỳ	Trung gian

2.7. *Xử lý số liệu*: Các phiếu điều tra được nhập vào máy tính bằng phần mềm Epidata 3.1 (Đan Mạch, 2008), sau đó số liệu được kiểm tra và làm sạch trước khi phân tích. Phân tích số liệu bằng phần mềm SPSS v.11 (SPSS, 2011). Đánh giá hiệu quả, xác định kết quả âm tính hay dương tính, độ nhạy (Se), độ đặc hiệu (Sp), giá trị tiên đoán dương tính (PPV), giá trị tiên đoán âm tính (NPV) của xét nghiệm và điểm cắt chẩn đoán phù hợp thông qua phân tích đường cong ROC ở mức độ tin cậy 95%.

2.8. *Vấn đề đạo đức trong nghiên cứu y học*: Nghiên cứu được thông qua Hội đồng khoa học của Trường Đại học Y Dược Huế trước khi các hoạt động nghiên cứu được tiến hành. Bệnh nhân được thông báo mục đích, nội dung nghiên cứu và có quyền tự do quyết định hợp tác hoặc từ chối tham gia nghiên cứu. Nghiên cứu không gây ra rủi ro và không ảnh hưởng đến sức khỏe bệnh nhân. Các thông tin về bệnh nhân sẽ được giữ bí mật tuyệt đối. Số liệu chỉ phục vụ cho mục tiêu của nghiên cứu.

III. KẾT QUẢ

Nghiên cứu thực hiện với sự tham gia của 40 bệnh nhân lao phổi có AFB (+) và 160 người nhà chăm sóc bệnh nhân lao phổi. Ở nhóm bệnh nhân lao phổi, tỷ lệ bệnh nhân >40 tuổi chiếm 90%, >60 tuổi là 45%. Tuổi trung bình theo năm là $41,6 \pm 18,7$ (năm). Nữ giới chiếm 17,5%.

3.1. Độ nhạy và độ đặc hiệu của xét nghiệm IGRA

Bảng 1. Độ nhạy và độ đặc hiệu của xét nghiệm IGRA

Đối tượng IGRA	Lao phổi	Nhóm chứng	Tổng
IGRA (+)	39	4	43
IGRA (-)	1	36	37
Tổng	40	40	80
Se = 97,5% (85,3-99,9); Sp = 90,0% (75,4-96,7); PPV = 90,7% (76,9-97,0); NPV = 97,3% (84,2-99,9)			

Ghi chú: Se=độ nhạy; Sp= độ đặc hiệu;

PPV= giá trị tiên đoán dương tính, NPV=giá trị tiên đoán âm tính

Xét nghiệm thực hiện trên 80 đối tượng, trong đó có 40 bệnh nhân đã được chẩn đoán xác định là lao phổi và 40 người đối chứng. Kết quả cho thấy độ nhạy (Se) của xét nghiệm IGRA đạt 97,5% (95%CI: 85,3-99,9), độ đặc hiệu (Sp) đạt 90,0% (95%CI: 75,4-96,7), giá trị tiên đoán dương tính (PPV) là 90,7% (95%CI: 76,9-97,0) và giá trị tiên đoán âm tính (NPV) là 97,3% (95%CI: 84,2-99,9) (Bảng 1).

Bảng 2. Độ nhạy, độ đặc hiệu của xét nghiệm IGRA theo các điểm cắt giá trị của nồng độ INF- γ (UI/ml)

Điểm cắt nồng độ INF-γ (UI/ml)	Se (Độ nhạy)	95%KTC của Se	Sp (Độ đặc hiệu)	95%KTC của Sp
>0,16	97,5	86,8-99,9	67,5	50,9-81,4
>0,18	97,5	86,8-99,9	70,0	53,5-83,4
>0,24	97,5	86,8-99,9	77,5	61,5-89,2
>0,25	92,5	79,6-98,4	80,0	64,4-90,9
>0,27	90,0	76,3-97,2	85,0	70,2-94,3
>0,29	87,5	73,2-95,8	85,0	70,2-94,3

>0,39	85,0	70,2-94,3	85,0	70,2-94,3
>0,48	82,5	67,2-92,7	85,0	70,2-94,3
>0,74	80,0	64,4-90,9	85,0	70,2-94,3

