

EVALUATION OF SOME TESTS FOR THE DETECTION OF *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS*

Nguyen Thi Hang*, Pham Thi Thuan, Phan Thi Hang Giang, Nguyen Thi Huy

Vinmec Times City International General Hospital - 458 Minh Khai, Times City Urban Area, Hai Ba Trung, Hanoi, Vietnam

Received: 08/09/2023

Revised: 05/10/2023; Accepted: 30/10/2023

ABSTRACT

Objectives: (1) Determined the positive rate of *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) culture on liquid medium; (2) Evaluated the MTB diagnostic value of the Xpert MTB/ RIF assay and the Quantiferon TB test -MTB IGRA.

Subjects and methods: 150 patient samples were assigned to test for MGIT and Xpert MTB/ RIF and/or Quantiferon TB test at Vinmec Times City Hospital from April 2021 to April 2023. Liquid culture MTB assay (MGIT) was performed using the automated system BACTEC.MGIT 960 (320). MTB identification and resistance to RMP Xpert (Xpert MTB/RIF) used the Gene Xpert MTB/RIF system to amplify the 192bp sequence of the *ropB* gene of TB bacteria by PCR. Quantiferon TB test detected latent TB infection using Qiagen's QuantiFERON-TB Gold Plus kit.

Results: MGIT test was 20.7% positive, 79.3% negative; MGIT test compared to Xpert standard in diagnosing tuberculosis by Xpert MTB/RIF has sensitivity of 87.5% and specificity of 90.0%; of Quantiferon TB test is 95.5% and 66.7%

Conclusion: The positive rate of MTB culture in liquid medium was 20.7%; the sensitivity and specificity of the Xpert MTB/RIF test were 87.5% and 90.0%, and the sensitivity and specificity of the Quantiferon TB test were 95.5% and 66.7%, respectively. Therefore, combining testing techniques to detect MTB (MGIT, Gene Xpert MTB/RIF, Quantiferon TB test...) will increase the ability to early diagnose MTB infection.

Keywords: Tuberculosis; MGIT; Xpert; Quantiferon; MTB.

*Corresponding author

Email address: nthang111282@gmail.com

Phone number: (+84) 988 042 018

<https://doi.org/10.52163/yhc.v64i10>



GIÁ TRỊ CỦA MỘT SỐ XÉT NGHIỆM PHÁT HIỆN *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS* TRONG CHẨN ĐOÁN NHIỄM LAO

Nguyễn Thị Hằng*, Phạm Thị Thuận, Phan Thị Hằng Giang, Nguyễn Thị Huy

Bệnh viện đa khoa quốc tế Vinmec Times City - 458 P. Minh Khai, Khu đô thị Times City, Hai Bà Trưng, Hà Nội, Việt Nam

Ngày nhận bài: 08 tháng 09 năm 2023

Chỉnh sửa ngày: 05 tháng 10 năm 2023; Ngày duyệt đăng: 30 tháng 10 năm 2023

TÓM TẮT

Mục tiêu: (1) Xác định tỷ lệ nuôi cấy *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) dương tính trên môi trường lỏng (MGIT); (2) Đánh giá giá trị chẩn đoán MTB của xét nghiệm MTB định danh và kháng RMP Xpert (Xpert MTB/RIF) và QuantiFERON TB test -MTB IGRA (QuantiFERON).

Đối tượng và phương pháp: 150 mẫu bệnh phẩm được chỉ định xét nghiệm MGIT và Xpert MTB/RIF và/ hoặc QuantiFERON tại Bệnh viện Vinmec Times City từ tháng 04/2021 - 04/2023. Xét nghiệm MGIT sử dụng hệ thống tự động BACTEC.MGIT 960. Xét nghiệm Xpert sử dụng hệ thống máy Gene Xpert MTB/ RIF để nhân đoạn trình tự 192bp của gene *ropB* của vi khuẩn lao bằng phản ứng PCR. QuantiFERON là xét nghiệm phát hiện tình trạng nhiễm lao tiềm ẩn sử dụng bộ kit QuantiFERON-TB Gold Plus của hãng Qiagen.

Kết quả: Xét nghiệm MGIT có 20,7 % dương tính, 79,3% âm tính; Xét nghiệm MGIT so với tiêu chuẩn Xpert trong chẩn đoán lao của Xpert MTB/RIF độ nhạy 87,5% và độ đặc hiệu 90,0%; của QuantiFERON TB test là 95,5% và 66,7%.

