

ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG VÀ KHÁNG THUỐC Ở BỆNH NHÂN LAO PHỔI KHÁNG THUỐC LAO HÀNG THỨ NHẤT

Nguyễn Chí Tuấn^{1}, Đào Ngọc Bằng¹
Tạ Bá Thắng¹, Nguyễn Tiến Dũng¹*

Tóm tắt

Mục tiêu: Mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kháng thuốc chống lao của bệnh nhân (BN) lao phổi kháng thuốc lao hàng thứ nhất. **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu tiền cứu, mô tả cắt ngang trên 64 BN lao phổi kháng thuốc lao hàng thứ nhất điều trị tại Bệnh viện Phổi Trung ương từ tháng 01/2023 - 6/2024. **Kết quả:** Tỷ lệ nam giới chiếm 59,43%, tuổi trung bình là $46,78 \pm 16,89$, lao mới chiếm 70,31%. Triệu chứng thường gặp là ho khạc đờm kéo dài (93,75%), phổi có ran (85,94%). Hình ảnh X-quang tổn thương hai phổi là 53,12%, hang là 39,06%. Tỷ lệ kháng kết hợp nhiều loại thuốc khác nhau cao hơn kháng đơn thuốc (60,94% so với 39,06%). Tỷ lệ kháng thuốc S theo từng phân nhóm ở nhóm lao đã điều trị cao hơn nhóm lao mới. Kháng R, H, Z, E và S lần lượt là 42,19%; 87,5%; 29,69%; 18,75% và 64,06%. Tỷ lệ kháng 3 thuốc, 4 thuốc và 5 thuốc lần lượt là 18,75%; 15,62% và 12,5%; kháng 3 thuốc gặp cao hơn ở nhóm lao phổi có tiền sử điều trị lao. **Kết luận:** BN lao phổi kháng thuốc lao hàng thứ nhất thường gặp ở nam giới độ tuổi trung niên, đa số BN đều là lao mới mắc (70,31%), với nhiều triệu chứng lâm sàng, tổn thương phổi rộng và có hang trên hình ảnh X-quang phổi và kháng kết hợp nhiều loại thuốc khác nhau.

Từ khóa: Lao phổi, Lao kháng thuốc; Thuốc lao hàng thứ nhất.

CLINICAL, PARACLINICAL CHARACTERISTICS AND DRUG RESISTANCE IN PATIENTS WITH PULMONARY TUBERCULOSIS DRUG-RESISTANT TO FIRST-LINE ANTI-TUBERCULOSIS DRUGS

Abstract

Objectives: To describe the clinical, paraclinical characteristics and anti-tuberculosis drug resistance in patients with pulmonary tuberculosis resistant to

¹Trung tâm Nội Hô hấp, Bệnh viện Quân y 103, Học viện Quân y

*Tác giả liên hệ: Nguyễn Chí Tuấn (chituan268@gmail.com)

Ngày nhận bài: 26/7/2024

Ngày được chấp nhận đăng: 30/8/2024

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v49i8.937>

first-line anti-tuberculosis drugs. **Methods:** A prospective, cross-sectional descriptive study was conducted on 64 pulmonary tuberculosis patients with first-line drug resistance who were treated at National Lung Hospital from January 2023 to June 2024. **Results:** The proportion of male was 59.43%, the average age was 46.78 ± 16.89 years old, and new tuberculosis accounted for 70.31%. Common symptoms were prolonged cough and sputum (93.75%) and lung rales (85.94%). The rate of X-ray images with both two lung lesions was 53.12%, with cavernous lesions was 39.06%. The rate of combined resistance to many different drugs was higher than single-drug resistance (60.94% compared to 39.06%). The rate of S resistance due to each sub-group in the treated tuberculosis patients was higher than that in the new tuberculosis ones. The proportions of resistance to R, H, Z, E, and S were 42.19%, 87.5%, 29.69%, 18.75%, and 64.06, respectively. The rates of resistance to 3 drugs, 4 drugs, and 5 drugs were 18.75%, 15.62%, and 12.5%, respectively; resistance to 3 drugs was higher in the pulmonary tuberculosis group with a history of tuberculosis treatment. **Conclusion:** Patients with pulmonary tuberculosis resistant to first-line tuberculosis drugs are common in middle-aged males, mainly new tuberculosis patients (70.31%), with many clinical symptoms, extensive lung lesions and cavities on chest X-ray images, and combined resistance to many different drugs.

