



Dịch:

CÁC DI CHỨNG LÂU DÀI CỦA BỆNH LAO PHỔI: BÀI VIẾT TỔNG QUAN

Dịch từ: Gupte AN, Boisson-Walsh A, Huaman MA, et al. Long-term sequelae of pulmonary tuberculosis: a narrative review. Clin Infect Dis. 2026;82:60-67

Người dịch: **TRIỆU MỸ TRINH**

Email: bstrieumytrinh@gmail.com

Khoa Hô hấp - Bệnh viện Đa khoa Trung Ương Cần Thơ

Mặc dù thuốc kháng lao đạt hiệu quả, những người sống sót sau bệnh lao (tuberculosis - TB) vẫn phải đối mặt với tình trạng bệnh tật và tử vong gia tăng liên quan đến các di chứng lâu dài. Các rối loạn thông khí, bao gồm tắc nghẽn luồng khí, hạn chế thông khí và các kiểu hỗn hợp, đã được báo cáo ở hơn một nửa số bệnh nhân lao phổi sau điều trị. Việc chỉ sử dụng riêng hô hấp ký (spirometry) có xu hướng đánh giá thấp gánh nặng bệnh tật, trong khi các bất thường như giảm khả năng khuếch tán khí, bão khí, tổn thương không đồng nhất của đường dẫn khí và nhu mô phổi trên hình ảnh học, suy giảm chức năng, cùng các triệu chứng hô hấp dai dẳng thường xuyên được ghi nhận. Giãn phế quản và nhiễm nấm aspergillus phổi mạn tính cũng khá phổ biến, xuất hiện ở khoảng một phần ba số người sống sót sau lao. Ngoài tổn thương tại phổi, các dữ liệu quan sát nhất quán cho thấy bệnh lao có liên quan đến nguy cơ gia tăng bệnh tim mạch, bao gồm nhồi máu cơ tim, đột quỵ và bệnh động mạch ngoại biên, cả trong và sau quá trình điều trị lao. Bệnh lao cũng liên quan đến nguy cơ ung thư phổi tăng cao độc lập với yếu tố hút thuốc, với các thể thường gặp bao gồm ung thư biểu mô tuyến, ung thư biểu mô tế bào vảy và ung thư biểu mô tế bào nhỏ. Mặc dù các nghiên cứu hiện nay gợi ý rằng đáp ứng viêm của cơ thể bị rối loạn đóng vai trò then chốt trong cơ chế bệnh sinh của các di chứng sau lao, vẫn còn nhiều khoảng trống kiến thức cần được làm rõ. Những vấn đề trọng tâm bao gồm xác định các cá thể có nguy cơ cao phát triển di chứng sau lao, định nghĩa các kiểu hình lâm sàng (phenotype), kiểu hình sinh học (endotype) và diễn tiến tự nhiên của bệnh, cũng như xác định các dấu ấn sinh học tiên lượng và các đích nhắm có tiềm năng điều chỉnh được của liệu pháp điều hòa miễn dịch. Trong bài tổng quan tường thuật này, chúng tôi thảo luận các di chứng lâu dài quan trọng của lao phổi, làm nổi bật các ưu tiên nghiên cứu, và đề xuất định hướng phát triển trong tương lai thông qua các sáng kiến nghiên cứu mới như “Nghiên cứu Lao dài hạn” (Long TB Study).

Từ khóa: lao; di chứng; bệnh phổi sau lao; RePORT quốc tế

Sự ra đời của thuốc kháng lao hiệu quả trong những năm 1940-1950 đã làm thay đổi hoàn toàn cục diện điều trị bệnh lao (TB). Trước kỷ nguyên dùng thuốc kháng lao, chiến lược điều trị chủ yếu nhằm cải thiện chất lượng sống và kéo dài thời gian sống còn; tuy nhiên, sau đó đã chuyển sang mục tiêu đạt được tình trạng khỏi bệnh về mặt vi sinh một cách bền vững. Hiện nay, hầu hết các chương trình chống lao đạt tỷ lệ khỏi bệnh trên 80% với phác đồ đa thuốc sử dụng hằng ngày^[1]. Tuy nhiên, những người sống sót sau lao có nguy cơ tử vong cao gấp gần ba lần so với nhóm đối chứng tương đồng về tuổi và giới^[2]. Ngày càng có nhiều bằng chứng cho thấy việc điều trị lao thành công không đồng nghĩa với việc phục hồi hoàn toàn sức khỏe. Hơn một nửa số bệnh nhân sau lao phải chịu các di chứng, bao gồm bệnh phổi mạn tính, bệnh tim mạch (cardiovascular diseases - CVD) và ung thư phổi^[3]. Các di chứng này không chỉ liên quan đến tình trạng tàn tật, hậu quả kinh tế bất lợi, suy giảm chất lượng cuộc sống và tăng tử vong, mà còn gây ảnh hưởng



sâu sắc đến sức khỏe tâm thần, sự kỳ thị xã hội có thể dẫn đến tình trạng cô lập hoặc bị gạt ra ngoài lề xã hội, cùng với những gián đoạn trong học tập và việc làm có thể kéo dài lâu sau khi đã đạt được khỏi bệnh về mặt vi sinh ^[4]. Các nghiên cứu mô hình ước tính rằng từ 41% - 80% tổng số năm sống điều chỉnh theo mức độ tàn tật (disability-adjusted life years - DALYs) và năm sống điều chỉnh theo chất lượng (quality-adjusted life years - QALYs) do lao gây ra xảy ra sau khi hoàn tất điều trị, cho thấy gánh nặng tàn tật đáng kể và tình trạng tử vong vượt mức ở những người sống sót sau lao ^[5-7]. Hiện có hơn 155 triệu người sống sót sau lao trên toàn cầu, tuy nhiên hiểu biết về diễn tiến tự nhiên cũng như chiến lược quản lý các di chứng sau lao vẫn còn rất hạn chế ^[8]. Trong bài tổng quan tường thuật này, chúng tôi tổng hợp các bằng chứng chính về các di chứng lâu dài của lao phổi từ các công trình nghiên cứu đã được bình duyệt và các báo cáo kỹ thuật, đồng thời làm nổi bật những khoảng trống kiến thức và các ưu tiên nghiên cứu, cũng như đề xuất định hướng phát triển trong tương lai thông qua các sáng kiến nghiên cứu mới như “Nghiên cứu Lao dài hạn” (Long TB Study).

DI CHỨNG PHỔI

Bệnh phổi sau lao (post-tuberculosis lung disease - PTLD) - được định nghĩa lỏng lẻo là sự hiện diện của các bất thường hô hấp mạn tính, có hoặc không kèm triệu chứng, mà ít nhất một phần có thể quy cho tiền sử mắc lao - là di chứng được nghiên cứu nhiều nhất ^[9]. Một trong những báo cáo sớm nhất được công bố vào năm 1846 bởi John Hutchinson, người phát minh ra hô hấp ký, cho thấy dung tích sống ở người trưởng thành mắc lao phổi đang hoạt động hoặc đã thoái lui thấp hơn so với nhóm chứng khỏe mạnh ^[10]. Hutchinson đã đặt thuật ngữ “dung tích sống” do mối tương quan chặt chẽ của chỉ số này với tỷ lệ tử vong ^[11]. Một nghiên cứu năm 1917 của Garvin và cộng sự ^[12] ghi nhận dung tích phổi toàn phần giảm và thể tích khí cặn tăng ở bệnh nhân lao phổi điều trị tại Viện Điều dưỡng Bang New York, hiện tượng này phần lớn được cho là suy giảm chức năng cơ hô hấp. Trong những năm gần đây, PTLD nhận được sự quan tâm trở lại. Phân tích thứ cấp từ nghiên cứu về gánh nặng bệnh phổi tắc nghẽn (Burden of Obstructive Lung Disease - BOLD) cho thấy nguy cơ xuất hiện tắc nghẽn luồng khí và rối loạn thông khí hạn chế cao gấp hai lần ở những người có tiền sử lao; mối liên quan này độc lập với các yếu tố gây nhiều tiềm tàng như hút thuốc và nhất quán giữa các nhóm tuổi ^[13]. So với nhóm chứng khỏe mạnh, tiền sử lao liên quan đến giảm 44% và 33% giá trị dự đoán của thể tích thở ra gắng sức trong giây đầu tiên (FEV₁) và dung tích sống gắng sức (FVC), tương ứng ^[14]. Hai phân tích gộp gần đây, bao gồm các nghiên cứu từ nhiều bối cảnh dịch tễ khác nhau, ước tính tỷ lệ hiện mắc chung của bất kỳ rối loạn thông khí nào dao động từ 51% đến 60% ở bệnh nhân lao đã điều trị; trong đó 18%-22% có rối loạn kiểu tắc nghẽn luồng khí, 21%-23% có kiểu hạn chế và 13%-15% có kiểu hỗn hợp ^[15,16]. Tỷ lệ và mức độ nặng của các rối loạn thông khí thấp hơn ở bệnh nhân lao đồng nhiễm HIV (human immunodeficiency virus), có thể do mức độ viêm phổi thấp hơn, nhưng cao hơn ở lao kháng thuốc, nhiều khả năng liên quan đến thời gian mắc bệnh kéo dài và mức độ nặng của bệnh ^[17].

