

dịch. Vì là một kĩ thuật phụ thuộc người làm nên trong quá trình đo chúng ta không tránh được các sai số về kĩ thuật, vì vậy chúng tôi khuyến cáo trong thực hành lâm sàng chúng ta phải cẩn thận trong đo đạc, nếu có kết quả GEDVI không tăng sau truyền dịch chúng ta cũng có thể gặp và phải dựa vào các chỉ số khác để phiên giải kết quả.

Giá trị GEDVI trước truyền dịch càng nhỏ thì sự thay đổi GEDVI sau truyền dịch càng lớn, và ngược lại, khi GEDVI càng lớn thì sự thay đổi sau truyền dịch càng nhỏ với sự tương quan nghịch, mức độ trung bình $r = -0.597$. Chúng ta thấy mối tương quan này lớn hơn so với CVP (biểu đồ 3.6). Kết quả của chúng tôi tương tự như kết quả của tác giả Michard và cộng sự 2003, tác giả thấy hệ số tương quan mạnh giữa giá trị GEDVI trước truyền dịch và sự thay đổi của nó sau truyền dịch là -0.65^6 .

Như vậy, ta thấy với một ngưỡng GEDVI lớn nhất định, truyền thêm dịch sẽ tăng GEDVI một giá trị rất nhỏ, điều này có thể lý giải đại lượng GEDVI được xem là tổng thể tích lý thuyết của bốn buồng tim cuối tâm trương, vì sự giãn của bốn buồng tim có giới hạn nên khi đến một ngưỡng nhất định các buồng tim không thể giãn thêm nữa, các sợi sarcomere đã trượt lên nhau tối đa. Vì thế điều này càng khẳng định thêm rằng GEDVI là đại lượng tin cậy cho tiền gánh của bệnh nhân, và có giá trị hơn CVP khi đánh giá tiền gánh của bệnh nhân sốc nhiễm khuẩn.

V. KẾT LUẬN

Thay đổi của thông số GEDVI ở bệnh nhân sốc nhiễm khuẩn

Giá trị GEDVI tăng lên sau khi truyền dịch.

Giá trị GEDVI trước truyền dịch tương quan với sự thay đổi GEDVI sau truyền dịch là -0.597 , tương quan với sự thay đổi CI sau truyền dịch là -0.462 . Sự thay đổi GEDVI sau test truyền dịch tương quan với sự thay đổi CI với hệ số $r=0.534$.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Mervyn S, Clifford SD.** The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA. 2016;23(315(8)):801-810. doi:10.1001/jama.2016.0287
2. **Nguyễn Hữu Quân.** Nghiên cứu hiệu quả huyết động với sự hỗ trợ của phương pháp PiCCO trong xử trí sốc nhiễm khuẩn. Luận án Tiến sĩ, Đại học Y Hà Nội, 2016.
3. **Emanuel R, Bryant N, Havstad H, Ressler J.** Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. New England Journal of Medicine. 2001;345(19):1368-1377. doi:10.1056/NEJMoa010307
4. **Monnet X, Marik PE, Teboul J-L.** Prediction of fluid responsiveness: an update. Annals of Intensive Care. 2016;6(1):111. doi:10.1186/s13613016-0216-7
5. **Hoàng Thanh Huyền.** Nhận xét đặc điểm lâm sàng và một số chỉ số huyết động do bằng phương pháp Picco ở bệnh nhân sốc nhiễm khuẩn, Luận văn Thạc sĩ, Đại học Y Hà Nội, 2018.
6. **Michard F, Bahloul M, Teboul J-L.** Global end diastolic volume as a indicator of cardiac preload in patients with septic shock. Chest. 2003;124(5):1900-1908.
7. **Bùi Thị Hương Giang.** Nghiên cứu một số thông số huyết động và chức năng tâm thu thất trái ở bệnh nhân sốc nhiễm khuẩn, Luận án Tiến sĩ, Đại học Y Hà Nội, 2016.
8. **Ferreira FL, Bota DP, Bross A, Mélot C, Vincent J-L.** Serial Evaluation of the SOFA Score to Predict Outcome in Critically Ill Patients. JAMA. 2001;286(14):1754-1758. doi:10.1001/jama.286.14.1754

TÌNH HÌNH KHÁNG THUỐC CỦA MỘT SỐ CHỦNG NẤM CANDIDA PHÂN LẬP TẠI BỆNH VIỆN BỆNH NHIỆT ĐỐI TRUNG ƯƠNG (1/2017-12/2018)

Ngô Thị Mai Khanh¹, Nguyễn Thị Lan¹, Đỗ Thị Lê Na¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Mô tả sự phân bố loài và mức độ kháng thuốc của các chủng Candida phân lập tại Bệnh viện Bệnh nhiệt đới Trung ương (NHTD) từ tháng

1/2017 đến tháng 12/2018. **Kết quả cho thấy:** trong 811 mẫu bệnh phẩm dương tính với nấm, chúng tôi phân lập được 423 chủng thuộc chi Candida trong đó có 45 chủng phân lập được ở bệnh nhân nhiễm nấm huyết: C. albicans chiếm ưu thế (48,9%, 22/45), tiếp theo C. parapsilosis (22,2%, 10/45) và C. tropicalis (11,1%, 5/45); có 01 bệnh nhân nhiễm nấm huyết được ghi nhận có đồng nhiễm 2 chủng C. metapsilosis và C. parapsilosis group III. Trong khi đó, C. tropicalis (53,6%, 104/194) và C. albicans (33,5%, 65/194) là căn nguyên chính gây nhiễm trùng tiết niệu (NTTN). Đặc biệt, chúng tôi phân lập được nấm Candida trong