Keywords: Pulmonary tuberculosis; Drug-resistant tuberculosis; First-line tuberculosis drug.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Theo báo cáo của Tổ chức Y tế thế giới năm 2023 về kiểm soát bệnh lao toàn cầu (WHO Report 2023 - Global Tuberculosis Control), ước tính năm 2022 trên toàn cầu có khoảng 10,6 triệu người hiện mắc lao, trong đó, số người mới được chẩn đoán mắc bệnh lao trên toàn cầu được báo cáo là 7,5 triệu người. Bệnh lao kháng thuốc (chủ yếu là lao phổi) tiếp tục là mối đe dọa sức khỏe cộng đồng, với chi phí điều trị cao và tỷ lệ điều trị thất bại và tử vong cao. Tình trạng kháng Rifampicin, thuốc

chống lao hàng thứ nhất có hiệu quả cao nhất trong điều trị bệnh lao, là mối lo ngại lớn nhất. Vi khuẩn lao có khả năng kháng đồng thời Rifampicin và Isoniazid là nguyên nhân của bệnh lao đa kháng thuốc. Khoảng 410.000 người mắc bệnh lao đa kháng thuốc vào năm 2022. Tuy nhiên, số người được chẩn đoán và điều trị thấp hơn nhiều so với thực tế, với khoảng 2/5 số người mắc bệnh [1].

Việt Nam hiện vẫn là nước có gánh nặng bệnh lao cao, đứng thứ 11 trong nhóm 30 nước có gánh nặng bệnh lao và

bệnh lao kháng đa thuốc cao nhất thế giới. WHO ước tính năm 2022, Việt Nam có 172.000 BN lao mới (tỷ lệ 176/100.000 dân) trong đó, có 9.200 (4,5%) người mắc lao kháng thuốc mới (chủ yếu là lao phổi kháng thuốc) với tỷ lệ 9,4/100.000 dân. Tuy nhiên, tỷ lệ phát hiện người mắc lao kháng thuốc mới đạt 43,47% (khoảng 4.000 người), trong đó 3.400 người được điều trị (85%) [1]. Mặc dù tỷ lệ mắc bệnh lao đã giảm trong vài năm qua, nhưng vấn đề lao kháng thuốc (chủ yếu là lao phổi) ngày càng gia tăng, đặc biệt là tình trạng kháng thuốc lao hàng thứ nhất (Rifampicin - R, Isoniazid - H, Ethambutol - E, Pyrazinamid - Z, Streptomycin - S), là những thuốc chống lao được dùng phổ biến hiện nay. Việc phát hiện, quản lý và điều trị lao phổi kháng thuốc lao hàng thứ nhất thường gặp khó khăn và phức tạp hơn thể lao thông thường do có nhiều sự khác nhau về đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và vi khuẩn lao. Do đó, nghiên cứu được thực hiện nhằm: *Mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kháng thuốc ở BN lao phổi kháng thuốc lao hàng thứ nhất.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

64 BN được chẩn đoán xác định lao phổi kháng thuốc lao hàng thứ nhất,

điều trị tại Bệnh viện Phổi Trung ương từ tháng 01/2023 - 6/2024.

* *Tiêu chuẩn chọn lựa:* BN chẩn đoán xác định lao phổi theo Hướng dẫn Chẩn đoán và điều trị dự phòng bệnh lao của Bộ Y tế (2020) [2]; BN có bằng chứng kháng thuốc với bất kỳ thuốc lao hàng thứ nhất (R, H, E, Z, S) bằng phương pháp kháng sinh đồ môi trường lỏng (MGIT); BN tuổi ≥ 18 ; BN đồng ý tham gia nghiên cứu.