Kết luận: Tỷ lệ nuôi cấy MTB dương tính môi trường lỏng (MGIT) là 20,7%; Giá trị chẩn đoán MTB của xét nghiệm Xpert MTB/RIF có độ nhạy 87,5% và độ đặc hiệu 90,0%; của QuantiFERON TB test là 95,5% và 66,7%. Vì vậy nên kết hợp các kỹ thuật xét nghiệm phát hiện MTB (MGIT, Gene Xpert MTB/RIF, QuantiFERON TB test...) sẽ làm tăng khả năng chẩn đoán sớm nhiễm MTB.

Từ khóa: Lao; MGIT; Xpert; QuantiFERON; MTB.

*Tác giả liên hệ

Email: nthatang111282@gmail.com

Điện thoại: (+84) 988 042 018

<https://doi.org/10.52163/yhc.v64i10>

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh lao vẫn là một vấn đề sức khỏe toàn cầu có số bệnh nhân tử vong xếp hàng thứ 9 trên thế giới và đứng đầu trong các bệnh có nguyên nhân do một loại nhiễm khuẩn, đứng trên cả HIV/AIDS. Năm 2019 thế giới có 6,3 triệu ca mắc lao mới; có 10,4 triệu người bị mắc lao và 1,3 triệu người tử vong do lao. Việt Nam đứng thứ 13 trong số 30 nước có số người bệnh lao cao trên thế giới [1].

Hiện nay, theo hướng dẫn của Chương trình chống lao Quốc gia, có một số kỹ thuật được sử dụng để chẩn đoán nhiễm *Mycobacterium tuberculosis* (MTB), ví dụ: MTB nuôi cấy môi trường lỏng (MGIT), MTB định danh và kháng RMP Xpert (Xpert MTB/RIF) và Quantiferon TB test -MTB IGRA (Quantiferon), *Mycobacterium tuberculosis* Transcription Reverse Transcription Concerted reaction (TRC Ready), AFB nhuộm huỳnh quang... [2] Trong đó, kỹ thuật nuôi cấy MTB giúp xác định chính xác và chắc chắn sự xuất hiện của vi khuẩn này trong mẫu bệnh phẩm; xét nghiệm Xpert MTB/RIF để chẩn đoán bệnh lao và MTB kháng Rifampicin cho kết quả sau khoảng 2 giờ với độ nhạy và độ đặc hiệu cao; Quantiferon TB test là xét nghiệm phát hiện tình trạng nhiễm lao tiềm ẩn [2]. Kết quả nuôi cấy MGIT dương tính vẫn được coi là tiêu chuẩn vàng chẩn đoán MTB. Tuy nhiên, nuôi cấy MGIT có thời gian trả kết quả chậm vì cho kết quả dương tính trung bình sau 2 tuần [2]. Giá trị của Xpert MTB/RIF trong chẩn đoán MTB có độ nhạy từ 82 – 88%, độ đặc hiệu từ 96 – 98% [3]. Độ nhạy của Quantiferon TB test trong chẩn đoán MTB ở người lớn là 33,6% [4], trong chẩn đoán MTB ở trẻ em dao động trong khoảng 62,5% - 87,5% tùy lứa tuổi [5]. Vì vậy chúng tôi tiến hành phân tích số liệu này nhằm mục tiêu sau:

- (1) Xác định tỷ lệ nuôi cấy MTB dương tính trên môi trường lỏng;
- (2) Đánh giá giá trị chẩn đoán MTB của xét nghiệm: MTB định danh và kháng RMP Xpert và Quantiferon TB test -MTB IGRA.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

150 mẫu bệnh phẩm được chỉ định xét nghiệm MGIT và Xpert MTB/ RIF và/ hoặc Quantiferon TB test tại Bệnh viện Vinmec Times City từ tháng 04/2021 - 04/2023.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

- Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu thực nghiệm trong phòng thí nghiệm..
- Quy trình nghiên cứu: Gồm 3 kỹ thuật MGIT, Xpert MTB/ RIF và Quantiferon TB test.

Kỹ thuật MGIT và Xpert MTB/ RIF tiến hành trên cùng loại bệnh phẩm (đờm, dịch phế quản, dịch não tủy, dịch màng phổi, dịch khớp...). Xét nghiệm tầm soát lao Quantiferon TB test được thực hiện phân tích trên mẫu máu của bệnh nhân.

- Kỹ thuật MTB nuôi cấy môi trường lỏng MGIT: Là kỹ thuật nuôi cấy MTB trên môi trường lỏng MGIT bằng hệ thống tự động BACTEC.MGIT 960.

- MTB định danh và kháng RMP Xpert: là kỹ thuật dùng hệ thống máy Gene Xpert MTB/ RIF để nhân đoạn trình tự 192bp của gene *ropB* trên vi khuẩn lao bằng phản ứng PCR.

