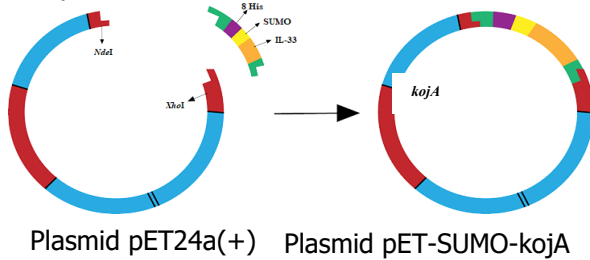


[7]. Chúng tôi thiết kế plasmid pET24 mang gen biểu hiện protein tái tổ hợp theo trình tự sau: 8xHis-SUMO tag-gen kojA (Ảnh 6) với trình tự kojA được tối ưu hoá codon cho biểu hiện trên E. coli từ phần mềm OptimumGene™ Optimization Analysis.



Plasmid pET24a(+) Plasmid pET-SUMO-kojA

**Ảnh 6: Plasmid tái tổ hợp pET-SUMO-kojA mang gen mã hoá cho protein KojA**

## V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu đã xây dựng mô hình tương đồng với KojA từ protein mẫu 2rgh bằng công cụ SWISS-MODEL. Kết quả xây dựng mô hình tương đồng của KojA cho thấy KojA có motif gắn kết với FAD. Sử dụng ba công cụ Protein-Sol, SOLart và SoDoPE để dự đoán khả năng tan của KojA cho kết quả dự đoán khả năng tan kém của KojA và việc cần thiết phải thiết kế biểu hiện gen ở dạng dung hợp với các thẻ để tăng độ tan. Kết quả này là bước đầu để tiến hành khảo sát biểu hiện của KojA dưới dạng dung hợp với tag SUMO trong nghiên cứu tiếp theo.

## LỜI CẢM ƠN

Nhóm nghiên cứu cảm ơn Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh đã hỗ trợ kinh phí thực hiện đề tài này thông qua hợp đồng nghiên cứu khoa học số 227/2020/HĐ-ĐHYD ngày 15/10/2020.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Saeedi M., Eslamifar M., Khezri K. (2019), "Kojic acid applications in cosmetic and pharmaceutical preparations", Biomedicine & Pharmacotherapy. **110**, pp. 582-593.
2. Terabayashi Y., Sano M., Yamane N. et al. (2010), "Identification and characterization of genes responsible for biosynthesis of kojic acid, an industrially important compound from *Aspergillus oryzae*", Fungal Genetics and Biology. **47** (12), pp. 953-961.
3. Waterhouse A., Bertoni M., Bienert S. et al. (2018), "SWISS-MODEL: homology modelling of protein structures and complexes", Nucleic acids research. **46** (W1), pp. W296-W303.
4. Hebditch M., Carballo-Amador M. A., Charonis S. et al. (2017), "Protein-Sol: a web tool for predicting protein solubility from sequence", Bioinformatics. **33** (19), pp. 3098-3100.
5. Hou Q., Kwasigroch J. M., Rومان M. et al. (2020), "SOLart: a structure-based method to predict protein solubility and aggregation", Bioinformatics. **36** (5), pp. 1445-1452.
6. Bhandari B.K., Lim C.S., Gardner P.P. (2021) "TISIGNER.com: web services for improving recombinant protein production", Nucleic Acids Research. **49** (W1), pp. W654-W661.
7. Costa S. J., Almeida A., Castro A., Domingues L., Besir H. (2012), "The novel Fh8 and H fusion partners for soluble protein expression in *Escherichia coli*: a comparison with the traditional gene fusion technology", Applied Microbiology and Biotechnology, **97**(15), 6779-6791.

## ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG Ở BỆNH NHÂN BỆNH NẤM ASPERGILLUS PHỔI MẠN TÍNH

Trần Văn Long<sup>1</sup>, Tạ Bá Thắng<sup>1</sup>, Nguyễn Thị Bích Ngọc<sup>2</sup>,  
Đào Ngọc Bằng<sup>1</sup>, Nguyễn Lam<sup>1</sup>

### TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng ở bệnh nhân nấm *Aspergillus* phổi mạn tính. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu hồi cứu kết hợp với tiền cứu, mô tả cắt ngang trên 50 bệnh nhân nấm *Aspergillus* phổi mạn tính được chẩn

đoán và điều trị tại Bệnh viện phổi trung ương từ tháng 01/2022 đến 11/2022. **Kết quả:** Tuổi mắc bệnh trung bình là  $57 \pm 11$ , nam giới chiếm 78%. Tiền sử lao phổi chiếm tỉ lệ cao nhất với 76%, đái tháo đường chiếm 20%. Thời gian phát hiện bệnh muộn, trung bình từ  $8,22 \pm 10,4$  tháng. Triệu chứng lâm sàng thường gặp là ho, khạc đờm (72%) và ho máu (56%). Tổn thương trên CLVT lồng ngực chủ yếu ở thùy trên 94%, tổn thương hang 86%, hình ảnh u nấm 76%. Cây nấm *Aspergillus* (+) 26,7% - 36,4% trong đó *Aspergillus fumigatus* chiếm 95%; xét nghiệm *Aspergillus* Galactomannan dương tính 80% - 97,1%. **Kết luận:** Bệnh thường gặp ở nam giới, độ tuổi trung niên, có tiền sử lao phổi và được phát hiện muộn. Ho khạc đờm và ho máu là biểu hiện lâm sàng chính. Tổn thương Xquang chủ yếu ở thùy trên với hình ảnh hang

<sup>1</sup>Bệnh viện Quân y 103

<sup>2</sup>Bệnh viện Phổi Trung ương

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Lam

Email: bsnguyenlam.103@gmail.com

Ngày nhận bài: 6.3.2023

Ngày phản biện khoa học: 24.4.2023

Ngày duyệt bài: 10.5.2023

và u nấm chiếm ưu thế. Cây nấm kết quả dương tính thấp và hầu hết là *Aspergillus fumigatus*. Xét nghiệm *Aspergillus Galactomannan* có tỉ lệ dương tính cao.

**Từ khóa:** nấm *Aspergillus* phổi mạn tính, lâm sàng, cận lâm sàng.

## SUMMARY

### CLINICAL AND SUBCLINICAL CHARACTERISTICS IN PATIENTS WITH CHRONIC PULMONARY ASPERGILLOSIS

**Objectives:** To describe clinical and subclinical characteristics in patients with chronic pulmonary aspergillosis (CPA). **Subjects and methods:** A retrospective, prospective, cross-sectional study on 50 patients with CPA who were diagnosed and treated at the National Lung Hospital from January 2022 to November 2022. **Results:** The mean age is  $57 \pm 11$  years old, with the proportion of men being 78%. History of pulmonary tuberculosis accounts for the highest rate (76%), following by diabetes (20%). The time of disease detection is late with an average time of  $8.22 \pm 10.4$  months. Common clinical symptoms are cough, sputum production (72%) and hemoptysis (56%). Lesions on chest CT are mainly in the upper lobe (95%), with cavities (86%) and aspergilloma (76%). Fungal culture with positive results accounts for 26.7% - 36.4%, in which *Aspergillus fumigatus* accounts for 95%; *Aspergillus Galactomannan* test with positive results accounts for 80% - 97.1%. **Conclusion:** The disease is common in men, middle-aged, with a history of pulmonary tuberculosis and detected late. Cough, sputum production and hemoptysis are the main clinical manifestations. Radiographic lesions are predominantly in the upper lobes with predominant cavities and aspergilloma. Fungal cultures with positive results account for a low percentage and most of them are *Aspergillus fumigatus*. *Aspergillus Galactomannan* tests with positive results account for a high percentage.