* *Tiêu chuẩn loại trừ:* BN đồng mắc HIV (+); BN có AFB âm tính chống chỉ định nội soi phế quản.

2. Phương pháp nghiên cứu

* *Thiết kế nghiên cứu:* Nghiên cứu tiền cứu, mô tả cắt ngang.

* *Cỡ mẫu nghiên cứu:* Chọn mẫu thuận tiện.

* *Quy trình nghiên cứu:*

BN được khám lâm sàng, chụp X-quang ngực quy ước, nhuộm soi AFB trực tiếp, cấy khuẩn và cấy MTB đờm, xét nghiệm GeneXpert MTB/RIF đờm ở thời điểm nhập viện. Đối với những BN có kết quả AFB đờm âm tính, chỉ định nội soi phế quản rửa phế quản - phế nang, chọn lọc lấy dịch rửa xét nghiệm nhuộm soi AFB trực tiếp, cấy khuẩn, cấy MTB và xét nghiệm GeneXpert MTB/RIF.

Mẫu nuôi cấy (+) với vi khuẩn lao trên môi trường lỏng MGIT được xét nghiệm kháng sinh đồ với các thuốc chống lao hàng thứ nhất.

* *Xử lý số liệu:* Số liệu được lưu trữ và xử lý bằng phần mềm thống kê SPSS 20.0 theo các thuật toán thống kê y học.

3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu được chấp thuận bởi Hội đồng Đạo đức Học viện Quân y số 04/2022/CNChT-HĐĐĐ ngày 12/12/2022. Nhóm tác giả cam kết không có xung đột lợi ích trong nghiên cứu.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1. Đặc điểm chung BN lao kháng thuốc hàng thứ nhất.

Chỉ tiêu nghiên cứu		Số lượng (n = 64)	Tỷ lệ (%)
Giới tính	Nam	38	59,37
	Nữ	26	40,63
Tuổi trung bình $\bar{X} \pm SD$ (tuổi)		46,78 \pm 16,89	
Nhóm tuổi	18 - 45	32	50
	46 - 65	22	34,38
	> 65	10	15,62
Bệnh kết hợp	Đái tháo đường	8	12,5
	Viêm gan virus B	5	7,81
	Viêm gan virus C	2	3,13
	Viêm khớp dạng thấp	2	3,13
	COPD	2	3,13
	Bệnh khác: Hen phế quản, u hạ họng, u đại tràng, xơ gan, Lupus ban đỏ hệ thống	5	7,81
Không có bệnh kết hợp		37	57,81

59,37% BN là nam giới, tuổi trung bình là 46,78 \pm 16,89 với độ tuổi chủ yếu từ 18 - 45 (50%) và 42,19% BN có bệnh kết hợp, trong đó, đái tháo đường chiếm 12,5%, viêm gan B, C, viêm khớp dạng thấp và COPD cùng chiếm 3,13%.

Bảng 2. Phân loại BN lao kháng thuốc hàng thứ nhất theo tiền sử điều trị lao.

Chỉ tiêu nghiên cứu	Số lượng (n = 64)	Tỷ lệ (%)
Lao mới	45	70,31
Lao tái phát	15	23,44
Lao bỏ điều trị	03	4,69
Lao thất bại điều trị	01	1,56

Đa số BN nghiên cứu mắc lao mới (70,31%). BN có tiền sử điều trị lao trước đây chiếm 29,69%, trong đó lao tái phát chiếm 23,44%.

Bảng 3. Đặc điểm lâm sàng BN lao kháng thuốc hàng thứ nhất.