¹Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới Trung ương

Chịu trách nhiệm chính: Ngô Thị Mai Khanh

Email: maikhanhtm1979@gmail.com

Ngày nhận bài: 7.10.2022

Ngày phản biện khoa học: 2.12.2022

Ngày duyệt bài: 13.12.2022

các mẫu dịch vô trùng (dịch màng bụng/dịch ổ bụng, dịch áp xe gan) của 6 bệnh nhân, *C. albicans* (83,3%, 5/6). Mức độ kháng thuốc của các chủng *Candida* được xác định bằng hệ thống Vitek. Kết quả có 86,3% (296/343) các chủng *Candida* còn nhạy cảm với fluconazole (một loại thuốc đầu tay trong điều trị dự phòng nấm *Candida*), trong khi đó 94,8% (331/349) chủng còn nhạy cảm với amphotericin B. *C. tropicalis* đề kháng cao (hoặc đề kháng trung gian) với fluconazole và voriconazole với tỷ lệ 27,3% và 18,2%.

Kết luận: *C. albicans*, *C. tropicalis* là loài phổ biến gây nhiễm nấm xâm nhập trên các bệnh nhân candidiasis điều trị tại NHTD. Hầu hết các chủng *Candida* phân lập được vẫn còn nhạy cảm với amphotericin B, echinocandins và flucytosine, nhưng giảm nhạy cảm với voriconazole và fluconazole.

Từ khóa: *Candida*, kháng thuốc nấm, fluconazole, Amphotericin B, Echinocandins.

SUMMARY

ANTIFUNGAL RESISTANCE OF SOME PATHOGENIC CANDIDA STRAINS ISOLATED AT NATIONAL HOSPITAL FOR TROPICAL DISEASES (1/2017-12/2018)

The immediate objective of this study is to describe the distribution of *Candida* species among Candidiasis patients admitted to the National Hospital of Tropical Diseases (NHTD) between January 2017 and December 2018. We then calculated the proportion of antifungal resistance of *Candida* isolates. Results: During the study period, from 811 fungi positive specimens we detected 423 *Candida* isolates, of which 45 isolates were from *Candidaemia* patients. Among those *Candida* isolates causing *Candidaemia*, the most predominant was *C. albicans* (48,9%, 22/45) followed by *C. parapsilosis* (22,2%, 10/45), and *C. tropicalis* (11,1%, 5/45). We identified a *Candidaemia* patient who was co-infected by *C. metapsilosis* and *C. parapsilosis* group III. Meanwhile, *C. tropicalis* (53,6%, 104/194) and *C. albicans* (33,5%, 65/194) were the main cause of urinary tract infection. In particular, we found *Candida* in sterile body fluids (peritoneal fluid/abdominal fluid, liver abscess) of six patients, *C. albicans* (83,3%, 5/6). All *Candida* isolates were tested for antifungal susceptibility using Vitek system. Overall, 86,3% (296/343) of *Candida* isolates were phenotypically susceptible to fluconazole which is a first-line drug to treat Candidiasis, while 94,8% (331/349) of total tested isolates were susceptible to amphotericin B. Antifungal susceptibility testing revealed significant proportions of *C. tropicalis* (27,3% and 18,2%, respectively) resistant (or at intermediate level) to fluconazole and voriconazole. In conclusion, *C. albicans*, *C. tropicalis* were the most common species of invasive fungal infections in hospitalized patients in NHTD. Most of *Candida* isolates were still susceptible to amphotericin B, echinocandins and flucytosine, but they were less susceptible to voriconazole and fluconazole.

Keywords: *Candida*, antifungal resistance, fluconazole, Amphotericin B, Echinocandins.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Các tác nhân gây bệnh do nấm được cho là mối đe dọa đáng kể đối với sức khỏe cộng đồng. Ước tính trên 300 triệu người bị mắc bệnh nghiêm trọng liên quan tới nấm, trong đó 1,6 triệu người tử vong mỗi năm, cao hơn tỷ lệ tử vong do bệnh sốt rét [1]. Nhiễm nấm xâm lấn ở các đơn vị chăm sóc đặc biệt (ICU) chủ yếu là do *Candida* spp gây ra, thường gặp nhất là bệnh nhiễm nấm huyết do *Candida*. Mặc dù có nhiều lựa chọn điều trị trong hai thập kỷ qua nhưng tử vong do nấm *Candida* xâm lấn vẫn còn cao từ 20-50% [2]. Echinocandins - một loại thuốc chống nấm mới có hoạt tính chống lại *Aspergillus* và *Candida* spp. đã được đưa vào sử dụng kể từ đầu thiên niên kỷ mới.

