

ĐÁNH GIÁ TỈ LỆ THIẾU MÁU Ở BỆNH NHÂN HIV TIẾN TRIỂN TẠI CÁC CƠ SỞ ĐIỀU TRỊ ARV TẠI VIỆT NAM

Vũ Quốc Đạt¹, Lê Thị Họa¹, Nguyễn Thùy Linh¹

Nguyễn Thế Hưng² và Nguyễn Lê Hiệp^{3,✉}

¹Trường Đại học Y Hà Nội

²Đại học Kumamoto, Nhật Bản

³Đại học Antwerp, Vương quốc Bỉ

Thiếu máu là tình trạng phổ biến ở bệnh nhân HIV tiến triển, thường liên quan đến tình trạng nhiễm trùng cơ hội hoặc tác dụng phụ của thuốc ARV. Chúng tôi tiến hành nghiên cứu hồi cứu ở 1304 bệnh nhân HIV tiến triển tại 43 cơ sở điều trị ARV thuộc 15 tỉnh, thành phố tại Việt Nam. Tiêu chuẩn lựa chọn gồm những bệnh nhân HIV > 18 tuổi có bệnh HIV tiến triển. Tỉ lệ bệnh nhân có thiếu máu là 53,3% (695/1034). Tỉ lệ thiếu máu mức độ nhẹ, trung bình và nặng lần lượt là 26,2%, 22,4% và 4,7%. Tỉ lệ thiếu máu cao hơn ở bệnh nhân có CD4 thấp (53,4% ở bệnh nhân có CD4 < 100 tế bào/mm³ so với 42,5% ở bệnh nhân có CD4 100 - 200 tế bào/mm³). Bệnh lý nhiễm trùng cơ hội có tỉ lệ thiếu máu nhiều nhất là lao ngoài phổi (66,9%). Kết quả cho thấy thiếu máu là tình trạng phổ biến ở bệnh nhân HIV tiến triển. Việc đánh giá toàn diện và thực hiện gói chăm sóc bệnh HIV tiến triển là cần thiết để đánh giá nguyên nhân thiếu máu và giảm nguy cơ tử vong cho bệnh nhân.

Từ khoá: thiếu máu, HIV, bệnh HIV tiến triển, hemoglobin.

Danh mục từ viết tắt: Hb - Hemoglobin, HIV - Virus gây suy giảm miễn dịch ở người (Human immunodeficiency virus), MSM - Nam quan hệ đồng giới nam (men have sex with men).

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Trong số các bất thường về huyết học ở người nhiễm HIV, thiếu máu được coi là một yếu tố tiên lượng cho tình trạng HIV tiến triển và liên quan tới thời gian sống sót của bệnh nhân.¹ Thiếu máu là tình trạng số lượng hồng cầu (và kèm theo là khả năng vận chuyển oxy) không đủ để đáp ứng nhu cầu sinh lý của cơ thể. Nồng độ hemoglobin là chỉ số đáng tin cậy nhất xác định thiếu máu ở mức độ quần thể, và không mang tính chủ quan.² Có nhiều nguyên nhân gây ra tình trạng thiếu máu của bệnh nhân. HIV có thể trực tiếp hoặc gián tiếp ảnh hưởng tới các tế bào tạo máu của tủy xương hoặc các thuốc

ARV, các yếu tố viêm giải phóng khi nhiễm HIV và các bệnh lý nhiễm trùng cơ hội có thể dẫn tới sự phát triển và biệt hóa các dòng tế bào hồng cầu trong quá trình tạo máu.^{1,3} Tỉ lệ thiếu máu ở bệnh nhân HIV được báo cáo rất khác nhau, dao động từ 1,3% - 95% tùy theo quần thể và nghiên cứu.^{1,4}

