

# Đặc điểm kháng thuốc của các chủng vi khuẩn lao với isoniazid tại một số bệnh viện Việt Nam

Lê Anh Tuấn<sup>1\*</sup>, Trần Thị Thu Trang<sup>1</sup>, Vũ Thị Thơm<sup>1</sup>  
Nguyễn Thị Vân Anh<sup>3</sup>, Lê Thị Luyến<sup>1</sup>, Nguyễn Thị Liên Hương<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Trường Đại học Y Dược, ĐH Quốc gia Hà Nội

<sup>2</sup>Trường Đại học Dược Hà Nội

<sup>3</sup>Viện Vệ sinh Dịch tễ Trung ương

## Summary

We conducted a prospective descriptive study on 124 new or retreatment pulmonary tuberculosis (TB) patients treated by isoniazid (INH) at National Lung Hospital, Hanoi Lung Hospital, and Central 74 Hospital. 25.0% of patients had INH-resistant TB. The rate in the retreatment TB group was significantly higher than the new TB group (35.8% versus 16.9%),  $p = 0.014$ . Most TB strains had minimum inhibitory concentration (MIC)  $< 0.2$  mg/L, 67.6% in the new TB group and 45.2% in the retreatment group. The proportion of strains with MIC  $\geq 16$  mg/L in the retreatment group was higher than the new group (13.2% versus 2.8%). 40/124 (32.3%) isolates contained two bacterial populations with different MIC values (main population and subpopulation). 70% of the MICs in the subpopulations were less than 0.2 mg/L. In contrast, most of the strains in the subpopulations had MIC  $> 0.2$  mg/L (approximately 96%). Most strains with MIC  $\geq 0.0625$  mg/L belonged to the Beijing and EAI lineage. The study preliminary investigated the INH-resistant rates and the MICs of Mycobacterium tuberculosis strains in some hospitals in the Northern Vietnam. The study results can be used to develop studies on optimizing Mycobacterium tuberculosis treatment

**Keywords:** MIC, isoniazid, Mycobacterium tuberculosis, resistance.

## Đặt vấn đề

Giám sát kháng thuốc của bệnh nhân mắc lao là một trong những nhiệm vụ quan trọng để chống lại đại dịch lao toàn cầu và ngăn chặn tình trạng lao kháng thuốc. Chiến lược chấm dứt bệnh lao của WHO đã đề cao vai trò của chẩn đoán sớm và test tính nhạy cảm với thuốc chống lao (DST) [1, 2].

Isoniazid (INH) là một trong những thuốc quan trọng trong phác đồ điều trị, dự phòng lao với hoạt tính diệt khuẩn cao và hồ sơ an toàn tốt. Hiệu quả điều trị trên lâm sàng không chỉ phụ thuộc vào khả năng diệt khuẩn của thuốc mà còn phụ thuộc vào mức độ đề kháng, đặc điểm về chủng dòng, kiểu gen chủng vi khuẩn và đặc điểm dược động học của từng bệnh nhân. Tuy nhiên, hiện nay tình trạng kháng INH

đặc biệt là vi khuẩn lao đa kháng (kháng cả INH và rifampicin) ngày càng gia tăng đã gây khó khăn cho việc quản lý bệnh lao, tăng nguy cơ thất bại điều trị và tái phát. Do đó, việc phát hiện sớm tình trạng kháng INH là rất cần thiết, làm căn cứ để các bác sĩ lựa chọn phác đồ, chế độ liều phù hợp, giúp tăng hiệu quả điều trị, ngăn ngừa lây truyền, giảm tỷ lệ tử vong, mang lại lợi ích cho bệnh nhân lao kháng INH và lao đa kháng.

Việt Nam là một trong 30 quốc gia có gánh nặng bệnh lao cao nhất thế giới, ước tính khoảng 170000 ca mới và 9400 người chết mỗi năm vì bệnh lao trong năm [3]. Theo một số báo cáo tại Việt Nam cho thấy, trong số các ca mới mắc có tỷ lệ kháng INH khá cao dao động từ 18,9% - 28,2% [4, 5]. Tuy nhiên, các hướng dẫn hiện nay khuyến cáo ưu tiên xác định tính kháng đối với rifampicin, còn INH được ưu tiên thực hiện trên các đối tượng nghi ngờ kháng thuốc (lao tái phát, thất bại điều trị, hoặc không rõ tiền sử điều trị) [2, 6]. Các nghiên cứu về dược lực học của thuốc chống lao cho đến nay hầu như