Phương pháp hình thái để xác định kháng thuốc kháng nấm là các quy trình đáng tin cậy và việc xác định MIC bằng kỹ thuật chuẩn là tiêu chuẩn vàng để phát hiện các chủng lâm sàng kháng thuốc [3]. Trong những năm gần đây, tiến bộ y học đã mô tả cơ chế kháng thuốc ở mức độ phân tử bằng việc sử dụng các phương pháp sinh học phân tử (SHPT). Nghiên cứu các chủng *Candida* kháng vớiazole và echinocandins bằng kỹ thuật SHPT có thể có liên quan đến lâm sàng và giúp lập các chiến lược phòng ngừa cũng như kiểm soát kháng thuốc hiệu quả hơn. Tuy phương pháp này có thể hữu ích cho các phòng thí nghiệm lâm sàng, nhưng thiếu tiêu chuẩn hóa và chưa được áp dụng đầy đủ và hiệu quả trong thực tiễn hàng ngày.

Việc xác định kháng sinh đồ nấm bằng kỹ thuật MIC tiêu chuẩn được thực hiện thường quy để phát hiện tình trạng kháng thuốc của các chủng lâm sàng ở mỗi khu vực, mỗi quốc gia rất có ý nghĩa trong việc xây dựng chiến lược điều trị và kiểm soát bệnh trên các khu vực địa lý khác nhau. Nghiên cứu này được thực hiện với 2 mục tiêu:

1. *Mô tả sự phân bố loài của một số chủng nấm Candida gây bệnh phân lập trên bệnh nhân Candidiasis điều trị tại Bệnh viện Bệnh nhiệt đới Trung ương (1/2017-12/2018).*

2. *Đánh giá mức độ kháng thuốc của các chủng nấm Candida gây bệnh phân lập được.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng: 423 chủng nấm *Candida* gây bệnh phân lập được từ các mẫu bệnh phẩm máu, dịch não tủy, dịch vô trùng (dịch chọc hạch, dịch tủy xương, dịch màng bụng, dịch ổ bụng, dịch màng phổi, ổ mủ kín như dịch áp xe gan), nước tiểu, dịch hô hấp, phân, họng... của các bệnh nhân nhiễm nấm điều trị tại NHTD từ tháng 1/2017 đến tháng 12/2018.

2.2. Phương pháp:

Thiết kế nghiên cứu: nghiên cứu mô tả cắt ngang

Phương pháp lấy mẫu và thực hiện kháng sinh đồ: Phương pháp lấy mẫu, nuôi cấy, phân lập đảm bảo kỹ thuật vô trùng, xác định căn nguyên gây bệnh theo "Hướng dẫn thực hành kỹ thuật xét nghiệm vi sinh" (2017)^[4]. Xác định tính kháng thuốc và nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) trên máy Vitek theo quy trình của hãng.

Tiêu chuẩn chẩn đoán nhiễm nấm^[5]

- Nhiễm nấm xâm nhập xác định: Có bằng chứng xét nghiệm vi sinh trên bệnh phẩm vô trùng dương tính với nấm. Bệnh phẩm lấy bằng quy trình vô khuẩn từ một vị trí được coi là vô khuẩn và có bất thường về lâm sàng hoặc X-quang phù hợp với bệnh lý nhiễm trùng, bao gồm dịch rửa phế quản phế nang, bệnh phẩm xoang sọ, nước tiểu và máu.

- Nguy cơ cao nhiễm nấm xâm nhập: Có yếu tố vật chủ, một tiêu chuẩn lâm sàng và một tiêu chuẩn cận lâm sàng nấm học.

- Nhiễm nấm bề mặt: Có bằng chứng xét nghiệm vi sinh phù hợp với bệnh lý lâm sàng (tổn thương da, niêm mạc hầu họng đặc trưng, tiêu chảy/rối loạn tiêu hóa kéo dài do nấm...)

Tiêu chuẩn loại trừ

- Các chủng nấm không gây bệnh
- Các chủng nấm trùng lặp trên cùng một loại bệnh phẩm của cùng một bệnh nhân được loại khỏi dữ liệu thống kê.

Thu thập và xử lý số liệu: Thu thập dữ liệu theo mẫu bệnh án nghiên cứu. Xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 20.0.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

423 chủng nấm Candida trong tổng số 406/811 mẫu cấy dương tính với nấm gây bệnh phân lập được trong 2 năm 2017-2018 chiếm tỷ lệ 50,1%. Tại khoa ICU, chi Candida thường gặp nhất trong các căn nguyên gây bệnh do nấm: máu chiếm 85%; nước tiểu 93,8%; dịch vô trùng 66,7%.

Bảng 1. Sự phân bố của nấm Candida gây bệnh theo nguồn bệnh phẩm

Bệnh phẩm xâm lấn			Bệnh phẩm không xâm lấn		
(1)	Số mẫu (+) với nấm gây bệnh (n)	Candida gây bệnh n1 (% n1/n)	(2)	Số mẫu (+) với nấm gây bệnh (n)	Candida gây bệnh n2 (% n2/n)
Máu	257	44 (17,1)	Phân	83	83 (100)
Nước tiểu	197	185 (93,9)	Họng	37	33 (89,2)
Dịch não tủy	34	0	Dịch âm đạo	3	2 (66,7)
Dịch vô trùng	42	6 (14,3)	Tổn thương da	55	0
DPO/NKQ/DTH (**)	65	44 (67,7)	Dịch thực quản	4	3 (75,0)
Đờm (*)	26	0 (*)	Mủ vết thương	8	6 (75,0)
Σ(1)	621	279 (44,9)	Σ(2)	190	127 (66,8)