- Quantiferon TB test: là xét nghiệm phát hiện tình trạng nhiễm lao tiềm ẩn dựa vào việc định lượng nồng độ IFN- γ (Interferon gamma) trong máu ngoại vi sau khi kích hoạt bởi kháng nguyên đặc hiệu vi khuẩn lao là ESAT-6, CFP10.

Biến số: Kết quả của các phương pháp phát hiện MTB trong chẩn đoán: MGIT, Xpert MTB/ RIF, Quantiferon TB test. Kết quả nuôi cấy VK lao trên môi trường lỏng MGIT là tiêu chuẩn vàng để xác định giá trị của các phương pháp tìm bằng chứng vi khuẩn dựa vào độ nhạy (Se), độ đặc hiệu (Sp), giá trị dự báo dương tính (PPV), giá trị dự báo âm tính (PNV).

2.3. Xử lý số liệu

Số liệu được xuất từ hệ thống labconnect bản excel.



3. KẾT QUẢ

Bảng 1. Kết quả xét nghiệm nuôi cấy lỏng MGIT

Kết quả MGIT	Số lượng	Tỷ lệ %
Dương tính	31	20,7
Âm tính	119	79,3
Tổng	150	100

Kết quả bảng 1 cho thấy: Có 150 mẫu bệnh phẩm (đờm, dịch phế quản, dịch não tủy, dịch màng phổi...) làm xét nghiệm nuôi cấy nuôi cấy lỏng MGIT, tỷ lệ nuôi cấy dương tính 20,7%; âm tính 79,3%.

Bảng 2. Giá trị xét nghiệm Xpert MTB/RIF

Xpert \ MGIT	Dương tính	Âm tính	Tổng	Giá trị xét nghiệm Xpert MTB/RIF
Dương tính	14 (87.5%)	7 (10.0%)	21 (24.4%)	Se = 87,5% Sp = 90,0% PPV = 66,7% PNV = 96,9%.
Âm tính	2 (12.5%)	63 (90.0%)	65 (75.6%)	
Tổng	16	70	86 (100%)	

Trong 150 mẫu bệnh phẩm chỉ định xét nghiệm MGIT, có 86 mẫu đồng thời có chỉ định xét nghiệm Xpert MTB/RIF, tỷ lệ dương tính là 24,4% và âm tính là 75,6%. Trong đó:

- Trong các mẫu MGIT dương tính, có 14 mẫu (87,5%) kết quả Xpert MTB/RIF dương tính và 2 mẫu (12,5%) kết quả Xpert MTB/RIF âm tính. Trong các mẫu có kết

quả MGIT âm tính, có 7 mẫu Xpert MTB/RIF (10,0%) kết quả dương tính và 63 mẫu (90,0%) kết quả âm tính.

- Giá trị của xét nghiệm Xpert MTB/RIF so với MGIT: độ nhạy (Se) là 87,5%, độ đặc hiệu (Sp) là 90,0%, giá trị dự báo dương tính (PPV) là 66,7% và giá trị dự báo âm tính (PNV) là 96,9%.

Bảng 3: Giá trị xét nghiệm Quantiferon TB test

Quantiferon \ MGIT	Dương tính	Âm tính	Tổng	Giá trị xét nghiệm Quantiferon TB test
Dương tính	21 (95,5%)	22 (33,3%)	43 (48,9%)	Se = 95,5% Sp = 66,7% PPV = 48,8% PNV = 97,8%.
Âm tính	1 (4,5%)	44 (66,7%)	45 (51,1%)	
Tổng	22	66	88 (100%)	

Trong 150 mẫu bệnh phẩm chỉ định xét nghiệm MGIT, có 88 mẫu đồng thời có chỉ định xét nghiệm Quantiferon. Kết quả bảng 3 cho thấy: tỷ lệ dương tính Quantiferon TB test là 48,9% và âm tính là 51,1 %, trong đó:

- Với các mẫu MGIT (+), có 21 mẫu (95,5%) kết quả Quantiferon TB test dương tính và 1 mẫu (4,5%) kết quả Quantiferon TB test âm tính. Trong các mẫu MGIT

(-), có 22 mẫu (33,3%) kết quả dương tính và 44 mẫu (66,7%) kết quả âm tính.

- Giá trị của xét nghiệm Quantiferon TB test so với MGIT: độ nhạy (Se) là 95,5%, độ đặc hiệu (Sp) là 66,7%, giá trị dự báo dương tính (PPV) là 48,8% và giá trị dự báo âm tính (PNV) là 97,8%.

