

**ĐẠI HỌC QUỐC GIA HÀ NỘI
TRƯỜNG ĐẠI HỌC KHOA HỌC TỰ NHIÊN**

HOÀNG THỊ THANH HÀ

**XÂY DỰNG VÀ ÁP DỤNG
PHƯƠNG CÁCH XÉT NGHIỆM HIV, BỘ MẪU NGOẠI
KIỂM TRONG ĐÁNH GIÁ CHẤT LƯỢNG HỆ THỐNG
PHÒNG XÉT NGHIỆM HIV Ở VIỆT NAM**

Chuyên ngành: Mô phôi và Tế bào học

Mã số: 62420117

DỰ THẢO TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ SINH HỌC

Hà Nội, 2020

Công trình được hoàn thành tại:

Trường Đại học Khoa học Tự nhiên - Đại học Quốc gia Hà Nội
và Viện Vệ sinh Dịch tễ Trung ương.

Người hướng dẫn khoa học:

1. TS. BS. Phạm Hồng Thắng
2. PGS.TS. Hoàng Thị Mỹ Nhung

Phản biện 1:

Phản biện 2:

Phản biện 3:

Luận án được bảo vệ trước Hội đồng cấp Đại học Quốc gia chấm luận
án Tiến sĩ họp tại Trường Đại học Khoa học Tự nhiên
Vào hồi giờ , ngày tháng năm 20

Có thể tìm hiểu luận án tại:

- Thư viện Quốc gia Việt Nam;
- Trung tâm thông tin thư viện - Đại học Quốc gia Hà Nội

MỞ ĐẦU

Kể từ khi được phát hiện vào năm 1981, dịch HIV/AIDS đã nhanh chóng lây lan trên phạm vi toàn thế giới và trở thành một trong những đại dịch nguy hiểm nhất cho đến nay. Ở Việt Nam, dịch HIV/AIDS đã xuất hiện ở cả 63 tỉnh, thành phố. Hệ thống phòng xét nghiệm HIV ngày càng phát triển, từ phòng thí nghiệm (PTN) HIV đầu tiên năm 1988, hiện nay, cả nước có hơn 1.100 phòng xét nghiệm (PXN). Độ chính xác và đáng tin cậy của kết quả xét nghiệm nói chung, đặc biệt xét nghiệm HIV là vấn đề quan trọng của bất kỳ phòng xét nghiệm nào. Mẫu bệnh phẩm từ khi thu thập đến khi trả kết quả cho khách hàng phải trải qua nhiều khâu, trong mỗi khâu đều có thể có sai sót. Bộ Y tế Việt Nam đã nỗ lực trong nhiều năm qua nhằm cải thiện chất lượng xét nghiệm, xây dựng các văn bản pháp quy, cập nhật các hướng dẫn theo xu hướng thế giới.

Việt Nam thực hiện xét nghiệm HIV theo 3 chiến lược dựa trên khuyến cáo của Tổ chức Y tế Thế giới (WHO). Thời gian đầu, PXN khẳng định HIV thực hiện theo chiến lược III và sử dụng các sinh phẩm miễn dịch đánh dấu để khẳng định và không có đánh giá xem các sinh phẩm có đồng dương tính giả không. Do đó, thời gian trả kết quả lâu, nhiều trường hợp mất đầu khách hàng và không kết nối được vào điều trị.

Để hạn chế những sai sót trong chẩn đoán, WHO cũng đưa ra khuyến cáo các nước cần triển khai đánh giá phương cách xét nghiệm, nhằm lựa chọn các sinh phẩm tốt phối hợp với nhau trong phương cách xét nghiệm để tăng cường chất lượng chẩn đoán và hiệu quả giá thành. WHO cũng khuyến cáo việc đánh giá phương cách trong đó phương cách chỉ gồm các sinh phẩm nhanh để chẩn đoán HIV. Việc sử dụng phương cách gồm các sinh phẩm nhanh sẽ giúp tăng cường tiếp cận với xét nghiệm HIV, rút ngắn thời gian trả kết quả, tăng tỷ lệ nhận kết quả xét nghiệm, người nhiễm sẽ sớm được tiếp cận

với điều trị ARV, từ đó sẽ góp phần phòng chống lây nhiễm HIV hiệu quả hơn.

Tại hội nghị AIDS toàn cầu tháng 7 năm 2014, Chương trình phối hợp của Liên Hợp Quốc về HIV/AIDS (UNAIDS) đã đưa ra ba mục tiêu 90-90-90 đến năm 2020 là: 90% số người nhiễm HIV biết được tình trạng nhiễm HIV của mình; 90% số người đã chẩn đoán nhiễm HIV được điều trị ARV và 90% số người được điều trị ARV kiểm soát được tải lượng virus ở mức thấp và ổn định (tải lượng HIV dưới ngưỡng ức chế) để sống khỏe mạnh và làm giảm nguy cơ lây truyền HIV cho người khác. Để đạt được mục tiêu 90 đầu tiên, các nước đã nỗ lực thực hiện các sáng kiến, thí điểm các mô hình xét nghiệm mới, các kỹ thuật xét nghiệm đơn giản như xét nghiệm nhanh HIV bằng máu đầu ngón tay nhằm mở rộng các dịch vụ xét nghiệm. Tuy nhiên, việc mở rộng xét nghiệm kéo theo các vấn đề liên quan đến đảm bảo chất lượng xét nghiệm. Việt Nam là nước đầu tiên ở khu vực châu Á-Thái Bình Dương phát động hưởng ứng các mục tiêu 90-90-90 của UNAIDS.

Theo báo cáo của Bộ Y tế, ở thời điểm năm 2015, Việt Nam hiện có trên 260.000 người nhiễm HIV trong cộng đồng, trong đó chỉ có khoảng 56% trong số người nhiễm HIV biết được tình trạng của họ và 45% số người phát hiện HIV được điều trị ARV. Như vậy, Việt Nam cần phải nỗ lực nhiều hơn nữa để đạt được các mục tiêu mà UNAIDS đề ra và tiến tới mục tiêu to lớn là kết thúc đại dịch HIV/AIDS vào năm 2030. Chính phủ Việt Nam đã tiến hành nhiều biện pháp nhằm tăng cường khả năng tiếp cận các dịch vụ xét nghiệm HIV. Trong đó, có việc mở rộng xét nghiệm HIV ra tuyến quận, huyện và xã phường, bao gồm cả xét nghiệm di động, xét nghiệm lưu động, mở rộng xét nghiệm tại cộng đồng sử dụng xét nghiệm nhanh với phương pháp sử dụng máu đầu ngón tay. Mở rộng xét nghiệm nếu không kiểm soát chất lượng tốt sẽ

có nguy cơ chẩn đoán sai, trong khi HIV/AIDS là lĩnh vực rất nhạy cảm và còn nhiều kỳ thị.

Để đảm bảo chất lượng cho các phòng xét nghiệm khi mở rộng ra các tuyến huyện, xã, xét nghiệm di động..., việc lựa chọn phương cách xét nghiệm chẩn đoán phù hợp với tình hình tại các tuyến quận, huyện cũng như chương trình ngoại kiểm nhằm đánh giá chất lượng các đơn vị này là rất quan trọng. Tuy nhiên, thời điểm triển khai nghiên cứu chưa có các đánh giá chính thức về các phương cách xét nghiệm đặc biệt là các xét nghiệm nhanh cho các tuyến thực hiện. Trước tình hình đó, Bộ Y tế đã giao cho Viện Vệ sinh dịch tễ trung ương (VSDTTU), nơi có Phòng thí nghiệm tham chiếu quốc gia về HIV đạt tiêu chuẩn ISO15189 và ISO17043, thực hiện đánh giá phương cách xét nghiệm HIV.