Σ (1,2) Nuôi cấy dương tính với nấm gây bệnh: 811 Candida gây bệnh 406/811 mẫu (50,1%),
 (*) Candida không được coi là tác nhân gây bệnh ở bệnh phẩm (BP) đường hô hấp (đờm),
 (**) Ở bệnh phẩm catheter dịch phế quản/nội khí quản, dịch tỵ hầu (DPO/NKQ/DTH) kết quả nuôi cấy bán định lượng Candida giúp dự báo nấm xâm lấn dựa vào chỉ số cư trú, chỉ số cư trú hiệu chỉnh^[6]

Tỷ lệ phân bố nấm Candida gây bệnh ở bệnh phẩm xâm lấn là 44,9%, bệnh phẩm không xâm lấn là 66,8%. Ở bệnh phẩm xâm lấn (nước tiểu, DPO/NKQ/DTH) chi Candida là căn nguyên chính chiếm tỷ lệ 93,9% và 67,7%; ở bệnh phẩm máu và dịch vô trùng chiếm tỷ lệ tương ứng là 17,1% và 14,3% trong các căn nguyên gây bệnh do nấm.

Bảng 2. Các loài thuộc chi Candida gây bệnh thường gặp phân lập từ bệnh phẩm

Bệnh phẩm	Chủng nấm (n, %)					Tổng n (*)	
	C. albicans	C. tropicalis	C. glabrata	C. parapsilosis	Candida spp		
Xâm lấn (1)	Máu	22 (48,9)	5 (11,1)	3 (6,6)	10 (22,2)	5 (11,1) ^a	45 ⁽¹⁾
	Nước tiểu	65 (33,5)	104 (53,6)	16 (8,2)	6 (3,1)	3 (1,5) ^b	194 ⁽⁹⁾
	Dịch vô trùng	5 (83,3)	1 (1,7)	0	0	0	6 (0)
	Catheter DPO/NKQ/DTH	36 (70,6)	10 (19,6)	2 (3,9)	3 (5,9)	0	51 ⁽⁷⁾
	Tổng (1)	128 (43,2)	120 (40,5)	21 (7,1)	19 (6,4)	8 (2,7)	296
Không xâm lấn (2)	Họng	25 (75,8)	6 (18,2)	2 (6,1)	0	0	33

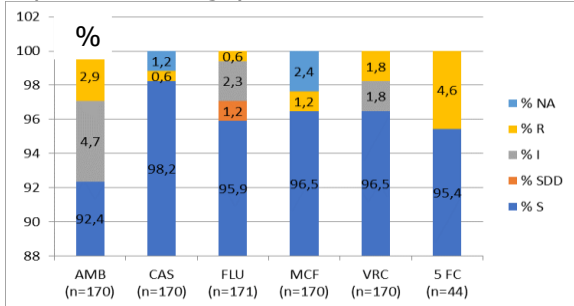
	Phân	53 (63,9)	13 (15,7)	13 (15,7)	0	4 (4,8) ^c	83
	Khác	8 (72,7)	2 (18,2)	1 (9,1)	0	0	11
	Tổng ⁽²⁾	86 (67,7)	21 (16,5)	16 (12,6)	0	4 (3,1)	127
	Tổng ^(1,2)	214 (50,6)	141 (33,3)	37 (8,7)	19 (4,5)	12 (2,8)	423⁽¹⁷⁾

(a) *C. rugosa*; *C. haemulonii*; *C. metapsilosis*, (c) *Candida spp*, *C. catenulata*

(b) *Candida spp*; *C. guillemondii*, (*) *Số mẫu nhiễm phối hợp*

Tỷ lệ phân bố loài *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis* phân lập ở bệnh phẩm xâm lấn lần lượt là 43,2%; 40,5%; 7,1%; 6,4% ở bệnh phẩm không xâm lấn lần lượt là 67,7%; 16,5%; 12,6%; 0% Trong đó, *C. albicans* và *C. tropicalis* là 2 loài chính.

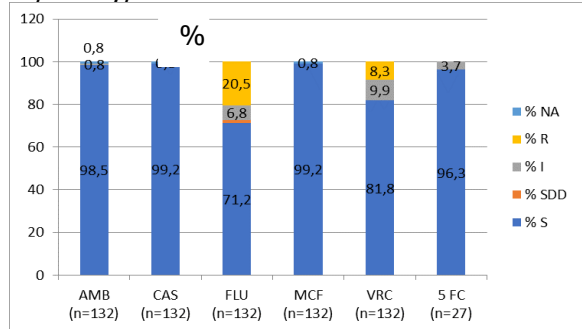
Chủng *C. parapsilosis* chiếm 22,2% đứng thứ 2 sau *C. albicans* 48,9% ở bệnh phẩm máu, trong đó có 01 trường hợp phối hợp giữa *C. metapsilosis*, *C. parapsilosis* group III. Tỷ lệ phân bố *C. tropicalis*, *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis* lần lượt là 53,6%; 33,5%; 8,2%; 3,1% ở bệnh phẩm nước tiểu. Trong đó, *C. tropicalis* là căn nguyên chính.