Tính đến tháng 9/2021, Việt Nam có 212.769 trường hợp nhiễm HIV. Số người nhiễm HIV tử vong lũy tích tính từ trường hợp được phát hiện đầu tiên tại Việt Nam đến nay là 108.849 trường hợp. Trong năm 2021, Việt Nam phát hiện mới khoảng 13.000 trường hợp, trong số người mới phát hiện nhiễm HIV có 84,8% là nam giới, độ tuổi chủ yếu là từ 16 - 29 (46%) và 30 - 39 (29%), đường lây chủ yếu là quan hệ tình dục không an toàn (79,1%) và có 1.528 trường hợp tử vong (tính trong 10 tháng đầu năm 2021).⁵ Trong một nghiên cứu tại Việt Nam

Tác giả liên hệ: Nguyễn Lê Hiệp

Đại học Antwerp, Vương quốc Bỉ

Email: lehiiep.nguyen@student.uantwerpen.be

Ngày nhận: 22/09/2022

Ngày được chấp nhận: 19/10/2022

giai đoạn 2005 - 2008, tỉ lệ thiếu máu chung trước khi điều trị là 61%, cao gấp 2 lần quần thể chung (61% vs 30%). Thiếu máu nặng (Hb < 69 g/L) biểu hiện ở 1,71% và bệnh nhân có CD4 < 250 tế bào/mm³ và nhiễm trùng cơ hội dễ bị thiếu máu (tương ứng POR = 2,68; 95%CI: 1,94 - 3,69 và POR = 1,83; 95%CI: 1,51 - 2,23). Tỉ lệ tử vong chung là 9,3/1.000 người-tháng và tỉ lệ sống sót thấp hơn ở người thiếu máu (HR = 2,22; 95%CI: 1,75 - 2,82), và thiếu máu nặng (HR = 3,81; 95%CI: 2,32 - 6,24).⁶

Ở Việt Nam, từ năm 2015, phác đồ điều trị ARV ưu tiên bậc 1 là phác đồ dựa trên TDF, từ đó giảm đáng kể tỉ lệ thiếu máu liên quan đến thuốc ARV (chủ yếu là zidovudin). Tuy nhiên, hiện tại có rất ít nghiên cứu đánh giá tỉ lệ thiếu máu ở bệnh nhân điều trị ARV trong giai đoạn phác đồ ARV được thay đổi. Nghiên cứu này được thực hiện để đánh giá tỉ lệ thiếu máu ở bệnh nhân HIV tiến triển trong giai đoạn chương trình chủ yếu sử dụng phác đồ không có zidovudine.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

Chúng tôi lựa chọn tất cả bệnh nhân thỏa mãn các tiêu chí sau:

- Bệnh nhân >18 tuổi được chẩn đoán nhiễm HIV theo hướng dẫn xét nghiệm HIV quốc gia (mẫu xét nghiệm được coi là dương tính với HIV khi có phản ứng với cả ba loại sinh phẩm có nguyên lý hoặc chuẩn bị kháng nguyên khác nhau theo tiêu chuẩn của Bộ Y tế).⁷

- Bệnh nhân được chẩn đoán mắc bệnh HIV tiến triển (bệnh nhân có bệnh lý giai đoạn lâm sàng 3, 4 theo danh sách phân loại lâm sàng của Tổ chức Y tế Thế giới hoặc CD4 < 200 tế bào/mm³).⁸

- Bệnh nhân có xét nghiệm hemoglobin tại thời điểm bắt đầu điều trị ARV.

Tiêu chuẩn loại trừ

- Bệnh nhân điều trị ARV > 3 tháng hoặc được chẩn đoán thất bại điều trị.

2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả cắt ngang trong giai đoạn từ tháng 1/2021 đến tháng 5/2022 tại 43 cơ sở điều trị ARV tại 15 tỉnh, thành phố tại Việt Nam.

Cỡ mẫu và cách chọn mẫu

Nghiên cứu lựa chọn có chủ đích 15 tỉnh, thành phố là các địa phương có số lượng bệnh nhân HIV tích lũy cao nhất cả nước. Tại từng tỉnh, các đơn vị điều trị được mời tham gia vào nghiên cứu và tại các cơ sở điều trị ARV tiến hành chọn mẫu toàn bộ, tất cả bệnh nhân thỏa mãn tiêu chuẩn lựa chọn được đưa vào nghiên cứu. 1304 hồ sơ bệnh nhân từ 18 tuổi, có xét nghiệm hemoglobin tại thời điểm chẩn đoán HIV tiến triển được lựa chọn cho nghiên cứu.