Ngoài ra, bộ mẫu ngoại kiểm đánh giá chất lượng xét nghiệm HIV hiện nay chưa đánh giá chính xác chất lượng của các đơn vị sử dụng xét nghiệm đầu ngón tay, do bản chất mẫu huyết thanh và máu toàn phần là khác nhau hơn nữa quy trình thực hiện xét nghiệm của các sinh phẩm đối với máu toàn phần và huyết thanh cũng khác nhau.

Xuất phát từ yêu cầu thực tiễn như vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài: ***“Xây dựng và áp dụng phương cách xét nghiệm HIV, bộ mẫu ngoại kiểm trong đánh giá chất lượng hệ thống Phòng xét nghiệm HIV ở Việt Nam”***.

MỤC TIÊU NGHIÊN CỨU

1. Xây dựng và đánh giá một số phương cách xét nghiệm chẩn đoán HIV cho phòng xét nghiệm ở các tuyến y tế Việt Nam.
2. Đánh giá khả năng áp dụng phương cách xét nghiệm HIV đã xây dựng thông qua bộ mẫu ngoại kiểm huyết thanh học ở các phòng xét nghiệm HIV.
3. Xây dựng quy trình sản xuất bộ mẫu ngoại kiểm bằng máu toàn phần để đánh giá các phòng xét nghiệm HIV sử dụng lấy mẫu máu đầu ngón tay.

NHỮNG ĐÓNG GÓP MỚI CỦA LUẬN ÁN

- Lần đầu tiên Việt Nam xây dựng thành công 16 phương cách xét nghiệm chẩn đoán HIV bằng cách phối hợp các loại sinh phẩm khác nhau trong đó có phương cách xét nghiệm chỉ gồm các sinh phẩm xét nghiệm nhanh. Phương cách được đánh giá có độ nhạy và độ đặc hiệu cao, hạn chế đặc điểm đồng dương tính giả và âm tính giả. Nghiên cứu đã khẳng định sử dụng phương cách gồm ba sinh phẩm nhanh là khả thi để xét nghiệm chẩn đoán HIV. Đây là tiền đề cho việc mở rộng các xét nghiệm khẳng định HIV ra tuyến quận, huyện, rút ngắn thời gian trả lời kết quả cho khách hàng, tránh mất máu và kết nối điều trị sớm góp phần quan trọng để đạt được mục tiêu 90-90-90.

- Bộ mẫu ngoại kiểm HIV sử dụng mẫu máu toàn phần lần đầu tiên được sản xuất thành công tại Việt Nam sẽ góp phần kiểm soát tốt hơn chất lượng xét nghiệm HIV đặc biệt các đơn vị sử dụng phương pháp chích máu đầu ngón tay. Đây là hình thức xét nghiệm đang được mở rộng trên 300 phòng xét nghiệm ở Việt Nam.

- Nghiên cứu cho thấy sử dụng chương trình ngoại kiểm huyết thanh học HIV, ngoài việc đánh giá chất lượng hệ thống các phòng xét nghiệm HIV, lần đầu tiên được áp dụng để đánh giá hiệu quả việc sử dụng phương cách xét nghiệm HIV được khuyến cáo ở Việt Nam.

CẤU TRÚC CỦA LUẬN ÁN

Luận án bao gồm 134 trang không kể tài liệu tham khảo, mục lục và phụ lục; gồm 3 chương, 29 bảng, 22 hình, tham khảo 168 tài liệu trong và ngoài nước. Bộ cục luận án gồm: Mở đầu 3 trang, tổng quan 44 trang, vật liệu và phương pháp nghiên cứu 23 trang, kết quả và bàn luận 62 trang, kết luận 1 trang, kiến nghị 1 trang; 3 bài báo có liên quan trực tiếp đến luận án đã được công bố.

CHƯƠNG 1. TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. Đại cương về HIV

HIV thuộc phân nhóm Lentivirus và họ Retroviridae. Lentivirus gồm các virus gây ra các bệnh tiến triển chậm, thời gian ủ bệnh dài. HIV gồm hai loại đó là: HIV-1 và HIV-2. HIV có dạng hình cầu, kích thước 100 - 120 nm, bộ gen gồm hai sợi ARN đơn, mỗi sợi có chiều dài 9,8kb. Vòng đời của HIV khi xâm nhập vào cơ thể người được chia thành 7 giai đoạn: gắn kết, xâm nhập, sao chép ngược, tích hợp, nhân lên, lắp ráp, nảy chồi.

1.2. Xét nghiệm chẩn đoán nhiễm HIV

Khi cơ thể nhiễm HIV, phản ứng của cơ thể đáp ứng lại với tác nhân gây bệnh sẽ có những biến đổi thông số sinh học. Dựa trên sự biến đổi của các thông số sinh học trong quá trình nhiễm vi rút, các kỹ thuật xét nghiệm có thể phát hiện kháng thể kháng HIV, kháng nguyên vi rút hoặc các chất liệu di truyền ARN hoặc tiền ADN

Hai phương pháp xét nghiệm là phương pháp xét nghiệm huyết thanh học và phương pháp xét nghiệm sinh học phân tử. Phương pháp huyết thanh học áp dụng cho việc xác định tình trạng nhiễm HIV ở người trên 18 tháng tuổi. Phương pháp sinh học phân tử áp dụng cho phát hiện nhiễm HIV đối với trẻ dưới 18 tháng tuổi; người lớn trong giai đoạn cửa sổ; hoặc các trường hợp có kết quả khó biện luận với phương pháp huyết thanh học.

Bộ Y tế Việt Nam đã ban hành các hướng dẫn về xét nghiệm HIV gồm 3 chiến lược, tùy thuộc mục đích xét nghiệm cụ thể sẽ áp dụng các chiến lược khác nhau. Trong chiến lược III khi các sinh phẩm cụ thể phối kết hợp theo thứ tự nhất định sẽ tạo thành các phương cách xét nghiệm. Thứ tự kết hợp sinh phẩm cần bảo đảm nguyên tắc sinh phẩm sàng lọc có độ nhạy cao, các sinh phẩm bổ sung có độ đặc hiệu cao. Các phương cách xét nghiệm khi xây dựng cần lựa chọn từ các sinh phẩm không hoặc ít có cùng nhược điểm như cùng âm tính giả hoặc cùng dương tính giả.

1.3. Đảm bảo chất lượng xét nghiệm trong xét nghiệm HIV

1.3.1 Các yếu tố ảnh hưởng đến chất lượng xét nghiệm

Quá trình xét nghiệm được chia thành ba giai đoạn: giai đoạn trước xét nghiệm – giai đoạn xét nghiệm – giai đoạn sau xét nghiệm. Mỗi giai đoạn đều có các yếu tố có thể ảnh hưởng gây ra các sai số trong xét nghiệm.

1.3.2 Các biện pháp đảm bảo chất lượng xét nghiệm

Để có kết quả xét nghiệm tin cậy, giảm thiểu các sai sót các PXN cần thực hiện các biện pháp nhằm đảm bảo chất lượng xét nghiệm như: Chuẩn hóa các quy trình, thực hiện kiểm soát chất lượng thông qua các mẫu nội kiểm và ngoại kiểm.

