

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

ĐẠI HỌC Y DƯỢC THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

VÕ TRIỀU LÝ

**GIÁ TRỊ XÉT NGHIỆM Mp1p TRONG CHẨN ĐOÁN VÀ
DỰ BÁO NHIỄM NẤM *Talaromyces marneffe*
Ở BỆNH NHÂN AIDS**

Ngành: Bệnh truyền nhiễm và các bệnh nhiệt đới

Mã số: 9720109

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

TP.Hồ Chí Minh - Năm 2021

Công trình được hoàn thành tại:

Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh

Người hướng dẫn khoa học:

1. PGS. TS. Cao Ngọc Nga

2. TS. Nguyễn Văn Vĩnh Châu

Phản biện 1:

Phản biện 2

Phản biện 3:

Luận án sẽ được bảo vệ trước Hội đồng chấm luận án cấp trường họp tại:

ĐẠI HỌC Y DƯỢC THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

vào hồi giờ ngày tháng năm

Có thể tìm hiểu Luận án tại thư viện:

- Thư viện Quốc gia Việt Nam
- Thư viện Khoa học Tổng hợp TP. HCM
- Thư viện Đại học Y Dược TP. HCM

DANH MỤC CÔNG TRÌNH ĐÃ CÔNG BỐ CỦA TÁC GIẢ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN

1. Võ Triều Lý, Nguyễn Văn Vĩnh Châu, Cao Ngọc Nga, Nguyễn Thị Mai Thu, Nguyễn Tất Thành, Thùy Lê (2020), “Khảo sát tỷ lệ mang kháng nguyên nấm *Talaromyces marneffei* trong máu bằng xét nghiệm Mp1p ELISA ở bệnh nhân HIV/AIDS có TCD4⁺ <100 tế bào/mm³”, *Tạp chí Y Học TP. Hồ Chí Minh*, phụ bản tập 24, số 2, tr. 31 -35.
2. Vo Trieu Ly, Nguyen Tat Thanh, Nguyen Thi Mai Thu, Jasper Chan, Jeremy N Day, John Perfect, Cao Ngoc Nga, Nguyen Van Vinh Chau, Thuy Le (2020), “Occult *Talaromyces marneffei* Infection Unveiled By the Novel Mp1p Antigen Detection Assay”, *Open Forum Infectious Diseases*, ISSN 2328-8957, <https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa502>.
3. Võ Triều Lý, Nguyễn Văn Vĩnh Châu, Cao Ngọc Nga, Nguyễn Thị Mai Thu, Nguyễn Tất Thành, Thùy Lê. Giá trị xét nghiệm Mp1p ELISA trong chẩn đoán sớm nhiễm nấm *Talaromyces marneffei* ở bệnh nhân HIV/AIDS, *Tạp chí Y Học TP. Hồ Chí Minh*, Phụ bản của Số 1, Tập 25, tr: 122 - 127.

GIỚI THIỆU LUẬN ÁN

1. Lý do và tính cần thiết của nghiên cứu

Bệnh nhiễm nấm *Talaromyces marneffeii* (*T.marneffeii*) là bệnh nhiễm trùng cơ hội (NTCH) đứng hàng thứ 3 ở người nhiễm HIV. Đây là một bệnh nhiễm nấm toàn thân, thường gặp khi bệnh nhân có số lượng TCD4⁺ <100 TB/mm³. Chẩn đoán xác định trước đây thường dựa vào việc phân lập vi nấm; nhưng kết quả thường chậm và tỉ lệ phân lập thay đổi theo từng loại bệnh phẩm nên ảnh hưởng đến việc chẩn đoán và điều trị. Để giải quyết bất lợi này, các tác giả đã nghiên cứu sử dụng kỹ thuật ELISA để phát hiện kháng nguyên Mp1p của nấm *T.marneffeii*. Các nghiên cứu bước đầu cho thấy về giá trị chẩn đoán, cũng như ngưỡng cắt mật độ quang. Tuy nhiên, kết quả này chưa thật sự thuyết phục do cỡ mẫu còn khá nhỏ, dữ liệu lâm sàng không đầy đủ, sử dụng mẫu bệnh phẩm lưu trữ. Từ đó chúng tôi có câu hỏi: Xét nghiệm ELISA Mp1p với ngưỡng cắt này đã có thể ứng dụng trên lâm sàng chưa? Yếu tố nào có liên quan đến nồng độ Mp1p? Có thể phối hợp xét nghiệm ELISA Mp1p với các dữ liệu lâm sàng để xây dựng mô hình chẩn đoán *T.marneffeii* sớm hay không?

2. Mục tiêu nghiên cứu

MỤC TIÊU TỔNG QUÁT

Xác định giá trị xét nghiệm Mp1p huyết thanh và nước tiểu trong chẩn đoán và dự báo nhiễm nấm *T.marneffeii* ở BN AIDS có TCD4⁺ <100 TB/mm³.

MỤC TIÊU CỤ THỂ

1. Mô tả phân bố và các yếu tố liên quan đến nồng độ Mp1p trong huyết thanh và nước tiểu ở BN AIDS có TCD4⁺ <100 TB/mm³.
2. Xác định giá trị chẩn đoán và giá trị dự báo nhiễm nấm *T.marneffeii* của xét nghiệm ELISA Mp1p huyết thanh và nước tiểu ở bệnh nhân AIDS có TCD4⁺ <100 TB/mm³.
3. Xây dựng mô hình chẩn đoán nhiễm nấm *T.marneffeii* dựa trên xét nghiệm ELISA Mp1p ở BN AIDS có TCD4⁺ < 100 TB/mm³

3. Những đóng góp mới của đề tài

- Mô tả được đặc điểm nồng độ Mp1p huyết thanh, nước tiểu ở BN AIDS có TCD4⁺ <100 TB/mm³, đặc biệt ở nhóm nhiễm *T.marneffeii*.
- Xác định được các yếu tố liên quan đến các yếu tố liên quan đến nồng độ Mp1p trong huyết thanh và nước tiểu.
- Xác định được điểm cắt Mp1p huyết thanh (0,22 OD) và Mp1p nước tiểu (0,6 OD) trong chẩn đoán nhiễm *T.marneffeii*.
- 63,6% trường hợp ELISA Mp1p $\geq 0,2$ OD phát triển bệnh hoặc tử vong trong vòng 24 tuần theo dõi với thời gian trung vị phát triển bệnh là 4 tuần.
- Xây dựng được mô hình chẩn đoán nhiễm nấm *T.marneffeii* có và không có dùng xét nghiệm Mp1p huyết thanh.

4. Bố cục của luận án

Luận án gồm 110 trang, bao gồm: phần mở đầu 4 trang, tổng quan tài liệu 32 trang, đối tượng và phương pháp nghiên cứu 20

trang, kết quả 27 trang, bàn luận 24 trang, kết luận và kiến nghị 3 trang.