Chịu trách nhiệm: Lê Anh Tuấn

Email: anhtuan048@gmail.com

Ngày nhận: 17/6/2021

Ngày phản biện: 30/6/2021

Ngày duyệt bài: 24/9/2021

chỉ tập trung ở việc phát hiện tính kháng thuốc dựa trên xét nghiệm kháng sinh đồ (Drug Susceptibility Testing - DST). Vi khuẩn *M. tuberculosis* sẽ được nuôi cấy trên môi trường có chứa các loại thuốc chống lao ở nồng độ giới hạn, là ngưỡng có thể xác định chủng vi khuẩn phân lập từ bệnh nhân có kháng với thuốc hay không. Tuy nhiên, MIC của các chủng lao phân lập có sự khác nhau phụ thuộc vào nhiều yếu tố như vị trí địa lý, loại vi khuẩn lao phân lập... Điều này cũng có thể góp phần vào sự biến đổi của chỉ số PK/PD và nồng độ diện tích dưới đường cong (AUC) trong các bệnh nhân được điều trị bằng thuốc chống lao [7]. Do đó, có thể vẫn tiềm tàng nguy cơ dùng thuốc không tối ưu đặc biệt đối với bệnh nhân lao mới mắc, hoặc các trường hợp kháng INH. Bởi vậy, để xác định tình trạng kháng INH tại nước ta hiện nay nhằm có những cơ sở cho việc tối ưu hoá việc sử dụng INH, nghiên cứu này được thực hiện với mục tiêu: khảo sát tính kháng thuốc và nồng độ ức chế tối thiểu của các chủng vi khuẩn lao với isoniazid tại một số bệnh viện ở miền Bắc Việt Nam.

## **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu**

### **Đối tượng nghiên cứu**

Bệnh nhân được điều trị lao phổi tại Bệnh viện phổi Hà Nội, Bệnh viện phổi Trung ương và Bệnh viện 74 Trung ương thoả mãn tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ sau:

#### *Tiêu chuẩn lựa chọn:*

- Từ 16 tuổi trở lên;
- Được chẩn đoán lao phổi mới (LPM) hoặc lao phổi tái trị (LPTT) có kết quả nuôi cấy AFB dương tính;
- Có kết quả xác định MIC của chủng lao phân lập với INH;
- Chấp nhận tham gia nghiên cứu.

#### *Tiêu chuẩn loại trừ:*

- Kết quả DST là chủng lao đa kháng (kháng cả RMP và INH).
- Xét nghiệm xác định là chủng vi khuẩn lao không điển hình *Nontuberculous Mycobacteria*.

Đối tượng của nghiên cứu thuộc đề tài khoa học cấp Nhà nước – Chương trình hợp tác nghiên cứu song phương đa phương về khoa học và công nghệ đến năm 2020 và Chương trình Newton Fund Vietnam, mã số đề tài HNQT/SPĐP/01.06.

### **Phương pháp nghiên cứu**

**Thiết kế nghiên cứu:** Mô tả tiến cứu.

### **Quy trình nghiên cứu**

#### *Thu thập thông tin*

Nghiên cứu thu thập các thông tin về nhân khẩu học, xét nghiệm cận lâm sàng, kết quả vi sinh, giá trị MIC, kết quả spoligotyping xác định dòng vi khuẩn vào bệnh án nghiên cứu đã được thiết kế sẵn.

#### *Đánh giá độ nhạy cảm của vi khuẩn lao với INH*

Các chủng vi khuẩn lao phân lập từ bệnh phẩm đờm soi AFB(+) được thử nghiệm tính nhạy cảm với INH bằng test tính nhạy cảm với thuốc theo kiểu hình tiêu chuẩn (DST), với nồng độ tới hạn của INH là 0,2 µg/ml, sử dụng môi trường Middlebrook 7H11a (M7H11) [2].

#### *Quy trình xác định nồng độ ức chế tối thiểu (MIC)*

Dữ liệu MIC của vi khuẩn lao với INH trong nghiên cứu được xác định dựa trên quy trình nội bộ đang được triển khai tại Viện Vệ sinh Dịch tễ Trung ương sử dụng phương pháp pha loãng kháng sinh trên môi trường M7H11 trong vi phẩn 48 giếng. Kháng sinh được pha loãng bậc hai theo dải nồng độ thử nghiệm 0,0625 - 16 µg/ml và bảo quản ở -20°C đến khi dùng thì rã đông. MIC được định nghĩa là nồng độ INH thấp nhất có tác dụng ức chế sự phát triển của trên 99% vi khuẩn trong vòng 21 ngày ủ ở 37°C [2].

#### *Xác định dòng vi khuẩn bằng kỹ thuật Spoligotyping*

Sử dụng màng có gắn 43 mẫu dò để phát hiện 43 đoạn trung gian trong vùng DR của vi khuẩn lao. Hình vạch spoligo của vi khuẩn sau đó được đưa vào cơ sở dữ liệu SITVIT WEB [8] để xác định spoligotyp và dòng vi khuẩn. Đối với các spoligotyp không tìm thấy trên cơ sở dữ liệu SIVIT sẽ được xác định sử dụng chương trình SPOTCLUST và kiểm tra lại bằng cơ sở dữ liệu MIRU-VNTR plus.