1.4. Thực trạng công tác xét nghiệm HIV ở Việt Nam

Việt Nam có hệ thống PXN với ba cấp độ: sàng lọc – khẳng định – tham chiếu từ tuyến huyện đến tỉnh và Trung ương. Phương cách xét nghiệm của các PXN chưa mang tính khoa học, phụ thuộc vào các sinh phẩm mua sắm, đa

phần sử dụng các kỹ thuật ELISA kết hợp với sinh phẩm xét nghiệm nhanh hoặc ngưng kết hạt. Chưa có các phương cách xét nghiệm chỉ bao gồm xét nghiệm nhanh. Vào những năm 2015, mỗi năm, hệ thống xét nghiệm HIV của Việt Nam thực hiện khoảng 2,5 triệu xét nghiệm. Theo ước tính có khoảng 260.000 người nhiễm HIV trong cộng đồng, chỉ có khoảng 56% trong số đó biết được tình trạng. Vì vậy, để đạt được mục tiêu 90 đầu tiên tiến tới kết thực đại dịch HIV/AIDS vào năm 2030, Việt Nam đã mở rộng xét nghiệm HIV ra tuyến quận, huyện và xã phường, xét nghiệm lưu động, sử dụng xét nghiệm nhanh với phương pháp sử dụng máu đầu ngón tay.

CHƯƠNG 2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Xây dựng và đánh giá một số phương cách xét nghiệm HIV

- Đối tượng nghiên cứu: Mẫu huyết tương có kháng thể kháng HIV và không có kháng thể kháng HIV của những khách hàng đến xét nghiệm HIV tại các cơ sở y tế; Các sinh phẩm xét nghiệm phát hiện HIV có giấy phép lưu hành của Bộ y tế.
- Thời gian: giai đoạn 1: Từ tháng 8.2012 đến tháng 12.2013; giai đoạn 2 từ tháng 7.2014 đến tháng 12.2014.
- Địa điểm:
 - + Giai đoạn 1: Đánh giá khả năng thực hiện tại 11 xã thuộc 7 huyện của Điện Biên và Cần Thơ;
 - + Giai đoạn 2: Xây dựng và đánh giá phương cách tại 4 tỉnh Hà Nội; Quảng Ninh; Tp Hồ Chí Minh; Bình Dương và PTN tham chiếu HIV quốc gia, Viện VSDT TƯ.
- Cỡ mẫu: Giai đoạn 1: 1.373; giai đoạn 2: 2.501
- Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang kết hợp thử nghiệm trong PTN

2.2 Đánh giá áp dụng phương cách xét nghiệm thông qua chương trình ngoại kiểm

- Đối tượng nghiên cứu: Mẫu bệnh phẩm huyết tương có chứa kháng thể kháng HIV được chẩn đoán theo chiến lược III của Bộ Y tế, và mẫu huyết tương âm tính với kháng thể kháng HIV. Các PXN HIV ở các tỉnh miền Bắc và miền Trung tham gia vào chương trình ngoại kiểm HIV.
- Thời gian: Từ tháng 5.2014 đến tháng 9.2018.
- Địa điểm: Mẫu thu thập tại các Trung tâm Huyết học và Truyền máu và sản xuất tại PTN tham chiếu quốc gia về HIV- Viện VSĐT TƯ; Các PXN sàng lọc và khẳng định HIV ở các tỉnh miền Bắc và miền Trung
- Cỡ mẫu: Bộ mẫu chuẩn gồm 10 mẫu gồm mẫu âm tính và dương tính với kháng thể kháng HIV; có 451-628 phòng xét nghiệm tham gia.
- Thiết kế nghiên cứu: Thử nghiệm trong PTN kết hợp hồi cứu mô tả.

2.3 Xây dựng quy trình và sản xuất mẫu ngoại kiểm HIV sử dụng mẫu máu toàn phần

- Đối tượng nghiên cứu: Mẫu bệnh phẩm huyết tương có kháng thể kháng HIV, được chẩn đoán theo chiến lược III của Bộ Y tế; mẫu huyết tương âm tính và mẫu máu toàn phần nhóm máu O âm tính với kháng thể kháng HIV.
- Thời gian: Từ tháng 10.2019 đến tháng 4.2020.
- Địa điểm: Mẫu thu thập tại các Trung tâm Huyết học và Truyền máu; các PXN HIV xét nghiệm bằng mẫu máu đầu ngón tay.
- Cỡ mẫu: 10 mẫu
- Thiết kế nghiên cứu: Thử nghiệm trong PTN

2.4 Các kỹ thuật phòng xét nghiệm sử dụng trong nghiên cứu

2.4.1 Các kỹ thuật xét nghiệm dùng cho chẩn đoán HIV

- Các mẫu được xét nghiệm chẩn đoán theo chiến lược III, sử dụng các kỹ thuật ELISA thể hệ thứ ba và thứ tư, các sinh phẩm xét nghiệm nhanh. Ngoài

ra mẫu cũng được xét nghiệm bổ sung thêm bằng các sinh phẩm Western Blot đối với các mẫu dương tính và không xác định. Riêng mẫu không xác định được thực hiện thêm các kỹ thuật sinh học phân tử.

2.4.2 Đánh giá các đặc tính của phương cách xét nghiệm

- Các sinh phẩm sau khi thực hiện xét nghiệm được tính toán độ nhạy, độ đặc hiệu và khả năng đồng dương tính giả của các cách phối hợp sinh phẩm.

2.4.3 Các kỹ thuật sử dụng cho sản xuất mẫu ngoại kiểm

- **Xác định đặc tính mẫu:** Các mẫu sử dụng cho sản xuất mẫu ngoại kiểm được xác định đặc tính mẫu bằng phương pháp xét nghiệm huyết thanh học HIV với các sinh phẩm ELISA, xét nghiệm nhanh và các mẫu dương tính được xét nghiệm khẳng định bằng Western Blot.

- **Bất hoạt nhiệt:** Để đảm bảo an toàn những mẫu dương tính được bất hoạt bằng nhiệt tại 56°C trong 60 phút.

- **Đánh giá chất lượng mẫu:** Các mẫu được đánh giá về chất lượng như độ đồng nhất, mức độ tán huyết và kiểm tra vô khuẩn trước khi gửi đến các đơn vị. Mẫu cũng được đánh giá độ ổn định khi vận chuyển đến các PXN.

2.5 Quản lý và phân tích số liệu

Số liệu của nghiên cứu được xử lý trên phần mềm excel, microsoft access và phần mềm chuyên dụng cho chương trình ngoại kiểm HIV.

2.6 Đảm bảo chất lượng xét nghiệm

Các bước xây dựng và triển khai chương trình ngoại kiểm đều có quy trình chuẩn được phê duyệt, các cán bộ được tập huấn. Thực hiện xét nghiệm tại PTN tham chiếu Quốc gia về HIV – Viện Vệ sinh Dịch tễ Trung ương, đạt tiêu chuẩn ISO 15189, ISO 17043.

2.7 Đạo đức trong nghiên cứu

Các khía cạnh đạo đức liên quan được thông qua tại hội đồng đạo đức có thẩm quyền.

CHƯƠNG 3. KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

3.1. Thử nghiệm khả năng xét nghiệm HIV bằng phương cách sử dụng ba sinh phẩm xét nghiệm nhanh

Bảng 3.4 So sánh KQXN HIV sử dụng phương cách 3 SP nhanh tại xã với sử dụng phương cách có Elisa tại các PXN khẳng định tuyến tỉnh.