Chương 1. TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. Đặc điểm vi nấm của *Talaromyces marneffe*

Talaromyces marneffe là loài nấm hoại sinh tăng trưởng lưỡng hình phụ thuộc nhiệt độ. Nguồn chứa tự nhiên cũng như cách thức lây truyền nấm *T.marneffe* vẫn còn chưa xác định rõ. Các giả thiết cho rằng nhiễm nấm *T.marneffe* là hậu quả lây truyền từ động vật hoặc từ môi trường chứa nấm hoặc cả hai.

1.2. Kháng nguyên mannoprotein Mp1p và đặc tính sinh độc lực của nấm *T.marneffe*

Cao.L và cs (1998) đã xác định gen MP1 mã hóa để tạo ra một protein duy nhất (Mp1p) tập trung ở vách tế bào nấm *T.marneffe*. Các nghiên cứu gần đây cho thấy Mp1p là kháng nguyên sinh độc lực quan trọng của *T.marneffe*. Theo Woo.P.C và cs (2016), đột biến mất chức năng toàn phần và một phần gen Mp1 đều làm giảm tỉ lệ tử vong của chuột. Lau.S.K.P và cs (2017) đưa ra nhận xét rằng: tuy là một protein của vách tế bào nấm, Mp1p vẫn có thể được tiết ra môi trường xung quanh và mang tính kháng nguyên rất mạnh tạo ra kháng thể đặc hiệu trong huyết thanh BN.

1.3. Đặc điểm lâm sàng bệnh do nấm *T.marneffe*

Nhiễm nấm *T.marneffe* ở bệnh nhân HIV, chỉ điểm của giai đoạn AIDS, thường là biểu hiện của tình trạng nhiễm nấm lan tỏa. Các báo cáo hàng loạt ca vào thập niên 90 cho thấy đa phần các trường hợp có sốt kéo dài, sụt cân, thiếu máu, hạch lymphô

to, gan lớn, tăng LDH và men gan. Đặc biệt nhất là sang thương đặc hiệu ngoài da; khoảng 85% bệnh nhân có tổn thương da, phần lớn là các nốt sần có hoại tử lõm ở trung tâm. Do các biểu hiện của nhiễm nấm *T.marneffei* có thể nhầm lẫn với một số nhiễm trùng toàn thân khác nên việc chẩn đoán xác định nguyên nhân là rất quan trọng, giúp khởi động điều trị kịp thời.

1.4. Kỹ thuật chẩn đoán bệnh do nấm *T.marneffei*

Tiêu chuẩn vàng trong chẩn đoán bệnh do nấm *T.marneffei* là phân lập được vi nấm trong các mẫu bệnh phẩm. Khi nhuộm hematoxylin hoặc eosin, hình ảnh quan sát được là những bào tử đính có đốt phân đôi hoặc đơn bào hình tròn, bầu dục nằm trong mô bào, đại thực bào; hay nấm hạt men ngoại bào. Khi nuôi cấy, nấm phát triển dạng sợi ở 25°C, chuyển thành nấm hạt men ở 37°C. Độ nhạy nuôi cấy nấm khác nhau tùy theo bệnh phẩm.

Gần đây, dấu ấn sinh học mới dựa vào gen *MP1*, gen mã hóa protein vách mannoprotein Mp1p đặc hiệu cho nấm *T.marneffei* được khảo sát, trong đó có kỹ thuật Sandwich ELISA sử dụng để phát hiện kháng nguyên trong mẫu bệnh phẩm dựa trên nguyên tắc kháng nguyên được “kẹp giữa” cặp kháng thể, bao gồm kháng thể bắt và kháng thể phát hiện. Ưu điểm của xét nghiệm là: độ nhạy và độ đặc hiệu cao do còn về khuyết điểm: thời gian phản ứng dài với nhiều bước rửa, sử dụng nhiều cặp kháng thể

*** Tình hình nghiên cứu về giá trị xét nghiệm kháng nguyên Mp1p trong quản lý bệnh do nấm *T.marneffei* trên bệnh nhân nhiễm HIV/AIDS**

Tác giả Wang.Y.F và cs (2011) tại Hồng Kông, đã tiến hành thực hiện protein Mp1p tái tổ hợp từ *Pichia pastoris*, sau đó phát triển kháng thể đơn dòng (MAbs) và kháng thể đa dòng (Pabs) từ thỏ. Tác giả đã ứng dụng kỹ thuật này trên 20 mẫu huyết thanh từ 14 BN nhiễm nấm *T.marneffei* và 540 ca chứng (gồm 15 người nhiễm nấm khác và 525 người khỏe mạnh). Kết quả nghiên cứu cho thấy độ nhạy, độ đặc hiệu của xét nghiệm lần lượt là 75%, 99,4% với OD = 0,208.

Tại Việt Nam, tác giả N.T.M.Thu và cs (2017) hồi cứu trên 372 BN nhiễm *T.marneffei* và 517 ca chứng không nhiễm *T.marneffei* giúp xác định ngưỡng cắt (cut-off) OD là 0,5 với độ chính xác (AUC) 95%, độ nhạy 86,3% và độ đặc hiệu 98,1%. Nghiên cứu cũng cho thấy Mp1p ELISA có độ nhạy cao hơn đáng kể so với phương pháp nuôi cấy từ máu, 86,3 % so với 73,2%. Hơn thế, thời gian trả kết quả của kỹ thuật Mp1p ELISA là khoảng 5 giờ giúp rút ngắn thời gian chẩn đoán nhiễm *T. marneffei*. Một nghiên cứu bệnh chứng hồi cứu của cùng nhóm tác giả trên tiến hành từ 2012 đến 2016, khảo sát giá trị chẩn đoán xét nghiệm Mp1p huyết tương và nước tiểu trên 269 BN nhiễm nấm *T.marneffei* và nhóm chứng gồm 338 người tình nguyện khỏe mạnh và 179 BN nhiễm trùng các tác nhân khác. Kết quả cho thấy, với ngưỡng cắt 0,5 OD, độ nhạy của Mp1p ELISA huyết tương và nước tiểu lần lượt là 82,9% và 86,2%; ngoài ra khi kết hợp 2 bệnh phẩm này giúp gia tăng độ nhạy.

Các công trình nghiên cứu tuy bước đầu cho thấy giá trị trong việc chẩn đoán bệnh nhiễm nấm *T.marneffeii*, tuy nhiên số lượng nghiên cứu còn ít, cỡ mẫu nhỏ hay dùng bệnh phẩm lưu trữ và sử dụng dữ liệu hồi cứu có thể ảnh hưởng đến kết quả. Vì vậy, giá trị chẩn đoán thật sự của kháng nguyên Mp1p cần được lượng giá với cỡ mẫu lớn hơn và ở các quần thể khác. Đồng thời cần theo dõi dọc các trường hợp mang kháng nguyên Mp1p nhưng chưa biểu hiện bệnh, nhằm xác định giá trị dự báo của kỹ thuật này.