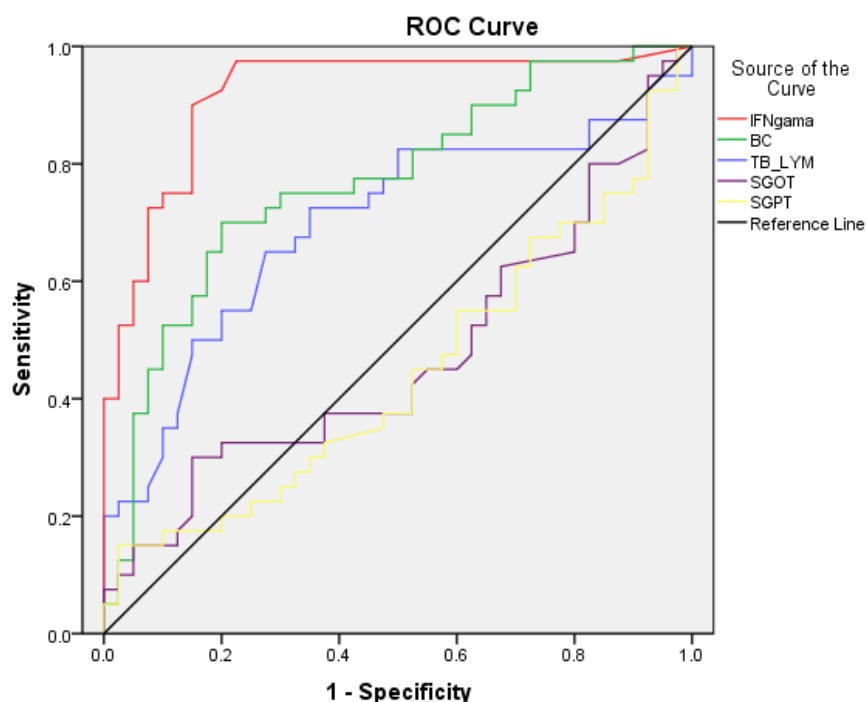
Ghi chú: KTC=Khoảng tin cậy

Tại các điểm cắt nồng độ INF- γ (UI/ml) khác nhau cho thấy độ nhạy và độ đặc hiệu của xét nghiệm IGRA thay đổi ngược chiều nhau, trong đó giá trị điểm cắt càng cao thì Se càng nhỏ và Sp càng lớn, và ngược lại. Giá trị ở các điểm cắt của nồng độ INF- γ (UI/ml) là >0,24 sẽ được lựa chọn để xác định chẩn đoán sàng lọc bệnh lao khi có độ nhạy tương đối cao và độ đặc hiệu thích hợp nhất, tương ứng Se=97,5% và Sp=77,5%. Nếu mục đích là chẩn đoán xác định bệnh lao phổi, điểm cắt của nồng độ INF- γ (UI/ml) là >0,27 sẽ được lựa chọn với độ nhạy phù hợp và độ đặc hiệu đặt mức cao nhất, tương ứng Se=90,0% và Sp=85,0% (Bảng 2).

Bảng 3. Diện tích dưới đường cong (AUC) theo nồng độ INF- γ (UI/ml), tế bào lympho, bạch cầu, SGOT, SGPT

Giá trị	AUC(%)	Giá trị p	95%KTC
IFN- γ	92,0	0,001	85,7-98,3
Tế bào lympho	76,9	0,001	66,5-87,3
Bạch cầu	69,7	0,002	58,1-81,2
SGOT	47,2	0,665	34,5-59,9
SGPT	44,4	0,386	31,7-57,0

Ghi chú: AUC=Diện tích dưới đường cong, KTC=Khoảng tin cậy



Hình 1. ROC và diện tích dưới đường cong (AUC) theo các giá trị IFN- γ , số lượng tế bào lympho, bạch cầu, SGOT, SGPT

Diện tích dưới đường cong (AUC) theo nồng độ IFN- γ (UI/ml), số lượng tế bào lympho, bạch cầu, SGOT, SGPT có sự thay đổi khác nhau. AUC với nồng độ IFN- γ (UI/ml) đạt giá trị cao nhất (92,0%), sau đó đến tế bào lympho (72,9%), bạch cầu (69,7%), SGOT (47,2%) và SGPT (44,4%) (Bảng 3) (Hình 1). Như vậy, kết quả của xét nghiệm IGRA thông qua nồng độ IFN- γ (UI/ml) có độ chính xác cao hơn so với các xét nghiệm khác.