Kết quả XN tại xã (sử dụng 3 XN nhanh)	Kết quả khẳng định tại PXN khẳng định tuyến tỉnh		Tổng
	Dương tính	Âm tính	
HIV dương tính	80	0	80
HIV âm tính	0	755	755
Tổng	80	804	884

Độ nhạy = $80/(80+0)*100=100\%$ và độ đặc hiệu = $755/(0+755)*100=100\%$

Đánh giá trạm y tế xã sử dụng phương cách với 3 sinh phẩm nhanh cho kết quả độ nhạy 100% và độ đặc hiệu 100%. Như vậy, tuyến xã đã thực hiện xét nghiệm HIV với độ chính xác cao, không chẩn đoán sai trường hợp HIV dương tính nào. Điều này cho thấy, ngoài các PXN khẳng định HIV tại tuyến tỉnh, việc triển khai xét nghiệm khẳng định HIV bằng sinh phẩm nhanh ở tuyến dưới là khả thi và cần phải xây dựng các phương cách khác nhau cho các tuyến.

3.2. Xây dựng phương cách xét nghiệm HIV Quốc gia

3.2.1 Thông tin chung về các mẫu và sinh phẩm thực hiện nghiên cứu

Tổng số 2.501 mẫu được thu thập và xét nghiệm trong đó có 232 mẫu dương tính (9,28%), 2.269 mẫu âm tính (90,72%) trong đó có 28 mẫu dương tính giả (bảng 3.6).

Bảng 3.6 Đặc điểm huyết thanh học của mẫu thu thập

Tổng	Hà Nội	Quảng Ninh	Hồ Chí Minh	Bình Dương	Tổng	Ghi chú
	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	
Mẫu dương	59 7,87%	43 8,57%	65 8,68%	65 13,00%	232 9,28%	
Mẫu âm	691 92,13%	459 91,43%	684 91,32%	435 87,00%	2269 90,72%	28 DTG

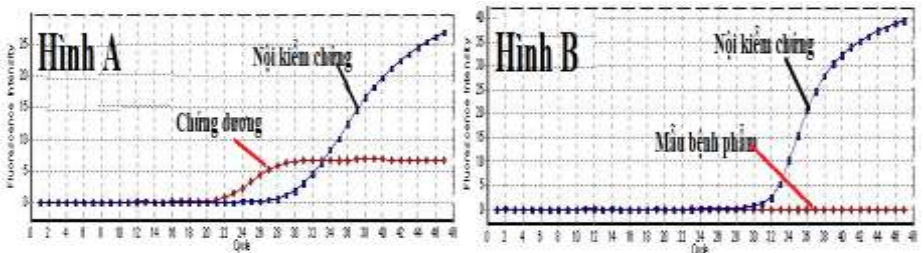
Các mẫu dương tính được xét nghiệm theo chuẩn vàng bằng kỹ thuật Western Blot (hình 3.3).



Hình 3.3 Kết quả xét nghiệm với kỹ thuật Western Blot

3.2.2 KQXN tham chiếu cho mẫu dương tính giả với từ hai sinh phẩm

Trong số 28 mẫu có kết quả dương tính giả, có 22 mẫu có kết quả dương tính giả với 1 loại sinh phẩm và 6 mẫu được coi là mẫu khó khi có kết quả xét nghiệm dương tính giả với từ 2 sinh phẩm trở lên. Toàn bộ 28 mẫu này được xét nghiệm bằng kỹ thuật Western Blot và kỹ thuật sinh học phân tử với sinh phẩm COBAS TaqMan HIV-1 (Roche) (hình 3.5).



Hình 3.5 Kết quả xét nghiệm với kỹ thuật Cobas TaqMan HIV 1

A: Chứng dương mạnh và nội kiểm B: mẫu bệnh phẩm và nội kiểm

Bảng 3.11 là tổng hợp các kết quả của 6 mẫu khó có phản ứng dương tính giả với nhiều sinh phẩm khác nhau. Kết quả cho thấy Western Blot cho kết quả không xác định và xét nghiệm đo tải lượng HIV-1 (phát hiện ARN) các mẫu này bằng sinh phẩm COBAS TaqMan HIV-1 cho kết quả không phát hiện (âm tính). Do đó, tình trạng cuối cùng của các mẫu này được kết luận là âm tính với HIV.

Bảng 3.11. Kết quả xét nghiệm tại Viện VSDTTW với mẫu khó

Mã số	XN tham chiếu tại Viện VSDTTW				SD BioLine RT	DoubleCheck Gold	Determine	Vikri	Murex 1.2.0	SD BioLine ELISA	Ghi chú
	Murex Ag/Ab	WB	NAT	Kết luận							
BDDA14152	DTG	KXD	ÂT	Âm tính	ÂT	ÂT	ÂT	ÂT	DTG	DTG	MD
HMQM14247	DTG	KXD	ÂT	Âm tính	ÂT	ÂT	ÂT	ÂT	DTG	DTG	TCMT
HMQT14035	DTG	KXD	ÂT	Âm tính	ÂT	ÂT	ÂT	ÂT	ÂT	DTG	PNMT
HNPS14214	DTG	KXD	ÂT	Âm tính	ÂT	ÂT	DTG	DTG	DTG	DTG	PNMT
HNPS14216	DTG	KXD	ÂT	Âm tính	ÂT	ÂT	ÂT	ÂT	DTG	DTG	PNMT
HNTL14214	DTG	KXD	ÂT	Âm tính	ÂT	ÂT	ÂT	ÂT	DTG	DTG	MSM

Ghi chú: DTG: dương tính giả; KXD: không xác định; ÂT: âm tính

Ngoài các mẫu dương tính giả thu thập từ thực địa, nghiên cứu cũng sử dụng các mẫu khó chẩn đoán (dương tính giả) được thu thập tại Viện VSDTTU. Từ kết quả xét nghiệm chẩn đoán các mẫu dương tính giả và âm tính giả, tính toán độ nhạy, độ đặc hiệu của các phương cách xét nghiệm tại cá đơn vị.

Bảng 3.13 Độ nhạy và độ đặc hiệu của các sinh phẩm tham gia xây dựng phương cách

Sinh phẩm	KQXN tham chiếu theo chuẩn vàng		KQXN tại tỉnh			Độ nhạy tinh % (95% CI)	Độ đặc hiệu tinh % (95% CI)	KQXN tại Viện VSDT				Độ nhạy cuối cùng % (95% CI)	Độ đặc hiệu cuối cùng % (95% CI)	PPV (%)	NPV (%)	
	DT	ÁT	DT	ÁT	DTG			DT	ÁT	ÁT	DTG					
SD Bioline HIV 1/2 3.0	232	2269	232	0	2266	3	100 (100-100)	99,87 (99,73-100)	232	0	2266	3	100 (100-100)	99,87 (99,73-100)	100	100
DoubleCheckGold HIV 1&2	232	2269	232	0	2258	11	100 (100-100)	99,52* (99,24-99,79)	232	0	2267	2	100 (100-100)	99,91 (99,8-100)	100	100
Determine HIV 1/2	232	2269	232	0	2266	3	100 (100-100)	99,87 (99,73-100)	232	0	2266	3	100 (100-100)	99,87 (99,73-100)	100	100
Vikia HIV 1/2	232	2269	232	0	2268	1	100 (100-100)	99,96 (99,42-99,88)	232	0	2268	1	100 (100-100)	99,96 (99,42-99,88)	100	100
Murex HIV 1,2,O	232	2269	232	0	2261	8	100 (100-100)	99,65** (99,42-99,88)	232	0	2262	7	100 (100-100)	99,69 (99,47-99,91)	100	100
SD HIV Elisa 3,0	232	2269	232	0	2260	9	100 (100-100)	99,60** (99,36-99,85)	232	0	2261	8	100 (100-100)	99,65 (99,42-99,88)	100	100
Murex HIV Ag/Ab Combination									232	0	2249	20	100 (100-100)	99,12 (98,75-99,49)	100	100

Các sinh phẩm đều có độ nhạy là 100% và độ đặc hiệu cao từ 99,12% - 99,91% , đạt tiêu chuẩn của Bộ Y tế và WHO.