Bảng 4: Giá trị của việc kết hợp các xét nghiệm

Xét nghiệm	MGIT (+)	MGIT (-)	Tổng	Giá trị của xét nghiệm kết hợp
Xpert (+) và Quanti (+)	13	2	15	Se = 86,6% Sp = 94,7% PPV = 86,6% NPV = 94,7%
Xpert (-) Quanti (+) hoặc Xpert (+) Quanti (-) hoặc Xpert (-) Quanti (-)	2	36	38	
Tổng	15	38	53	

Trong 150 mẫu bệnh phẩm chỉ định xét nghiệm MGIT, có 53 mẫu bệnh phẩm được chỉ định cả 3 xét nghiệm, nếu kết hợp 2 xét nghiệm Xpert MTB/RIF và Quantiferon TB test và cả 2 xét nghiệm cùng dương tính sẽ có độ nhạy 86,6% và giá trị dự đoán dương tính 86,6% so với xét nghiệm MGIT, nếu 1 trong 2 xét nghiệm Xpert MTB/RIF và Quantiferon TB test âm tính sẽ có độ đặc hiệu 94,7% và giá trị dự đoán âm tính 94,7%.

4. BÀN LUẬN

4.1. Xác định tỷ lệ MTB nuôi cấy môi trường lỏng MGIT

Phân tích số liệu của 150 mẫu bệnh phẩm được chỉ định xét nghiệm MGIT và Xpert MTB/ RIF và/ hoặc Quantiferon tại Bệnh viện Vinmec Times City từ tháng 04/2021 - 04/2023:

Có 31/150 (chiếm 20,7%) mẫu bệnh phẩm có kết quả dương tính với MTB và 119/150 (chiếm 79,3%) mẫu bệnh phẩm có kết quả âm tính (Bảng 1). So với các nghiên cứu được thiết kế tương tự tại Việt Nam, tỷ lệ nhiễm lao có bằng chứng vi khuẩn trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn so với tỷ lệ khảo sát (7,7%) trong cộng đồng dân số Việt Nam giai đoạn 2017-2018 [6] và thấp hơn tỷ lệ tại bệnh viện chuyên khoa lao (35,2%) [7]. Điều này có thể được giải thích bởi đặc trưng bệnh

viện Vinmec không phải là bệnh viện chuyên khoa lao, bệnh nhân đến khám tại bệnh viện được chỉ định để sàng lọc MTB, cũng như sự đa dạng về mẫu bệnh phẩm được lựa chọn trong nghiên cứu (đờm, dịch phế quản, dịch não tủy, dịch màng phổi, dịch khớp...).

4.2. Giá trị chẩn đoán của xét nghiệm Xpert MTB/RIF, Quantiferon TB test

Độ nhạy và độ đặc hiệu của xét nghiệm Xpert MTB/RIF so với kết quả MGIT lần lượt là 87,5% và 90,0% (Bảng 2). Độ nhạy của xét nghiệm Xpert MTB/RIF trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn khảo sát của WHO và tương tự một số nghiên cứu đã tiến hành tại Việt Nam và trên thế giới [3]. Độ đặc hiệu của xét nghiệm Xpert MTB/RIF trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn so với các nghiên cứu kể trên. Sự khác biệt giữa kết quả MGIT và Xpert MTB/RIF đã được quan sát thấy trong một số nghiên cứu trước đây, trong đó một số yếu tố liên quan đến sự khác biệt này là tỷ lệ nhiễm lao trong cộng đồng, nồng độ vi khuẩn trong mẫu và tiền sử sử dụng kháng sinh trước đó. Nghiên cứu của chúng tôi cũng quan sát thấy hiện tượng tương tự, trong đó 7 mẫu xét nghiệm Xpert MTB/RIF dương tính (chiếm 10,0% trong số MGIT âm tính) có nồng độ vi khuẩn rất thấp. Có thể giải thích bởi 2 lý do (1) đây là bệnh nhân cũ đã qua điều trị, vẫn còn xác vi khuẩn trong mẫu, (2) kết quả Xpert dương tính rất thấp thì khả năng lượng vi khuẩn nhỏ có thể phát hiện bằng Xpert nhưng dưới



ngưỡng phát hiện bằng xét nghiệm nuôi cấy.