AMB: Amphotericin B, VRC: Voriconazole, CAS: Caspofungin; FLU: Fluconazole, 5 FC: Flucytosine, MCF: Miconazole; S: Nhạy, R: Kháng, SDD: Nhạy cảm phụ thuộc liều, I: Trung gian, NA: Chưa phân giải được

Biểu đồ 1. Mức độ kháng thuốc của các chủng C.albicans phân lập được

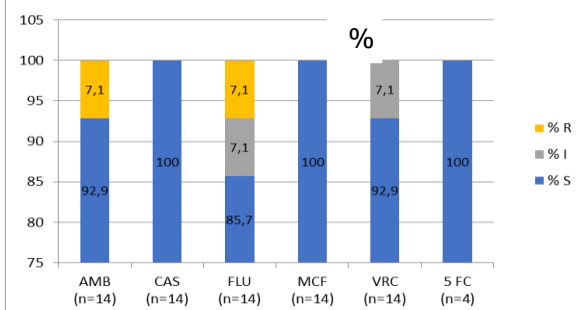
Đối với *C. albicans* tỷ lệ nhạy cảm với amphotericin B thấp hơn so với 5 loại thuốc kháng nấm còn lại: 92,4% (2,9% chủng đề kháng; 4,7% chủng đề kháng trung gian); tỷ lệ đề kháng/kháng trung gian với fluconazole, voriconazole, flucytosine (5FC) lần lượt là 2,9%; 3,6% và 4,6%.



S: Nhạy, R: Kháng, SDD: Nhạy cảm phụ thuộc liều, I: Trung gian, NA: Chưa phân giải được

Biểu đồ 2. Mức độ kháng thuốc của các chủng C. tropicalis phân lập được

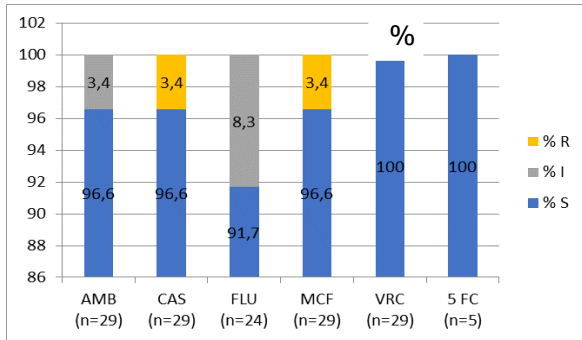
Mức độ đề kháng của *C. tropicalis* với fluconazole là 20,5%, có 6,8% chủng đề kháng trung gian và 2 chủng nhạy cảm phụ thuộc liều 1,5%; đề kháng với voriconazole là 8,3%, 9,9% chủng đề kháng trung gian. *C. tropicalis* còn nhạy cảm cao với nhóm echinocandins (caspofungin và micafungin 99,2%), amphotericin B là 98,5%.



S: Nhạy, R: Kháng, I: Trung gian

Biểu đồ 3. Mức độ kháng thuốc của các chủng C. parapsilosis phân lập được

Mức độ đề kháng của *C. parapsilosis* cao nhất với nhóm fluconazole (7,1% chủng đề kháng và 7,1% chủng đề kháng trung gian); tỷ lệ đề kháng với amphotericin B là 7,1%. 100% chủng còn nhạy cảm với nhóm echinocandins và flucytosine.



S: Nhạy, R: Kháng, I: Trung gian
Biểu đồ 4. Mức độ kháng thuốc của các chủng *C. glabrata* phân lập được

Tỷ lệ đề kháng của *C. glabrata* với echinocandins là 3,4%; đề kháng trung gian với fluconazole là 8,3%, với amphotericin B là 3,4%. 100% chủng còn nhạy cảm với voriconazole và flucytosine.

Bảng 3. So sánh mức độ nhạy cảm theo loài của các chủng *Candida* phân lập được

Loài Thuốc	<i>C. albicans</i> (n, %)	<i>C. tropicalis</i> (n, %)	<i>C. parapsilosis</i> (n, %)	<i>C. glabrata</i> (n, %)	<i>Candida spp</i> (n, %)	Tổng (n, %)
AMB	157 (92,4)	130 (98,5)	13 (92,9)	28 (96,7)	3 (75)	331 (94,8)
FLU	166 (97,1) ¹	96 (72,7) ²	12 (85,7)	22 (91,7)	0 (0)	296 (86,3)
VRC	164 (96,5)	108 (81,8)	13 (92,9)	29 (100)	4 (100)	318 (91,2)
5 FC	42 (95,5)	26 (96,3)	4 (100)	5 (100)	NA	77 (96,3)
CAS	167 (98,2)	131 (99,2)	14 (100)	28 (96,6)	2 (100)	342 (98,6)
MCF	164 (96,5)	131 (99,2)	14 (100)	28 (96,6)	2 (100)	339 (97,6)

AMB: Amphotericin B, VRC: Voriconazole, CAS: Caspofungin, FLU: Fluconazole, 5 FC: Flucytosine, MCF: Micafungin

NA: không xác định.

¹Trong 166 chủng nhạy cảm có 164 chủng nhạy cảm chiếm 95,9% và 2 chủng nhạy cảm phụ thuộc liều (~1,2%).

²Trong 96 chủng nhạy cảm có 94 chủng nhạy cảm chiếm 71,2% và 2 chủng (1,5%) nhạy cảm phụ thuộc liều.