Từ kết quả xét nghiệm, qua phân tích đã chọn được 16 phương cách phối kết hợp các sinh phẩm cho khả năng đồng dương tính giải thấp nhất và đặc hiệu không có đồng dương tính giả ở cả ba sinh phẩm. Các phương cách đều có độ nhạy 100% và độ đặc hiệu 100% , có thể sử dụng ở các tuyến và các PXN khác nhau (bảng 3.17).

Bảng 3.17 Các phương cách xét nghiệm chẩn đoán theo chiến lược III

TT	Sinh phẩm thứ nhất (SP1)	Sinh phẩm thứ hai (SP2)	Sinh phẩm thứ ba (SP3)	Độ nhạy %	Độ đặc hiệu %	Ghi
A 3 sinh phẩm nhanh có thể dùng mẫu máu toàn phần, huyết thanh hoặc huyết tương (Khuyến cáo áp dụng cho FXN số mẫu <40 mẫu/ngày)						
1	SD Bioline HIV1/2 3.0	Vikia HIV 1/2	Double Check Gold HIV 1&2	100	100	
2	Vikia HIV 1/2	SD Bioline HIV1/2 3.0	Determine HIV-1/2	100	100	
3	Vikia HIV 1/2	SD Bioline HIV1/2 3.0	Double Check Gold HIV 1&2	100	100	
4	SD Bioline HIV1/2 3.0	Determine HIV-1/2	Double Check Gold HIV 1&2	100	100	
5	SD Bioline HIV1/2 3.0	Determine HIV-1/2	Vikia HIV 1/2	100	100	
6	Determine HIV-1/2	SD Bioline HIV1/2 3.0	Vikia HIV 1/2	100	100	
B 2 sinh phẩm nhanh + 1 ELISA (Khuyến cáo áp dụng cho FXN số lượng mẫu ít <40 mẫu/ngày)						
1	SD Bioline HIV1/2 3.0	Determine HIV-1/2	Murex HIV 1,2,O	100	100	
2	Vikia HIV 1/2	SD Bioline HIV1/2 3.0	Murex HIV 1,2,O	100	100	
3	SD Bioline HIV1/2 3.0	Double Check Gold HIV 1&2	Murex HIV 1,2,O	100	100	
4	Determine HIV-1/2	SD Bioline HIV1/2 3.0	Murex HIV 1,2,O	100	100	
C ELISA + 2 sinh phẩm nhanh (Khuyến cáo áp dụng cho FXN số lượng mẫu nhiều >=40 mẫu/ngày)						
1	Murex 1,2,O	SD Bioline HIV1/2 3.0	Vikia HIV 1/2	100	100	
2	Murex 1,2,O	SD Bioline HIV1/2 3.0	Double Check Gold HIV 1&2	100	100	
3	SD HIV ELISA 3.0	Double Check Gold HIV 1&2	Vikia HIV 1/2	100	100	
4	SD HIV ELISA 3.0	Double Check Gold HIV 1&2	Determine HIV-1/2	100	100	
5	Murex HIV Ag/Ab Combination	Double Check Gold HIV 1&2	SD Bioline HIV1/2 3.0	100	100	
6	Murex HIV Ag/Ab Combination	SD Bioline HIV1/2 3.0	Vikia HIV 1/2	100	100	

3.3 Đánh giá chất lượng hệ thống PXN áp dụng phương cách xét nghiệm thông qua bộ mẫu ngoại kiểm huyết thanh học.

3.3.1 Tỷ lệ đơn vị phản hồi kết quả ngoại kiểm

Tỷ lệ PXN tham gia ngoại kiểm phản hồi kết quả dao động từ 83,9% đến 94,5% (bảng 3.18). Trung bình có 9,6% đơn vị tiếp nhận bộ mẫu và không phải hồi kết quả xét nghiệm. Dù tham gia ngoại kiểm là một tiêu chí bắt buộc tuy nhiên, vẫn còn tỷ lệ tương đối lớn các đơn vị chưa thực sự quan tâm đến đảm bảo chất lượng xét nghiệm đặc biệt các năm 2017-2018.

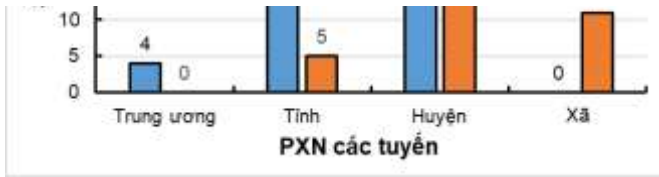
Bảng 3.18. Phản hồi kết quả ngoại kiểm của các đơn vị

Năm	2014 n(%)	2015 n(%)	2016a n(%)	2016b n(%)	2017a n(%)	2017b n(%)	2018 (%)
Số PXN phản hồi	459 (91,3)	628 (90,0)	595 (91,0)	556 (92,7)	585 (94,5)	530 (89,4)	502 (83,9)
Số PXN tham gia	503	698	654	600	619	593	598

3.3.2. Xét nghiệm sai ở các PXN khối bệnh viện và khối y học dự phòng

Kết quả chương trình ngoại kiểm huyết thanh học HIV cho thấy số PXN sai ở khối bệnh viện cao hơn khối y học dự phòng (YHDP) ở các tuyến trung ương, tỉnh và huyện. Sự khác biệt rõ nhất là tuyến trung ương có 4 PXN khối bệnh viện xét nghiệm sai trong khi không có phòng xét nghiệm khối YHDP nào xét nghiệm sai. Ngoài ra còn có tuyến tỉnh, với 26 PXN khối bệnh viện xét nghiệm sai so với 5 PXN khối YHDP (hình 3.8). Điều này cần lưu ý vì khối bệnh viện có khối lượng mẫu xét nghiệm lớn hơn nhiều so với khối YHDP, trong khi cán bộ ít được đào tạo và đào tạo lại về kỹ thuật xét nghiệm cũng như đảm bảo chất lượng xét nghiệm.

Hình 3.8. Xét nghiệm sai theo tuyến phân theo



bệnh viện và hệ y
học dự phòng

3.4.3. Sử dụng sinh phẩm không có trong danh mục cho phép của Bộ Y tế

Vòng ngoại kiểm nào cũng phát hiện PXN sử dụng sinh phẩm không nằm trong danh mục Bộ Y tế cấp phép sử dụng, tỷ lệ này dao động từ 0,8% đến 2,6%. Trong đó khối bệnh viện có 27 đơn vị và khối YHDP có 13 đơn vị. Mỗi vòng ngoại kiểm phát hiện khoảng 2-6 sinh phẩm ngoài luồng, đây là vấn đề vi phạm quy định nghiêm trọng đã được chương trình ngoại kiểm phát hiện và cảnh báo các PXN kịp thời.