Các bất thường trên hô hấp ký đơn thuần không phản ánh đầy đủ phổ bệnh của PTLD. Giảm khả năng khuếch tán khí carbon monoxide của phổi (DLCO), gợi ý tình trạng rối loạn trao đổi khí tại



phế nang, và hiện tượng bẫy khí, gợi ý bệnh lý đường thở nhỏ, được ghi nhận với tỷ lệ cao ở những người sống sót sau lao, kể cả ở những trường hợp không có rối loạn thông khí rõ ràng trên hô hấp ký [18]. Ngoài ra, chụp cắt lớp vi tính độ phân giải cao (high-resolution computed tomography - HRCT) cho thấy các kiểu tổn thương không đồng nhất của đường dẫn khí và nhu mô phổi tại thời điểm hoàn tất điều trị lao [19]. Đáng chú ý, giãn phế quản được ghi nhận ở hơn 35% người sống sót sau lao, và gần một phần ba gánh nặng bệnh này tại các khu vực lưu hành có thể quy cho tiền sử lao [20]. Hơn 40% bệnh nhân vẫn còn các triệu chứng hô hấp dai dẳng, và gần hai phần ba có khó thở có ý nghĩa lâm sàng, ảnh hưởng đến các hoạt động sinh hoạt hằng ngày, cho thấy gánh nặng bệnh tật đáng kể trong giai đoạn sau điều trị [16,17]. Bên cạnh đó, một tổng quan hệ thống gần đây ghi nhận tỷ lệ hiện mắc cao của nhiễm nấm aspergillus phổi mạn tính ở người sống sót sau lao, dao động từ 6% đến 27%. Đáng chú ý, gánh nặng này cao hơn rõ rệt ở những bệnh nhân còn tồn tại triệu chứng hô hấp kéo dài [21]. Các dữ liệu này cho thấy PTLĐ có mức độ không đồng nhất cao; do đó, việc đặc trưng hóa đầy đủ tính đa chiều của bệnh là nền tảng quan trọng để phát triển các chiến lược sàng lọc dựa trên bằng chứng.

Vì sao một số người sống sót sau lao phát triển PTLĐ trong khi những người khác thì không vẫn chưa được làm rõ. Các yếu tố nguy cơ dịch tễ của PTLĐ bao gồm tình trạng kháng thuốc, chỉ số khối cơ thể (BMI) thấp, chậm trễ trong khởi trị và đái tháo đường [17,22]. Một trong những yếu tố nguy cơ mạnh nhất là mức độ nặng của bệnh lao tại thời điểm bắt đầu điều trị, đặc biệt là mức độ tổn thương lan rộng trên X-quang ngực và tình trạng tiết đàm, những yếu tố này đã được chứng minh có tương quan với chức năng phổi kém trong và sau điều trị [23,24]. Đáng chú ý, các chủng *Mycobacterium tuberculosis* có thể đóng vai trò trong việc quyết định mức độ tổn thương phổi. Các nghiên cứu trước đây tại các quốc gia có gánh nặng lao cao cho thấy một số dòng chủng vi khuẩn liên quan đến tổn thương phổi lan rộng hơn, tình trạng hang lao trên X-quang ngực nhiều hơn, và tải lượng vi khuẩn cao hơn [25-27]. Một nghiên cứu khác tại Indonesia ghi nhận mối liên quan giữa các dòng chủng hiện đại, điểm số X-quang ngực và nồng độ yếu tố hoại tử u alpha (tumor necrosis factor- α - TNF- α) cao hơn [28]. Tuy nhiên, mối liên quan giữa các kiểu tổn thương phổi cụ thể trong quá trình điều trị lao với sự phát triển PTLĐ vẫn chưa rõ ràng.

Hiện nay có sự quan tâm đáng kể đến việc xác định các cơ chế miễn dịch gây tổn thương phổi trong lao nhằm tìm kiếm các dấu ấn sinh học của tiến triển bệnh và các đích nhắm của liệu pháp điều hòa miễn dịch [29]. Các nghiên cứu trước đây cho thấy mối liên quan giữa nồng độ tăng cao và sự chậm trở về bình thường của các chất trung gian viêm trong máu như interleukin-6, yếu tố tăng trưởng biến đổi beta (transforming growth factor- β - TGF- β), các metalloproteinase của chất nền (matrix metalloproteinases - MMPs), và yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu (vascular endothelial growth factor - VEGF) với chức năng phổi suy giảm [30-32]. Ngoài ra, các đa hình đơn nucleotide (single-nucleotide polymorphisms - SNPs) trong các gen liên quan đến hoạt hóa inflammasome (inflammasome-phức hợp hoạt hóa viêm nội bào) cũng được cho là có liên quan [33]. Đáng chú ý, tình trạng viêm tại phổi có thể vẫn tiếp diễn ngay cả sau khi điều trị lao đã hoàn tất, gợi ý khả năng tồn tại các ổ vi khuẩn dai dẳng hoặc một chuỗi phản ứng viêm kéo dài sau điều trị [34]. Mặc dù những phát hiện này mang tính gợi mở, vẫn cần thêm các nghiên cứu và bằng chứng xác thực trước khi có thể ứng dụng vào thực hành lâm sàng.



Một khoảng trống kiến thức khác liên quan đến diễn tiến dài hạn của PTLD. Phần lớn các nghiên cứu hiện nay đánh giá chức năng phổi theo thiết kế cắt ngang. Các báo cáo gần đây cho thấy chức năng phổi cải thiện đáng kể trong quá trình điều trị lao và tiếp tục cải thiện ít nhất trong vòng 1,5 năm sau khi hoàn tất điều trị ^[35]. Tuy nhiên, tiền sử lao lại có liên quan đến sự suy giảm chức năng phổi nhanh hơn so với nhóm chưa từng mắc lao ^[36]. Do đó, thời điểm đánh giá PTLD có ý nghĩa then chốt và có thể dẫn đến các ước tính không nhất quán tùy thuộc vào việc đánh giá được thực hiện sớm hay muộn sau điều trị. Ngoài ra, các quỹ đạo chức năng phổi mang tính động, với sự biến thiên đáng kể trong từng cá thể ^[37]. Hiện vẫn chưa rõ liệu các kiểu hình biểu hiện và tiến triển của PTLD có liên quan đến các kết cục dài hạn xấu hơn như đợt cấp, suy giảm chức năng hay tử vong hay không. Bên cạnh đó, chức năng phổi kém hoặc tiếp tục xấu đi cũng có thể liên quan đến tình trạng lao tái phát ^[38,39]. Việc xác định sớm các kiểu hình tiến triển PTLD có ý nghĩa lâm sàng là yếu tố then chốt cho các chiến lược sàng lọc và quản lý điều trị có mục đích.

Hiện việc điều trị các di chứng phổi sau lao đã hình thành còn rất ít bằng chứng. Một thử nghiệm nhỏ về việc sử dụng indacaterol dạng hít, một loại thuốc giãn phế quản tác dụng kéo dài, đã ghi nhận sự cải thiện đáng kể về chức năng phổi và điểm số triệu chứng ở người lớn mắc bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD) hậu lao ^[40]. Hơn nữa, các thử nghiệm nhỏ, chủ yếu thiết kế theo dạng một nhánh đánh giá trước - sau về phục hồi chức năng hô hấp trên những bệnh nhân mắc PTLD đã xác định, đã ghi nhận sự cải thiện đáng kể về tình trạng chức năng (được đo lường bằng quãng đường trong nghiệm pháp đi bộ 6 phút) và chất lượng cuộc sống liên quan đến sức khỏe hô hấp (health-related Quality of Life- HrQOL) ^[41, 42]. Một nghiên cứu khác của Ando và cộng sự ^[43] cho thấy đáp ứng lâm sàng không kém hơn sau 8 tuần phục hồi chức năng hô hấp ở bệnh nhân PTLD so với bệnh nhân COPD. Những dữ liệu này gợi ý rằng có thể áp dụng các khuyến cáo hiện hành trong quản lý COPD để điều trị PTLD; tuy nhiên, vẫn cần các thử nghiệm lâm sàng trên những quần thể PTLD được xác định rõ và có tính không đồng nhất cao.