1.5. Tổng quan về địa điểm nghiên cứu

Khoa nhiễm E, Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới là trung tâm điều trị HIV/AIDS nội trú lớn nhất khu vực miền Nam và Nam Trung Bộ với khoảng 1800 BN/năm. Vì vậy, đây là địa điểm nghiên cứu phù hợp, khả thi chọn mẫu và đại diện cho dân số nghiên cứu.

Chương 2.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu cắt ngang mô tả kết hợp theo dõi dọc nhóm Mp1p $\geq 0,2$ OD nhưng chưa biểu hiện bệnh.

2.2. Đối tượng nghiên cứu

Tiêu chuẩn chọn vào: (1) BN ≥ 18 tuổi; (2) Được chẩn đoán nhiễm HIV theo tiêu chuẩn Bộ Y tế; (3) TCD4⁺ < 100 tế bào/mm³

Tiêu chuẩn loại ra: (1) Đang nhiễm *T.marneffeii* hoặc viêm màng não *C.neoformans* điều trị với thuốc kháng nấm hoặc đang dùng thuốc kháng nấm dự phòng; (2) phụ nữ mang thai

2.3. Địa điểm và thời gian nghiên cứu

Địa điểm nghiên cứu: Khoa Nhiễm E - BV Bệnh Nhiệt Đới

Thời gian nghiên cứu: (1) Thời gian tuyển bệnh: Tháng 12/17 - 05/19; (2) Thời gian theo dõi đối với các trường hợp $Mp1p \geq 0,2$ OD nhưng chưa biểu hiện bệnh là 6 tháng.

2.4. Cỡ mẫu: Công thức tính cỡ mẫu

$$\text{Mục tiêu ước tính độ nhạy: } n_{se} = \frac{TP+FN}{p_{ds}} \quad TP+FN = \frac{Z_{\alpha}^2 \times p_{se} \times (1-p_{se})}{w^2}$$

$$\text{Mục tiêu ước tính độ đặc hiệu: } n_{sp} = \frac{FP+TN}{1-p_{ds}} \quad FP+TN = \frac{Z_{\alpha}^2 \times p_{se} \times (1-p_{se})}{w^2}$$

Trong đó: TP,FP,TN,FN: lần lượt là dương tính thật,giả, âm tính thật, giả; p_s và p_{sp} : độ nhạy và độ đặc hiệu mong muốn của XN, ước đoán là 0,85 và 0,98 (N.T.M. Thu (2014); Wang Y.F (2011)); w : độ rộng của khoảng tin cậy 95%, chọn $w=0,10$ cho độ nhạy và $w=0,05$ cho độ đặc hiệu; p : tỉ lệ nhiễm *T.marneffei* trong dân số HIV có $TCD4^+ < 100$ TB/mm³, ($p=0,1$ - P.T.V.Anh (2014))

Vậy $n_{se}=490$; $n_{sp}=35$. Vì $n_{se} > n_{sp} \Rightarrow$ cỡ mẫu chung là $n=490$.
Ước tính tỉ lệ bỏ cuộc khoảng 7%, cỡ mẫu cần tăng lên: **530 BN**.

2.5. Biến số

Biến số kiểm soát: tuổi, giới, nơi cư ngụ, BMI, đường lây, tiền sử điều trị ARV, số lượng tế bào lymphô, $TCD4^+$, nồng độ hemoglobin, AST, ALT, tiền sử nhiễm *T.marneffei* hoặc viêm màng não do *C.neoformans*, tiền sử dự phòng cotrim, lao, NTCH khác; độ nặng của bệnh do nấm *T.marneffei*.

Biến số độc lập: Nồng độ $Mp1p$ huyết thanh và nước tiểu.

Biến số phụ thuộc: Bệnh do nấm *Talaromyces marneffei*.

2.6. Kỹ thuật đo lường và phương pháp thu thập số liệu

Các xét nghiệm huyết học, sinh hóa, miễn dịch; soi, cấy các bệnh phẩm được thực hiện theo quy trình của BV BNĐ. Xét

nghiệm ELISA PAbS-MAb Mp1p huyết thanh và nước tiểu thực hiện tại “Đơn vị nghiên cứu lâm sàng đại học Oxford (OUCRU)” theo nguyên lý xét nghiệm miễn dịch Sandwich ELISA.

2.7. Quy trình nghiên cứu

BN HIV, TCD4⁺ <100 TB/mm³ điều trị tại Khoa Nhiễm E - BV BNĐ đủ tiêu chuẩn thu nhận và đồng ý tham gia sẽ được tuyển vào nghiên cứu. Các dữ liệu về yếu tố dịch tễ, lâm sàng, cận lâm sàng được ghi nhận vào phiếu thu thập số liệu.

Các trường hợp Mp1p $\geq 0,2$ OD nhưng không nhiễm *T.marneffe*i được tái khám mỗi 4 tuần trong 6 tháng hoặc đến khi có triệu chứng nghi ngờ NTCH. Khi tái khám, BN được lấy máu và nước tiểu để đánh giá Mp1p, cấy máu, soi và cấy sang thương da (nếu có). Nếu BN không tái khám, nhóm nghiên cứu sẽ liên lạc qua điện thoại ghi nhận tình trạng sống còn và các diễn biến chính.

2.8. Phương pháp phân tích số liệu

Nhập, phân tích số liệu và vẽ biểu đồ bằng phần mềm SPSS 24.0, R.3.6.2 và GraphPad Prism 8.0 và khi so sánh các biến, $p < 0,05$ được xem là có ý nghĩa thống kê.

Điểm cắt (cut - off) xác định các giá trị độ nhạy, độ đặc hiệu của Mp1p huyết thanh và nước tiểu dựa vào chỉ số Youden và diện tích dưới đường cong (AUC: Area Under Curve).

Mô hình chẩn đoán bệnh do nấm *T.marneffe*i được xây dựng dựa trên phân tích hồi qui logistic và xây dựng bảng điểm bằng Monogram của phần mềm R.3.6.2.

Phân tích Kaplan Meier được sử dụng để xác định trung vị thời gian phát triển của nấm *T.marneffei* ở các trường hợp Mp1p $\geq 0,2$ OD nhưng chưa biểu hiện bệnh.