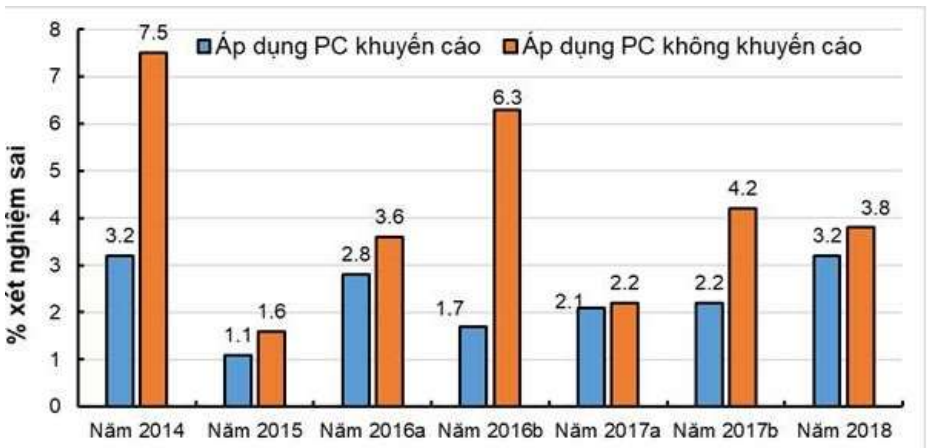
3.4.4. Thực tế áp dụng phương các xét nghiệm HIV tại các đơn vị

Kết quả của chương trình ngoại kiểm cho thấy năm 2014 có 62,09% các PXN áp dụng đúng phương cách. Nhưng kể từ 2015 khi các phương cách được nghiên cứu đánh giá và chính thức ban hành thì tỷ lệ các PXN áp dụng phương cách tăng nhanh lên 70,2% (2015) và tiếp tục tăng dần đều qua các năm đến 77,1% (2018). Điều này minh chứng nhiều PXN ở Việt Nam cũng nhận thấy vai trò quan trọng của tuân thủ phương cách xét nghiệm (PCXN) giúp cho hạn chế chẩn đoán sai. Tuy vậy, trước khi ban hành phương cách có tới gần 38% năm 2014 và đến năm 2018 vẫn có 22,9% các PXN không tuân thủ theo phương cách khuyến cáo.

Việt Nam có hơn 30 loại sinh phẩm được Bộ Y tế cấp phép lưu hành, nếu kết hợp 3 loại sinh phẩm không khoa học thì có nguy cơ đồng dương tính giả cả 3 loại sinh phẩm dẫn đến chẩn đoán sai là cao. Trên thế giới, nguyên nhân dẫn đến sai sót trong chẩn đoán sai HIV của các PXN cũng được đề cập trong 64 nghiên cứu đã công bố từ 1990-2017. Các số liệu cho thấy xét nghiệm HIV sai có nhiều nguyên nhân và có thể dự phòng được trong đó chú ý nâng

cao chất lượng xét nghiệm, tăng cường hệ thống quản lý chất lượng đặc biệt chú trọng vào sử dụng phương cách xét nghiệm HIV đã được đánh giá. Phương cách xét nghiệm HIV Quốc gia cũng góp phần quan trọng trong việc hỗ trợ các đơn vị trong việc lựa chọn sinh phẩm chẩn đoán HIV, giảm thiểu các chi phí xem xét, đánh giá PCXN tại các đơn vị.

Tỷ lệ các đơn vị có kết quả xét nghiệm sai phân theo nhóm áp dụng theo phương cách được khuyến cáo và theo phương cách không được khuyến cáo: Tỷ lệ các đơn vị có kết quả xét nghiệm sai thuộc nhóm áp dụng theo PCXN được khuyến cáo thấp hơn so với nhóm không áp dụng theo phương cách được khuyến cáo. Đặc biệt, năm 2014 và vòng 2 năm 2016 (2016b), tỷ lệ PXN có kết quả xét nghiệm sai có áp dụng phương cách khuyến cáo và không áp dụng phương cách khuyến cáo tương ứng là: năm 2014 là 3,2 và 7,5, năm 2016b% là 1,7% so với 6,3% hình 3.11).



Hình 3.11. XN sai của đơn vị áp dụng phương cách được khuyến cáo và đơn vị không áp dụng theo phương cách được khuyến cáo

3.4 Hoàn thiện quy trình sản xuất bộ mẫu ngoại kiểm HIV sử dụng mẫu máu toàn phần

3.4.1 Xác định đặc tính mẫu chuẩn

- Xác định đặc tính ban đầu: Kết quả xét nghiệm (KQXN) đặc tính mẫu sản xuất với sinh phẩm ELISA, xét nghiệm nhanh, thể hiện tại bảng 3.20, bảng 3.21.

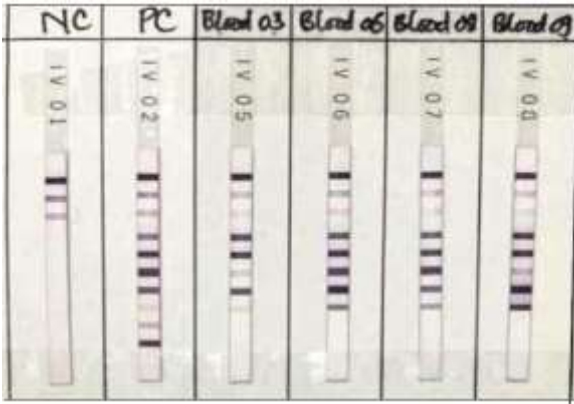
Bảng 3.20: KQXN xác định đặc tính mẫu bằng kỹ thuật ELISA

Bảng 3.21: KQXN xác định đặc tính mẫu bằng kỹ thuật xét nghiệm nhanh

STT	Mã số mẫu	Kết quả xét nghiệm với sinh phẩm nhanh		
		SD Bioline HIV 1/2	Determine HIV 1/2	Vikia HIV 1/2
1	MTPO	Âm tính	Âm tính	Âm tính
2	SB201914	Âm tính	Âm tính	Âm tính
3	SB201915	Âm tính	Dương tính	Âm tính
4	SB201916	Âm tính	Âm tính	Âm tính
5	SB201917	Âm tính	Âm tính	Âm tính
6	SB201918	Âm tính	Âm tính	Âm tính
7	SB201919	Âm tính	Âm tính	Âm tính
8	SB201920	Âm tính	Âm tính	Âm tính
9	SB201921	Dương tính	Dương tính	Dương tính
10	SB201922	Dương tính	Dương tính	Dương tính
11	SB201923	Dương tính	Dương tính	Dương tính
12	SB201924	Dương tính	Dương tính	Dương tính

- Lựa chọn mẫu và quá trình sản xuất mẫu: Từ bảng 3.18 và bảng 3.19 lựa chọn các mẫu với mã số SB201914; SB201916; SB201917; SB201918; SB201919; SB201920 cho sản xuất mẫu âm tính. Các mẫu SB201921; SB201922; SB201923; SB201924 cho sản xuất các mẫu dương tính. Mẫu máu toàn phần nhóm O có kết quả âm tính nên sẽ sử dụng khối hồng cầu. Riêng mẫu SB201915 có kết quả âm tính với tất cả các kỹ thuật thực hiện trừ kỹ thuật Determine HIV 1/2 cho kết quả dương tính. Vì vậy, mẫu này sẽ bị loại ra khỏi quá trình sản xuất. Sau quá trình sản xuất với các bước bất hoạt nhiệt, rửa hồng cầu và cho chất bảo quản, huyết tương trộn cùng hồng cầu.