Chỉ số nghiên cứu

Thiếu máu được định nghĩa khi Hb < 130g/L đối với nam và < 120 g/L đối với nữ. Mức độ thiếu máu được định nghĩa theo tiêu chuẩn của Tổ chức Y tế Thế giới cho người trưởng thành như sau: thiếu máu nặng (Hb < 80 g/L), thiếu máu trung bình (Hb: 80 g/L - 109 g/L), thiếu máu nhẹ ((Hb: 110 - 129 g/L đối với nam và 110 - 119 g/L đối với nữ.² Các thông tin về nhân khẩu học, kết quả xét nghiệm CD4 và chẩn đoán nhiễm trùng cơ hội được trích xuất từ hồ sơ bệnh án bệnh nhân tại cơ sở.

Quy trình nghiên cứu

Thông tin nghiên cứu được thu thập dựa trên hồ sơ bệnh án bệnh nhân HIV đang điều trị tại các địa điểm nghiên cứu. Số liệu được thu thập bởi các cán bộ của cơ sở điều trị ARV trên các biểu mẫu thu thập thông tin được thiết kế sẵn và các thông tin được xác nhận bởi cán bộ phụ trách cơ sở điều trị trước khi chuyển về nhập liệu tại Trường Đại học Y Hà Nội.

Xử lý số liệu

Số liệu được nhập trên phần mềm Redcap

(Đại học Sydney) và phân tích bằng phần mềm SPSS version 25 (IBM Corp. Released 2021. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 28.0. Armonk, NY: IBM Corp). Các chỉ số nghiên cứu được thể hiện theo tỷ lệ % (biến phân loại), trung vị/trung bình, IQR giá trị lớn nhất - nhỏ nhất, hoặc trung bình và độ lệch chuẩn. Giá trị $p < 0,05$ được đánh giá là có ý nghĩa thống kê.

Thời gian nghiên cứu

Số liệu giai đoạn 1/2021 - 5/2022 được thu thập hồi cứu từ tháng 6/2022 đến tháng 9/2022.

Địa điểm nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện tại các tỉnh An Giang, Cần Thơ, Cà Mau, Đồng Nai, Hà Nội, Hải Phòng, Thành phố Hồ Chí Minh, Kiên Giang, Long An, Nghệ An, Quảng Ninh, Tây Ninh, Thái Nguyên và Thanh Hóa.

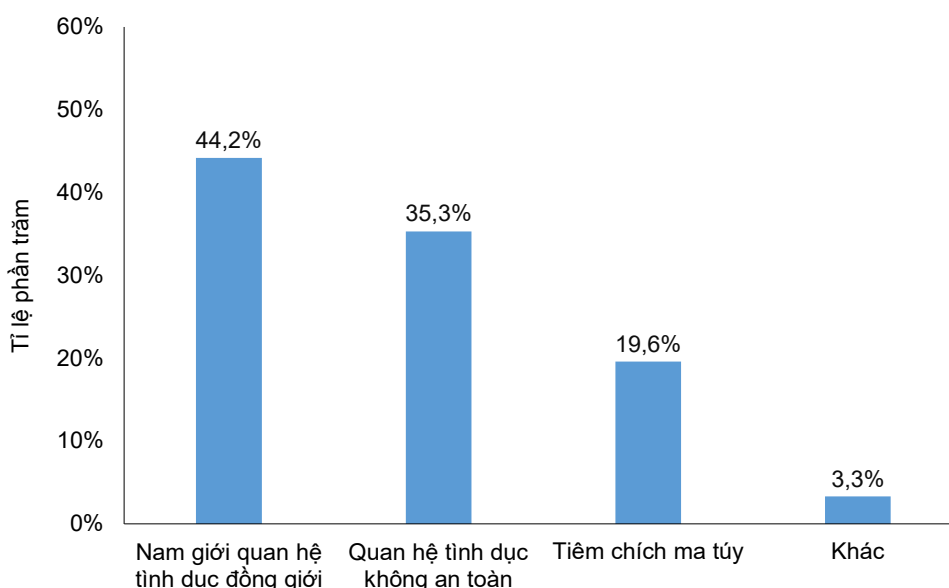
3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu này được thực hiện trong khuôn khổ đề tài “Đánh giá năng lực, quản lý, điều trị