2.9. Vấn đề đạo đức trong nghiên cứu

Nghiên cứu tuân thủ hướng dẫn quốc gia về đạo đức trong nghiên cứu y sinh học. BN được giải thích rõ ràng trước khi tự nguyện ký "Phiếu đồng ý cung cấp thông tin và chấp thuận tham gia nghiên cứu" và có quyền ngưng tham gia nghiên cứu bất cứ thời điểm nào. BN không tham gia hoặc ngưng nghiên cứu không bị phân biệt đối xử vẫn được khám và điều trị bình thường. Tất cả các thông tin của người tham gia nghiên cứu sẽ được bảo mật.

Xét nghiệm Mp1p huyết thanh và nước tiểu do nghiên cứu chi trả và kết quả sẽ được thông báo cho bác sĩ điều trị.

Được chấp thuận bởi Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu y sinh học cấp cơ sở của Bệnh viện Bệnh nhiệt đới.

Chương 3. KẾT QUẢ

Có 533 bệnh nhân nhiễm HIV/AIDS có số lượng TCD4⁺ < 100 tế bào/mm³ đủ tiêu chuẩn được thu thập vào nghiên cứu.

3.1. Đặc điểm phân bố nồng độ Mp1p và xác định các yếu tố liên quan

Nồng độ Mp1p huyết thanh của BN nhiễm *T.marneffei* là 2,53 (0,76 - 3,01) OD thấp hơn nồng độ Mp1p nước tiểu là 3,15 (2,38 - 3,29) với $p < 0,001$

Nghiên cứu ghi nhận 78 trường hợp (14,6%) có nồng độ Mp1p huyết thanh > 0,2 OD. Dựa vào số trường hợp nhập viện,

phân bố dân số ở các khu vực và số trường hợp nhiễm HIV trên 100.000 dân, nghiên cứu cho thấy mật độ kháng nguyên Mp1p tập trung chủ yếu ở khu vực Tây Nguyên và Đông Nam Bộ.

Giá trị trung vị của Mp1p huyết thanh và nước tiểu ở nhóm nhiễm nấm *T.marneffeii* cao hơn nhóm NTCH khác (Huyết thanh: 2,53 (0,76 – 3,01) OD > 0,02 (0,01 - 0,05) OD, $p < 0,001$; nước tiểu: 3,15 (2,38 - 3,29) OD > 0,02 (0,01 - 0,03) OD, $p < 0,001$).

Trung vị Mp1p huyết thanh ở 3 vị trí phân lập nấm *T.marneffeii* gồm “da và máu”, “da” và “máu” như nhau lần lượt là 2,45 (0,52-3,17) OD, 2,54 (0,95-3,12) OD, 2,68 (0,29-3,05) OD ($p = 0,87$). Tương tự, giá trị trung vị Mp1p nước tiểu cũng không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ở 3 nhóm ($p = 0,06$), trong đó trung vị ở nhóm “da và máu” là 3,33 (3,19-3,60) OD, “da” là 3,15 (1,20-3,26) OD và “máu” là 3,06 (2,21-3,25) OD.

Khi tiến hành so sánh nồng độ Mp1p ở 2 nhóm nhiễm nấm *T.marneffeii* nặng và không nặng lần lượt trên 2 bệnh phẩm huyết thanh và nước tiểu cho thấy không có sự khác biệt giá trị trung vị của Mp1p huyết thanh và nước tiểu ở 2 nhóm này (Mp1p huyết thanh và nước tiểu ở nhóm nặng và không nặng lần lượt là: 2,51 (0,06 - 3,08) OD so với 2,54 (0,83 - 3,09); $p = 0,51$ và 3,19 (2,01 - 3,33) OD so với 3,14 (2,38 - 3,29) OD, với $p = 0,48$).

Xác định các yếu tố liên quan đến nồng độ Mp1p huyết thanh và nước tiểu

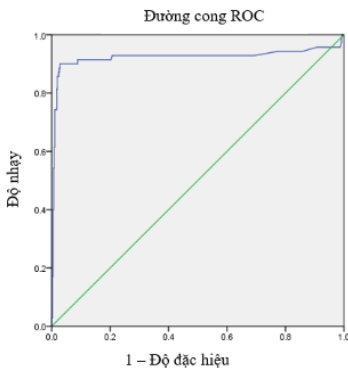
Đối với nồng độ Mp1p huyết thanh, ghi nhận 4 yếu tố độc lập liên quan đến nồng độ Mp1p huyết thanh gồm có sản da, sống

tại khu vực Đông Nam Bộ và Tây Nguyên, tiểu cầu và TCD4^+ với mô hình Mp1p (OD) = $2,137 - 0,983 \times \text{sản da} - 0,165 \times \text{ĐNB}$ và $\text{TN} - 0,002 \times \text{PLT (K/}\mu\text{L)} - 0,024 \times \text{TCD4}^+ / 10$ (tế bào/ μL).

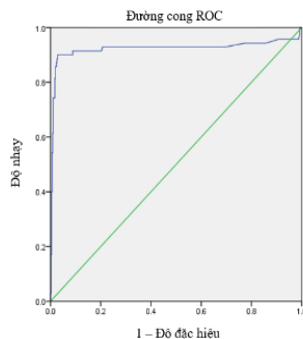
Tương tự, với nồng độ Mp1p nước tiểu, ghi nhận 5 yếu tố độc lập liên quan đến nồng độ Mp1p nước tiểu gồm có sản da, có gan lách to, sống tại khu vực Đông Nam Bộ và Tây Nguyên, tiểu cầu và TCD4^+ với mô hình Mp1p (OD) = $4,318 - 1,202 \times \text{sản da} - 0,217 \times \text{gan lách to} - 0,338 \times \text{ĐNB}$ và $\text{TN} - 0,002 \times \text{PLT (K/}\mu\text{L)} - 0,045 \times \text{TCD4}^+ / 10$ (TB/ μL).

3.2. Xác định giá trị chẩn đoán nhiễm nấm *T.marneffei* của xét nghiệm ELISA Mp1p

Xác định điểm cắt của Mp1p huyết thanh và nước tiểu trong chẩn đoán bệnh do nấm *T.marneffei*



Biểu đồ 3.1. Diện tích dưới đường cong của Mp1p huyết thanh chẩn đoán *T.marneffei* ($\text{AUC} = 0,93$; KTC 95%: $0,88-0,98$; $p < 0,001$)



Biểu đồ 3.2. Diện tích dưới đường cong của Mp1p nước tiểu chẩn đoán nhiễm *T.marneffei* ($\text{AUC} = 0,92$; KTC 95%: $0,87-0,98$; $p < 0,001$)

Diện tích dưới đường cong AUC = 0,93 (KTC 95%: 0,88-0,98; $p < 0,001$), chỉ số Youden lớn nhất = 0,856 tương ứng với Mp1p huyết thanh là 0,22 OD có độ nhạy và độ đặc hiệu lần lượt là 88,6% và 97% (Biểu đồ 3.1)

Diện tích dưới đường cong AUC = 0,92 (KTC 95%: 0,87-0,98; $p < 0,001$), chỉ số Youden lớn nhất = 0,872 tương ứng với Mp1p nước tiểu là 0,60 OD có độ nhạy và độ đặc hiệu lần lượt là: 90% và 97,2% (Biểu đồ 3.2)

Khi so sánh diện tích dưới đường cong giữa 2 bệnh phẩm cho thấy Mp1p huyết thanh và nước tiểu đều giúp chẩn đoán tốt nhiễm nấm *T.marneffe* (AUC huyết thanh = 0,93; KTC 95%: 0,88-0,98; $p < 0,001$ và AUC nước tiểu = 0,92; KTC 95%: 0,87-0,98; $p < 0,001$).