**Keywords:** Chronic pulmonary aspergillosis, clinical, subclinical.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

*Aspergillus* là một loại nấm sợi được phân lập rất nhiều từ đất, bụi xây dựng và trong môi trường bệnh viện. Mặc dù việc hít phải bào tử *Aspergillus* xảy ra hàng ngày nhưng bệnh chỉ phát triển ở một tỷ lệ nhỏ bệnh nhân có hệ thống miễn dịch bị thay đổi hoặc bệnh lý về phổi tiềm ẩn. Nấm *Aspergillus* phổi mạn tính (Chronic pulmonary aspergillosis: CPA) là một bệnh nhiễm trùng phổi mạn tính biểu hiện bằng hội chứng hô hấp tiến triển trong vài tháng đến vài năm, chủ yếu xảy ra ở những bệnh nhân có tổn thương ở phổi trước đó hoặc hiện tại – phần lớn là tổn thương hang. Hình ảnh X quang của CPA được đặc trưng bởi một hoặc nhiều hang có hoặc không có sự hiện diện của hình ảnh u nấm hoặc các nốt tiến triển làm xơ hóa nhu mô phổi hoặc màng phổi [1]. CPA có thể tăng cao trong nhiều

bệnh hô hấp, bao gồm bệnh phổi sau lao, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, hen phế quản và xơ nang. Khoảng 1/5 bệnh nhân sau lao có hang tồn dư sẽ phát triển CPA sau khi điều trị [2]. Căn bệnh này âm thầm phá hủy nhu mô phổi với thể hang tiến triển, dày dính màng phổi và xơ hóa. Các triệu chứng bệnh không đặc hiệu và thiếu xét nghiệm chẩn đoán xác định, dẫn đến chẩn đoán và điều trị không kịp thời. Những nơi có nguồn lực hạn chế và gánh nặng bệnh lao cao, chẩn đoán CPA thường bị nhầm lẫn với các bệnh khác. Việc ít nghĩ đến CPA của các bác sĩ lâm sàng, cũng như không có sẵn các phương tiện chẩn đoán cần thiết dẫn đến chẩn đoán sai CPA [2]. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm góp phần nâng cao hiệu quả chẩn đoán và điều trị căn bệnh này, với mục tiêu: Mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng bệnh nhân bệnh nấm *Aspergillus* phổi mạn tính.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

**2.1. Đối tượng nghiên cứu.** Nghiên cứu 50 bệnh nhân nấm *Aspergillus* phổi mạn tính được chẩn đoán và điều trị tại Bệnh viện phổi trung ương từ 01/2022 – 11/2022.

### 2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn:

- Bệnh nhân được chẩn đoán nấm *Aspergillus* phổi mạn tính theo tiêu chuẩn của hội hô hấp châu Âu năm 2016 [1]:

+ Lâm sàng có: ho kéo dài, sụt cân hoặc ho ra máu kéo dài ít nhất ba tháng.

+ Xét nghiệm Xquang có 1 trong các hình ảnh: hình ảnh u nấm, hình ảnh một hoặc nhiều hang, thâm nhiễm xung quanh hang và dày hoặc xơ hóa màng phổi.

+ Có bằng chứng xét nghiệm liên quan đến *Aspergillus* spp. dương tính:

• Nuôi cấy nấm ở bệnh phẩm đờm hoặc dịch phế quản (+).

• *Aspergillus Galactomannan* dịch phế quản hoặc huyết thanh (+).

• Xét nghiệm mô bệnh học tổn thương phổi có nấm *Aspergillus* spp. (+).

- Bệnh nhân  $\geq 18$  tuổi và đồng ý tham gia nghiên cứu.

### 2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ:

- Bệnh nhân có tiền sử điều trị thuốc kháng nấm trong hai tháng trước khi đánh giá,

- Bệnh nhân đang có lao phổi hoạt động,

- Bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu.