Với *C. tropicalis*, tỷ lệ nhạy cảm với voriconazole và fluconazole theo cặp kháng sinh - loài lần lượt là 81,8% và 72,7% (2 chủng nhạy cảm phụ thuộc liều, chiếm 1,5%).

Tỷ lệ nhạy cảm chung của chi *Candida* với fluconazole thấp hơn so với các loại thuốc kháng nấm khác 86,3%: 72,7% với *C. tropicalis*; 85,7% với *C. parapsilosis*; 91,7% với *C. glabrata*.

IV. BÀN LUẬN

Phân bố các loài nấm *Candida* gây bệnh trên bệnh nhân điều trị tại NHTD. 423 chủng *Candida* phân lập từ 406 mẫu *Candida* trong số 811 mẫu bệnh phẩm dương tính với nấm gây bệnh trong 2 năm 2017-2018 chiếm tỷ lệ 50,1%; trong đó có 17 trường hợp nhiễm phổi hợp 2 loài nấm.

Nhiễm nấm huyết do *Candida* chiếm 17,1% (44/257) trong các nuôi cấy dương tính với nấm gây bệnh ở máu trong đó *C. albicans* chiếm tỷ lệ cao nhất 48,9%; *C. parapsilosis* đứng thứ 2 chiếm tỷ lệ 22,2%; *C. tropicalis* chiếm 11,1%. Các loài *Candida* khác như *C. rugosa*, *C. haemulonii*, *C. metapsilosis* tuy chiếm tỷ lệ thấp nhưng vẫn được ghi nhận trong nghiên cứu này:

01 trường hợp nhiễm phổi hợp giữa *C. metapsilosis*, *C. parapsilosis* group III.

Ở bệnh phẩm dịch vô trùng *Candida* 6/42 trường hợp chiếm 14,3% (3 trường hợp nhiễm *C. albicans* phân lập từ dịch màng bụng/dịch ổ bụng; 2 trường hợp phân lập ở dịch áp xe gan do *C. albicans* và *C. tropicalis*; 01 trường hợp nhiễm *C. albicans* ở dịch màng phổi). Kết quả nuôi cấy dịch vô trùng dương tính với nấm có ý nghĩa chẩn đoán xác định nấm xâm nhập. Vai trò của tràn dịch ở các khoang cơ thể do nấm không cao. Tuy nhiên cần nghĩ tới nhiễm nấm xâm nhập trong trường hợp có tràn dịch khoang cơ thể có dấu hiệu gợi ý như: các trường hợp có chậm tái hấp thu dịch phổi, có kèm theo hạch to kém đáp ứng với kháng sinh. Nhiễm trùng *Candida* ở khoang cơ thể thường xảy ra sau các thủ thuật can thiệp như đặt catheter hoặc thứ phát sau nhiễm nấm huyết. Bên cạnh các trường hợp nghi ngờ nhiễm nấm xâm nhập, các trường hợp tràn dịch chưa rõ nguyên nhân cũng nên được chỉ định nuôi cấy nấm.

Phân bố nấm ở bệnh phẩm nước tiểu (197/811) chiếm 24,3%; *Candida* niệu (185/811) chiếm 22,8% trên tổng số nuôi cấy nấm dương tính. Trong đó có 09 trường hợp đồng nhiễm 2 loài *Candida*. Chi *Candida* là căn nguyên chính phân lập được ở bệnh phẩm nước tiểu chiếm 93,9% (Bảng 1). Việc phân giải kết quả dương tính với nấm còn nhiều tranh cãi. *Candida* là vi hệ của đường tiêu hóa và sinh dục nữ nên khả năng *Candida* cư trú và nhiễm vào bệnh phẩm nước tiểu cao. Việc lấy bệnh phẩm đúng cách có ý

ngĩa để khẳng định căn nguyên gây bệnh. Phòng xét nghiệm lấy mẫu lại đối với các mẫu bệnh phẩm không đạt và phiên giải theo kết quả nuôi cấy định lượng kết hợp với chẩn đoán lâm sàng. *C. tropicalis* đang trở thành loài gây bệnh chính trong NTTN do nấm chiếm tỷ lệ cao nhất 53,6%; tiếp theo là *C. albicans* chiếm 33,5%; *C. glabrata* chiếm tỷ lệ 8,2%; *C. parapsilosis* chiếm tỷ lệ 3,1% (Bảng 2). Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của Nguyễn Nhị Hà (2017) trên các chủng nấm phân lập tại Bệnh viện Bạch Mai (2013-2017)^[7]. Ở bệnh phẩm catheter DPQ/ NKQ/DTH kết quả nuôi cấy bán định lượng *Candida* giúp dự báo nấm xâm giúp dự báo nấm xâm lấn dựa vào chỉ số cư trú, chỉ số cư trú hiệu chỉnh^[6].

Tiêu chảy, tổn thương hầu họng do nấm *Candida* thường gặp nhất. Chi *Candida* chiếm phần lớn các căn nguyên gây bệnh do nấm ở bệnh phẩm phân lập chiếm 100%; trong đó *C. albicans* chiếm tỷ lệ cao nhất 63,9%; tiếp sau là *C. glabrata* và *C. tropicalis* chiếm 15,7%. Các tổn thương niêm mạc miệng, hầu họng do chi *Candida* chiếm ưu thế (33/37) chiếm 89,2% phổ biến là 2 loài *C. albicans* chiếm 75,8% và *C. tropicalis* chiếm tỷ lệ 18,2% (Bảng 1-2).