bệnh HIV tiến triển của các đơn vị điều trị HIV tại Việt Nam”, được Hội đồng Đạo đức Nghiên cứu Y sinh học - Trường Đại học Y Hà Nội chấp thuận theo giấy chứng nhận chấp thuận khía cạnh đạo đức với đề tài nghiên cứu khoa học và công nghệ số 725/GCN-HĐĐĐNCYSH-ĐHYHN ngày 4/5/2022.

III. KẾT QUẢ

Trong giai đoạn từ tháng 1/2021 đến tháng 5/2022, có tổng số 1458 bệnh nhân được chẩn đoán bệnh HIV tiến triển, trong số đó có 1304 bệnh nhân > 18 tuổi, có xét nghiệm hemoglobin tại thời điểm bắt đầu điều trị ARV và được đưa vào nghiên cứu. Tuổi trung vị của quần thể nghiên cứu là 33 tuổi và 82,8% đối tượng nghiên cứu là nam giới (1080/1304). Đa số bệnh nhân có yếu tố nguy cơ nhiễm HIV là quan hệ tình dục đồng giới nam chiếm 44,2% (577/1304). Các yếu tố nguy cơ khác gồm sử dụng ma túy 19,6% (256/1304), quan hệ tình dục không an toàn 35,3% (460/1304).

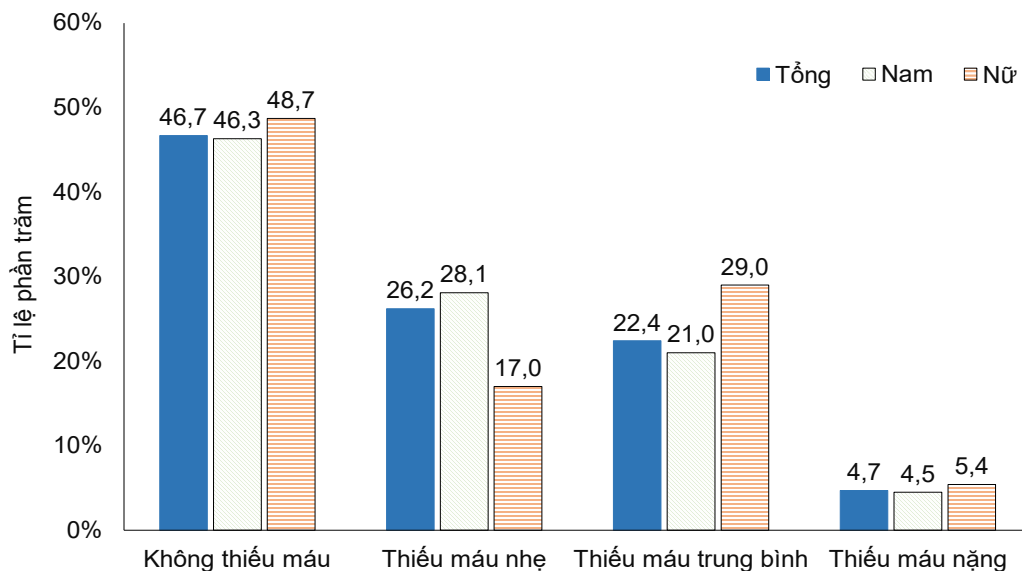


Biểu đồ 1. Yếu tố nguy cơ nhiễm HIV của bệnh nhân nghiên cứu

Tỉ lệ thiếu máu ở quần thể nghiên cứu là 53,3% (695/1304). Tỉ lệ thiếu máu không có sự khác biệt theo giới và yếu tố nguy cơ nhiễm

HIV. Tỉ lệ thiếu máu ở nam giới có bệnh HIV tiến triển là 53,7% (580/1080), so với 51,3% (115/224) ở nữ (Biểu đồ 2). Tỉ lệ thiếu máu ở

nhóm MSM, tiêm chích ma túy và quan hệ tình dục không an toàn lần lượt là 48,0% (276/576); 56,3% (144/256) và 59,1% (272/460) ($p < 0,05$).