### 2.2. Phương pháp nghiên cứu.

- Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu hồi cứu kết hợp tiến cứu, mô tả cắt ngang.

- Phương pháp chọn mẫu: chọn mẫu thuận tiện.  
 - Kỹ thuật sử dụng: Nghiên cứu lâm sàng kết hợp cận lâm sàng. Bệnh nhân nghiên cứu được khám lâm sàng theo mẫu bệnh án thống nhất. Chụp cắt lớp vi tính lồng ngực bằng máy Alexion Nhật Bản, xét nghiệm công thức máu bằng máy Sysmex XN-1000 Nhật Bản, xét nghiệm CRP bằng máy Cobas 6000 Nhật Bản; xét nghiệm soi AFB, Genexpert, cấy MGIT đờm để loại trừ lao phổi hoạt động. Nuôi cấy phát hiện và định danh nấm Aspergillus ở bệnh phẩm đờm hoặc dịch phế quản bằng phương pháp nuôi cấy thông thường theo quy trình bộ y tế năm 2013; xét nghiệm Aspergillus Galactomannan trong máu hoặc dịch phế quản theo quy trình và máy của hãng BIO-RAD Hoa Kỳ; sinh thiết phổi xét nghiệm mô bệnh học để chẩn đoán.

- Chỉ số đánh giá: dựa trên trị số tham chiếu của máy đang áp dụng tại bệnh viện.

- Địa điểm và thời gian: Tại Bệnh viện phổi trung ương từ 01/2022 – 11/2022.

- **Xử lý số liệu** và phân tích bằng phần mềm thống kê SPSS 26.0. Dùng thuật toán tính tỷ lệ phần trăm, giá trị trung bình.

- **Đạo đức nghiên cứu:** thực hiện đúng quy trình đạo đức nghiên cứu của Bộ y tế. Bệnh nhân được giải thích kỹ lưỡng và có ký kết đồng ý tham gia nghiên cứu.

**III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU**

**3.1. Đặc điểm lâm sàng**

**Bảng 3.1: Đặc điểm tuổi, giới (n=50)**

Nhóm tuổi và giới	Số lượng (n)	Tỉ lệ (%)
Nhóm tuổi (năm)	18 - 24	1 / 2,0
	25 - 34	1 / 2,0
	35 - 44	4 / 8,0
	45 - 54	12 / 24,0
	55 - 64	21 / 42,0
	≥ 65	11 / 22,0
Tuổi trung bình ( $\bar{X} \pm SD$ ) (năm): 57±9		
Giới	Nam	39 / 78,0
	Nữ	11 / 22,0

Tuổi trung bình mắc bệnh là 57 ± 11 tuổi, nhóm tuổi mắc bệnh nhiều nhất là 55 – 64 chiếm 42%. Nam giới chiếm tỉ lệ cao với 78%.

**Bảng 3.2: Các yếu tố nguy cơ và bệnh lý đồng mắc (n=50)**

Các yếu tố nguy cơ và bệnh lý đồng mắc	Số lượng (n)	Tỉ lệ (%)
Tiền sử lao phổi	38	76,0
Hút thuốc lá	9	18,0
Nghiện rượu	2	4,0
Cắt đoạn dạ dày	1	2,0
Đái tháo đường	10	20,0

Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính	4	8,0
Suy thận	3	6,0
Giãn phế quản	2	4,0
Ung thư phổi	1	2,0

Yếu tố nguy cơ gặp nhiều nhất là tiền sử lao phổi chiếm 76%, tiếp theo là hút thuốc lá 18%. Bệnh đồng mắc thì đái tháo đường chiếm 20%, các bệnh đồng mắc khác: bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, giãn phế quản, ung thư phổi, chiếm tỷ lệ thấp, lần lượt 8%, 4% và 2%.