### **Quy ước nghiên cứu**

Áp dụng đối với các mẫu phân lập được xác định bằng phương pháp khuẩn lạc, xuất hiện hai quần thể vi khuẩn riêng biệt có giá trị MIC khác nhau là quần thể chính và quần thể phụ. Trong đó:

- Quần thể chính: Quần thể vi khuẩn lao trong môi trường có kháng sinh bị ức chế sự phát triển của trên 99% có thể nhìn thấy được trong môi trường nuôi cấy tại một giá trị MIC xác định.

- Quần thể phụ: Quần thể tồn tại đồng thời với quần thể chính, vẫn quan sát được sự

tồn tại tại giá trị MIC của quần thể chính và bị ức chế sự phát triển của trên 99% có thể nhìn thấy được tại giá trị MIC cao hơn so với quần thể chính khi theo dõi trong 3 tuần theo quy định.

**Xử lý số liệu:** Số liệu được nhập vào Microsoft Excel và xử lý bằng phần mềm SPSS 23.0. Các biến định tính được biểu diễn dưới dạng tỷ lệ phần trăm, các biến định lượng được biểu diễn dưới dạng trung bình  $\pm$  SD. Sự khác biệt một số đặc điểm giữa hai nhóm lao mới và lao tái trị được kiểm định bằng với Chi-square test đối với các biến định tính; T-test (phân phối chuẩn) hoặc One-way analysis of variance test - ANOVA (phân phối không chuẩn) đối các biến định lượng.

### Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu đã được thông qua ngày 23/11/2016 của Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu Y Sinh học Khoa Y Dược – Đại học Quốc gia Hà Nội.

### Kết quả

#### Đặc điểm mẫu nghiên cứu

Từ tháng 12/2016 đến tháng 4/2018 nhóm nghiên cứu thu tuyển được 124 bệnh nhân thỏa mãn yêu cầu nghiên cứu. Trong đó, số lượng bệnh nhân tại Bệnh viện Phổi Hà Nội, Bệnh viện K74, Bệnh viện Phổi TW lần lượt là 66, 42, 16. Tỷ lệ bệnh nhân mắc lao mới và lao tái trị trong nghiên cứu lần lượt là 57,3% và 42,7%. Đặc điểm của mẫu nghiên cứu được trình bày tại bảng 1.

**Bảng 1. Đặc điểm bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu**

Đặc điểm	Tổng 2 nhóm (N = 124)	Lao mới (N = 71)	Lao tái trị (N = 53)	p
Tuổi (năm)	45,1 $\pm$ 15,4	41,5 $\pm$ 15,1	49,9 $\pm$ 14,4	0,002
Giới (nam)	93 (75,0)	47 (66,2)	46 (86,8)	0,007
Cân nặng (kg)	49,9 $\pm$ 7,7	50,3 $\pm$ 7,1	49,5 $\pm$ 8,5	0,58
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	18,6 $\pm$ 2,3	18,8 $\pm$ 2,2	18,4 $\pm$ 2,5	0,345
Hút thuốc	45 (36,3)	17 (23,9)	28 (52,8)	0,001
Uống rượu	34 (27,4)	10 (14,1)	24 (45,3)	< 0,001
Liều INH điều trị (mg/kg thể trọng)	5,2 $\pm$ 0,8	5,2 $\pm$ 0,9	5,2 $\pm$ 0,8	0,532

#### Đặc điểm vi sinh của mẫu nghiên cứu Tính nhạy và kháng thuốc đối với INH của vi khuẩn lao

Tỷ lệ đề kháng vi khuẩn lao đối với INH

ở mức 25,0%. Tỷ lệ đề kháng INH ở nhóm bệnh nhân mắc tái trị cao hơn nhóm lao mới (35,8% so với 16,9%). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p = 0,014$ ) (bảng 2).