Bảng 4. Giá trị điểm cắt của nồng độ IFN- γ , số lượng tế bào lympho, bạch cầu, SGOT, SGPT phù hợp với kết quả xét nghiệm IGRA

Xét nghiệm	Điểm cắt	Se (Độ nhạy)	Sp (Độ đặc hiệu)	Giá trị p
IFN- γ	0,24	97,5 (86,8-99,9)	77,5 (61,5-89,2)	< 0,001
Tế bào Lympho	8,1	70,0 (53,5-83,4)	80,0 (64,4-90,9)	<0,001
Bạch cầu	3,51	72,5(56,1-85,4)	65,0 (48,3-79,4)	<0,05
SGOT	33,0	55,0 (38,5-70,7)	60,0 (43,3-75,1)	>0,05
SGPT	17,8	30,0 (16,6-46,5)	85,0 (70,2-94,3)	>0,05

Dựa vào kết quả phân tích diện tích dưới đường cong (AUC), giá trị điểm cắt của nồng độ INF- γ (IU/ml) là 0,24 với Se=97,5% (86,8-99,9), Sp= 77,5% (61,5-89,2), tế bào lympho có điểm cắt 3,51 với Se=72,5% (56,1-85,4), Sp=65,0% (48,3-79,4). Hai enzym SGOT và SGPT có độ nhạy thấp < 60% (Bảng 4).

3.2. *Mối liên quan giữa xét nghiệm IGRA, nồng độ IFN- γ và triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng*

Bảng 5. Tỷ lệ IGRA(+), nồng độ IFN- γ và thời gian mắc bệnh.

Thời gian mắc bệnh	n	IGRA (+)		Nồng độ IFN- γ
		Số lượng	%	$\bar{X} \pm SD$ (IU/mL)
< 3 năm	32	32	100,0	4,5 \pm 3,9
\geq 3 năm	8	7	87,5	7,0 \pm 3,1
Tổng	40	p >0,05		p <0,05
Thời gian mắc bệnh trung bình: 1,8 (0,8-2,8) năm				

Thời gian mắc bệnh trung bình là 1,8 năm (95%KTC: 0,8-2,8). Thời gian mắc bệnh thay đổi theo kết quả xét nghiệm IGRA và nồng độ IFN- γ . Đối với xét nghiệm IGRA, tỷ lệ IGRA(+) ở bệnh nhân có thời gian mắc bệnh <3 năm là 100,0% và ở bệnh nhân có thời gian mắc \geq 3 năm là 87,5% (p>0,05). Đối với nồng độ IFN- γ , giá trị nồng độ IFN- γ ở bệnh nhân có thời gian mắc bệnh <3 năm là 4,5 \pm 3,9 (IU/mL) thấp hơn ở bệnh nhân có thời gian mắc bệnh \geq 3 năm, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê (p<0,05) (Bảng 5).

Bảng 6. Tỷ lệ IGRA(+), nồng độ IFN- γ và triệu chứng lâm sàng.

Triệu chứng lâm sàng	n	IGRA(+)		IFN- γ
		Số lượng	%	$\bar{X} \pm SD$ (IU/mL)
Ho khạc	39	34	87,2	5,5 \pm 3,80
Ra mồ hôi đêm	35	31	88,6	5,5 \pm 3,84
Sốt	31	27	69,2	6,0 \pm 3,78
Gầy sút cân	33	29	87,9	5,9 \pm 3,72
Khó thở	2	2	100,0	5,5 \pm 5,45
Mệt mỏi	37	29	78,4	5,9 \pm 3,88
Giá trị p		p >0,05		p >0,05

Triệu chứng lâm sàng quan sát được từ bệnh nhân lao phổi bao gồm ho khạc, ra mồ hôi đêm, sốt, gầy sút cân, khó thở, mệt mỏi, trong đó bệnh nhân có sốt có tỷ lệ IGRA(+) chiếm cao nhất (100%), sau đó đến triệu chứng ra mồ hôi đêm (88,6%), thấp nhất là sốt có tỷ lệ IGRA(+) là 69,2%. Tuy nhiên sự khác biệt về các tỷ lệ triệu chứng lâm sàng không có ý nghĩa thống kê ($p>0,05$). Đối với nồng độ IFN- γ , giá trị IGRA(+) cao nhất ở bệnh nhân có triệu chứng sốt ($6,0 \pm 3,78$) IU/mL và cao hơn các nhóm khác ($p>0,05$) (Bảng 6).