Các can thiệp nhằm hạn chế tổn thương phổi liên quan đến lao và cải thiện sự phục hồi chức năng phổi trong quá trình điều trị đã được nghiên cứu từ giữa thế kỷ XX. Một số thử nghiệm lâm sàng về corticosteroid đường uống trong những năm 1950-1960 ghi nhận cải thiện về điểm số X-quang ngực, sự liền hang lao và chất lượng cuộc sống liên quan đến sức khỏe (HrQOL) ^[44-46]. Tuy nhiên, hiệu quả cải thiện chức năng phổi không nhất quán và chưa có kết luận rõ ràng giữa các nghiên cứu. Một thử nghiệm gần đây sử dụng prednisone trong 28 ngày đầu điều trị ở bệnh nhân lao mới được chẩn đoán đồng nhiễm HIV cho thấy cải thiện đáng kể chức năng phổi trong giai đoạn can thiệp. Tuy nhiên, lợi ích này không được duy trì sau khi kết thúc 28 ngày điều trị bằng prednisone ^[47]. Các thử nghiệm giai đoạn sớm của hai thuốc điều hòa miễn dịch chọn lọc là N-acetylcystine và CC-11050, ghi nhận cải thiện chức năng phổi trong quá trình điều trị ^[48,49]. Tuy nhiên, việc những kết quả này có được xác nhận trong các thử nghiệm pha III với cỡ mẫu đủ lớn hay không vẫn còn chưa rõ.



DI CHỨNG TIM MẠCH

Nhiều nghiên cứu quan sát đã chứng minh rằng những người mắc lao có nguy cơ gia tăng các biến cố tim mạch (cardiovascular disease - CVD), bao gồm nhồi máu cơ tim cấp, đột quỵ, bệnh động mạch ngoại biên và các biểu hiện tim mạch khác, cả trong quá trình và sau khi hoàn tất điều trị [50-52]. Một phân tích gộp ước tính mức độ gia tăng nguy cơ CVD ở người mắc lao cao hơn khoảng 1,5 lần đối với các biến cố tim mạch chính so với nhóm không mắc lao, trong đó hầu hết các nghiên cứu đã hiệu chỉnh các yếu tố gây nhiễu tiềm tàng như hút thuốc và tình trạng kinh tế - xã hội [53]. Trên các nghiên cứu tại châu Mỹ, châu Âu và châu Á, nguy cơ CVD gia tăng liên quan đến lao không chỉ xuất hiện trong giai đoạn chẩn đoán và điều trị mà còn kéo dài sau khi hoàn tất điều trị, trong giai đoạn hậu lao, với thời gian theo dõi được báo cáo lên đến hơn 10 năm kể từ thời điểm chẩn đoán ban đầu [51]. Một nghiên cứu đoàn hệ hồi cứu gần đây sử dụng dữ liệu từ hơn 18.000 bệnh nhân được chẩn đoán lao, so sánh với nhóm đối chứng không mắc lao được ghép cặp theo tuổi, giới, chủng tộc và cơ sở chăm sóc y tế từ Cơ quan Y tế Cựu chiến binh của Hoa Kỳ (VHA) và mạng lưới chăm sóc ban đầu tại Vương quốc Anh (UK primary care networks), đã xác nhận các quan sát này và cũng cho thấy nguy cơ CVD cao nhất trong khoảng 3 tháng trước và sau khi chẩn đoán lao, ngay cả sau khi đã hiệu chỉnh các yếu tố như tình trạng kinh tế - xã hội và hút thuốc (tỷ số tỷ lệ hiệu chỉnh [khoảng tin cậy 95%]: Hoa Kỳ 3,2 [2,2-4,4]; Vương quốc Anh 1,6 [1,2-2,1]) [54]. Không ngạc nhiên khi các báo cáo cũng ghi nhận tỷ lệ tử vong do bệnh tim mạch cao ở bệnh nhân lao và hậu lao; tuy nhiên, các nghiên cứu trong tương lai với nhóm đối chứng phù hợp là cần thiết để xác định chính xác gánh nặng tử vong tim mạch liên quan đến lao [2].

Các cơ chế tiềm ẩn dẫn đến sự gia tăng nguy cơ mắc CVD ở bệnh nhân lao là rất đa dạng. Những người mắc lao và sau lao thường có tình trạng rối loạn điều hòa miễn dịch, bao gồm tình trạng viêm hệ thống mạn tính và sự hoạt hóa miễn dịch quá mức có thể góp phần vào cơ chế bệnh sinh của CVD [55,56]. Hiện tượng lão hóa bệnh lý gia tốc và tái lập trình biểu sinh đã được ghi nhận ở bệnh nhân lao và có thể đóng vai trò trong rối loạn miễn dịch cũng như làm tăng nguy cơ CVD [57,58]. Mặc dù các yếu tố nguy cơ tim mạch truyền thống như hút thuốc, đái tháo đường, tăng huyết áp và các yếu tố xã hội quyết định sức khỏe thường gặp ở bệnh nhân lao và sau lao, nhiều nghiên cứu đã nhất quán cho thấy nguy cơ CVD liên quan đến lao vẫn duy trì ở mức cao ngay cả sau khi đã hiệu chỉnh các yếu tố nguy cơ này. Hơn nữa, các nghiên cứu trên mô hình động vật đã chứng minh rằng nhiễm mycobacteria có thể làm nặng thêm quá trình hình thành xơ vữa động mạch trong các điều kiện thực nghiệm kiểm soát [59], qua đó củng cố giả thuyết rằng bản thân bệnh lao cũng có thể ảnh hưởng trực tiếp đến nguy cơ tim mạch. Các nghiên cứu ở giai đoạn nhiễm lao đã ghi nhận sự gia tăng các tín hiệu liên quan đến biến cố tim mạch và tình trạng xơ vữa động mạch dưới lâm sàng [52,60,61], gợi ý rằng những biến đổi tim mạch có thể khởi phát sớm ngay trong tiến trình tự nhiên của phổ bệnh lao.

Cho đến nay, các nghiên cứu chủ yếu tập trung đánh giá tác động của lao đối với bệnh tim mạch do xơ vữa động mạch; tuy nhiên, các nghiên cứu trong tương lai cần làm rõ hơn các ảnh hưởng trực tiếp và gián tiếp tiềm tàng của lao lên cơ tim, màng ngoài tim và hệ mạch máu phổi, cũng



như chức năng tim và nội mô. Ví dụ, các nghiên cứu ban đầu cho thấy tình trạng tràn dịch màng ngoài tim dưới lâm sàng khá phổ biến ở bệnh nhân lao phổi tại Zambia [62]. Trong khi mối liên quan giữa thuốc kháng lao và rối loạn nhịp tim cũng như khoảng QTc đang được nghiên cứu trong các thử nghiệm lâm sàng, thì các nghiên cứu trong tương lai cũng cần đánh giá thêm ảnh hưởng của thuốc kháng lao lên chức năng tim mạch. Một lĩnh vực nghiên cứu đang được quan tâm là mối liên quan giữa lao và nguy cơ bệnh tim mạch ở người nhiễm HIV. Tương tự như lao, bản thân nhiễm HIV cũng liên quan đến nguy cơ biến cố tim mạch tăng khoảng 1,5-2 lần [63]. Tác động của tình trạng đồng nhiễm HIV và lao đối với nguy cơ tim mạch hiện vẫn chưa rõ; tuy nhiên, các nghiên cứu đang tiến hành sẽ làm sáng tỏ liệu hai tình trạng này có tác động cộng gộp hay không và/hoặc có liên quan đến các cơ chế và kiểu hình tim mạch đặc thù.

Một số biện pháp can thiệp có thể triển khai nhằm thúc đẩy sức khỏe tim mạch ở bệnh nhân lao và sau lao. Việc kiểm soát các yếu tố nguy cơ tim mạch truyền thống như hút thuốc, đái tháo đường, tăng huyết áp và rối loạn lipid máu là hết sức cần thiết ở nhóm bệnh nhân này, dựa trên các khuyến cáo hiện hành dành cho dân số chung [64]. Đối với những người mắc bệnh lao, Liên hiệp Quốc tế Chống Lao và Bệnh Phổi đã có những hướng dẫn cụ thể về việc cai thuốc lá và kiểm soát đường huyết phù hợp; điều này đồng thời cũng mang lại ý nghĩa quan trọng trong việc phòng ngừa bệnh tim mạch. Đánh giá nguy cơ tim mạch và tối ưu hóa lối sống được khuyến cáo trong dân số chung dựa trên tuổi và các yếu tố nguy cơ khác. Hiện nay có một số công cụ dự báo nguy cơ tim mạch trực tuyến giúp hỗ trợ việc phân tầng nguy cơ bệnh tim mạch và xác định những bệnh nhân có khả năng hưởng lợi từ các lộ trình dự phòng dựa trên bằng chứng, bao gồm cả các phương pháp tiếp cận dùng thuốc và không dùng thuốc [65]. Việc liệu bệnh nhân lao và sau lao có cần các chiến lược dự phòng tim mạch tích cực hơn so với dân số chung hay không vẫn cần được nghiên cứu thêm. Nhằm mục đích này, một số liệu pháp đích nhắm vào vật chủ (host-directed therapies - HDTs) dưới dạng điều trị bổ trợ cho phác đồ chống lao đang được nghiên cứu, bao gồm metformin và statin, vốn có thể tác động lên các con đường viêm và nguy cơ tim mạch hệ lụy về sau [41].