Biểu đồ 2. Tỉ lệ và phân loại mức độ thiếu máu theo giới tính

Chúng tôi nhận thấy tỉ lệ thiếu máu có sự khác biệt theo giới tính. Tỉ lệ bệnh nhân nữ giới có thiếu máu mức độ trung bình và nặng cao

hơn so với nam giới, trong khi đó tỉ lệ thiếu máu nhẹ ở nữ giới thấp hơn so với nam giới ($p = 0,030$).

Bảng 1. Liên quan giữa tình trạng thiếu máu và CD4, giai đoạn lâm sàng

Đặc điểm	Tổng	Thiếu máu	Không thiếu máu	Giá trị p
Số lượng CD4				
Dưới 100 (tế bào/mm ³)	371	198 (53,4%)	173 (46,6%)	0,003
101 - 200 (tế bào/mm ³)	400	170 (42,5%)	230 (57,5%)	
Giai đoạn lâm sàng				
Giai đoạn lâm sàng 3	672	377 (56,1%)	295 (43,9%)	0,169
Giai đoạn lâm sàng 4	347	211 (60,8%)	136 (39,2%)	

Tình trạng thiếu máu có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê theo số lượng CD4. Bệnh nhân có CD4 ≤ 100 tế bào/mm³ có tỉ lệ thiếu máu cao hơn và nồng độ hemoglobin trung bình thấp hơn với bệnh nhân có CD4 101 - 200 tế bào/mm³ có ý nghĩa thống kê. Giữa bệnh nhân giai đoạn lâm sàng 3 và giai đoạn lâm sàng 4 không

có sự khác nhau về tình trạng thiếu máu.

Theo bệnh lý giai đoạn lâm sàng 3, 4 thường gặp, tỉ lệ thiếu máu cao nhất gặp ở bệnh nhân lao ngoài phổi - 66,9% (105/157), tiếp theo là lao phổi, nhiễm nấm *T. marneffei*, toxoplasma và viêm phổi do PCP.

Bảng 2. Tỷ lệ thiếu máu theo một số bệnh nhiễm trùng cơ hội chính

Đặc điểm	Tổng	Tỷ lệ thiếu máu	Nồng độ hemoglobin (g/L)
Lao phổi	332	65,1% (216/332)	116,6 ± 26,1
Lao ngoài phổi	157	66,9% (105/157)	117,6 ± 24,2
Viêm phổi do <i>P. jiroveci</i> (PCP)	72	45,8% (33/72)	127,3 ± 21,2
Nhiễm nấm <i>T. marneffei</i>	40	52,5% (21/40)	121,8 ± 29,1
Viêm não do toxoplasma	17	52,9% (9/17)	121,0 ± 30,0

IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận tỷ lệ thiếu máu cao ở bệnh nhân HIV tiến triển trong giai đoạn chương trình chăm sóc và điều trị HIV đã không sử dụng các phác đồ có zidovudin.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với các kết quả nghiên cứu khác tại Việt Nam và trên thế giới. Trong nghiên cứu về tình trạng thiếu máu ở 1053 bệnh nhân HIV Việt Nam chưa từng điều trị ARV giai đoạn 2015 - 2017, tỷ lệ thiếu máu là 64,1%, trong đó tỷ lệ thiếu máu nặng là 5,6% (95%CI: 3,9% - 7,9%), thiếu máu trung bình là 28,6% (95%CI: 23,8% - 33,8%) và thiếu máu nhẹ là 29,9% (95%CI: 26,1% - 34,0%).⁹ Trong một nghiên cứu tổng hợp từ 63 nghiên cứu quan sát khác được thực hiện ở người bệnh nhiễm HIV, tỷ lệ thiếu máu là 39,7% ở trẻ em, 46,6% ở người trưởng thành và 48,8% ở phụ nữ mang thai.⁴ Các kết quả nghiên cứu phù hợp với các bằng chứng được công bố cho thấy HIV gây nhiễm các tế bào tủy xương, nhưng chưa rõ mức độ ảnh hưởng của các tế bào tạo máu đầu dòng bị tác động thế nào do virus HIV. Các nghiên cứu ở châu Phi cho thấy bệnh nhân HIV giai đoạn lâm sàng 3, 4 có nguy cơ thiếu máu cao hơn so với bệnh nhân giai đoạn lâm sàng 1 và 2.¹⁰ Điều này có liên quan tới các bệnh lý giai đoạn tiến triển làm tổn thương miễn dịch dẫn tới virus tái bản và gánh nặng bệnh do nhiễm trùng cơ hội cao hơn dẫn tới tình trạng ức chế tủy xương thông qua

các cytokine.¹ Ngoài ra, quần thể bệnh nhân này còn bị ảnh hưởng bởi tình trạng suy dinh dưỡng và thiếu hụt các vi chất dinh dưỡng, trong đó thường gặp là thiếu sắt, vitamin B12 và acid folic.¹¹

Mặc dù không rõ mối quan hệ nhân quả giữa tình trạng thiếu máu và thời gian sống thêm của bệnh nhân nhưng các nghiên cứu hồi cứu cho thấy có sự liên quan. Trong nghiên cứu EuroSIDA, tỷ lệ sống sót ở tháng 12 là 96,9% ở bệnh nhân không thiếu máu so với 84,1% ở bệnh nhân có thiếu máu khi bắt đầu điều trị ARV và tỷ lệ sống sót này là 59,2% ở bệnh nhân có thiếu máu nặng.¹²

Nghiên cứu của chúng tôi có một số hạn chế. Thứ nhất, do thiết kế mô tả hồi cứu, chúng tôi không có cơ hội đánh giá các yếu tố khác ảnh hưởng tới tình trạng thiếu máu cũng như thu thập thông tin xác định căn nguyên gây thiếu máu cho bệnh nhân. Thứ hai, do hiện nay hướng dẫn chăm sóc và điều trị HIV/AIDS khuyến cáo xét nghiệm hemoglobin tại thời điểm trước điều trị ARV nên các cơ sở nghiên cứu hiện tại chỉ ghi nhận kết quả hemoglobin trong hồ sơ bệnh án (có hoặc không có kèm theo kết quả, dẫn tới việc nghiên cứu không có các thông tin khác về xét nghiệm tổng phân tích tế bào máu ngoại vi) để có thể phân loại tình trạng thiếu máu theo kích thước hồng cầu. Tuy nhiên, với việc sử dụng phân loại của WHO,

chúng tôi đã cung cấp thông tin chính xác về tỉ lệ thiếu máu trong quần thể nguy cơ cao này.

V. KẾT LUẬN

Thiếu máu là tình trạng thường gặp ở bệnh nhân HIV tiến triển và có liên quan tới tình trạng CD4 ban đầu cũng như bệnh lý giai đoạn lâm sàng 3, 4. Việc đánh giá toàn diện theo gói chăm sóc bệnh lý HIV tiến triển cần được thực hiện để kịp thời phát hiện các bệnh lý nhiễm trùng cơ hội nhằm bắt đầu sớm việc điều trị dự phòng khi có chỉ định.

Lời cảm ơn

Chúng tôi chân thành cảm ơn Tổ chức Clinton Health Access Initiative (CHAI) và các đơn vị điều trị ARV tại các địa điểm nghiên cứu đã hỗ trợ thực hiện nghiên cứu này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Belperio PS, Rhew DC. Prevalence and outcomes of anemia in individuals with human immunodeficiency virus: A systematic review of the literature. *Am J Med.* 2004;116 Suppl 7A:27S-43S. doi: 10.1016/j.amjmed.2003.12.010.