**Bảng 3.3. Thời gian mắc bệnh tới khi nhập viện**

Thời gian mắc bệnh	Số lượng (n=50)	Tỉ lệ (%)
Từ 3 -12 tháng	44	88,0
> 12 tháng	6	12,0
$\bar{X} \pm SD$ (tháng)	8,22 ± 10,4	

Khoảng thời gian từ khi mắc bệnh tới khi nhập viện trong khoảng từ 3 – 12 tháng là chủ yếu và chiếm tới 44/ 50 ca (88%), tỉ lệ nhập viện sau 12 tháng chiếm 6/50 ca (12%), thời gian trung bình là 8,22 ± 10,4 tháng.

**Bảng 3.4. Triệu chứng lâm sàng (n=50)**

Triệu chứng	Số lượng (n)	Tỉ lệ (%)
Cơ năng	Ho, khạc đờm	36 / 72,0
	Ho máu	28 / 56,0
	Đau ngực	27 / 54,0
	Khó thở	23 / 46,0
Toàn thân	Sốt	7 / 14,0
	Chán ăn	15 / 30,0
	Sút cân	13 / 26,0
Thực thể	Ran nổ	22 / 44,0
	Ran ẩm	11 / 22,0
	Ran rít, ran ngáy	6 / 12,0

Triệu chứng lâm sàng thường gặp nhất là ho, khạc đờm (72%), ho máu (56%). Các triệu chứng ít gặp nhất là sốt (14%); ran rít, ran ngáy (12%).

**3.2. Đặc điểm cận lâm sàng**

**Bảng 3.5. Công thức bạch cầu và giá trị CRP**

Chỉ tiêu	$\bar{X} \pm SD$	Giảm		Bình thường		Tăng	
		n	%	n	%	n	%
Bạch cầu (G/L)	10,03±3,78	2	4,0	22	44,0	26	52,0
Neutrophil (G/L)	7,03±3,52	9	18,0	28	56,0	13	26,0
Lymphocyte (G/L)	1,80±0,81	15	30,0	28	56,0	7	14,0
CRP (mg/L)	36,4±41,29			22	44,0	28	56,0

Số lượng bạch cầu trung bình 10,03±3,78 G/L, 52% bệnh nhân có số lượng bạch cầu tăng. Tỉ lệ có bạch cầu Neutrophil và Lymphocyte tăng chiếm 14 - 26%. Bệnh nhân có giá trị CRP tăng là 56%,

giá trị CRP trung bình là  $36,4 \pm 41,29$  mg/L.

**Bảng 3.6. Vị trí của tổn thương trên CLVT**

Vị trí tổn thương		Số lượng (n=50)	Tỉ lệ (%)
Thùy trên	Thùy trên phải	22	44,0
	Thùy trên trái	11	22,0
	Thùy trên hai bên	14	28,0
Thùy giữa phải		2	4,0
Thùy dưới phải		1	2,0

Tổn thương ở thùy trên chiếm ưu thế với 94%, trong đó tổn thương thùy trên phải đơn thuần 44%, tổn thương thùy trên trái đơn thuần 22%, tổn thương thùy trên cả 2 bên 28%. Tổn thương thùy giữa và thùy dưới đơn thuần chiếm tỉ lệ thấp 2% - 4%.

**Bảng 3.7. Loại hình tổn thương trên cắt lớp vi tính lồng ngực (n=50)**

Loại tổn thương	Số lượng (n)	Tỉ lệ (%)
Hang	43	86,0
Hình ảnh u nấm	38	76,0
Thâm nhiễm	38	76,0
Dày hoặc xơ hóa màng phổi	35	70,0
Xơ phổi	34	68,0
Hình ảnh giãn phế quản	28	56,0
Nốt mỡ	28	56,0

Tổn thương hang chiếm tỉ lệ cao nhất 86%, tiếp đến là hình ảnh u nấm và thâm nhiễm cùng có tỉ lệ 76%, hình ảnh dày hoặc xơ hóa màng phổi 70%, còn hình ảnh giãn phế quản và hình ảnh nốt mỡ cùng có tỉ lệ 56%.