Mức độ đề kháng của các chủng *Candida* phân lập được. Sự giảm nhạy cảm với fluconazole so với các thuốc chống nấm khác được ghi nhận đối với các chủng *Candida* phân lập được, kháng sinh có tỷ lệ nhạy cảm thấp nhất (86,3%). Đặc biệt, đối với chủng *C. tropicalis* tỷ lệ đề kháng với fluconazole lên tới 20,5% (27/132 chủng), đề kháng trung gian 6,8% (9/132) chủng (Biểu đồ 2). Đây là chủng thường gặp nhất phân lập ở nước tiểu; đối với các loại bệnh phẩm khác, chỉ đứng thứ 2 sau *C. albicans*. Tiếp sau là chủng *C. parapsilosis* có tỷ lệ nhạy cảm là 85,7%; *C. glabrata* tỷ lệ nhạy cảm là 91,7%; *C. albicans* (97,1%) (Bảng 3).

Fluconazole là thuốc đầu tay trong điều trị dự phòng, nên việc sử dụng rộng rãi fluconazole đã sàng lọc chủng đề kháng. Mặt khác, sự đề kháng fluconazole dễ xuất hiện ở nhiều bước trong cơ chế tác động của thuốc. Đồng thời do việc sử dụng fluconazole lan rộng hiện nay, đã có nhiều báo cáo về sự đề kháng fluconazole ở loài *Candida* và *C. neoformans*. Sự giảm nhạy cảm với fluconazole với các chủng *Candida* nói chung (85,8%), với *C. tropicalis* (71,7%) cũng được ghi nhận trong một nghiên cứu với các chủng nấm xâm lấn tại Bệnh viện Bạch Mai (2013-2017)^[7]. Kháng fluconazole chủ yếu liên quan đến việc sử dụng fluconazole trước khi điều trị không liên tục hoặc điều trị dự phòng liên tục

cho bệnh nấm mũ tái phát^[8]. Do đó không khuyến cáo sử dụng fluconazole ở những bệnh nhân đã từng sử dụng fluconazole.

Voriconazole là thuốc nhóm azole có phổ rộng hơn fluconazole, được ghi nhận có hiệu quả trên các chủng *C. albicans*, *C. tropicalis* và *C. krusei* kháng fluconazole. Tuy nhiên, trong kết quả này chỉ có 81,8% các chủng *C. tropicalis* còn nhạy cảm với voriconazole. Với nghiên cứu này, bác sĩ có thể tham khảo đối với các chủng *C. tropicalis* kém đáp ứng với fluconazole khi chưa có kết quả kháng sinh đồ có thể thay thế bằng echinocadins có tỷ lệ nhạy cảm cao hơn voriconazole (99,2%). Trong nghiên cứu này ghi nhận 2 trường hợp *C. albicans* giảm nhạy cảm với cả voriconazole và fluconazole, còn nhạy cảm với amphotericin B và nhóm echinocadins (CAS và MCF).

Echinocadins nhạy cảm 100% với các chủng *C. parapsilosis* và *Candida* spp; *C. tropicalis* (99,2%) nhưng giảm nhạy cảm với *C. albicans* (CAS 98,2% và MCF 96,5%) và *C. glabrata* 96,6%. Có 2 chủng *C. albicans* đề kháng với echinocadins (cả MCF và CAS) còn nhạy với voriconazole và fluconazole. Có 2 chủng *C. albicans* giảm nhạy cảm với MCF nhưng vẫn nhạy với CAS. 1 chủng *C. tropicalis* giảm nhạy cảm với echinocadins (cả với CAS và MCF) và đề kháng với AMB, còn nhạy cảm với voriconazole và fluconazole. Nghiên cứu này đưa ra khuyến cáo với bệnh nhân nhiễm *C. albicans* và *C. tropicalis* ở bệnh nhân giảm đáp ứng với echinocadins hoặc có tiền sử sử dụng echinocadins có thể điều trị thay thế bằng voriconazole.

Sự giảm tỷ lệ nhạy cảm của amphotericin B cao nhất đối với chủng *C. albicans* (92,4%), 8 chủng đề kháng trung gian và 5 chủng đề kháng (chiếm 7,6%) (Biểu đồ 1); 2 chủng *C. tropicalis*; 1 chủng *C. glabrata*, 1 chủng *C. parapsilosis*, 1 chủng *C. rugosa* giảm nhạy cảm/đề kháng với amphotericin B. Nhìn chung, amphotericin B vẫn còn nhạy cảm với chi *Candida* (94,8%) cao hơn so với voriconazole và fluconazole, chỉ xếp sau nhóm echinocadins và flucytosine (Bảng 3).

Với sự ra đời của các thuốc chống nấm thế hệ mới hiệu quả và có độc tính thấp, amphotericin B không còn được sử dụng rộng rãi, làm giảm áp lực chọn lọc lên các chủng nấm gây bệnh. Amphotericin B dạng lipid hiện được khuyến cáo là liệu pháp thay thế cho các thuốc trong trường hợp không sẵn có, không dung nạp hoặc bị đề kháng^[8].