- Xác định đặc tính cuối cùng của bộ mẫu chuẩn máu toàn phần: Tất cả 10 mẫu được xác định lại đặc tính bằng chiến lược 3, các mẫu dương tính được xét nghiệm khẳng định bằng sinh phẩm Western Blot (hình 3.15).



Hình 3.15.
 Kết quả xét nghiệm mẫu dương tính với kỹ thuật Western Blot

3.4.2 Đánh giá độ đồng nhất của mẫu

Kết quả xét nghiệm bằng sinh phẩm ELISA được đưa vào bảng excel để tính độ đồng nhất của mẫu âm tính và mẫu dương tính theo hàm thống kê F test. Trung bình biến thiên giữa các mẫu âm tính là 0,0003 và trung bình biến thiên trong nhóm là 0,001. Như vậy giá trị F tính toán được là 0,48, so với giá trị F tra bảng với giá trị $V1 = 14$ và $V2 = 15$ tại 0,05 là 2,43. Giá trị F tính được nhỏ hơn giá trị F tới hạn.

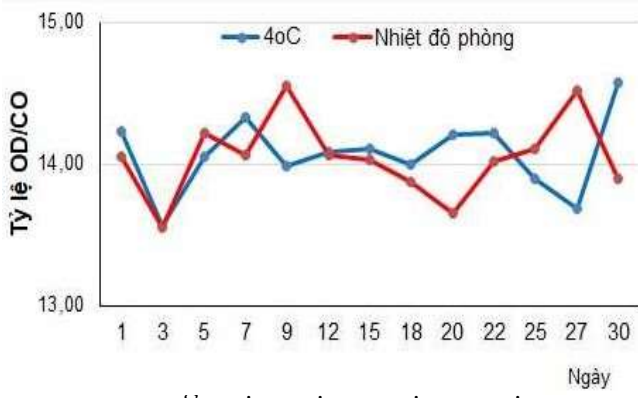
Mẫu dương tính có trung bình biến thiên giữa các mẫu là 0,363 và trung bình biến thiên trong nhóm là 0,641. Như vậy giá trị F tính toán được là 0,57 so với giá trị F tra bảng với giá trị $V1 = 14$ và $V2 = 15$ tại 0,05 là 2,43. Giá trị F tính được nhỏ hơn giá trị F tới hạn (bảng 3.24). Vì vậy mà giả thiết H_0 được chấp nhận, điều đó có nghĩa là các mẫu có giá trị trung bình như nhau hay các mẫu là đồng nhất. Ngoài ra kết quả các mẫu cũng đồng nhất thông qua các xét nghiệm nhanh.

Bảng 3.24. Kết quả đánh giá độ đồng nhất đối với mẫu dương tính

TT	Tỷ số OD/CO		(D1) ²	(D2) ²	(D1+D2) ² / n	
	(D1)	(D2)				
1	13,362	13,702	178,535	187,748	366,225	
2	13,702	13,532	187,748	183,113	370,847	
3	13,447	14,681	180,817	215,527	395,583	
4	14,681	12,255	215,527	150,193	362,779	
5	13,957	14,255	194,810	203,214	397,980	
6	12,979	13,702	168,447	187,748	355,934	
7	15,106	13,574	228,203	184,266	411,296	
8	13,277	13,872	176,268	192,442	368,532	
9	14,681	13,064	215,527	170,664	384,884	
10	13,660	15,106	186,584	228,203	413,740	
11	12,681	13,447	160,804	180,817	341,327	
12	12,979	13,830	168,447	191,263	359,348	
13	13,404	12,596	179,674	158,653	338,000	
14	14,170	13,362	200,795	178,535	379,003	
15	13,532	14,553	183,113	211,795	394,387	
	x_1	x_2	Sx^2	5649,481	$S(CX^2)/n$	5639,864
n1, n2	N	T	T²/N	SS within	SS among	
15, 15	30	411,149	5634,782	9,617	5,083	
Source of Variance			df	Sum of Sq.	Mean Sq.	F
Between sample			14	5,083	0,3630	0,57
Within group			N-k(30-15)	18	9,617	0,641

3.4.3 Đánh giá độ ổn định về đặc tính mẫu

Đánh giá đặc tính đánh giá độ đồng nhất đối với mẫu trung : Mẫu được đặt tại nhiệt độ phòng và 4oC và theo dõi theo thời gian, cứ mỗi 3 ngày, các mẫu lại được xét nghiệm kháng thể HIV bằng kỹ thuật ELISA. Kết quả: đến ngày thứ 30, đặc tính của mẫu không có sự khác biệt giữa mẫu bảo quản 4oC và nhiệt độ phòng. (hình 3.16).



Hình 3.16. Kết quả XN mẫu lưu ở 4oC và nhiệt độ phòng sau 30 ngày

Đánh giá độ ổn định của 10 bộ mẫu được gửi đi và gửi về từ 10 PXN so với bộ mẫu lưu tại PTN ở 4oC bằng sinh phẩm nhanh và ELISA. Kết quả xét nghiệm

nhanh không có sự khác biệt giữa mẫu lưu và mẫu gửi về từ tỉnh. Kết quả XN ELISA được kiểm định bằng T student hai đuôi cho thấy giá trị $P= 0,174$ (mẫu âm) và $P=0,726$ (mẫu dương). Như vậy, cả mẫu âm tính và dương tính đều có giá trị $> P$ tới hạn (0,05). Điều đó có nghĩa chất lượng của mẫu đã đảm bảo tính ổn định trong quá trình vận chuyển.

3.4.4 *Đánh giá độ tán huyết*

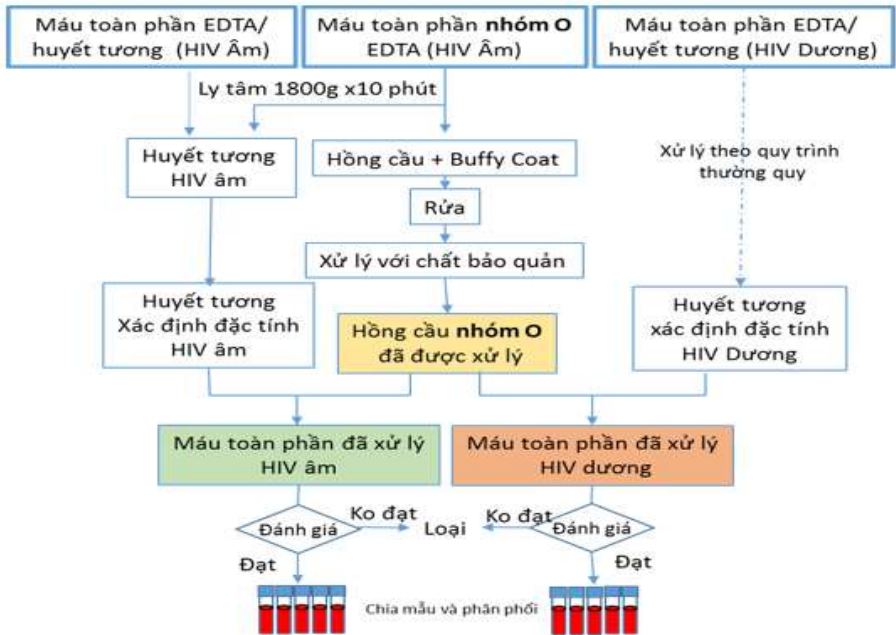
Áp dụng công thức Harboe tính độ tán huyết cả mẫu âm và dương tính với HIV. Kết quả cho thấy mẫu âm tính có độ tán huyết Haemoglobin là 33,87mg/dl (ngày thứ 30), thấp hơn độ tán huyết của mẫu dương tính là 144,27mg/dl cùng ngày thứ 30. Nhưng mức độ tán huyết này vẫn đảm bảo điều kiện để thực hiện xét nghiệm huyết thanh học theo tiêu chuẩn CLSI Hoa Kỳ (ngưỡng là 200mg/dl) và của sinh phẩm Roche (500mg/dl) (bảng 3.27)