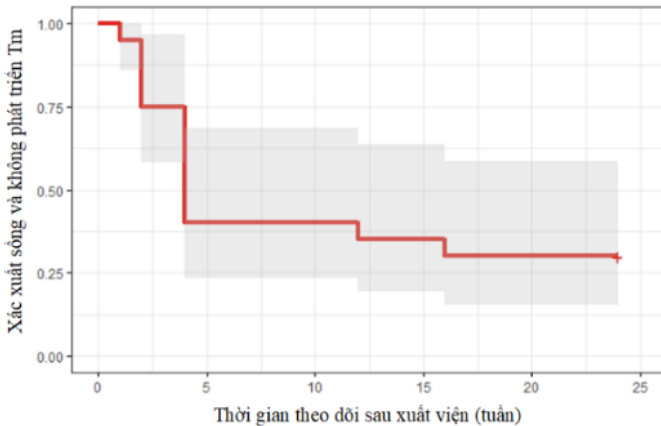
Đánh giá sự tương hợp giữa Mp1p huyết thanh và nước tiểu trong chẩn đoán nhiễm nấm *T.marneffe*

Khi kết hợp Mp1p huyết thanh và Mp1p nước tiểu gia tăng độ nhạy trong chẩn đoán nhiễm *T.marneffe* 92,3% (65/70) nhưng làm giảm độ đặc hiệu 95,7% (443/448). Sử dụng chỉ số k ($kappa$) để đánh giá mức độ tương hợp của 2 bệnh phẩm huyết thanh và nước tiểu cho thấy có sự tương hợp mạnh giữa 2 loại bệnh phẩm ($k = 0,870$, $p = 0,001$).

Xác định giá trị dự báo nhiễm nấm *Talaromyces marneffe* của xét nghiệm ELISA Mp1p

Ghi nhận 22 trường hợp có Mp1p $\geq 0,2$ OD nhưng không phân lập được *T.marneffe*. Sau 6 tháng theo dõi, ghi nhận 11

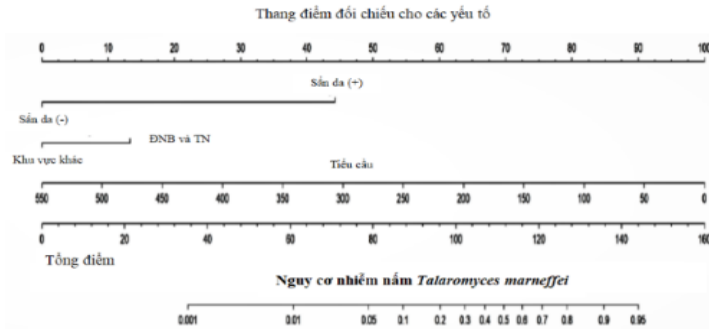
trường hợp nhiễm nấm *T.marneffe*, 6 trường hợp không nhiễm nấm *T.marneffe* sau 6 tháng, 3 trường hợp tử vong (2 trường hợp lao phổi, suy hô hấp, 1 trường hợp suy kiệt) và 2 trường hợp mất theo dõi. Trong các trường hợp nấm *T.marneffe*, đa phần được chẩn đoán trong vòng 4 tuần (sớm nhất là 1 tuần, trễ nhất là 16 tuần).



Biểu đồ 3.1. Xác suất phát triển thành nấm *T.marneffe* hoặc tử vong sau 6 tháng theo dõi ở các trường hợp Mp1p $\geq 0,2$ OD, cấy âm tính lúc nhập viện (n = 14)

3.3. Xây dựng mô hình chẩn đoán bệnh do nấm *T.marneffe* ở bệnh nhân AIDS, TCD4 < 100 tế bào/mm³

* Xây dựng mô hình chẩn đoán khi không thực hiện xét nghiệm ELISA Mp1p



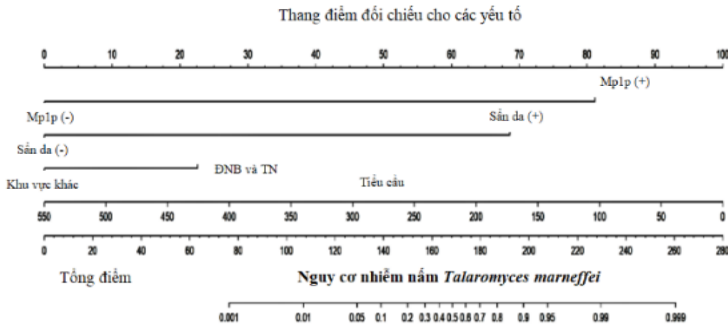
Hình 3.1. Thang điểm đánh giá nguy cơ nhiễm nấm *T.marneffei* khi không thực hiện xét nghiệm ELISA Mp1p

Sau khi phân tích đa biến các đặc điểm liên quan nhiễm nấm *T.marneffei*, nhận thấy có 3 yếu tố liên quan đến nguy cơ nhiễm nấm *T.marneffei* là: sân da (OR = 60,09 (KTC 95%: 22,12 - 163,20), $p < 0,001$), cư ngụ tại ĐNB và TN ((OR = 4,16 (KTC 95%: 1,68 - 10,28), $p = 0,01$) và như giảm số lượng tiểu cầu (OR = 1,02 (KTC 95%: 1,01 - 1,04), $p = 0,01$). Từ đó, xây dựng mô hình gồm 3 yếu tố đó cho thấy tỉ lệ dự đoán đúng chung của mô hình là 94,2%.