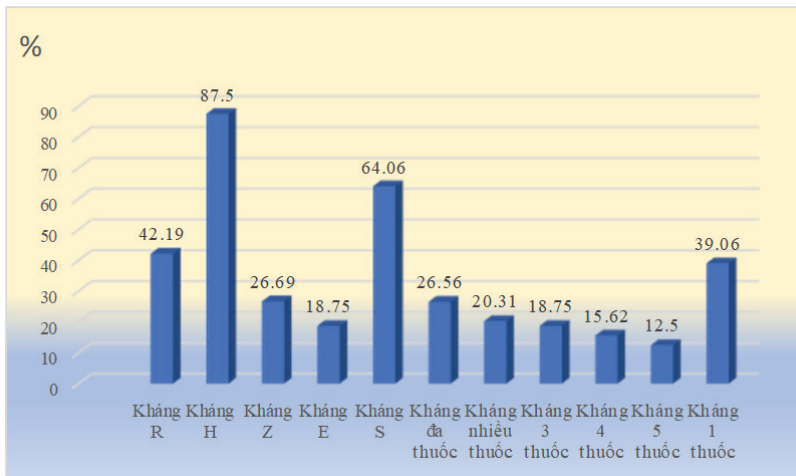
Chỉ tiêu nghiên cứu	Số lượng (n = 64)	Tỷ lệ (%)
Ho khạc đờm kéo dài	60	93,75
Khó thở	22	34,38
Đau ngực	37	57,81
Ho máu	20	31,25
Phổi có ran	55	85,94

BN có triệu chứng ho khạc đờm kéo dài chiếm tỷ lệ cao nhất (93,75%). Các triệu chứng thường gặp khác là khó thở (34,34%), ho máu (31,25%), đau ngực (57,81%), phổi có ran (85,94%).

Bảng 4. Đặc điểm cận lâm sàng BN lao kháng thuốc hàng thứ nhất.

Chỉ tiêu nghiên cứu	Số lượng (n = 64)	Tỷ lệ (%)	
AFB đờm	Âm tính	35	54,68
	Dương tính	29	45,32
Vị trí tổn thương trên X-quang phổi	1 phổi	30	46,88
	2 phổi	34	53,12
Tính chất tổn thương X-quang phổi	Có hang	25	39,06
	Không có hang	39	60,94

Xét nghiệm AFB đờm (+) chiếm 45,32%; hình ảnh X-quang tổn thương hai phổi chiếm 53,12% và tổn thương hang là 39,06%.



Biểu đồ 1. Đặc điểm kháng thuốc lao hàng thứ nhất.

Tỷ lệ BN kháng kết hợp nhiều loại thuốc khác nhau nhiều hơn kháng đơn thuốc (60,94% so với 39,06%). Tỷ lệ kháng H cao nhất (87,5%), tiếp đến là S (64,06%), R (42,19%), Z (29,69%;) và E (18,75%); kháng đa thuốc là 26,56%; kháng nhiều thuốc là 20,31%. Tỷ lệ kháng 3 thuốc, 4 thuốc và 5 thuốc lần lượt là 18,75%; 15,62% và 12,5%.

Bảng 5. So sánh đặc điểm kháng thuốc của nhóm lao mới và lao đã điều trị

Chỉ tiêu nghiên cứu	Lao mới (n ₁ = 45)		Lao đã điều trị (n ₂ = 19)		p	
	n	%	n	%		
Kháng bất kỳ có R	19	42,22	8	42,1	> 0,05	
Kháng bất kỳ có H	42	93,33	14	73,68	< 0,05	
Kháng bất kỳ có E	8	17,78	4	21,05	> 0,05	
Kháng bất kỳ có Z	13	28,89	6	31,58	> 0,05	
Kháng bất kỳ có S	25	55,56	16	84,21	< 0,05	
Kháng đa thuốc	13	28,89	4	21,05	> 0,05	
Kháng đơn thuốc	Kháng R	0	0	1	5,26	> 0,05
	Kháng H	16	35,56	2	10,53	< 0,05
	Kháng S	2	4,44	4	21,05	< 0,05
Kháng nhiều thuốc (từ 2 thuốc không gồm R)	8	17,78	5	26,32	> 0,05	
Kháng 3 thuốc	7	15,56	5	26,32	< 0,05	
Kháng 4 thuốc	8	17,78	2	10,53	> 0,05	
Kháng 5 thuốc	5	11,11	3	15,79	> 0,05	