Bảng 7. Tỷ lệ IGRA (+), nồng độ IFN- γ và kết quả AFB

AFB	n	IGRA(+)		IFN- γ
		Số lượng	%	$\bar{X} \pm SD$ (IU/mL)
1+	27	26	96,3	$5,0 \pm 3,45$
2+	6	6	100,0	$5,1 \pm 2,16$
3+	7	7	100,0	$6,2 \pm 3,54$
Tổng	40	p >0,05		p >0,05

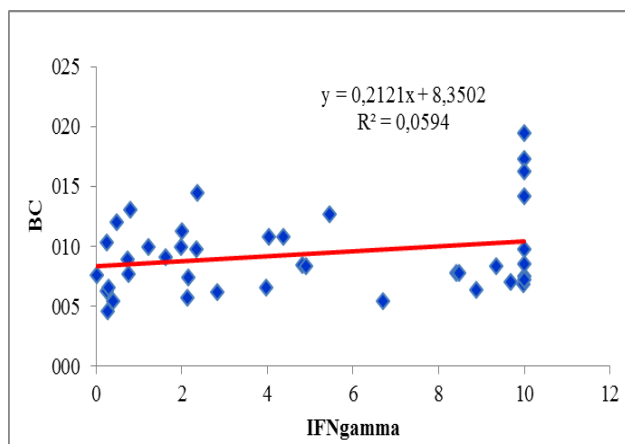
Trong 40 bệnh nhân lao phổi, tỷ lệ IGRA (+) ở nhóm đờm AFB(2+), (3+) chiếm 100% và nhóm AFB(1+) là 96,3%. Đối với nồng độ IFN- γ , giá trị nồng độ IFN- γ ở nhóm AFB(3+) là cao nhất ($6,2 \pm 3,54$ IU/ml), tuy nhiên sự khác biệt giữa các nhóm AFB(+) không có ý nghĩa thống kê ($p>0,05$) (Bảng 7).

Bảng 8. Nồng độ IFN- γ theo xét nghiệm IGRA và số lượng tế bào Hồng cầu, Hb, Bạch cầu, Lympho

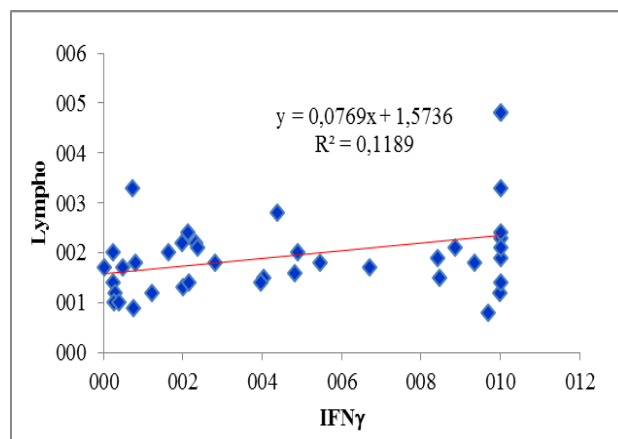
Cận lâm sàng	Nồng độ IFN- γ		Giá trị p
	IGRA (-) (n=1)	IGRA (+) (n=39)	
Hồng cầu ($10^{12}/L$)	4,0	$4,2 \pm 0,78$	>0,05
Hb (g/L)	108,0	$109,9 \pm 23,08$	>0,05
Bạch cầu ($10^9/L$)	7,2	$11,1 \pm 3,01$	<0,05
Tế bào lympho ($10^9/L$)	1,1	$2,8 \pm 0,52$	<0,05

Giá trị của nồng độ IFN- γ ở nhóm IGRA (+) thay đổi theo số lượng tế bào Hồng cầu ($10^{12}/L$), Hb (g/L), Bạch cầu ($10^9/L$), Lympho ($10^9/L$), tuy nhiên luôn luôn cao hơn ở nhóm IGRA(-). Giá trị của nồng độ IFN- γ theo kết quả xét nghiệm IGRA không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê theo số lượng tế bào Hồng cầu

($10^{12}/L$), Hb (g/L) ($p>0,05$), nhưng có ý nghĩa thống kê theo số lượng tế bào Bạch cầu ($10^9/L$), Lympho ($10^9/L$) ($p<0,05$) (Bảng 8). Có tương quan thuận giữa nồng độ IFN- γ và số lượng tế bào Bạch cầu ($10^9/L$) với hệ số tương quan là $r = 0,243$ và số lượng tế bào Lympho ($10^9/L$), $r = 0,345$ (Hình 2-3).