Trong thời gian tới, một câu hỏi quan trọng là làm thế nào để triển khai hiệu quả việc đánh giá và quản lý nguy cơ bệnh tim mạch ở bệnh nhân lao và sau lao. Trước khi mở rộng quy mô các can thiệp, cần tiến hành nghiên cứu các mô hình chăm sóc tích hợp mới, lấy người bệnh làm trung tâm và có tính hiệu quả chi phí, đồng thời tận dụng các nguồn lực, cơ sở hạ tầng và chuyên môn sẵn có trong các chương trình phòng chống lao và các bệnh không lây nhiễm.

UNG THƯ PHỔI Ở NGƯỜI SỐNG SỐT SAU LAO

Các nghiên cứu trước đây đã ghi nhận nguy cơ gia tăng phát triển ung thư phổi ở những người sống sót sau lao [66,67]. Các nghiên cứu sử dụng cơ sở dữ liệu bảo hiểm và sổ đăng ký quốc gia cho thấy nguy cơ ung thư phổi cao hơn từ 2 đến 11 lần ở những người có tiền sử lao [68-71]. Những phát hiện này độc lập với các yếu tố như hút thuốc, tuổi cao và các bệnh phổi mạn tính khác như COPD. Mặc dù có bằng chứng cho thấy mối liên quan giữa lao và nguy cơ ung thư phổi tăng ở những người không hút thuốc, nguy cơ này vẫn cao nhất ở người hút thuốc và bệnh nhân



COPD [72]. Các loại ung thư thường gặp nhất ở người sống sót sau lao bao gồm ung thư biểu mô tuyến, ung thư biểu mô tế bào vảy và ung thư biểu mô tế bào nhỏ của phổi; tuy nhiên, các nghiên cứu cũng ghi nhận sự gia tăng các ung thư ngoài phổi [73]. Ví dụ, một nghiên cứu tại Đan Mạch cho thấy nguy cơ ung thư ngoài phổi cao hơn 29% ở những người sống sót sau lao so với dân số chung, bao gồm u trung biểu mô màng phổi, u lympho Hodgkin, u lympho không Hodgkin và ung thư buồng trứng [74]. Nguy cơ phát hiện ung thư phổi đường như cao nhất trong vòng 2 năm sau khi chẩn đoán lao, có thể do tăng cường sàng lọc, và vẫn duy trì ở mức cao trong thời gian theo dõi kéo dài [75,76]. Ngoài ra, tiền sử lao có thể làm giảm thời gian sống còn. Một nghiên cứu đoàn hệ dựa trên dân số cho thấy bệnh nhân ung thư phổi có tiền sử lao có nguy cơ tử vong cao gấp đôi, với thời gian sống trung bình ngắn hơn 311 ngày trong thời gian theo dõi 18 năm so với bệnh nhân ung thư không có tiền sử lao [77].

Các nhà nghiên cứu đã giả thuyết rằng tình trạng viêm mạn tính có liên quan đến tổn thương DNA, và sự tăng sinh tế bào cao trong quá trình tổn thương và sửa chữa phổi làm gia tăng nguy cơ đột biến; tuy nhiên, cơ chế bệnh sinh của các bệnh ác tính sau lao vẫn chưa được làm rõ [78]. Một giả thuyết khác cho rằng lao có thể tạo ra một vi môi trường ức chế miễn dịch trong các u hạt, đặc trưng bởi sự hiện diện của tế bào T điều hòa (T-regs) và các quần thể tế bào dòng tủy có tính ức chế, qua đó tạo điều kiện cho tế bào ác tính né tránh sự giám sát miễn dịch [79]. Việc hiểu rõ toàn diện về cơ chế bệnh sinh của các bệnh lý ác tính sau lao là điều cần thiết nhằm xác định các dấu ấn sinh học và các liệu pháp điều hòa miễn dịch nhắm vào vật chủ (HDTs) tiềm năng.

KHOẢNG TRỐNG KIẾN THỨC VÀ ƯU TIÊN NGHIÊN CỨU

Mặc dù đã có nhiều quan tâm và tiến bộ đáng kể trong nghiên cứu các di chứng của lao, vẫn còn tồn tại nhiều khoảng trống kiến thức (**Bảng 1**). Có lẽ vấn đề quan trọng nhất là xác định các cá thể có nguy cơ cao phát triển di chứng sau lao. Ví dụ, mặc dù gánh nặng PTLĐ tại thời điểm hoàn tất điều trị tương đối cao, nhiều người sống sót sau lao vẫn tiếp tục cải thiện chức năng phổi và có thể hồi phục hoàn toàn mà không cần can thiệp. Tương tự, không phải tất cả bệnh nhân lao đều phát triển bệnh tim mạch hoặc ung thư phổi sau khi kết thúc điều trị. Một số nghiên cứu ghi nhận tình trạng viêm ở phổi và viêm hệ thống vẫn tồn tại sau điều trị lao; tuy nhiên, mối liên quan giữa tình trạng này với tổn thương cơ quan đích vẫn chưa được xác lập rõ ràng [34,80,81]. Liệu tình trạng hoạt hóa miễn dịch gây tổn thương mô có tiếp diễn dù đã điều trị lao hay không, cũng như tác động của các bệnh đồng mắc có tính điều hòa miễn dịch như nhiễm HIV và đái tháo đường - thường gặp ở bệnh nhân lao - vẫn chưa được làm rõ. Việc xác định sớm các trường hợp lao trong giai đoạn bệnh sớm nhưng có nguy cơ cao phát triển di chứng về sau là yếu tố then chốt cho các chiến lược sàng lọc và can thiệp có mục tiêu. Do đó, cần có đánh giá toàn diện các yếu tố dự báo lâm sàng và miễn dịch đối với di chứng lao.

Thứ hai, các kiểu hình lâm sàng (phenotype) - các đặc điểm có thể quan sát được trên lâm sàng và các kiểu hình sinh học (endotype) - cơ chế bệnh sinh nền tảng của các di chứng lao cần được nghiên cứu sâu hơn. PTLĐ có thể biểu hiện dưới nhiều dạng như suy giảm chức năng phổi, tổn thương cấu trúc phổi trên hình ảnh CT, triệu chứng hô hấp mạn tính, suy giảm chức năng, hoặc



sự kết hợp của các kiểu hình này; các biểu hiện này có thể tiến triển nặng lên, cải thiện hoặc ổn định theo thời gian. PTLD cũng có thể bao gồm nhiều kiểu hình sinh học khác nhau, phản ánh các cơ chế miễn dịch và bệnh sinh riêng biệt. Hiện vẫn chưa rõ liệu các phenotype hoặc endotype cụ thể của PTLD có liên quan nhiều hơn đến các kết cục dài hạn bất lợi như tàn tật, đợt cấp, nhập viện hoặc tử vong hay không. Một phương pháp tiếp cận “kiểu hình sâu” sử dụng các dấu ấn lâm sàng, miễn dịch và di truyền đã mang lại thành công đối với COPD và hen, đồng thời làm cơ sở cho các chiến lược điều trị được cá thể hóa đối với những biểu hiện kiểu hình (ví dụ: kiểu hình thường xuyên có đợt cấp hoặc chồng lấp hen - COPD) hoặc kiểu gen (ví dụ: tắc nghẽn luồng khí do tăng bạch cầu ái toan) cụ thể nhằm cải thiện các kết cục lâm sàng [82, 83]. Các so sánh tương tự cũng áp dụng cho quản lý bệnh tim mạch dựa trên kiểu hình lâm sàng (ví dụ: suy tim với phân suất tống máu bảo tồn) và quản lý ung thư dựa trên kiểu hình sinh học (ví dụ: ung thư vú có thụ thể nội tiết dương tính) [84]. Việc áp dụng cách tiếp cận “y học cá thể hóa” tương tự đối với các di chứng của lao có thể mang lại kết cục lâm sàng tốt hơn và cần được nghiên cứu thêm. Nghiên cứu cơ chế bệnh sinh của các di chứng, đặc biệt trong giai đoạn lao hoạt động, cũng có thể giúp xác định các dấu ấn sinh học của tiến triển bệnh, từ đó hỗ trợ xây dựng các chiến lược quản lý lâm sàng cá thể hóa hoặc làm công cụ sàng lọc nhằm ưu tiên tuyển chọn các cá thể nguy cơ cao vào các thử nghiệm sớm về liệu pháp nhắm vào vật chủ (host-directed therapies - HDTs). Cuối cùng, các con đường miễn dịch có thể điều chỉnh được có thể trở thành mục tiêu của các liệu pháp nhắm vào vật chủ mới hoặc được tái sử dụng nhằm phòng ngừa di chứng lao và cải thiện kết cục lâm sàng. Tuy nhiên, cần lưu ý rằng một số cơ chế miễn dịch này cũng đóng vai trò quan trọng trong đáp ứng bảo vệ của cơ thể, mặc dù chúng có liên quan đến sự hình thành di chứng lao. Việc điều hòa các con đường bảo vệ của ký chủ - chẳng hạn như các con đường thúc đẩy xơ hóa giúp hạn chế sự lan rộng của *Mycobacterium tuberculosis* trong các u hạt - có thể tiềm ẩn nguy cơ làm nặng thêm diễn tiến lâm sàng [85]. Do đó, việc hiểu rõ toàn diện nền tảng di truyền và miễn dịch của các di chứng lao là một ưu tiên nghiên cứu quan trọng.