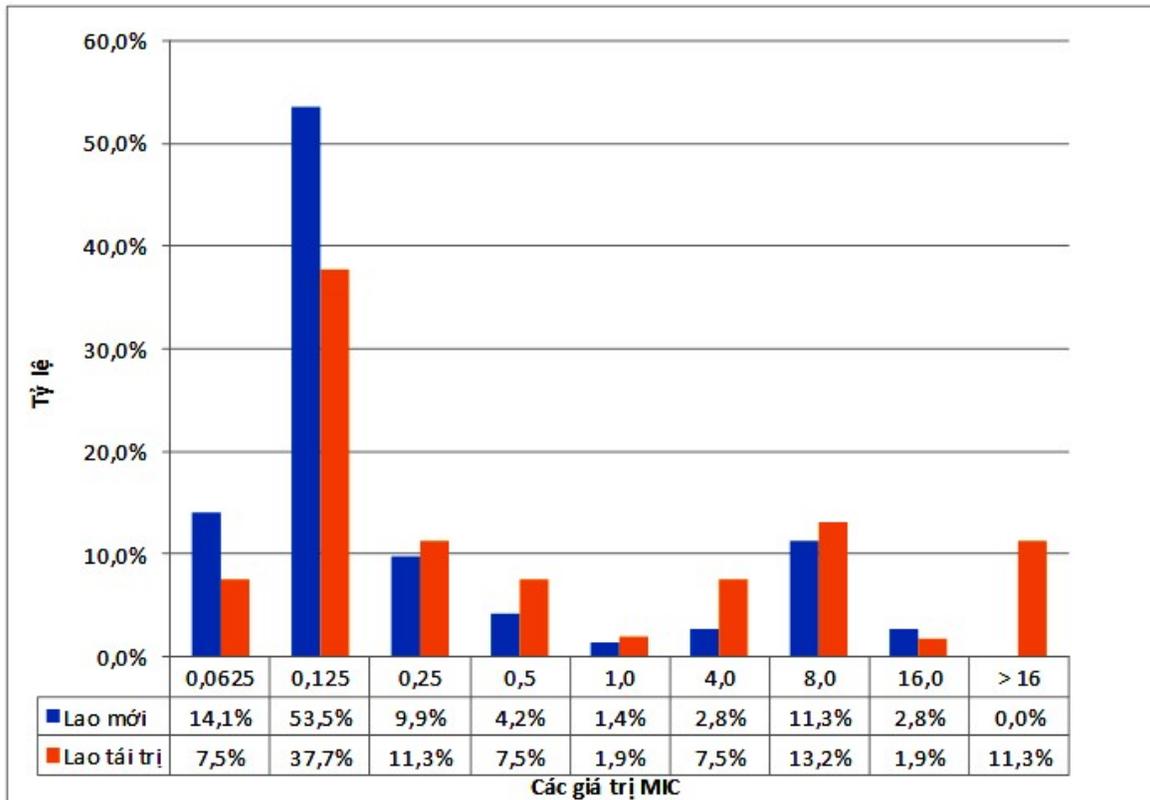
**Bảng 2. Tính kháng của vi khuẩn lao đối với INH xác định thông qua DST**

Đặc điểm	Tổng (N = 124)	Lao mới (N = 71)	Lao tái trị (N = 53)	p
Nhạy, n (%)	93 (75,0)	59 (83,1)	34 (64,2)	0,014
Kháng, n (%)	31 (25,0)	12 (16,9)	19 (35,8)	

#### Giá trị MIC

Phân bố về nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) của 124 chủng vi khuẩn lao phân lập được với INH được thể hiện ở hình 1. Nhìn chung, chủ yếu các chủng phân lập trong nghiên cứu có giá

trị MIC ở mức < 0,2 chiếm 67,6% và 45,2% tương ứng với nhóm lao mới và lao tái trị. Tỷ lệ các chủng có giá trị MIC  $\geq$  16 cao hơn ở nhóm lao tái trị so với nhóm lao mới (13,2% so với 2,8%).

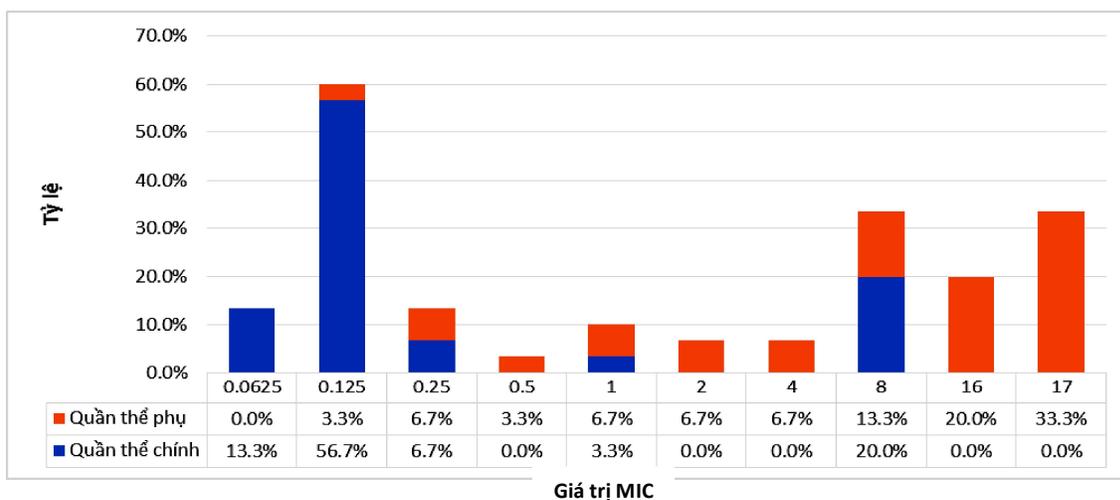


Hình 1. Phân bố giá trị MIC với INH theo thể lao

**So sánh giá trị MIC các mẫu có quần thể phụ (subpopulation)**

Nhóm nghiên cứu ghi nhận có 40/124 (32,3%) mẫu phân lập được xuất hiện hai quần thể vi khuẩn riêng biệt có giá trị MIC khác nhau (quần thể chính và quần thể phụ) tương ứng

với hai nhóm lao mới và tái trị là 25 chủng (35,2%) và 15 chủng (28,3%). Phân bố giá trị MIC của hai quần thể được thể hiện ở hình 2. 70% giá trị MIC của các quần thể chính < 0,2 mg/L. Ngược lại chủ yếu các quần thể phụ có giá trị MIC > 0,2 mg/L (khoảng 96%).