*** Xây dựng mô hình chẩn đoán khi thực hiện xét nghiệm ELISA Mp1p**

Sau khi phân tích đa biến các đặc điểm liên quan đến nhiễm nấm *T.marneffei*, phát hiện được 4 yếu tố liên quan độc lập: xét nghiệm Mp1p dương tính (OR = 451,32 (KTC 95%: 44,75 - 2869,42), $p = 0,001$), sân da (OR = 100,93 (KTC 95%: 12,62 - 808,45), $p < 0,001$), cư ngụ tại ĐNB và TN (OR = 4,42 (KTC

95%: 1,30 - 14,99), $p = 0,02$), và giảm số lượng tiểu cầu ($OR = 1,02$ (KTC 95%: 1,01 - 1,04), $p = 0,02$). Từ đó, xây dựng được một mô hình chẩn đoán *T.marneffei* gồm 4 yếu tố dự đoán với tỉ lệ dự đoán đúng là $60/70 = 85,7\%$.



Hình 3.2. Thang điểm đánh giá nguy cơ nhiễm nấm *T.marneffei* khi thực hiện xét nghiệm ELISA Mp1p

Chương 4. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm phân bố nồng độ Mp1p và xác định các yếu tố liên quan

Đặc điểm phân bố nồng độ Mp1p

Chúng tôi nhận thấy nồng độ Mp1p huyết thanh của BN nhiễm nấm *T.marneffei* thấp hơn nồng độ Mp1p nước tiểu (2,53OD so với 3,15OD, $p < 0,001$). Đây là một phát hiện đặc biệt, cần nghiên cứu thêm để giải thích chính xác lý do cũng như ứng dụng vào lâm sàng.

Chúng tôi ghi nhận mật độ kháng nguyên Mp1p tập trung chủ yếu ở các tỉnh Tây Nguyên và Đông Nam Bộ. Kết quả ước lượng

này cũng tương tự với Thụy Le và cs (2015); theo đó, mật độ nhiễm *T.marneffei* trên 100.000 ca nhiễm HIV ở khu vực Đông Nam Bộ và Tây Nguyên cao nhất (130:100.000 và 200:100.000 người nhiễm HIV). Từ kết quả trên cho thấy hai khu vực này là vùng dịch tễ quan trọng để chẩn đoán bệnh do mầm *T.marneffei*.

Giống với nghiên cứu của N.T.M.Thu (2017), nghiên cứu cho thấy giá trị trung vị của Mp1p huyết thanh ở nhóm nhiễm nấm *T.marneffei* cao hơn nhóm NTCH khác (2,53 OD so với 0,02 OD, $p < 0,001$). Từ kết quả trên cho thấy xét nghiệm này có giá trị trong việc chẩn đoán nhiễm nấm *T.marneffei*.

Trong nghiên cứu, giá trị trung vị của Mp1p trong huyết thanh và nước tiểu tương đương nhau ở những trường hợp phân lập nấm *T.marneffei* từ “da”, “máu” và “da và máu” cũng như độ nặng của bệnh. Qua đó cho phép giả thiết rằng hoặc kháng nguyên Mp1p được phóng thích nhanh chóng và ồ ạt sau khi nấm *T.marneffei* xâm nhập hoặc cần gia tăng số lượng ca bệnh *T.marneffei* với các biểu hiện lâm sàng cũng như độ nặng khác nhau để tìm thấy sự khác biệt phân bố nồng độ Mp1p. Ngoài ra, nồng độ kháng nguyên Mp1p không khác biệt giữa nhóm phân lập *T.marneffei* từ “da” với nhóm từ “máu” hay “máu và da” cho thấy xét nghiệm có thể giúp phát hiện được những trường hợp nhiễm bệnh ngay cả khi kết quả cấy máu âm tính.

Các yếu tố liên quan đến Mp1p huyết thanh

Sau khi tiến hành phân tích hồi quy đa biến, ghi nhận 4 yếu tố độc lập liên quan đến nồng độ Mp1p huyết thanh gồm có sản

da, sống tại khu vực Đông Nam Bộ và Tây Nguyên, giảm tiểu cầu và giảm số lượng TCD4⁺. Các yếu tố này cũng là các triệu chứng hay gặp của nhiễm nấm *T.marneffei* trong y văn và các nghiên cứu trước đây của C.N.Nga (2011), P.T.V.Anh (2014), Thuy Le (2015). Với mô hình trên bác sĩ lâm sàng có thể quyết định trường hợp nào thực sự cần chỉ định xét nghiệm Mp1p huyết thanh vừa tăng khả năng chẩn đoán sớm ở nhóm nguy cơ cao vừa tránh lãng phí xét nghiệm cho nhóm chưa cần thiết.

Các yếu tố liên quan đến Mp1p nước tiểu

Các yếu tố độc lập liên quan đến nồng độ Mp1p nước tiểu gồm có sẩn da, gan lách to, sống tại Đông Nam Bộ và Tây Nguyên, giảm tiểu cầu và TCD4⁺. Tương tự nồng độ Mp1p huyết thanh, các yếu tố này cũng là các triệu chứng hay gặp của nhiễm nấm *T.marneffei*. Qua mô hình trên, cho thấy giá trị của nồng độ Mp1p nước tiểu trong chẩn đoán nhiễm *T.marneffei*. Mặt khác, việc lấy nước tiểu được thực hiện dễ dàng và ít nguy cơ phơi nhiễm HIV nên xét nghiệm này tỏ ra ưu thế trong thực hành lâm sàng, đặc biệt trong sàng lọc và chẩn đoán sớm *T.marneffei* ở BN ngoại trú.

4.2. Xác định điểm cắt của Mp1p trong chẩn đoán bệnh do nấm *T.marneffei* ở BN AIDS có TCD4⁺ <100 TB/mm³

Nghiên cứu xác định được điểm cắt của giá trị Mp1p huyết thanh tốt nhất là 0,22, với độ nhạy, độ đặc hiệu và chỉ số Youden lần lượt là 88,6%, 97% và 0,856. Giá trị này thấp hơn nghiên cứu của N.T.Mai Thu và cs năm 2017 (0,22 so với 0,5), có thể do

N.T.Mai Thu và cs khảo sát hồi cứu với các dữ liệu lâm sàng không đầy đủ, mẫu bệnh phẩm lưu trữ làm ảnh hưởng kết quả. Nếu so sánh với kết quả của Wang và cs (2011), giá trị OD là gần tương đương nhau (0,22 và 0,208). Từ đó, có thể thấy giá trị OD của Mp1p để chẩn đoán nhiễm *T.marneffeii* là khoảng 0,2 OD.