Thứ ba, phần lớn các nghiên cứu về di chứng lao tập trung vào người trưởng thành mắc lao phổi nhạy cảm với thuốc; trong khi đó, các trường hợp lao kháng thuốc, lao ngoài phổi, cũng như trẻ em và thanh thiếu niên vẫn là những nhóm chưa được nghiên cứu đầy đủ. Đặc biệt, trẻ em và thanh thiếu niên là nhóm cần được quan tâm. Các dữ liệu hạn chế hiện có ở nhóm tuổi này cho thấy trẻ có tiền sử lao có cân nặng, chiều cao và chỉ số khối cơ thể (BMI) thấp hơn so với nhóm không mắc lao [86]. Một số nghiên cứu tiến cứu ở trẻ em và thanh thiếu niên cũng ghi nhận chức năng phổi thấp hơn và các triệu chứng hô hấp sau mắc lao đặc biệt là khô khè [87]. Tương tự người lớn, di chứng lao ở trẻ em có thể ảnh hưởng đến nhiều hệ cơ quan, bao gồm các rối loạn cơ xương khớp và thần kinh [88,89]. Xét đến tầm quan trọng của các yếu tố phơi nhiễm giai đoạn đầu đời đối với sự phát triển phổi dưới mức tối ưu và tiềm năng tăng trưởng [90], tác động dài hạn của bệnh lao ở trẻ em có thể rất đáng kể và đòi hỏi cần được nghiên cứu thêm. Điều này đặc biệt quan trọng vì những cá thể đạt được chức năng phổi không tối ưu khi trưởng thành có thể chịu ảnh hưởng nặng nề hơn của lao lên chức năng phổi và có nguy cơ cao phát triển PTLD.

Cuối cùng, những người sống sót sau lao phải đối mặt với gánh nặng đáng kể về tâm lý - xã hội và kinh tế. Các rối loạn sức khỏe tâm thần như trầm cảm và lo âu khá phổ biến nhưng thường bị



chẩn đoán thiếu và điều trị chưa đầy đủ. Các nghiên cứu cho thấy có tới một phần ba bệnh nhân đang điều trị lao trải qua các triệu chứng lo âu hoặc trầm cảm; nếu không được can thiệp thích hợp, những tình trạng này có thể làm giảm tuân thủ điều trị, làm xấu đi kết cục dài hạn và suy giảm chất lượng cuộc sống ngay cả sau khi hoàn tất điều trị ^[91,92]. Sự kỳ thị xã hội thường vẫn tồn tại ngay cả sau khi đã khỏi bệnh, dẫn đến tình trạng cô lập xã hội và nguy cơ mất khả năng lao động kiếm sống. Gánh nặng kinh tế - bao gồm chi phí tự chi trả và giảm năng suất lao động - có thể đẩy các hộ gia đình vào tình trạng nghèo đói hơn. Một phương pháp tiếp cận toàn diện đối với việc chăm sóc sau lao đã được đề xuất ^[93], nhưng điều này đòi hỏi phải có các nghiên cứu triển khai sâu rộng tại những quốc gia có bệnh lao lưu hành ^[94, 95].

Bảng 1. Khoảng trống kiến thức và các ưu tiên nghiên cứu đối với các di chứng chính của bệnh lao

Di chứng	Những khoảng trống kiến thức và ưu tiên nghiên cứu
Phổi	• Diễn tiến tự nhiên của PTLĐ cũng như quỹ đạo thay đổi theo thời gian của chức năng phổi và triệu chứng vẫn chưa được làm rõ • Những cá nhân có nguy cơ cao và các kiểu hình tổn thương phổi có ý nghĩa lâm sàng có khả năng hưởng lợi nhất từ các chiến lược sàng lọc và quản lý nhắm đích vẫn chưa được xác định • Hiểu biết toàn diện về các endotype di truyền và miễn dịch của tổn thương phổi liên quan đến lao còn hạn chế, gây cản trở việc xác định các dấu ấn sinh học tiên lượng và các đích nhắm của liệu pháp điều hòa miễn dịch hướng vào vật chủ. • Hiệu quả của việc áp dụng các hướng dẫn sàng lọc và quản lý bệnh phổi mạn tính hiện hành cho bệnh nhân PTLĐ vẫn chưa rõ ràng, do đó cần đòi hỏi phải tiến hành các thử nghiệm lâm sàng và nghiên cứu triển khai mang tính đặc thù cho từng quần thể. • Tác động của sự phát triển phổi dưới mức tối ưu đối với nguy cơ mắc PTLĐ về sau vẫn chưa được định lượng.
Tim mạch	• Các kiểu hình tổn thương tim mạch có ý nghĩa lâm sàng ngoài xơ vữa động mạch, như tổn thương cơ tim, màng ngoài tim và hệ mạch máu phổi ở bệnh nhân lao, vẫn cần được nghiên cứu thêm. • Các yếu tố viêm thúc đẩy nguy cơ tim mạch vượt mức quanh thời điểm chẩn đoán và giai đoạn sau điều trị lao vẫn chưa được làm rõ, điều này cản trở việc khám phá các dấu ấn sinh học và các đích can thiệp có thể điều chỉnh.



- Tác động hiệp đồng giữa nhiễm HIV, liệu pháp kháng retrovirus và thuốc kháng lao đối với nguy cơ tim mạch vẫn chưa rõ ràng
- Các chiến lược tối ưu để tích hợp đánh giá và dự phòng nguy cơ tim mạch vào chăm sóc bệnh nhân lao vẫn cần được nghiên cứu thêm.

Ung thư phổi

- Sai lệch phát hiện (detection bias) và các yếu tố gây nhiễu còn sót lại, đặc biệt liên quan đến tuổi và tình trạng hút thuốc, vẫn chưa được định lượng.
- Các cơ chế cụ thể và mức độ đóng góp tương đối của tình trạng viêm mạn tính, quá trình sửa chữa và tái cấu trúc phổi, cũng như vi môi trường miễn dịch tại chỗ trong việc thúc đẩy quá trình gây ung thư vẫn chưa được làm rõ.
- Việc tiền sử mắc lao có nên được xem xét để điều chỉnh các chiến lược sàng lọc và theo dõi ung thư phổi hay không vẫn cần được nghiên cứu thêm

Các từ viết tắt: HIV, virus gây suy giảm miễn dịch ở người; PTLD, bệnh phổi sau lao; TB, bệnh lao.