2. World Health Organization. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. Published online 2011. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/85839>.

3. Kreuzer KA, Rockstroh JK. Pathogenesis and pathophysiology of anemia in HIV infection. *Ann Hematol.* 1997;75(5-6):179-187. doi: 10.1007/s002770050340.

4. Cao G, Wang Y, Wu Y, Jing W, Liu J, Liu M. Prevalence of anemia among people living with HIV: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine.* 2022;44:101283. doi: 10.1016/j.eclinm.2022.101283.

5. Cục Phòng/Chống HIV/AIDS - Bộ Y tế. Dịch HIV/AIDS có gì thay đổi trong năm 2021. 2021. [https://vaac.gov.vn/dich-hiv-aids-co-gi-](https://vaac.gov.vn/dich-hiv-aids-co-gi-thay-doi-trong-nam-2021.html)

[thay-doi-trong-nam-2021.html](https://vaac.gov.vn/dich-hiv-aids-co-gi-thay-doi-trong-nam-2021.html).

6. H. Vu, L. Nguyen, Q. Tran, L. Cosimi, P. Sullivan, C. del Rio. Anemia among HIV-infected patients: Prevalence, severity, associated factors, and mortality - Vietnam, 2005 - 2008. Presented at: AIDS 2010 - XVIII International AIDS Conference; 2010.

7. Bộ Y tế. Hướng dẫn Điều trị và chăm sóc HIV/AIDS (Ban hành kèm theo Quyết định số 5968/QĐ-BYT ngày 31/12/2021 của Bộ Y tế). Published online 2021.

8. World Health Organization. HIV treatment: Guidelines for managing advanced HIV disease and rapid initiation of antiretroviral therapy: Policy brief. Published online 2017. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/255885>.

9. QD Vu, VK Nguyen, TD Nguyen. Prevalence of Anemia and Impact on 6-month Mortality among Antiretroviral Therapy - Naive Patients Enrolling in Care with Advanced HIV Infection in Vietnam. Presented at: International Conference on AIDS and STIs in Africa (ICASA); 2017; Côte d'Ivoire.

10. Turawa E, Awotiwon O, Dhansay MA, et al. Prevalence of anaemia, iron deficiency, and iron deficiency anaemia in women of reproductive age and children under 5 years of age in South Africa (1997-2021): A systematic review. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(23):12799. doi: 10.3390/ijerph182312799.

11. Abioye AI, Andersen CT, Sudfeld CR, Fawzi WW. Anemia, iron status, and HIV: A systematic review of the evidence. *Adv Nutr Bethesda Md.* 2020;11(5):1334-1363. doi: 10.1093/advances/nmaa037.

12. Volberding PA, Levine AM, Dieterich D, et al. Anemia in HIV infection: Clinical impact and evidence-based management strategies. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2004;38(10):1454-1463. doi: 10.1086/383031.

Summary

PREVALENCE OF ANEMIA IN PATIENTS WITH ADVANCED HIV DISEASE AT ARV CLINICS IN VIETNAM

Anaemia is a common complication of HIV infection especially among patients with advanced disease stages, but it is also associated with the use of some antiretrovirals (ARV). We conducted a retrospective study to determine the prevalence of anemia in Vietnamese patients with advanced HIV disease. HIV patients aged above 18 years with advanced HIV were included in the study. The overall prevalence of anemia was 53.3% (695/1034). The proportions of mild, moderate and severe anemia were 26.2%, 22.4% và 4.7%, respectively. The rate of anemia was higher in patients with lower CD4 count (53.4% in patients with CD4 count < 100 cell/mm³ vs 42.5% in those with CD4 from 100 - 200 cells/mm³). Extrapulmonary tuberculosis was the most common opportunistic infection associated with anemia. In conclusion, anemia is common among patients with advanced HIV disease. The implementation of comprehensive advanced HIV package care is essential to assess the cause of anemia and reduce the mortality.

Keywords: anemia, HIV, advanced HIV diseases, hemoglobin.