Hình 2. Phân bố giá trị MIC với INH giữa quần thể chính và quần thể phụ (n = 40)

### Giá trị MIC theo dòng vi khuẩn *M. tuberculosis*

Nghiên cứu ghi nhận 123/124 chủng *M. tuberculosis* phân lập được có kết quả phân tích spoligotyping phân loại dòng. Kết quả cho thấy

sự đa dạng typ phân tử của các chủng vi khuẩn lao, trong đó tỷ lệ dòng Beijing chiếm tỷ lệ cao nhất 62,6%. Các chủng có MIC > 0,0625 chủ yếu thuộc dòng Beijing, đối với chủng có MIC là 0,0625 tỷ lệ dòng EAI cao nhất (42,9%) (bảng 3).

**Bảng 3. Phân bố giá trị MIC với INH theo dòng vi khuẩn *M. tuberculosis***

Dòng/ dưới dòng	MIC									Tổng
	0,0625	0,125	0,25	0,5	1	4	8	16	> 16	
Beijing	5 (35,7)	35 (61,4)	9 (69,2)	4 (57,1)	2 (100)	3 (50,0)	8 (73,3)	2 (66,7)	6 (100)	77 (62,6)
EAI	6 (42,9)	8 (14,0)	2 (15,4)	3 (49,9)	0 (0)	2 (33,3)	3 (20,0)	1 (33,3)	0 (0)	25 (20,3)
EAI4-VNM	3 (21,4)	6 (10,5)	1 (7,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	10 (8,1)
Chủng khác	0 (0)	8 (14,0)	1 (7,7)	0 (0)	0 (0)	1 (16,7)	1 (6,7)	0 (0)	0 (0)	11 (8,9)

### Bàn luận

Nghiên cứu của chúng tôi là một trong số những nghiên cứu đầu tiên tổng kết đặc điểm vi sinh bao gồm tỷ lệ kháng thuốc và phân bố giá trị MIC của với vi khuẩn lao với INH tại một số bệnh viện ở Việt Nam.

Tỷ lệ đề kháng INH được ghi nhận trong nghiên cứu là 25,0%. Kết quả này cao hơn dữ liệu báo cáo tại một số quốc gia trên thế giới như: Tây Ban Nha giai đoạn 2010-2011 là 6,7% [9]; Bồ Đào Nha năm 2014 là 10,4% [10], và tương tự với một báo cáo năm 2011 tại Việt Nam là 22,4% [5]. Nghiên cứu cũng ghi nhận tỷ lệ kháng INH cao hơn ở nhóm bệnh nhân tái trị so với nhóm lao mới mắc (35,8% so với 16,9%). Kết quả của chúng tôi tương tự với một số báo cáo trên thế giới mặc dù tỷ lệ có xu hướng cao hơn ở cả hai nhóm đối tượng. Một nghiên cứu cắt ngang trên 156 quốc gia từ 2002-2018 về tỷ lệ kháng INH trên thế giới và các khu vực khác nhau bất kể tình trạng kháng rifampicin lần lượt ở nhóm lao mới và tái trị là 10,7% (95%CI 9,6% –11,9%) và 27,2% (95%CI 24,6% –29,9%) [11], báo cáo của WHO năm 2019 ghi nhận tỷ lệ tương ứng là 7,2% và 11,6% [3], báo cáo năm 2011 tỷ lệ kháng INH tại Việt Nam ở nhóm lao mới và đã điều trị trước đó là 18,9% và 44,7% [5].

Các hướng dẫn điều trị hiện nay đều khuyến cáo cần xác định tính kháng của chủng lao phân lập được đối với các thuốc nằm trong phác đồ điều trị để lựa chọn phác đồ phù hợp với từng bệnh nhân đặc biệt là với thuốc chống lao hàng đầu [1, 6]. Trong đó, việc xác định lao kháng rifampicin đã được thực hiện thường quy bằng việc sử dụng test nhanh Xpert MTB/RIF