KẾT LUẬN

Bệnh lao vẫn là một vấn đề y tế toàn cầu quan trọng, và các di chứng của bệnh là một thách thức lớn đối với việc đảm bảo sức khỏe lâu dài của những người sống sót sau lao. Gần đây, mối quan tâm đến các biến chứng dài hạn của lao đã gia tăng, với nhiều nghiên cứu báo cáo về dịch tễ học và tác động sức khỏe của các di chứng tại phổi và ngoài phổi. Bài tổng quan tường thuật của chúng tôi, dù chưa bao quát toàn diện, đã làm nổi bật những nghiên cứu then chốt trong lĩnh vực hậu lao. Mặc dù hiện đã có các sáng kiến nhằm xây dựng hướng dẫn về sàng lọc, báo cáo và quản lý di chứng sau lao, phần lớn các khuyến cáo này vẫn dựa trên ý kiến chuyên gia hoặc sự đồng thuận, chủ yếu do thiếu dữ liệu có giá trị thực hành^[96-98]. Do đó, cần khẩn thiết các nghiên cứu tiến cứu và thử nghiệm lâm sàng nhằm tạo ra bằng chứng mạnh để định hướng các hướng dẫn lâm sàng và chính sách y tế công cộng. Nghiên cứu “Long TB Study” là một nghiên cứu đoàn hệ tiến cứu nằm trong khuôn khổ Liên minh Nghiên cứu Lao Quốc tế RePORT, nhằm giải quyết một số khoảng trống kiến thức quan trọng này (Bảng 2). Các nghiên cứu trong tương lai cần xem xét toàn diện hơn các khía cạnh tâm lý - xã hội và kinh tế của cuộc sống sau lao. Việc tích hợp sàng lọc sức khỏe tâm thần, các chiến lược giảm kỳ thị và hỗ trợ xã hội vào các mô hình chăm sóc sau lao là yếu tố then chốt để xây dựng một hệ thống chăm sóc toàn diện, lấy người bệnh làm trung tâm.



Bảng 2. Tóm tắt Nghiên cứu bệnh Lao dài hạn (Long Tuberculosis Study)

Tên nghiên cứu	Nghiên cứu bệnh Lao dài hạn
Thiết kế nghiên cứu	Nghiên cứu đoàn hệ tiến cứu được lồng ghép trong Liên minh Nghiên cứu Lao Quốc tế RePORT
Địa điểm nghiên cứu	Bảy cơ sở lâm sàng tại Ấn Độ, Nam Phi, Uganda và Philippines
Mục tiêu:	Xây dựng một đoàn hệ được đặc trưng hóa đầy đủ gồm các bệnh nhân lao phổi người lớn, với các đánh giá tim - phổi tiến cứu và một ngân hàng mẫu sinh học liên kết được thu thập trong và sau điều trị, nhằm cho phép đặc trưng hóa toàn diện về kiểu hình lâm sàng (phenotyping) và kiểu hình sinh học miễn dịch (endotyping) của các di chứng dài hạn sau điều trị lao
Quản thể nghiên cứu:	Người trưởng thành (>18 tuổi) mắc lao phổi nhạy cảm với thuốc, được xác nhận bằng nuôi cấy, có hoặc không đồng nhiễm HIV, được tuyển chọn tại thời điểm khởi trị
Cỡ mẫu	N = 350
Lịch theo dõi	Đánh giá tiến cứu định kỳ mỗi 6 tháng trong và sau điều trị lao
Đánh giá phổi	Đánh giá chức năng phổi bao gồm hô hấp ký, thể tích phổi và khả năng khuếch tán khí qua phổi (DLCO); chụp cắt lớp vi tính đa dãy độ phân giải cao; bộ câu hỏi hô hấp chuẩn hóa (ví dụ: Bảng câu hỏi hô hấp Saint George); nghiệm pháp đi bộ 6 phút
Đánh giá tim mạch	Đo huyết áp, điện tâm đồ 12 chuyển đạo, siêu âm tim, siêu âm động mạch cảnh và các dấu ấn sinh học tim mạch (troponin T, peptide lợi niệu natri type B và protein C phản ứng)
Đánh giá chuyển hóa và nhân trắc học	Chỉ số khối cơ thể (BMI), chu vi vòng cánh tay giữa, chu vi vòng eo, hemoglobin glycated (HbA1c), cholesterol và bộ xét nghiệm lipid máu



Ngân hàng mẫu sinh học: Máu toàn phần, đàm khạc và các chủng *Mycobacterium tuberculosis* được lưu trữ phục vụ cho các phân tích mục tiêu

Thời gian nghiên cứu: 36 tháng

Nguồn tài trợ: Viện Y tế Quốc gia Hoa Kỳ (National Institutes of Health - NIH), Viện Dị ứng và Bệnh Truyền nhiễm Quốc gia (National Institute of Allergy and Infectious Diseases)

Chữ viết tắt: DLCO, khả năng khuếch tán khí qua phổi đối với carbon monoxide; TB, bệnh lao

Ghi chú

Đóng góp của tác giả. A. N. G. đề xuất ý tưởng và thiết kế bản thảo. A. N. G., A. B. W. và M. H. thực hiện tổng quan tài liệu, soạn thảo bản thảo và tham gia chỉnh sửa. R. B. và Y. G. đóng góp vào quá trình tổng quan tài liệu và hoàn thiện bản thảo. A. N. G., D. H., J. E. và H. K. giám sát toàn bộ dự án, tham gia xây dựng bản thảo và chỉnh sửa. Tất cả các tác giả đã xem xét, phê duyệt bản thảo cuối cùng và chịu trách nhiệm hoàn toàn về tính toàn vẹn của công trình.

Nguồn tài trợ. Nghiên cứu này được hỗ trợ bởi Trung tâm Điều phối Quốc tế của chương trình Nghiên cứu Quan sát Tiến cứu Khu vực về Lao (RePORT International Coordinating Center - RICC), được tài trợ bởi Viện Y tế Quốc gia Hoa Kỳ (National Institutes of Health - NIH), Viện Tim, Phổi và Huyết học Quốc gia (National Heart, Lung, and Blood Institute) với mã số tài trợ 1R01HL156779 cấp cho M. H., và Viện Dị ứng và Bệnh Truyền nhiễm Quốc gia (National Institute of Allergy and Infectious Diseases) với các mã tài trợ 4R00AI151094, 1R01AI184179 và 5R01AI169588 cấp cho A. N. G. Các nhà tài trợ không tham gia vào thiết kế nghiên cứu, thu thập dữ liệu, phân tích, diễn giải hoặc quyết định công bố kết quả.

Tài trợ phụ bản. Bài báo này được xuất bản trong phụ bản “Thúc đẩy nghiên cứu bệnh lao thông qua liên minh quốc RePORT Quốc tế: Nâng cao kết cục điều trị, dự đoán tiến triển bệnh và cải thiện chẩn đoán,” do Trung tâm Điều phối RePORT Quốc tế tài trợ, với nguồn kinh phí từ Viện Y tế Quốc gia Hoa Kỳ.

Xung đột lợi ích tiềm tàng. A. N. G., A. B. W., D. H., J. E. và Y. G. nhận một phần hỗ trợ lương từ khoản tài trợ của Viện Y tế Quốc gia Hoa Kỳ với mã số U01AI174268. Tất cả các tác giả đã nộp mẫu công bố xung đột lợi ích theo ICMJE. Các xung đột mà ban biên tập cho là liên quan đến nội dung bản thảo đã được công bố đầy đủ.



Tài liệu tham khảo

1. Global TB report. World Health Organization; 2024.
2. Romanowski K, Baumann B, Basham CA, Ahmad Khan F, Fox GJ, Johnston JC. Long-term all-cause mortality in people treated for tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2019; 19:1129-37.
3. Allwood BW, Nightingale R, Agbota G, et al. Perspectives from the 2(nd) International Post-Tuberculosis Symposium: mobilising advocacy and research for improved outcomes. *IJTL Open* 2024; 1:111-23.
4. Nightingale R, Carlin F, Meghji J, et al. Post-TB health and wellbeing. *Int J Tuberc Lung Dis* 2023; 27:248-83.
5. Menzies NA, Quaife M, Allwood BW, et al. Lifetime burden of disease due to incident tuberculosis: a global reappraisal including post-tuberculosis sequelae. *Lancet Glob Health* 2021; 9:e1679-87.
6. Miller TL, McNabb SJ, Hilsenrath P, Pasipanodya J, Weis SE. Personal and societal health quality lost to tuberculosis. *PLoS One* 2009; 4:e5080.
7. Menzies NA, Marks SM, Hsieh YL, et al. Contribution of posttuberculosis sequelae to life-years lost from tuberculosis disease in the United States, 2015-2019. *Am J Respir Crit Care Med* 2025; 211:1059-68.
8. Dodd PJ, Yuen CM, Jayasooriya SM, van der Zalm MM, Seddon JA. Quantifying the global number of tuberculosis survivors: a modelling study. *Lancet Infect Dis* 2021; 21:984-92.
9. Allwood BW, van der Zalm MM, Amaral AFS, et al. Post-tuberculosis lung health: perspectives from the First International Symposium. *Int J Tuberc Lung Dis* 2020; 24:820-8.
10. Hutchinson J. On the capacity of the lungs, and on the respiratory functions, with a view of establishing a precise and easy method of detecting disease by the spirometer. *Med Chir Trans* 1846; MCT-29:137-252.
11. Godfrey MS, Jankowich MD. The vital capacity is vital: epidemiology and clinical significance of the restrictive spirometry pattern. *Chest* 2016; 149:238-51.
12. Garvin A, Lundsgaard C, Van Slyke DD. Studies of lung volume: II. Tuberculous men. *J Exp Med* 1918; 27:87-94.
13. Amaral AF, Coton S, Kato B, et al. Tuberculosis associates with both airflow obstruction and low lung function: BOLD results. *Eur Respir J* 2015; 46:1104-12.
14. Ratnakumar S, Hayward SE, Denny EK, et al. Post-pulmonary tuberculosis lung function: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Global Health* 2025; 13:e1020-9
15. Ivanova O, Hoffmann VS, Lange C, Hoelscher M, Rachow A. Post-tuberculosis lung impairment: systematic review and meta-analysis of spirometry data from 14 621 people. *Eur Respir Rev* 2023; 32:220221.
16. Maleche-Obimbo E, Odhiambo MA, Njeri L, et al. Magnitude and factors associated with post-tuberculosis lung disease in low- and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. *PLOS Glob Public Health* 2022; 2:e0000805.
17. Taylor J, Bastos ML, Lachapelle-Chisholm S, Mayo NE, Johnston J, Menzies D. Residual respiratory disability after successful treatment of pulmonary tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine* 2023; 59:101979.