**Bảng 3.8. Kết quả xét nghiệm xác định nấm Aspergillus (n=50)**

Xét nghiệm	Kết quả xét nghiệm		
	Số mẫu	Dương tính	Tỉ lệ (%)
Cấy Aspergillus đờm	33	12	36,4
Cấy Aspergillus dịch phế quản	30	8	26,7
Aspergillus Galactomannan máu	5	4	80,0
Aspergillus Galactomannan DPO	35	34	97,1
Mô bệnh học	16	5	31,3

Xét nghiệm cấy nấm Aspergillus từ bệnh phẩm đờm và dịch phế quản, có kết quả dương tính thấp, tương ứng là 36,4% và 26,7%. Xét nghiệm Aspergillus Galactomannan trong máu và dịch phế quản có kết quả dương tính cao, tương ứng là 80% và 97,1%. Xét nghiệm chẩn đoán mô bệnh học tỉ lệ dương tính là 31,3%.

**Bảng 3.9. Kết quả định danh nấm Aspergillus.**

Chủng nấm	Đờm	Dịch PQ	Tổng	%
Aspergillus fumigatus	11	8	19	95
Aspergillus flavus	1	0	1	5

Kết quả xét nghiệm định danh cho thấy nấm Aspergillus fumigatus chiếm ưu thế với 19/20 (95%), nấm Aspergillus flavus chỉ chiếm 1/20 (5%).

#### IV. BÀN LUẬN

**4.1. Đặc điểm lâm sàng.** Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tuổi trung bình mắc bệnh là  $57 \pm 11$  tuổi, độ tuổi 45 - 64 chiếm tỉ lệ cao (66%). Bệnh gặp ở nam nhiều hơn nữ với tỉ lệ nam/nữ là 3,5/1. Kết quả của chúng tôi tương đồng với các tác giả trong nước như Nguyễn Thị Bích Ngọc (2021) [2], Nguyễn Hoàng Bình (2020) [3], trong đó tuổi hay gặp là trung niên (46 - 59 tuổi), nam/nữ là 3/1. Có lẽ ở nhóm tuổi này khả năng đề kháng của cơ thể đã giảm đi nhiều so với nhóm người trẻ, nên khi có các yếu tố nguy cơ gây bệnh thì dễ mắc bệnh hơn. Kết quả của chúng tôi cũng phù hợp với các nghiên cứu khác trên thế giới. Theo tác giả Jhun B.W. và CS (2013) tuổi trung bình là 55, trong đó nhiều nhất là nhóm 46 - 68 tuổi [5]. Nghiên cứu của David L. (2017) cũng cho biết tuổi trung bình là  $59,4 \pm 13$ , tuy có sự khác biệt về tỉ lệ giới tính nam (chiếm 56,6%) nhưng kết quả này cũng cho thấy nam giới vẫn là chủ yếu. Sự khác biệt này, theo chúng tôi có thể liên quan đến chủng tộc, địa lý... vì đối tượng của tác giả là tại Anh [6].

Về các yếu tố nguy cơ và bệnh lý đồng mắc, kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy: tiền sử lao phổi chiếm tỉ lệ cao (76%). Kết quả này cũng phù hợp với nghiên cứu của Jhun B.W. và CS (2013), trong đó tiền sử mắc lao phổi cũng là bệnh lý thường gặp nhất chiếm tới 81% [5]. Kết quả này cũng phù hợp với đặc điểm dịch tễ học bệnh lao của Việt Nam, là nước có gánh nặng bệnh lao cao. Các bệnh kết hợp trong nghiên cứu của chúng tôi nhiều nhất là đái tháo đường chiếm 20%, các bệnh khác như bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, giãn phế quản, ung thư phổi chiếm tỷ lệ thấp. Kết quả này cũng phù hợp với nghiên cứu của Ohba H. và CS (2012): đái tháo đường 23,8% [9].