với kỳ vọng sẽ áp dụng cho mọi đối tượng nghi ngờ lao [6]. Tuy nhiên, chưa có công cụ tương tự để phát hiện tính kháng nhanh với INH mà chỉ được khuyến cáo khi đã xác định tính kháng (kiểu gen) trên các đối tượng tái trị hoặc thất bại điều trị nên sẽ có một tỷ lệ bệnh nhân điều trị không tối ưu, đặc biệt với các bệnh nhân lao mới mắc. Mặc dù nghiên cứu này có cỡ mẫu nhỏ có thể dẫn đến việc ước tính tỷ lệ kháng trên toàn quốc là chưa thực sự chính xác, tuy nhiên đây là một tín hiệu cho thấy tình hình kháng INH tại Việt Nam đang ở mức tương đối cao. Từ đó đặt ra thách thức về các nghiên cứu dịch tễ học lớn hơn ở các vùng khác nhau đối với lao kháng INH nói riêng và các thuốc điều trị lao nói chung để có những chiến lược quản lý lao phù hợp với từng khu vực, từng đối tượng cả nhóm bệnh nhân lao mới và lao tái trị. Về phân bố MIC, chủ yếu vi khuẩn có MIC ở mức < 0,2 mg/L. Tuy nhiên, nghiên cứu cũng ghi nhận một tỷ lệ đáng kể số chủng có MIC > 0,2 mg/L, thậm chí chiếm tới hơn một nửa số bệnh nhân ở nhóm lao tái trị. Kết quả cũng cho thấy có một tỷ lệ các chủng lao phân lập có giá trị MIC ≥ 16 được xếp vào nhóm kháng thuốc mức độ cao, và cao hơn rất nhiều ở nhóm lao tái trị so với nhóm lao mới (13,2 % so với 2,8 %). Trong thực hành lâm sàng hiện nay, test tính nhạy cảm với thuốc (DST) dựa trên nồng độ tới hạn được thực hiện phổ biến để xác định tính kháng thuốc của các chủng lao phân lập từ bệnh nhân. Do những hạn chế của nồng độ tới hạn được xác định từ các chủng hoang dã chưa tiếp xúc với thuốc nên có thể chưa phản ánh đầy đủ về đáp ứng trên lâm sàng [12], nên trên lâm sàng, trong một số trường hợp mắc lao

kháng INH, đặc biệt ở mức thấp khi MIC cao hơn không nhiều so với điểm gây nhạy cảm, vẫn có thể sử dụng phác đồ điều trị chứa INH với mức liều cao hơn vừa đảm bảo hiệu quả mà không làm gia tăng độc tính của thuốc<sup>[13, 14]</sup>. Do đó, nhiều quan điểm cho rằng cần xác định lại giá trị nồng độ tới hạn/điểm gây nhạy cảm lâm sàng dựa trên phân bố giá trị MIC, dữ liệu được động học/được lực học<sup>[12]</sup>. Đồng thời, việc xác định MIC hiện nay còn rất hạn chế, chủ yếu chỉ đề xuất thực hiện trong các trường hợp đa kháng hoặc siêu kháng thuốc được phát hiện thông qua test nhạy cảm DST. Bởi vậy, trong tương lai, có thể tiến hành các nghiên cứu về dược động học quần thể, dược động học/được lực học nhằm xác định hiệu quả và an toàn khi điều trị với INH dựa trên kết quả MIC tương ứng; từ đó giúp đánh giá toàn diện hơn để tối ưu hoá điều trị, đặc biệt trên các bệnh nhân lao kháng INH.

Trong nghiên cứu chúng tôi cũng ghi nhận sự tồn tại của một số quần thể phụ (subpopulation) chiếm 32,3%. Sự phát hiện tương tự cũng đã được ghi nhận ở một số báo cáo trên thế giới đối với các thuốc chống lao như INH và rifampicin, tuy nhiên tỷ lệ gặp thấp hơn kết quả trong nghiên cứu này dao động 17%-20%<sup>[15, 16]</sup>. Về đặc điểm phân bố giá trị MIC, nhìn chung MIC của các quần thể phụ lớn hơn các quần thể chính, đặc biệt tỷ lệ các chủng có MIC > 0,2 mg/L ghi nhận rất cao ở nhóm bệnh nhân có xuất hiện quần thể phụ (> 50%). Trong các báo cáo trước đây cũng cho thấy kết quả tương tự, mức độ kháng kháng sinh nhóm quần thể phụ cao hơn so với quần thể còn lại trong cùng một môi trường nuôi cấy<sup>[17]</sup>. Hiện tượng ghi nhận trong nghiên cứu này có thể giải thích bằng hiện tượng dị kháng (heteroresistance) đã được ghi nhận trong các nghiên cứu trước đây, trong đó có sự xuất hiện của các đáp ứng khác nhau đối với kháng sinh từ các tế bào vi khuẩn khác nhau trong cùng một mẫu phân lập<sup>[16, 18, 19]</sup>. Hiện tượng này hiếm xảy ra và gây nhiều khó khăn cho các nghiên cứu tìm mối liên quan với đáp ứng điều trị trên lâm sàng. Đối với vi khuẩn lao, tình trạng dị kháng đã được báo cáo khi cùng tồn tại các quần thể với mức độ nhạy cảm, đề kháng khác nhau trên cùng mẫu phân lập từ một bệnh nhân<sup>[16, 18]</sup> hoặc có các đột biến khác nhau tại một vùng kháng thuốc trong cùng một mẫu vi khuẩn<sup>[19]</sup>. Sự phát triển quần thể này được giải thích do đồng nhiễm các chủng lao, sự thích ứng của vi khuẩn đối với cơ thể vật chủ, có thể