18. Allwood BW, Maasdorp E, Kim GJ, et al. Transition from restrictive to obstructive lung function impairment during treatment and follow-up of active tuberculosis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2020; 15:1039-47.
19. Meghji J, Simpson H, Squire SB, Mortimer K. A systematic review of the prevalence and pattern of imaging defined post-TB lung disease. *PLoS One* 2016; 11: e0161176.
20. Dhar R, Singh S, Talwar D, et al. Bronchiectasis in India: results from the European Multicentre Bronchiectasis Audit and Research Collaboration (EMBARC) and Respiratory Research Network of India Registry. *Lancet Glob Health* 2019; 7:e1269-79.
21. Madden AE, Ofori SK, Budu M, Sisay E, Dooley B, Murray MB. A systematic review of chronic pulmonary aspergillosis among patients treated for pulmonary tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2025; 81:e163-71.
22. Gupte AN, Paradkar M, Selvaraju S, et al. Assessment of lung function in successfully treated tuberculosis reveals high burden of ventilatory defects and COPD. *PLoS One* 2019; 14:e0217289.
23. Willcox PA, Ferguson AD. Chronic obstructive airways disease following treated pulmonary tuberculosis. *Respir Med* 1989; 83:195-8.
24. Akalu TY, Clements ACA, Liyew AM, Gilmour B, Murray MB, Alene KA. Risk factors associated with post-tuberculosis sequelae: a systematic review and meta-analysis. *eClinicalMedicine* 2024; 77:102898.
25. Ordaz-Vázquez A, Torres-González P, Ferreyra-Reyes L, et al. Mycobacterium tuberculosis lineage 4 associated with cavitations and treatment failure. *BMC Infect Dis* 2023; 23:154.
26. Du DH, Geskus RB, Zhao Y, et al. The effect of M. tuberculosis lineage on clinical phenotype. *PLOS Glob Public Health* 2023; 3:e0001788.
27. Verma S, Bhatt K, Lovey A, et al. Transmission phenotype of Mycobacterium tuberculosis strains is mechanistically linked to induction of distinct pulmonary pathology. *PLoS Pathog* 2019; 15:e1007613.
28. Amin M, Yanti B, Harapan H, Mertaniasih NM. The role of Mycobacterium tuberculosis lineages on lung tissue damage and TNF- α level among tuberculosis patients, Indonesia. *Clin Epidemiol Glob Health* 2019; 7:263-7.
29. Gupte AN, Nardell EA. Host-directed therapies for posttuberculosis lung disease. *NEJM Evid* 2024; 3:EVIDe2400181.
30. Gupte AN, Kumar P, Araujo-Pereira M, et al. Baseline IL-6 is a biomarker for unfavourable tuberculosis treatment outcomes: a multisite discovery and validation study. *Eur Respir J* 2022; 59:2100905.
31. Ravimohan S, Tamuhla N, Kung SJ, et al. Matrix metalloproteinases in tuberculosis-immune reconstitution inflammatory syndrome and impaired lung function among advanced HIV/TB co-infected patients initiating antiretroviral therapy. *EBioMedicine* 2016; 3:100-7.
32. Maenetje P, Baik Y, Schramm DB, et al. Circulating biomarkers, FeNO, and lung function in patients with HIV and tuberculosis. *J Infect Dis* 2024;229:824-32.
33. Ravimohan S, Maenetje P, Auld SC, et al. A common NLRC4 gene variant associates with inflammation and pulmonary function in human immunodeficiency virus and tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2020; 71:924-32.



34. Malherbe ST, Shenai S, Ronacher K, et al. Persisting positron emission tomography lesion activity and Mycobacterium tuberculosis mRNA after tuberculosis cure. *Nat Med* 2016; 22:1094-100.
35. Nightingale R, Chinoko B, Lesosky M, et al. Respiratory symptoms and lung function in patients treated for pulmonary tuberculosis in Malawi: a prospective cohort study. *Thorax* 2022; 77:1131-9.
36. Gupte AN, Wong ML, Msandiwa R, et al. Factors associated with pulmonary impairment in HIV-infected South African adults. *PLoS One* 2017; 12:e0184530.
37. Meghji J, Lesosky M, Joeques E, et al. Patient outcomes associated with posttuberculosis lung damage in Malawi: a prospective cohort study. *Thorax* 2020; 75:269-78.
38. Gupte Almpaired lung function is an independent risk factor for tuberculosis (TB) recurrence among people who have completed TB treatment in India. Conference abstract. 3rd International Post-Tuberculosis Symposium; Stellenbosch, South Africa 2025.
39. Cox SR, Moe AH, Gupte AN, et al. A point-of-care prediction tool for recurrent tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2026;81:e612-22.
40. Kim CJ, Yoon HK, Park MJ, et al. Inhaled indacaterol for the treatment of COPD patients with destroyed lung by tuberculosis and moderate-to-severe airflow limitation: results from the randomized INFINITY study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2017; 12:1589-96.
41. Romanowski K, Oravec A, Billingsley M, et al. A scoping review of interventions to mitigate common non-communicable diseases among people with TB. *Int J Tuberc Lung Dis* 2022; 26:1016-22.
42. Mbanje C, Kuhn I, Musakwa N, et al. A scoping review of interventions to address TB associated respiratory disability. *eClinicalMedicine* 2024; 73:102646.
43. Ando M, Mori A, Esaki H, et al. The effect of pulmonary rehabilitation in patients with post-tuberculosis lung disorder. *Chest* 2003; 123:1988-95.
44. Marcus H, Yoo OH, Akyol T, Williams MH Jr. A randomized study of the effects of corticosteroid therapy on healing of pulmonary tuberculosis as judged by clinical, roentgenographic, and physiologic measurements. *Am Rev Respir Dis* 1963; 88:55-64.
45. Angel JH, Chu LS, Lyons HA. Corticotropin in the treatment of tuberculosis. A controlled study. *Arch Intern Med* 1961; 108:353-69.
46. Malik SK, Martin CJ. Tuberculosis, corticosteroid therapy, and pulmonary function. *Am Rev Respir Dis* 1969; 100:13-8.
47. Stek C, Allwood B, Du Bruyn E, et al. The effect of HIV-associated tuberculosis, tuberculosis-IRIS and prednisone on lung function. *Eur Respir J* 2020; 55: 1901692.
48. Wallis RS, Ginindza S, Beattie T, et al. Adjunctive host-directed therapies for pulmonary tuberculosis: a prospective, open-label, phase 2, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2021; 9:897-908.
49. Wallis RS, Sabi I, Lalashowi J, et al. Adjunctive N-acetylcysteine and lung function in pulmonary tuberculosis. *NEJM Evidence* 2024; 3:EVIDoa2300332.