Nghiên cứu của chúng tôi, của Wang (2011) và của N.T.Mai Thu (2017) đều cho thấy xét nghiệm PABs-MAb Mp1p ELISA cho độ nhạy, độ đặc hiệu, cũng như độ chính xác cao trong chẩn đoán nhiễm *T.marneffeii*. Qua đó, cho thấy đây là một xét nghiệm triển vọng trong thực hành lâm sàng. Một lợi điểm nữa của xét nghiệm là có thể rút thời gian chẩn đoán bệnh khoảng 6 giờ so với phương pháp nuôi cấy truyền thống (10 - 14 ngày). Không những vậy, xét nghiệm này còn có thể thực hiện tại các cơ sở y tế chưa đủ khả năng thực hiện các kỹ thuật nuôi cấy. Tuy nhiên, cần thực hiện các nghiên cứu tại các khu vực khác trên thế giới, đặc biệt là khu vực Đông Nam Á (vùng dịch tễ của *T.marneffeii*) cũng như trên các đối tượng suy giảm miễn dịch khác nhằm lượng giá chính xác giá trị của xét nghiệm này.

Khi dùng đường cong ROC và chỉ số Youden, chúng tôi tìm được ngưỡng cắt của giá trị OD Mp1p nước tiểu trong chẩn đoán nhiễm nấm *T.marneffeii* là 0,6 OD với độ nhạy, độ đặc hiệu và chỉ số Youden lần lượt là 90%, 97,2% và 0,872. Hiện tại chưa có một nghiên cứu nào khác xác định ngưỡng cắt, độ nhạy, độ đặc hiệu của xét nghiệm Mp1p trong nước tiểu. Tuy nhiên với giá trị

độ nhạy, độ đặc hiệu tìm được cho thấy đây là một xét nghiệm có giá trị cao trong chẩn đoán nhiễm nấm *T.marneffei*.

Khi so sánh diện tích dưới đường cong (AUC) của Mp1p trong huyết thanh và nước tiểu cho thấy cả hai xét nghiệm này đều có giá trị cao và tương đương nhau trong việc chẩn đoán nhiễm nấm *T.marneffei*. Theo N.T.Mai Thu và cs năm 2017 cũng cho thấy xét nghiệm Mp1p trong nước tiểu có độ nhạy cao hơn là trong huyết thanh (86,2% vs 82,9%), tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p = 0,06$). Qua đó cho thấy xét nghiệm Mp1p nước tiểu có giá trị chẩn đoán bệnh tương đương, thậm chí là cao hơn xét nghiệm Mp1p trong huyết thanh để phát hiện bệnh nhân nhiễm *T.marneffei*. Điều này cũng phù hợp với việc nghiên cứu tìm được giá trị trung vị OD Mp1p của nước tiểu cao hơn của huyết thanh. Thêm vào đó nước tiểu là một bệnh phẩm dễ lấy, ít xâm lấn cũng như hạn chế nguy cơ lây nhiễm HIV cho nhân viên y tế. Vì vậy, xét nghiệm Mp1p nước tiểu hứa hẹn sẽ giúp ích nhiều trong việc chẩn đoán *T.marneffei*.

Đánh giá sự tương hợp giữa Mp1p huyết thanh và Mp1p nước tiểu trong chẩn đoán bệnh do nấm *T.marneffei*

Khi kết hợp Mp1p trong huyết thanh và trong nước tiểu là tăng độ nhạy của xét nghiệm (92,3% so với 86% (huyết thanh) và 90% (nước tiểu)). Nghiên cứu N.T.Mai Thu và cs (2017) cũng cho thấy kết quả tương tự. Từ đó cho thấy, khi kết hợp cả 2 xét nghiệm này sẽ làm tăng khả năng phát hiện bệnh và có thể ứng dụng khi bệnh cảnh gợi ý nhưng không phân lập được vi nấm.

Với ngưỡng đã xác định, Mp1p huyết thanh và nước tiểu tương hợp cao với nhau ($k = 0,870$). Kết quả này phù hợp với sinh bệnh học của nấm *T.marneffei* là nấm lan tỏa khắp cơ thể và phóng thích Mp1p. Hơn thế, chỉ số tương hợp cao một lần nữa cho thấy xét nghiệm Mp1p nước tiểu có thể thay thế Mp1p huyết thanh để chẩn đoán *T.marneffei*.

Xác định giá trị dự báo nhiễm nấm *Talaromyces marneffei* của xét nghiệm ELISA Mp1p

Nghiên cứu cho thấy tỉ lệ phát triển bệnh do nấm *T.marneffei* là 50%. Điều này cho thấy những BN mang kháng nguyên Mp1p này có thể xem là bệnh cảnh nhiễm *T.marneffei* tiềm ẩn. AIDSinfo (2018) khuyến cáo điều trị dự phòng tiên phát bệnh do nấm *T.marneffei* bằng itraconazole hoặc fluconazole 400mg BN có TCD4 < 100 tế bào/mm³ đang sinh sống hoặc lui tới Thái lan, Việt nam và miền nam Trung Quốc, đặc biệt ở những vùng nông nghiệp. Tuy vậy, chiến lược này vẫn chưa được đồng thuận rộng rãi do chi phí, tương tác thuốc và mối lo ngại về nguy cơ kháng thuốc. Từ kết quả nghiên cứu, chúng tôi đề nghị xét nghiệm tìm kháng nguyên Mp1p đối với những BN HIV/AIDS có số lượng tế bào TCD4⁺ < 100 tế bào/mm³. Với những BN có xét nghiệm Mp1p dương tính cần được hoặc theo dõi chặt chẽ hoặc xem xét điều trị dự phòng tiên phát.

Trong số 11 ca nhiễm nấm *T.marneffei* phát hiện được, thời gian trung vị phát hiện được nhiễm nấm từ thời điểm xét nghiệm dương tính là 4 tuần (ngắn nhất là 1 tuần, dài nhất là 16 tuần). Từ

đó chúng tôi nhận thấy những BN có xét nghiệm Mp1p (+), cần được theo dõi chặt chẽ trong vòng 16 tuần, đặc biệt là trong 4 tuần đầu tiên. Vì đây là khoảng thời gian ghi nhận được nhiều trường hợp chẩn đoán nhiễm nấm *T.marneffei* và thời gian ủ bệnh của *T.marneffei* ước đoán là 3 tuần sau phơi nhiễm.