Từ số liệu bảng 3 cho thấy tỷ lệ xét nghiệm Quantiferon TB test dương tính ở nhóm đối tượng MGIT âm tính trong nghiên cứu của chúng tôi là 33,3%. Tỷ lệ này cũng tương đồng với kết quả trong khảo sát nhiễm lao tiềm ẩn tại Việt Nam [6]. Điều này cho thấy mức độ phổ biến của lao tiềm ẩn trong cộng đồng và sự cần thiết của xét nghiệm khảo sát lao tiềm ẩn cho các đối tượng có nguy cơ cao.

Độ nhạy và giá trị dự đoán âm tính của Quantiferon TB test so với kết quả nuôi cấy lần lượt là 95,5% và 97,8%, tỷ lệ này tương đồng với công bố của nhà sản xuất và cao hơn một số nghiên cứu [5, 8]. Độ nhạy cao của xét nghiệm Quantiferon TB test cho thấy khả năng phát hiện tốt người bệnh đang nhiễm lao tiềm ẩn, trong khi đó giá trị dự đoán âm tính cao cho phép loại trừ tình trạng mắc lao ở những bệnh nhân có xét nghiệm âm tính. Độ nhạy của xét nghiệm Quantiferon TB test bị ảnh hưởng bởi một số yếu tố như hệ thống miễn dịch chưa trưởng thành ở trẻ nhỏ hoặc bất thường miễn dịch bẩm sinh hoặc mắc phải [8]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, độ nhạy cao của xét nghiệm Quantiferon TB test có thể được giải thích bởi đối tượng nghiên cứu không có yếu tố nguy cơ với các tình trạng kể trên.

Từ số liệu bảng 4 cho thấy nếu kết hợp 2 xét nghiệm Xpert MTB/RIF và Quantiferon TB test thì giá trị dự đoán dương tính và âm tính so với MGIT được cải thiện đáng kể (PPV 86,6%, NPV 94,7%). Vì vậy việc kết hợp các kỹ thuật xét nghiệm phát hiện MTB (MGIT, Gene Xpert MTB/RIF, Quantiferon TB test...) sẽ làm tăng khả năng chẩn đoán sớm nhiễm MTB.

5. KẾT LUẬN

Tỷ lệ nuôi cấy MTB dương tính môi trường lỏng (MGIT) là 20,7%; Giá trị chẩn đoán MTB của xét nghiệm Xpert MTB/RIF có độ nhạy 87,5% và độ đặc hiệu 90,0%; của Quantiferon TB test là 95,5% và 66,7%. Vì vậy nên kết hợp các kỹ thuật xét nghiệm phát hiện MTB (MGIT, Gene Xpert MTB/RIF, Quantiferon TB test...) sẽ làm tăng khả năng chẩn đoán sớm nhiễm MTB.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] Chakaya, Jeremiah et al., Global Tuberculosis Report 2020—Reflections on the Global TB burden, treatment and prevention efforts, International journal of infectious diseases; 113, 2021, pp. S7-S12.
- [2] Bộ Y tế, Quyết định số 1314/QĐ-BYT về việc ban hành hướng dẫn chẩn đoán, điều trị và dự phòng bệnh lao, Hà Nội, 2020, p. 3.
- [3] Zhang Meng, Xue Miao, He Jian-qing, Diagnostic accuracy of the new Xpert MTB/RIF Ultra for tuberculosis disease: a preliminary systematic review and meta-analysis, International Journal of Infectious Diseases; 90, 2020, pp. 35-45.
- [4] Painter, John A et al., Tuberculosis screening by tuberculosis skin test or QuantiFERON®-TB gold in-tube assay among an immigrant population with a high prevalence of tuberculosis and BCG vaccination, PLoS One; 8(12), 2013, p. e82727.
- [5] Wang, M and He, J-Q, Sensitivity and specificity of QuantiFERON-TB Gold Plus to detect Mycobacterium tuberculosis infection, C53. GLOBAL EXPERIENCES IN TB AND NTM CARE, American Thoracic Society, 2020, pp. A5438-A5438.
- [6] Nguyen Hai Viet et al., The second national tuberculosis prevalence survey in Vietnam, PLoS One; 15(4), 2020, p. e0232142.
- [7] Hoàng Văn Lâm, Lương Thị Năm, Nguyễn Thị Khánh Ly, Kết quả xét nghiệm MGIT ở bệnh nhân lao phổi AFB (-) tại Bệnh viện Lao và Bệnh phổi Thái Nguyên, Tạp chí Khoa học và công nghệ ĐH Thái Nguyên; 225(01), 2020, pp. 61-65.
- [8] Mazurek, Gerald H et al., Guidelines for using the QuantiFERON-TB Gold test for detecting Mycobacterium tuberculosis infection, United States, MMWR recomm rep; 54(RR-15), 2005, pp. 49-55.