Tỷ lệ kháng thuốc ở nhóm lao đã điều trị cao hơn nhóm lao mới mắc đối với kháng bất kỳ có S ($p < 0,05$), trong khi tỷ lệ kháng bất kỳ có H lại cao hơn ở nhóm lao đã điều trị ($p < 0,05$). Nhóm BN có tiền sử điều trị lao có tỷ lệ kháng 3 thuốc kháng lao cao hơn rõ rệt so với nhóm BN lao mới ($p < 0,05$), trong khi tỷ lệ kháng 4 và 5 thuốc không có sự khác biệt giữa hai nhóm.

BÀN LUẬN

1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng BN lao phổi kháng thuốc lao hàng thứ nhất

* *Đặc điểm tuổi, giới tính và bệnh kết hợp*: Nam giới chiếm đa số trong nhóm BN nghiên cứu (59,37%). Đặc điểm này phù hợp với đặc điểm về giới tính mắc bệnh lao kháng thuốc tại Việt Nam [3, 4]. Liên quan đặc điểm này, cần lưu ý đến việc tuân thủ điều trị lao của những BN nam thường không tốt bằng BN nữ. Độ tuổi thường gặp mắc lao phổi kháng thuốc hàng thứ nhất là từ 18 - 65 tuổi (84,38%). Kết quả về nhóm tuổi của nghiên cứu này tương đương với nghiên cứu BN kháng R của Hoàng Hà và CS (2021) tại Thái Nguyên cho thấy nhóm tuổi gặp nhiều nhất là 31 - 60 (79,8%) [4]. Tuổi trung bình các BN là $46,78 \pm 16,89$. Độ tuổi này tương đương với nghiên cứu của Ali MH và CS (2019) với BN lao kháng thuốc có tuổi trung bình là $48,25 \pm 18,21$ [5]. 42,19%

BN nghiên cứu có bệnh kết hợp, trong đó, đái tháo đường chiếm 12,5%. Kết quả này cũng phù hợp nghiên cứu của Tao N và CS (2021) trên 504 BN lao phổi kháng thuốc cho thấy 9,5% mắc bệnh đái tháo đường [6]. Kết quả các nghiên cứu cho thấy, đái tháo đường là bệnh đồng mắc hay gặp ở BN lao kháng thuốc, có thể liên quan đến BN đái tháo đường có suy giảm sức đề kháng, dễ mắc bệnh lao và lao tái phát. Ngoài ra, các bệnh liên quan đến bệnh lý gan mạn tính, các BN điều trị thường xuyên bằng corticoid (viêm khớp dạng thấp, COPD...) cũng là những yếu tố nguy cơ dẫn đến việc tuân thủ hoặc đáp ứng điều trị lao không tốt, dẫn đến tình trạng kháng thuốc trên BN.

* *Tiền sử điều trị lao*: BN nghiên cứu có tiền sử điều trị lao trước đây chiếm 29,69%, trong đó, lao tái phát chiếm 23,44%. Nhiều nghiên cứu cho thấy tiền sử được điều trị lao trước đó là một trong những yếu tố nguy cơ hàng đầu của lao phổi kháng thuốc với tỷ lệ từ 12,5 - 64,5%. Theo Glasauer S và CS (2019), có 12,5% trong số 22.555 BN lao kháng thuốc được báo cáo đã được chẩn đoán mắc bệnh lao trước đó [7]. Tao N và CS (2021) nghiên cứu 1.924 BN lao phổi có tiền sử điều trị lao trước đây cho thấy 26,2% BN là lao phổi kháng thuốc [6]. Nghiên cứu của Hồ Thị Dạ Thảo và CS (2023) cũng cho thấy 64,5% các trường hợp lao phổi

kháng R có tiền sử điều trị lao trước đó [3]. Kết quả nghiên cứu này cho thấy, hiện tại tỷ lệ lao kháng thuốc tiên phát có xu hướng tăng cao. Vì vậy, việc khảo sát đặc điểm kháng thuốc lao ở BN mắc lao mới cũng rất cần thiết để quyết định phác đồ điều trị hiệu quả cho BN.