4.3. Xây dựng mô hình chẩn đoán bệnh do nấm *T.marneffei* ở bệnh nhân AIDS, TCD4 < 100 tế bào/mm³

Xây dựng mô hình chẩn đoán khi không thực hiện xét nghiệm ELISA Mp1p

Hình 3.2 cho thấy thang điểm đóng góp của từng yếu tố trong mô hình chẩn đoán nhiễm nấm *T.marneffei*. Đây là một công cụ hữu ích, giúp bác sĩ nhận diện sớm nguy cơ nhiễm nấm *T.marneffei* trong thực hành lâm sàng. Mô hình dự đoán có giá trị cao trong việc chẩn đoán nhiễm nấm *T.marneffei* khi dùng chính mẫu nghiên cứu làm dữ liệu để đánh giá hiệu quả của mô hình. Mô hình có độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị tiên đoán dương và tiên đoán âm lần lượt là 68,6%, 98,1%, 84,2% và 95,4% với tỉ lệ dự đoán đúng chung của mô hình là 94,2%. Từ đó có thể thấy mô hình này giúp chẩn đoán đúng nhiễm nấm *T.marneffei* không cao (68,6%) nhưng giúp loại trừ nhiễm nấm *T.marneffei* cao (98,1%) ở bệnh nhân nhiễm HIV có TCD4⁺ < 100 tế bào/mm³

Xây dựng mô hình chẩn đoán khi thực hiện xét nghiệm ELISA Mp1p

Khi phối hợp thêm xét nghiệm Mp1p, chúng tôi tìm được một mô hình dự đoán gồm 4 yếu tố: nơi cư ngụ, sản da, tiểu cầu

và kháng nguyên Mp1p. Nghiên cứu của chúng tôi là nghiên cứu đầu tiên sử dụng xét nghiệm Mp1p kết hợp với các yếu tố lâm sàng để chẩn đoán nhiễm nấm *T.marneffei* nên hiện tại chưa có nghiên cứu nào khác khảo sát giá trị Mp1p trong các mô hình hội quy đa biến. Tuy nhiên, như đã trình bày ở trên, xét nghiệm Mp1p có giá trị cao trong chẩn đoán nhiễm nấm *T.marneffei*. Sau khi phân tích đa biến, điều này càng được thể hiện rõ; khi OR của xét nghiệm Mp1p (+) cao hơn rất nhiều so với sẩn da (451,32 với 100,93); biểu hiện lâm sàng đặc trưng của nhiễm nấm *T.marneffei*. Từ đó cho thấy xét nghiệm ELISA Mp1p là yếu tố tiên đoán cực mạnh trong chẩn đoán tác nhân gây bệnh này; và nên chăng nên thực hiện xét nghiệm này ở tất cả các BN nhiễm HIV có $\text{TCD4}^+ < 100 \text{ TB/mm}^3$ để chẩn đoán nhiễm *T.marneffei*.

Khi phối hợp thêm Mp1p, mô hình có giá trị cao hơn trong việc chẩn đoán bệnh nhân bị nhiễm *T.marneffei* với có độ nhạy, độ đặc hiệu, lượt là 85,7%, 98,7%, và tỉ lệ dự đoán đúng là 97%. Từ đó cung cấp thêm một công cụ hiệu quả trong chẩn đoán nhiễm *T.marneffei*. Tuy nhiên, vẫn cần thực hiện các nghiên cứu tiến cứu với cỡ mẫu lớn hơn nhằm đánh giá hiệu quả của thang điểm ở các dân số khác.

HẠN CHẾ

- Nghiên cứu chỉ theo dõi dọc các trường hợp kháng nguyên Mp1p $\geq 0,2 \text{ OD}$ nên không đánh giá chính xác giá trị của xét nghiệm trong dự báo nhiễm *T.marneffei*.

- Tiêu chuẩn chẩn đoán nhiễm *T.marneffe* dựa trên việc phân lập được vi nấm trên môi trường BACTEC - không phải môi trường chuyên dùng có thể làm giảm độ nhạy của XN Mp1p.
- Nghiên cứu thực hiện trên BN nhiễm HIV tại một trung tâm, nên giá trị ngoại suy về giá trị chẩn đoán của Mp1p và mô hình chẩn đoán nhiễm nấm *T.marneffe* còn hạn chế.

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 533 trường hợp nhiễm HIV giai đoạn AIDS tại BV Bệnh Nhiệt đới, chúng tôi có những kết luận

- Về đặc điểm phân bố nồng độ Mp1p và các yếu tố liên quan đến Mp1p.

Mp1p huyết thanh > 0,2 OD có mật độ phân bố cao nhất ở khu vực Đông Nam Bộ và Tây Nguyên.

Trung vị Mp1p huyết thanh và nước tiểu ở nhóm Tm cao hơn nhóm NTCH khác.

Ở nhóm Tm, trung vị Mp1p huyết thanh thấp hơn nước tiểu

Xác lập mô hình liên quan nồng độ Mp1p

Mô hình liên quan Mp1p huyết thanh (OD) gồm 4 yếu tố sẩn da, nơi cư ngụ ĐNB và TN, tiểu cầu và TCD4⁺.

Mô hình liên quan Mp1p nước tiểu (OD) gồm 5 yếu tố sẩn da, gan lách to, nơi cư ngụ ĐNB và TN, tiểu cầu và TCD4⁺.

- Xác định độ nhạy, độ đặc hiệu và giá trị dự báo nhiễm *T.marneffe* của xét nghiệm ELISA Mp1p huyết thanh và nước tiểu.

Với điểm cắt Mp1p huyết thanh = 0,22 OD, khả năng chẩn đoán đạt độ nhạy 88,6%, độ đặc hiệu 97%, AUC = 0,93.

Với điểm cắt Mp1p nước tiểu = 0,6 OD, khả năng chẩn đoán đạt độ nhạy 90%, độ đặc hiệu 97,2%, AUC = 0,92.

63,6% (14/22) trường hợp ELISA Mp1p $\geq 0,2$ OD phát triển bệnh hoặc tử vong trong vòng 24 tuần theo dõi. Thời gian trung vị phát triển bệnh là 4 (2 - 12) tuần.

- Về xây dựng mô hình chẩn đoán nhiễm nấm *T.marneffei*

Mô hình chẩn đoán bệnh do nấm *T.marneffei* khi không thực hiện xét nghiệm ELISA Mp1p gồm 3 yếu tố: sẩn da, nơi cư ngụ ĐNB và TN, tiểu cầu với tỉ lệ dự đoán đúng là 68,6%.

Mô hình chẩn đoán bệnh do nấm *T.marneffei* khi thực hiện xét nghiệm ELISA Mp1p gồm 4 yếu tố: ELISA Mp1p, sẩn da, nơi cư ngụ ĐNB và TN và tiểu cầu với tỉ lệ dự đoán đúng là 85,7%.

KIẾN NGHỊ

- Có thể sử dụng xét nghiệm ELISA Mp1p huyết thanh và nước tiểu vào tiêu chuẩn chẩn đoán và dự báo bệnh do nấm *T.marneffei* trên bệnh nhân nhiễm HIV/AIDS có TCD4+ < 100 tế bào/mm³.
- Phối hợp xét nghiệm ELISA Mp1p với sẩn da, nơi cư ngụ, tiểu cầu để xây dựng mô hình chẩn đoán bệnh do nấm *T.marneffei*.
- Cần thực hiện các nghiên cứu đoàn hệ tiến cứu có theo dõi diễn biến nồng độ ELISA Mp1p để đánh giá tốt hơn giá trị chẩn đoán và tiên lượng của xét nghiệm này.