V. KẾT LUẬN

Candida là tác nhân phổ biến gây nhiễm nấm xâm lấn và các nhiễm trùng không xâm lấn do nấm. Trong đó, *C. albicans* là tác nhân gây bệnh chủ yếu ở bệnh phẩm máu, dịch vô trùng, phân, họng; đứng thứ 2 sau *C. tropicalis* ở bệnh phẩm nước tiểu.

Fluconazole là thuốc đầu tay trong điều trị dự phòng nhiễm nấm, có tỷ lệ nhạy cảm thấp nhất với các loài Candida, đặc biệt đã xuất hiện các chủng *C. tropicalis* đề kháng cao với fluconazole và voriconazole. Amphotericin B còn nhạy cảm với chi Candida, cao hơn so với voriconazole và fluconazole, chỉ xếp sau nhóm echinocandins và flucytosine.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Bongomin F, Gago S, Oladele RO, Denning DW.** Global and Multi-National Prevalence of Fungal Diseases - Estimate Precision. *Journal of Fungi.* 2017;3(4):57.
- Glöckner A.** Leitliniengerechte Therapie: Candidämie/invasive Candidiasis. *Mycoses.* 2010;53(s1):30-5.
- Cuenca-Estrella M.** Antifungal drug resistance mechanisms in pathogenic fungi: from bench to bedside. *Clinical microbiology and infection: the*

official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. 2014;20 Suppl 6:54-9.

- Bộ Y tế.** Hướng dẫn thực hành kỹ thuật xét nghiệm vi sinh. Nhà xuất bản Y học. 2017.
- De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T, et al.** Revised Definitions of Invasive Fungal Disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clinical Infectious Diseases.* 2008;46(12):1813-21.
- Eggimann P PD.** Candida colonization index and subsequent infection in critically ill surgical patients: 20 years later. *Intensive Care Med.* 2014;40(10):1429-48.
- Nguyễn Nhị Hà.** Tình hình nhiễm nấm xâm nhập và mức độ đề kháng thuốc kháng nấm của các chủng nấm phân lập tại Bệnh viện Bạch Mai từ 2013-2017. Luận văn Thạc sĩ y học. Đại học Y Hà Nội. 2017.
- Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, et al.** Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical infectious diseases.* 2016;62(4):e1-50.

NGHIÊN CỨU ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG VÀ CẬN LÂM SÀNG BỆNH NHÂN UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ GIAI ĐOẠN MUỘN KHÁNG ĐIỀU TRỊ ĐÍCH EGFR THỂ HỆ 1, 2

Đỗ Hùng Kiên¹, Nguyễn Văn Tài¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Mô tả triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn muộn tiến triển sau điều trị thuốc kháng tyrosine kinase (TKIS) EGFR thế hệ 1, 2 tại bệnh viện K từ 01/2017 đến 05/2022. **Phương pháp nghiên cứu:** Hồi cứu kết hợp tiền cứu 85 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn muộn kháng điều trị đích EGFR thế hệ 1, 2 chẩn đoán và điều trị tại Bệnh viện K từ 01/2017 đến 05/2022. **Kết quả:** Tỷ lệ nam giới chiếm 50,9%, tuổi trung bình 58,2 ± 8,2 tuổi. Tỷ lệ bệnh nhân có liên quan hút thuốc lá chiếm 40% và tiền sử bệnh lý phổi tắc nghẽn mạn tính chiếm 23,6%. Triệu chứng lâm sàng thường gặp ung thư phổi giai đoạn muộn thường gặp ho, đau ngực và khó thở, chiếm lần lượt 80%; 74,5% và 60%. Thể trạng ECOG

1 chiếm 44,5%. Tần suất di căn hay gặp vị trí di căn xương (chiếm 67,3%), tiếp theo di căn phổi đối bên (63,6%), và màng phổi, màng tim (chiếm 58,2%). Có 64,7% bệnh nhân tiến triển vị trí u phổi và hạch ban đầu. Đa phần bệnh nhân được sinh thiết lại vị trí u phổi (chiếm 48,2%), dịch màng phổi (17,6%) tại thời điểm tiến triển. **Kết luận:** Ung thư phổi không tế bào nhỏ có đột biến EGFR thường gặp tuổi trung niên, không hút thuốc. Triệu chứng thường gặp là ho, đau ngực và khó thở, với tần suất hay gặp di căn xương và phổi đối bên tại thời điểm tiến triển thuốc kháng EGFR thế hệ 1, 2.

Từ khóa: Ung thư phổi không tế bào nhỏ, giai đoạn muộn, kháng TKIS.

SUMMARY

STUDY OF CLINICAL AND SUBCLINICAL FEATURES OF PATIENTS DIAGNOSED OF ADVANCED/METASTATIC NON-SMALL CELL LUNG CANCER ACQUIRED RESISTED TO EGFR TKIS FIRST- AND SECOND-GENERATIONS

Objective: Describing the clinical and subclinical features of patients diagnosed of advanced/metastatic non-small cell lung cancer acquired

¹Bệnh viện K

Chịu trách nhiệm chính: Đỗ Hùng Kiên

Email: kiencc@gmail.com

Ngày nhận bài: 4.10.2022

Ngày phản biện khoa học: 1.12.2022

Ngày duyệt bài: 12.12.2022