Bảng 3.27 Nồng độ Haemoglobin của mẫu

	Nồng độ Hb (mg/dl)					
	Ngày 5	Ngày 10	Ngày 15	Ngày 20	Ngày 25	Ngày 30
Mẫu loại 1	6,14	7,01	12,27	20,28	27,22	33,87
Mẫu loại 2	17,99	29,54	56,25	84,07	111,20	144,27

3.4.5 *Sơ đồ quy trình sản xuất mẫu ngoại kiểm sử dụng máu toàn phần*

Bộ mẫu sau khi được sản xuất với quy mô PXN cùng với thử nghiệm trên 27 đơn vị tham gia, với các điều chỉnh để hoàn thiện, nhóm nghiên cứu đã đưa xây dựng quy trình sản xuất ngoại kiểm sử dụng mẫu máu toàn phần. Sơ đồ sản xuất được trình bày tại hình 3.21.



Hình 3.21 Sơ đồ sản xuất mẫu ngoại kiểm sử dụng mẫu máu toàn phần

3.4.6 Triển khai thử nghiệm chương trình ngoại kiểm máu toàn phần

Bộ mẫu được gửi đến các đơn vị đánh giá tính thuận tiện và khả năng chấp nhận bộ mẫu. Kết quả cả 27/27 (100%) các PXN đồng ý chấp nhận bộ mẫu ngoại kiểm máu toàn phần. Thẻ tích mẫu cũng được đánh giá đảm bảo các yêu cầu xét nghiệm của đơn vị kể cả đối với mẫu cần phải thực hiện các xét nghiệm khẳng định. Thời gian từ khi gửi mẫu đến khi PXN nhận mẫu và xét nghiệm trung bình là 7 ngày (dao động từ 1-10 ngày) so với thời gian ổn định đánh giá tại PTN là 30 ngày như vậy đủ đáp ứng các yêu cầu về thời gian mẫu vận chuyển đến các đơn vị cũng như thời gian để đơn vị thực hiện. Thời gian ổn định của mẫu cũng đạt tương tự bộ mẫu ngoại kiểm máu toàn phần của PTN chuẩn thức Quốc gia Úc, một trong những đơn vị đi đầu về cung cấp mẫu ngoại kiểm HIV trên thế giới hiện nay.

KẾT LUẬN

1. Nghiên cứu đã xây dựng và đánh giá thành công 16 phương cách xét nghiệm chỉ gồm ba sinh phẩm nhanh và phương cách có sinh phẩm ELISA kết hợp với sinh phẩm nhanh.
 - Các phương cách đều có độ nhạy 100% và độ đặc hiệu 100% có thể sử dụng ở các tuyến khác nhau trong hệ thống y tế với PXN có lượng mẫu nhiều (>40 mẫu/ngày) hoặc lượng mẫu ít (<40 mẫu/ngày).
 - Xét nghiệm khẳng định bằng phương cách gồm ba sinh phẩm nhanh ở PXN tuyến quận huyện giúp cho việc mở rộng xét nghiệm khẳng định và cho phép trả kết quả cho khách hàng trong ngày có tính khả thi cao.
2. Chương trình ngoại kiểm huyết thanh học HIV ngoài việc đánh giá được chất lượng xét nghiệm còn đánh giá việc áp dụng phương cách xét nghiệm cho 459 - 628 PXN HIV. Phương cách xét nghiệm HIV được áp dụng tại các PXN tăng từ 62,09% năm 2014 lên 77,10% năm 2018. PXN áp dụng phương cách khuyến cáo có tỷ lệ sai sót thấp hơn các đơn vị không áp dụng phương cách được khuyến cáo qua các năm theo dõi.
3. Xây dựng được quy trình và sản xuất thành công bộ mẫu ngoại kiểm bằng mẫu máu toàn phần đảm bảo chất lượng về độ ổn định và độ đồng nhất. Bước đầu thử nghiệm thành công cho 27 PXN HIV có xét nghiệm bằng lấy mẫu máu đầu ngón tay tại tuyến tỉnh và tuyến huyện.

KIẾN NGHỊ

- Để nâng cao chất lượng và hạn chế sai sót, các PXN HIV nên áp dụng và tuân thủ phương cách xét nghiệm HIV được khuyến cáo. Khi áp dụng cần giữ nguyên thứ tự sinh phẩm trong một phương cách.
- Do các sinh phẩm có sự thay đổi, một số sinh phẩm trong phương cách không có trên thị trường và có nhiều sinh phẩm tốt mới xuất hiện trên thị trường chưa có trong phương cách nên cần có đánh giá bổ sung phương cách.
- Việc mở rộng các PXN khẳng định theo yêu cầu của Bộ Y tế là cần thiết để đạt được mục tiêu 90-90-90, tuy nhiên cần tiếp tục áp dụng chương trình ngoại kiểm phù hợp để đánh giá, theo dõi chất lượng xét nghiệm HIV.
- Cần tiếp tục triển khai đánh giá chất lượng và việc áp dụng bộ mẫu ngoại kiểm bằng mẫu máu toàn phần với các PXN HIV có lấy mẫu máu đầu ngón tay ở mức độ rộng hơn trước khi áp dụng chính thức.

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

1. Van Thi Thuy Nguyen, Susan Best, Hong Thang Pham, Thi Xuan Lien Troung, **Thi Thanh Ha Hoang**, Kim Wilson, Thi Hong Hanh Ngo, Xuan Chien, Kim Anh Lai, Duc Duong Bui, and Masaya Kato (2017), “HIV point of care diagnosis: preventing misdiagnosis experience from a pilot of rapid test algorithm implementation in selected communes in Vietnam”, *Journal of the international Aids society*, 20(6), 21752.
2. **Hoàng Thị Thanh Hà**, Nguyễn Anh Tuấn, Ngô Thị Hồng Hạnh, Tạ Thị Thu Hồng, Nguyễn Thị Thanh Ngân, Đỗ Xuân Toàn, Nguyễn Việt Nga, Phan Thị Thu Hương, Phạm Đức Mạnh, Lê Thị Quỳnh Mai, Phạm Hồng Thắng (2018), “Đánh giá chất lượng phòng xét nghiệm huyết thanh học HIV từ bên ngoài tại Việt Nam năm 2017”, *Tạp chí Y học dự phòng*, 28(7), tr.178-186.
3. **Hoàng Thị Thanh Hà**, Ngô Thị Hồng Hạnh, Tạ Thị Thu Hồng, Nguyễn Thị Thanh Ngân, Đỗ Xuân Toàn, Nguyễn Anh Tuấn, Nguyễn Việt Nga, Lê Thị Quỳnh Mai, Phạm Hồng Thắng (2020), “Chương trình ngoại kiểm huyết thanh học HIV nhằm đánh giá việc áp dụng phương cách xét nghiệm chẩn đoán HIV Quốc gia khuyến cáo tại các phòng xét nghiệm HIV ở Việt Nam”, *Tạp chí Y học dự phòng*, 30(6), tr.105-113.