* *Đặc điểm lâm sàng:* BN nghiên cứu có triệu chứng lâm sàng đa dạng, với ho khạc đờm kéo dài chiếm tỷ lệ cao nhất (93,75%). Các triệu chứng thường gặp khác là ho máu (31,25%), đau ngực (57,81%), phổi có ran (85,94%). Kết quả nghiên cứu này phù hợp với nghiên cứu của trước đây ở BN lao kháng thuốc, các triệu chứng lâm sàng thường biểu hiện rõ rệt và đa dạng hơn. Flores-Treviño S và CS (2019) nghiên cứu BN lao kháng thuốc cho thấy triệu chứng thường gặp là khạc đờm (76,4%), ho ra máu (27,8%) và đau ngực (22,2%) [8]. Nghiên cứu của Hoàng Hà và CS (2021) cho thấy triệu chứng cơ năng thường gặp nhất là ho khạc đờm kéo dài (92,8%), sau đó là các triệu chứng đau ngực và khó thở (lần lượt là 60,2% và 55,4%); triệu chứng ho ra máu ít gặp hơn (12%) [4]. Hồ Thị Dạ Thảo và CS (2023) nhận thấy triệu chứng thực thể phổi có ran ở các BN lao phổi kháng R xuất hiện nhiều hơn BN lao phổi thông thường (80,6%) [3].

* *Đặc điểm cận lâm sàng:* BN nghiên cứu có kết quả xét nghiệm AFB đờm (+)

chiếm 45,32%. Các nghiên cứu trước đây cũng báo cáo tỷ lệ xét nghiệm AFB đờm (+) cao ở các BN lao phổi kháng thuốc. Nghiên cứu của Hoàng Hà và CS (2021) [4] và Hồ Thị Dạ Thảo và CS (2023) có tỷ lệ lần lượt là 68,7% và 64,5%. Hình ảnh X-quang tổn thương hai phổi là 53,12%, tổn thương hang là 39,06% [3]. Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của Hoàng Hà và CS (2021) với tổn thương hai bên phổi 75,9% và Flores-Treviño S và CS (2019) với tổn thương hang trên X-quang phổi là 43,8% [4,8]. Tỷ lệ xét nghiệm AFB đờm (+) (45,32%) và phá hủy hang (39,06%) cao trong nghiên cứu cho thấy các BN lao kháng thuốc có nguy cơ lây nhiễm cao, cần phải chú ý công tác chống nhiễm khuẩn trong quản lý, điều trị và tư vấn cho BN.

2. Đặc điểm kháng thuốc ở BN lao phổi kháng thuốc lao hàng thứ nhất

Kết quả nghiên cứu cho thấy các BN thường kháng kết hợp nhiều loại thuốc khác nhau hơn kháng đơn thuốc (60,94% so với 39,06%). Tỷ lệ kháng thuốc ở nhóm lao đã điều trị cao hơn nhóm lao mới mắc đối với kháng bất kỳ có S ($p < 0,05$) (84,21% so với 55,56%), trong khi tỷ lệ kháng bất kỳ có H lại cao hơn ở nhóm lao đã điều trị ($p < 0,05$) (93,33% so với 33,68%). Không có sự khác biệt giữa hai nhóm với kháng bất kỳ có R, Z, và E. Đặc điểm này cũng

phù hợp với nghiên cứu của Nguyễn Việt Nhung và CS (2015) báo cáo tỷ lệ kháng thuốc ở nhóm BN có tiền sử điều trị lao trước đây cao hơn nhóm lao mới mắc (54,2% so với 32,7%) và tỷ lệ kháng đơn thuốc thấp hơn kháng kết hợp nhiều loại thuốc (18,7% so với 81,3%) [9]. Nghiên cứu của Mesfin EA và CS (2022) cho thấy chỉ có 7,7% lao kháng đơn thuốc trong các BN lao phổi kháng thuốc hàng thứ nhất [10].