Hình 2. Tương quan giữa IFN- γ và số lượng tế bào Bạch cầu ($10^9/L$)



Hình 3. Tương quan giữa IFN- γ và số lượng tế bào Lympho ($10^9/L$)

III. BÀN LUẬN

3.1. Độ nhạy và độ đặc hiệu của xét nghiệm IGRA

Xét nghiệm chẩn đoán lao với độ nhạy và độ đặc hiệu cao đã được nghiên cứu và áp dụng như lysozyme, adenosin deaminase, IFN- γ , TNF alpha, PCR tìm DNA của *M.tuberculosis*... Trong bệnh lao, kháng nguyên của vi khuẩn lao không phải là kháng nguyên hoà tan, cho nên đáp ứng miễn dịch dịch thể trong bệnh lao gián tiếp thông qua tế bào T hỗ trợ, không phải là tế bào lympho B tự nhận biết và trình diện kháng nguyên và kích thích tương bào sản xuất kháng thể. Khi xử lý kháng nguyên của vi khuẩn lao và trình diện với Th, Th sẽ tiết ra cytokin IFN- γ có tác dụng kích thích biệt hoá tương bào sản xuất ra các kháng thể đặc hiệu. Hiện nay, xét nghiệm chẩn đoán dựa trên nồng độ IFN- γ cho thấy có độ nhạy và độ đặc hiệu cao nhất.

Xét nghiệm IGRA dựa vào nồng độ IFN- γ cho thấy độ nhạy 97,5% và độ đặc hiệu 90,0%, giá trị tiên đoán dương tính 90,7% và giá trị tiên đoán âm tính 97,3%. So sánh giá trị chẩn đoán với các xét nghiệm khác nhau, IFN- γ là chất cytokinin có giá trị nhất so với các chỉ số viêm khác như số lượng bạch cầu, tế bào lympho. Tùy theo mục đích của xét nghiệm mà có thể chọn điểm cắt ở 0,24 IU/mL để có độ nhạy cao (97,5%) với mục đích sàng lọc/phát hiện hoặc 0,27 IU/mL có độ đặc hiệu cao (85,0%) trong trường hợp sử dụng IFN- γ để chẩn đoán xác định. Thử nghiệm

QuantiFERON-TB Gld in Tube đã chọn điểm cắt là 0,35IU/mL theo phác đồ hướng dẫn. Với vị trí cắt 0,24IU/mL diện tích dưới đường cong ROC là 0,920 (95%CI: 0,838-0,969; $p < 0,01$). Diện tích dưới đường cong ROC (AUC) ở điểm cắt 0,24IU/mL IFN- γ là tốt nhất.

Kết quả nghiên cứu này tương đồng với tác giả Lê Thượng Vũ (2010) kết quả xét nghiệm IFN- γ với diện tích đường cong ROC (AUC) là 0,94, điểm cắt tối ưu 33 pg/ml và độ nhạy là 96,4%, độ đặc hiệu 89,6% [6]. Sharma (2004) có AUC là 0,987; điểm cắt 138 pg/ml, độ nhạy 90,2%; độ đặc hiệu 97,3% [7]. Chegou N, (2009), đánh giá trên 23 BNLN và 34 người nhà BNLN cho kết quả độ nhạy 80%, độ đặc hiệu 54,5%. Điểm cắt là 106,68 pg/ml [8].