xuất hiện ở cả các bệnh nhân mới mắc, bệnh nhân tái trị hoặc thất bại điều trị, hoặc dưới áp lực chọn lọc đề kháng khi điều trị không tối ưu. Các nghiên cứu trên thế giới nhằm xây dựng các mô hình để giải thích cơ chế sự phát triển của các chủng vi khuẩn lao trong cơ thể vật chủ và những tác động đối với kết quả điều trị lâm sàng. Tuy nhiên, do định nghĩa còn chưa thống nhất nên việc thực hiện các nghiên cứu để đánh giá ý nghĩa của hiện tượng này trên lâm sàng còn rất hạn chế. Trong tương lai đây sẽ là căn cứ để thực hiện những nghiên cứu sâu hơn, với số lượng bệnh nhân lớn hơn để ước tính dịch tễ học và tác động lâm sàng của tình trạng dị kháng; từ đó làm tiền đề cho các chiến lược can thiệp mới, đặc biệt trên các bệnh nhân mắc lao đa kháng thuốc.

Kết quả nghiên cứu cho thấy sự đa dạng typ phân tử của các chủng vi khuẩn lao, trong đó tỷ lệ dòng Beijing chiếm tỷ lệ cao nhất 62,6%. Nghiên cứu ghi nhận hầu hết các chủng ở các giá trị MIC khác nhau đều có tỷ lệ chủng dòng Beijing cao nhất, chỉ có các chủng có MIC là 0,0625 tỷ lệ dòng EAI lại chiếm tỷ lệ cao nhất (42,9%). Một trong những yếu tố ảnh hưởng tới sự lan rộng của chủng kháng thuốc là sự lưu hành phổ biến của các dòng vi khuẩn *M. tuberculosis* có khả năng phát triển các đột biến gen kháng thuốc. Trong một số nghiên cứu trước đây tại Việt Nam đã chỉ ra rằng các bệnh nhân nhiễm vi khuẩn lao thuộc dòng Beijing là một yếu tố tăng nguy cơ tái phát, thất bại điều trị và khả năng kháng với các thuốc trong phác đồ điều trị chuẩn<sup>[20, 21]</sup>. Về mối liên quan giữa phân bố dòng và mức độ kháng thuốc, nghiên cứu của Nguyễn Thị Vân Anh và CS. thực hiện tại Việt Nam năm 2016 đã chỉ ra rằng tỷ lệ chủng dòng Beijing tăng dần theo mức độ kháng thuốc từ nhạy cảm tới đến kháng và đa kháng; trong khi tỷ lệ chủng dòng EAI lại giảm đi khi mức độ kháng thuốc tăng lên<sup>[22]</sup>. Sự khác biệt về xu hướng mối liên quan giữa chủng dòng và đề kháng thuốc có thể là do nghiên cứu của chúng tôi phân tích đơn kháng với INH và mối liên quan với MIC của vi khuẩn, còn trong nghiên cứu của Nguyễn Thị Vân Anh lại nghiên cứu mối liên quan giữa phân bố dòng của vi khuẩn với cả đơn kháng và đa kháng. Do có mối liên quan đến tình hình đề kháng nên dịch tễ về phân bố chủng dòng vi khuẩn lao cũng cần được lưu ý, đặc biệt với các vùng có tỷ lệ đề kháng thuốc ở mức cao để góp phần quản lý bệnh lao tốt hơn.

## Kết luận

Nghiên cứu ghi nhận tỷ lệ kháng các chủng lao là 25,0 %. Chủ yếu vi khuẩn có MIC ở mức < 0,2 mg/L. Tỷ lệ các chủng lao có giá trị MIC  $\geq$  16 mg/L cao hơn rất nhiều ở nhóm lao tái trị so với nhóm lao mới (13,2 % so với 2,8 %). 32,3 % mẫu phân lập được xuất hiện hiện tượng dị kháng, trong đó quần thể phụ có giá trị MIC cao hơn so với nhóm quần thể chính. Trong tương lai có thể thực hiện các báo cáo dịch tễ học lớn hơn về tình hình đề kháng INH, nghiên cứu sâu hơn để xác định mối liên quan giữa giá trị MIC và hiệu quả điều trị, kết hợp với dữ liệu dược động học quần thể, được động học/dược lực học xác định điểm gãy nhạy cảm nhằm tối ưu hoá việc sử dụng INH đối với bệnh nhân lao.