Tỷ lệ kháng R, H, Z, E và S trong nghiên cứu của chúng tôi lần lượt là 42,19%; 87,5%; 29,69%; 18,75% và 64,06%; kháng đa thuốc là 26,56%; tỷ lệ kháng 3 thuốc, 4 thuốc và 5 thuốc lần lượt là 18,75%; 15,62% và 12,5%.

Kết quả này cũng phù hợp với nghiên cứu của Mesfin EA và CS (2022) với 209 BN kháng thuốc lao hàng thứ nhất cho thấy kháng R (42,1%), kháng H (52,2%), kháng E (35,4%), kháng Z (33%), kháng S (39,39%); kháng đa thuốc là 42,1%; kháng cả 5 thuốc là 25,4% [10]. Nghiên cứu của chúng tôi cũng cho thấy các BN có tiền sử tỷ lệ kháng R, H và kháng nhiều thuốc cao, dẫn đến khó khăn trong quản lý và điều trị sau này.

KẾT LUẬN

Nghiên cứu trên 64 BN lao phổi kháng thuốc lao hàng thứ nhất tại Bệnh viện Phổi Trung ương, chúng tôi rút ra một số kết luận sau:

BN lao phổi kháng thuốc lao hàng thứ nhất thường gặp ở nam giới độ tuổi trung niên, đa số là BN lao mới mắc (70,31%), với nhiều triệu chứng lâm sàng, tổn thương phổi rộng và có hang trên hình ảnh X-quang phổi và kháng kết hợp nhiều loại thuốc khác nhau.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2023.
2. Bộ Y tế. Hướng dẫn chẩn đoán, điều trị và dự phòng lao. Nhà xuất bản Y học. 2020.
3. Hồ Thị Dạ Thảo, Nguyễn Văn Bi, Trần Xuân Chương. Nghiên cứu một số yếu tố nguy cơ của lao phổi kháng Rifampicin tại tỉnh Thừa Thiên Huế. *Tạp chí Truyền Nhiễm Việt Nam*. 2023; 02(42):41-46.
4. Hoàng Hà, Lưu Thị Thu Uyên, Ngô Thị Hoài. Bệnh lao kháng Rifampicin tại Thái Nguyên. *Tạp chí Y học Việt Nam*. 2021; 500(2):16-20.
5. Ali MH, Alrasheedy AA, Kibuule D, et al. Assessment of multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) treatment outcomes in Sudan; findings and implications. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2019; 17(11):927-937.
6. Tao N, Li Y, Song W, et al. Risk factors for drug-resistant tuberculosis, the association between comorbidity

- status and drug-resistant patterns: A retrospective study of previously treated pulmonary tuberculosis in Shandong, China, during 2004-2019. *BMJ Open*. 2021; 11:e044349.
7. Glasauer S, Altmann D, Hauer B, et al. First-line tuberculosis drug resistance patterns and associated risk factors in Germany, 2008-2017. *PloS one*. 2019; 14(6):e0217597.
8. Flores-Treviño S, Rodríguez-Noriega E, Garza-González E, et al. Clinical predictors of drug-resistant tuberculosis in Mexico. *PloS one*. 2019; 14(8):1-9.
9. NV Nhung, NB Hoa, DN Sy, et al. The fourth national anti-tuberculosis drug resistance survey in Viet Nam. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2015; 19(6):670-675.
10. Mesfin EA, Merker M, Beyene D, et al. Prediction of drug resistance by Sanger sequencing of Mycobacterium tuberculosis complex strains isolated from multidrug resistant tuberculosis suspect patients in Ethiopia. *PLoS One*. 2022; 17(8):e0271508.