3.2. Nồng độ IFN- γ và triệu chứng lâm sàng, cận lâm sàng ở bệnh nhân lao phổi

Nồng độ IFN- γ cao hơn ở các nhóm có nguy cơ cao như tuổi cao, thời gian mắc bệnh dài, thời gian tiếp xúc kéo dài, tổn thương X-quang ngực, ... và tương tự như các nghiên cứu trên thế giới và Việt Nam[9], [10], [11]. Thời gian tiếp xúc với vi khuẩn lao càng lâu thì nồng độ IFN- γ càng cao. Tế bào lympho và bạch cầu cũng đóng vai trò quan trọng trong việc hỗ trợ chẩn đoán lao phổi. Trần dịch màng phổi do lao là quá trình viêm mạn tính nên tế bào trong dịch màng phổi hầu hết là tế bào lympho. Kết quả nghiên cứu trên thực nghiệm và lâm sàng đều cho thấy ban đầu trong dịch màng phổi có bạch cầu đa nhân trung tính chiếm ưu thế, nhưng sau đó qua các lần chọc dịch màng phổi sẽ thấy sự thay đổi về tỷ lệ bạch cầu và cuối cùng thì lympho chiếm ưu thế. Xét nghiệm tế bào học cho thấy hầu hết các trường hợp có từ vài trăm đến xấp xỉ 5.000 tế bào bạch cầu /mm³. Theo các nghiên cứu, bạch cầu lympho chiếm ưu thế, chiếm tỷ lệ từ 90-95%. Hiếm khi tỷ lệ này dưới 50% [9], [10], [11].

Bệnh lao có đáp ứng miễn dịch phòng vệ điển hình, phụ thuộc tình trạng miễn dịch qua trung gian tế bào. Vi khuẩn lao sống chủ yếu trong không bào của đại thực bào, do đó sự trình diện kháng nguyên *M. tuberculosis* của phân tử MHC II cho tế bào T-CD4⁺ quyết định khả năng nhiễm khuẩn. Lympho T-CD4⁺ là tế bào quan trọng nhất của đáp ứng bảo vệ chống lại vi khuẩn lao. Chức năng hiệu quả đầu tiên của T-CD4⁺ là tổng hợp IFN- γ , IL-2 và các cytokin khác, hoạt hóa đại thực bào và mở rộng tập hợp dòng tế bào T đặc hiệu kháng nguyên. Đại thực bào được hoạt hóa sẽ tiết TNF- α giới hạn sự lây nhiễm và ngăn cản sự lan tràn vi khuẩn. Vì vậy, tế bào lympho đóng vai trò quan trọng trong mối tương quan với nồng độ IFN- γ . Nồng độ IFN- γ có thể là chất chỉ dấu (marker) chẩn đoán và dự báo tốt về nguy cơ nhiễm lao, ngoài ra tế bào lympho cũng là yếu tố có thể thăm dò về phát hiện nhiễm lao.

IV. KẾT LUẬN

Độ nhạy của xét nghiệm IGRA là 97,5%; độ đặc hiệu: 90%; giá trị tiên đoán dương tính: 90,7% ; giá trị tiên đoán âm tính: 97,3%.

Điểm cắt IFN- γ >0,24IU/mL có giá trị chẩn đoán sàng lọc với độ nhạy là 97,5% và độ đặc hiệu 77,5%. Điểm cắt IFN- γ > 0,29IU/mL có giá trị chẩn đoán xác định nhiễm lao với độ nhạy là 90,0% và độ đặc hiệu 85,0%.

Thời gian mắc bệnh ≥ 3 năm có nồng độ IFN- γ là $7,0 \pm 3,08$ IU/mL. Mức độ AFB (3+) có nồng độ trung bình IFN- γ ($6,2 \pm 3,54$)IU/mL. Có tương quan thuận giữa tế bào lympho và nồng độ IFN- γ ($r = 0,345$).

Xét nghiệm IGRA bằng Quantiferon TB Gold in tube (QFT-GIT) là một thử nghiệm mới, theo tiêu chuẩn quốc tế, có giá trị cao trong chẩn đoán sớm bệnh lao phổi tại tỉnh Bình Định, cho nên đề xuất đưa vào sử dụng rộng rãi trong chẩn đoán và sàng lọc lao tại cộng đồng.