50. Sheu JJ, Chiou HY, Kang JH, Chen YH, Lin HC. Tuberculosis and the risk of ischemic stroke: a 3-year follow-up study. *Stroke* 2010; 41:244-9.
51. Chung WS, Lin CL, Hung CT, et al. Tuberculosis increases the subsequent risk of acute coronary syndrome: a nationwide population-based cohort study. *Int J Tuberc Lung Dis* 2014; 18:79-83.
52. Huaman MA, Kryscio RJ, Fichtenbaum CJ, et al. Tuberculosis and risk of acute myocardial infarction: a propensity score-matched analysis. *Epidemiol Infect* 2017; 145:1363-7.
53. Basham CA, Smith SJ, Romanowski K, Johnston JC. Cardiovascular morbidity and mortality among persons diagnosed with tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2020; 15:e0235821.
54. Critchley JA, Limb ES, Khakharia A, et al. Tuberculosis and increased incidence of cardiovascular disease: cohort study using United States and United Kingdom health records. *Clin Infect Dis* 2025; 80:271-9.
55. Huaman MA, Henson D, Ticona E, Sterling TR, Garvy BA. Tuberculosis and cardiovascular disease: linking the epidemics. *Trop Dis Travel Med Vaccines* 2015; 1:10.
56. Prada-Medina CA, Fukutani KF, Pavan Kumar N, et al. Systems immunology of diabetes-tuberculosis comorbidity reveals signatures of disease complications. *Sci Rep* 2017; 7:1999.
57. Bobak CA, Abhimanyu, Natarajan H, et al. Increased DNA methylation, cellular senescence and premature epigenetic aging in guinea pigs and humans with tuberculosis. *Aging (Albany NY)* 2022; 14:2174-93.
58. DiNardo AR, Rajapakshe K, Nishiguchi T, et al. DNA hypermethylation during tuberculosis dampens host immune responsiveness. *J Clin Invest* 2020; 130: 3113-23.
59. Huaman MA, Qualls JE, Jose S, et al. *Mycobacterium bovis* Bacille-Calmette-Guerin infection aggravates atherosclerosis. *Front Immunol* 2020; 11:607957.
60. Hossain MB, Johnston JC, Cook VJ, et al. Role of latent tuberculosis infection on elevated risk of cardiovascular disease: a population-based cohort study of immigrants in British Columbia, Canada, 1985-2019. *Epidemiol Infect* 2023; 151:e68.
61. Huaman MA, De Cecco CN, Bittencourt MS, et al. Latent tuberculosis infection and subclinical coronary atherosclerosis in Peru and Uganda. *Clin Infect Dis* 2021; 73:e3384-90.
62. Scopazzini MS, Chansa P, Majonga ED, et al. The burden and natural history of cardiac pathology at TB diagnosis in a high-HIV prevalence district in Zambia: protocol for the TB-Heart study. *BMC Cardiovasc Disord* 2024; 24:205.
63. Triant VA. Cardiovascular disease and HIV infection. *Curr HIV/AIDS Rep* 2013; 10:199-206.
64. WHO operational handbook on TB and comorbidities. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2025.
65. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, et al. 2019 ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2019; 140:e596-646.
66. Cabrera-Sanchez J, Cuba V, Vega V, Van der Stuyft P, Otero L. Lung cancer occurrence after an episode of tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir Rev* 2022; 31:220025.



67. Dobler CC, Cheung K, Nguyen J, Martin A. Risk of tuberculosis in patients with solid cancers and haematological malignancies: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2017; 50:1700157.
68. An SJ, Kim YJ, Han SS, Heo J. Effects of age on the association between pulmonary tuberculosis and lung cancer in a South Korean cohort. *J Thorac Dis* 2020; 12:375-82.
69. Oh CM, Roh YH, Lim D, et al. Pulmonary tuberculosis is associated with elevated risk of lung cancer in Korea: the nationwide cohort study. *J Cancer* 2020; 11: 1899-906.
70. Hong S, Mok Y, Jeon C, Jee SH, Samet JM. Tuberculosis, smoking and risk for lung cancer incidence and mortality. *Int J Cancer* 2016; 139:2447-55.
71. Wu CY, Hu HY, Pu CY, et al. Pulmonary tuberculosis increases the risk of lung cancer: a population-based cohort study. *Cancer* 2011; 117:618-24.
72. Park HY, Kang D, Shin SH, et al. Pulmonary tuberculosis and the incidence of lung cancer among patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Am Thorac Soc* 2022; 19:640-8.
73. Huang J-Y, Jian Z-H, Nfor ON, et al. The effects of pulmonary diseases on histologic types of lung cancer in both sexes: a population-based study in Taiwan. *BMC Cancer* 2015; 15:834.
74. Simonsen DF, Farkas DK, Sogaard M, Horsburgh CR, Sorensen HT, Thomsen RW. Tuberculosis and risk of cancer: a Danish nationwide cohort study. *Int J Tuberc Lung Dis* 2014; 18:1211-9.
75. Everatt R, Kuzmickiene I, Davidaviciene E, Cicenass S. Incidence of lung cancer among patients with tuberculosis: a nationwide cohort study in Lithuania. *Int J Tuberc Lung Dis* 2016; 20:757-63.
76. Shiels MS, Albanes D, Virtamo J, Engels EA. Increased risk of lung cancer in men with tuberculosis in the alpha-tocopherol, beta-carotene cancer prevention study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011; 20:672-8.
77. Heuvers ME, Aerts JG, Hegmans JP, et al. History of tuberculosis as an independent prognostic factor for lung cancer survival. *Lung Cancer* 2012; 76:452-6.
78. Liu Z, Ren Y, Meng L, et al. Epigenetic signaling of cancer stem cells during inflammation. *Front Cell Dev Biol* 2021; 9:772211.
79. Fang C, He X, Tang F, et al. Where lung cancer and tuberculosis intersect: recent advances. *Front Immunol* 2025;16:1561719.
80. Malherbe ST, Chen RY, Dupont P, et al. Quantitative 18F-FDG PET-CT scan characteristics correlate with tuberculosis treatment response. *EJNMMI Res* 2020; 10:8.
81. Kumar NP, Fukutani KF, Shruthi BS, et al. Persistent inflammation during anti- tuberculosis treatment with diabetes comorbidity. *Elife* 2019; 8:e46477.
82. Bakeer M, Funk GC, Valipour A. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes: imprint on pharmacological and non-pharmacological therapy. *Ann Transl Med* 2020; 8:1472-.
83. Carr TF, Zeki AA, Kraft M. Eosinophilic and noneosinophilic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 197:22-37.



84. Manni A. Hormone receptors and breast cancer. *N Engl J Med* 1983; 309:1383-5. 85. Ahidjo BA, Maiga MC, Ihms EA, et al. The antifibrotic drug pirfenidone promotes pulmonary cavitation and drug resistance in a mouse model of chronic tuberculosis. *JCI Insight* 2016; 1:e86017.
86. Martinez L, Gray DM, Botha M, et al. The long-term impact of early-life tuberculosis disease on child health: a prospective birth cohort study. *Am J Respir Crit Care Med* 2023; 207:1080-8.
87. Romanowski K, Chiang SS, Land SA, van der Zalm MM, Campbell JR. Tuberculosis-associated respiratory impairment and disability in children and adolescents: a systematic review. *EClinicalMedicine* 2025; 81:103107.
88. Igbokwe V, Ruby LC, Sultanli A, Bélard S. Post-tuberculosis sequelae in children and adolescents: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2023; 23:e138-50.
89. Nkereuwem E, Ageiwaa Owusu S, Fabian Edem V, Kampmann B, Togun T. Post-tuberculosis lung disease in children and adolescents: a scoping review of definitions, measuring tools, and research gaps. *Paediatr Respir Rev* 2025; 53: 55-63.
90. Kirkeleit J, Riise T, Wielscher M, et al. Early life exposures contributing to accelerated lung function decline in adulthood—a follow-up study of 11,000 adults from the general population. *eClinicalMedicine* 2023; 66:102339.
91. Guo N, Marra F, Marra CA. Measuring health-related quality of life in tuberculosis: a systematic review. *Health Qual Life Outcomes* 2009; 7:14.
92. Peltzer K, Naidoo P, Matseke G, Louw J, McHunu G, Tutshana B. Prevalence of psychological distress and associated factors in tuberculosis patients in public primary care clinics in South Africa. *BMC Psychiatry* 2012; 12:89.
93. Romanowski K, Cook VJ, Gilbert M, Johnston JC. Using a theory-informed approach to guide the initial development of a post-tuberculosis care package in British Columbia, Canada. *BMC Health Serv Res* 2023; 23:805.
94. Pasha A, Siddiqui H, Ali S, Brooks MB, Maqbool NR, Khan AJ. Impact of integrating mental health services within existing tuberculosis treatment facilities. *Med Access Point Care* 2021; 5:23992026211011314.
95. Courtwright A, Turner AN. Tuberculosis and stigmatization: pathways and interventions. *Public Health Rep* 2010; 125:34-42.
96. Allwood BW, Auld SC, Beko B, et al. Proceedings from the Third International Post-Tuberculosis Symposium: expanding the circle. *IJTLD Open* 2025; 2: 727-38.
97. Bisson GP, Allwood B, Byrne A, et al. Post-tuberculosis lung disease: a case definition for use in research studies. *Lancet Infect Dis* 2025; 25:S1473-3099(25)00548-1.
98. Integrated approach to tuberculosis and lung health. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2025.