Nghiên cứu được triển khai thực hiện tại Bệnh viện Phổi Hà Nội, Bệnh viện Phổi Trung ương và Bệnh viện 74 Trung ương. Nội dung nghiên cứu này thuộc đề tài nghiên cứu khoa học cấp Nhà nước – Chương trình hợp tác nghiên cứu song phương đa phương về khoa học và công nghệ đến năm 2020 và Chương trình Newton Fund Vietnam, mã số đề tài HNQT/SPDP/01.06.

## Tài liệu tham khảo

1. World Health Organization, *WHO Consolidated Guidelines on Tuberculosis*, 2018.
2. World Health Organization, *Technical manual for drug susceptibility testing of medicines used in the treatment of tuberculosis*, 2018.
3. World Health Organization, *Global Tuberculosis Report 2019*, 2019: Geneva, Switzerland: WHO.
4. Hang N. T. et al. (2013), "Primary drug - resistant tuberculosis in Hanoi, Viet Nam: Present status and risk factors", *PLoS One*, 8 (8), e71867.
5. Nhung N. V. et al. (2015), "The fourth national anti - tuberculosis drug resistance survey in Viet Nam", *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 19 (6), pp. 670-675.
6. Bộ Y tế (2018), *Hướng dẫn chẩn đoán, điều trị, dự phòng bệnh lao*.
7. Naidoo A. et al. (2017), "A review of moxifloxacin for the treatment of drug - susceptible tuberculosis", *J. Clin. Pharmacol.*, 57 (11), pp. 1369-1386.
8. Trang web; truy cập tại: [http://www.pasteur-guadeloupe.fr:8081/SITVIT\\_ONLINE/](http://www.pasteur-guadeloupe.fr:8081/SITVIT_ONLINE/).
9. Blanquer R. et al. (2015), "Resistencia a fármacos antituberculosos de primera línea en España durante 2010 - 2011", *Estudio RETUBES*. Archivos de Bronconeumología, 51 (1), pp. 24-30.
10. Saúde D. G. d. (2015), *Programa Nacional*

*para a Infecção VIH/SIDA. Portugal infecção por VIH, SIDA e Tuberculose em números.*

11. Dean A. S. et al. (2020), "Prevalence and genetic profiles of isoniazid resistance in tuberculosis patients: A multicountry analysis of cross-sectional data", *PLoS Medicine*, 17 (1), e1003008-e1003008.

12. Gumbo T., I. Angulo - Barturen, and S. Ferrer-Bazaga (2015), "Pharmacokinetic - pharmacodynamic and dose - response relationships of antituberculosis drugs: Recommendations and standards for industry and academia", *J. Infect. Dis.*, 211 Suppl 3, pp. 96-106.

13. Moulding T. S. (1981), "Should isoniazid be used in retreatment of tuberculosis despite acquired isoniazid resistance?", *Am. Rev. Respir. Dis.*, 123 (3), pp. 262-264.

14. Katiyar S. K. et al. (2008), "A randomised controlled trial of high - dose isoniazid adjuvant therapy for multidrug - resistant tuberculosis", *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 12 (2), pp. 139-145.

15. Rinder H., K. T. Mieskes and T. Löscher (2001), "Heteroresistance in *Mycobacterium tuberculosis*", *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 5 (4), pp. 339-345.

16. Hofmann-Thiel S. et al. (2009), "Mechanisms of heteroresistance to isoniazid and rifampin of *Mycobacterium tuberculosis* in Tashkent, Uzbekistan", *Eur. Respir. J.*, 33 (2), pp. 368-374.

17. El-Halfawy O. M. and M. A. Valvano (2015), "Antimicrobial heteroresistance: an emerging field in need of clarity", *Clin. Microbiol. Rev.*, 28 (1), pp. 191-207.

18. Folkvardsen D. B. et al. (2013), "Rifampin heteroresistance in *Mycobacterium tuberculosis* cultures as detected by phenotypic and genotypic drug susceptibility test methods", *J. Clin. Microbiol.*, 51 (12), pp. 4220-4222.

19. Eilertson B., et al. (2014), "High proportion of heteroresistance in gyrA and gyrB in fluoroquinolone - resistant *Mycobacterium tuberculosis* clinical isolates", *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 58 (6), pp. 3270-3275.

20. Lan N. T. N. et al. (2003), "*Mycobacterium tuberculosis* Beijing genotype and risk for treatment failure and relapse, Vietnam", *Emerging Infectious Diseases*, 9 (12), pp. 1633-1635.

21. Glynn J. R. et al. (2002), "Worldwide occurrence of Beijing/W strains of *Mycobacterium tuberculosis*: A systematic review", *Emerg. Infect. Dis.*, 8 (8), pp. 843-849.

22. Nguyen V. A. et al. (2016), *Mycobacterium tuberculosis lineages and anti - tuberculosis drug resistance in reference hospitals across Viet Nam.*