Lời cảm ơn

Các tác giả chân thành cảm ơn lãnh đạo, cán bộ y tế của Bệnh viện Phổi Bình Định đã nhiệt tình hỗ trợ và tích cực tham gia cung cấp thông tin, số liệu để hoàn thành nghiên cứu này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. World Health Organization. 2012. 2011/2012 Tuberculosis global facts, pp. 1-26.
2. Hoàng Văn Huấn, Bùi Xuân Tám. 2005. Giá trị của ELISA phát hiện hiện kháng thể đặc hiệu (IgG) kháng M. tuberculosis trong chẩn đoán lao phổi thể thâm nhiễm ở người lớn. Tạp chí Y học Thực hành, số 521, tr. 169-172.
3. Nguyễn Xuân Bích Huyền, Lê Thượng Vũ. 2008. Giá trị chẩn đoán của IFN-gamma trong chẩn đoán tràn dịch màng phổi. Tạp chí Y học TP. Hồ Chí Minh, 12(1), tr.1-5.
4. Nguyễn Thị Bích Ngọc. 2010. Giá trị của nồng độ Interferon và TNF- alpha trong chẩn đoán tràn dịch màng phổi do lao và ung thư. Tạp chí Y học Thực hành, 9, tr.62-66.
5. Del Corral H., Paris SC. 2009. IFN-gamma response to Mycobacterium tuberculosis, risk of infection and disease in household contacts of tuberculosis patients in Colombia. PLoS One. 4(12): p.8257.
6. Lê Thượng Vũ, Nguyễn Thị Hồng Anh. 2010. Giá trị chẩn đoán của định lượng interferon gamma trong tràn dịch màng phổi dịch tiết do lao. Tạp chí Hô hấp Pháp-Việt; 01(01), tr.65-69.

7. Sharma SK., Banga A. 2004. Diagnostic utility of pleural fluid IFN-gamma in tuberculosis pleural effusion. J. Interferon Cytokine Res. 24(4), pp.213-217.
8. Chegou N, Gillian F Black. 2009. Host markers in Quantiferon supernatants differentiate active TB from latent TB infection: preliminary report. BMC Pulmonary Medicine , 9(21), pp. 9-21.
9. Phạm Kim Liên, Đỗ Quyết. 2012. Đặc điểm Lympho T CD4 và CD8 trong máu ngoại vi ở bệnh nhân bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính. Hội nghị khoa học quốc tế Mékong Santé III - 110 năm Trường Đại học Y Hà Nội tháng 5/2012, tr.45-49.
10. Nguyễn Thị Bích Ngọc. 2010. Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng và một số chỉ tiêu miễn dịch ở bệnh nhân tràn dịch màng phổi do lao. Luận án Tiến sĩ Y học Học viện Quân y Hà Nội, tr.78-80.
11. Quang Văn Trí. 2008. Giá trị của một số xét nghiệm cận lâm sàng thường quy trong chẩn đoán phân biệt tràn dịch màng phổi do lao và ung thư. Tạp chí Y học TP. Hồ Chí Minh, 12 (4), tr.2-8.

The sensitivity and specificity of IGRA test and in association with IFN- γ concentration among pulmonary tuberculosis patients in Binh Dinh province

Do Phuc Thanh¹, Nguyen Phuc Nhu Ha², Tran Thi Minh Diem³, Hoang Viet Thang³ and Tham Chi Dung⁴

¹*Tuberculosis and Lung Diseases Hospital in Binh Dinh province*

²*Quy Hoa National Dermatology and Leprosy Hospital*

³*Hue University of Medicine - Pharmacy*

⁴*Ministry of Health*

ABSTRACT

A cross-sectional descriptive study was conducted among pulmonary tuberculosis patients with AFB (+) at the Tuberculosis and Lung diseases Hospital in Binh Dinh province for 12 months (from 4/2011 to 4/2012) aimed to determine the sensitivity and specificity of IGRA test and in association with IFN- γ concentrations among pulmonary tuberculosis patients. The results showed that Se of IGRA test was 97.5%; Sp 90%; PPV 90.7%; NPV 97.3%. A cut point of IFN- γ concentration >

0,24IU / mL with Se of 97.5% and Sp of 77.5% was used for screening. A cut point of IFN- γ concentration $> 0,29$ IU / mL with Se of 90.0% and Sp of 85.0% was used for *M. tuberculosis* diagnosis determination. Disease duration ≥ 3 years of IFN- γ concentration was $7.0 \pm 3,08$ IU/mL. The AFB (3+) with average IFN- γ concentrations was (6.2 ± 3.54) IU/mL. There was positive correlation between the concentration of IFN- γ and number of lymphocytes ($r = 0.345$). The IGRA test by using Quantiferon TB Gold (QFT-GIT) in tube is recommended for the tuberculosis diagnosis and screening in the community in Binh Dinh province.

Keywords: Sensitivity, specificity, IGRA test, IFN- γ concentration, *M. tuberculosis* patient.