Thời gian mắc bệnh trong nghiên cứu của chúng tôi trung bình là  $8,22 \pm 10,4$  tháng. Thời gian này dài hơn khá nhiều so với Jhun B.W. và CS (2013) trung bình là 4 tháng [5]. Điều này có thể do các bệnh nhân của chúng tôi một phần chủ quan, thường tự điều trị, đi khám để chẩn đoán bệnh muộn và một phần là tuyến cơ sở của

chúng ta còn thiếu các phương tiện chẩn đoán nấm *Aspergillus*.

Về triệu chứng lâm sàng, nghiên cứu của chúng tôi cho thấy triệu chứng toàn thân hay gặp là chán ăn (30%), sút cân (26%) còn sốt chỉ chiếm 14%, kết quả này cũng tương tự các tác giả Jhun B.W và CS (2013) sút cân chiếm 26%; nghiên cứu của Despois O. và CS (2022) có tỉ lệ sốt là 7%, sút cân là 21% [5], [7]. Triệu chứng sốt chiếm tỉ lệ thấp có lẽ do đây là bệnh lý mạn tính, triệu chứng sốt ít gặp hoặc sốt thường mức độ nhẹ dễ bị bỏ qua. Về triệu chứng cơ năng, theo nghiên cứu của chúng tôi thì triệu chứng cơ năng thường gặp nhất là ho, khạc đờm 72%, ho máu 56%, đau ngực 54%, khó thở 46%. Theo nghiên cứu của Jhun B.W và CS (2013), triệu chứng cơ năng thường gặp nhất là ho, khạc đờm chiếm 93%, tiếp đến là ho máu chiếm 43% [5]. Theo Agarwal R. và CS thì triệu chứng thường gặp nhất là ho, khạc đờm với tỉ lệ 82,4%, ho ra máu chiếm 88,3% [9]. Như vậy, các triệu chứng như khạc đờm, ho máu đều chiếm tỉ lệ cao trong các nghiên cứu. Điều này cũng phù hợp với đặc điểm tổn thương phổi của bệnh nhân là các hang tồn dư và giãn phế quản, dẫn đến tình trạng viêm nhiễm tái diễn và tăng tiết đờm ở các bệnh nhân [1]. Khám thực thể lâm sàng bệnh nhân nấm *Aspergillus* phổi thường không phát hiện các triệu chứng rõ ràng và đặc hiệu. Trong các nghiên cứu của các tác giả nước ngoài như: Jhun B.W và CS (2013), Ohba H. (2012) đều không đề cập đến các triệu chứng khám thực thể hô hấp [5], [9]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, ran nổ gặp ở 44%, ran ẩm chiếm 22% có lẽ do bệnh nhân của chúng tôi được phát hiện muộn, tổn thương nhu mô phổi và đường thở do nấm *Aspergillus* đã lan rộng vì vậy mà đã xuất hiện tỉ lệ nhất định các ran ẩm, ran nổ khi khám thực thể.

**4.2. Đặc điểm cận lâm sàng.** Số lượng bạch cầu trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi là  $10,03 \pm 3,78$  G/L, trong đó 52% bệnh nhân có số lượng bạch cầu tăng. Số bệnh nhân có bạch cầu Neutrophil và Lymphocyte tăng lần lượt là 14 và 26%. Giá trị CRP trung bình là  $36,4 \pm 41,29$  mg/L, có tới 56% bệnh nhân có giá trị CRP tăng. Kết quả này cũng tương đồng với nghiên cứu của Nguyễn Thị Bích Ngọc và CS (2021) trong đó số lượng bạch cầu trung bình là  $10,6 \pm 4,9$  [2]. Tuy nhiên theo Jhun B.W. và CS (2013) số lượng bạch cầu trung bình là  $7,23$  G/L; giá trị CRP trung bình là  $2,4$  mg/L [5], theo nghiên cứu của Ohba H. và CS (2012) thì giá trị CRP là  $4,01 \pm 5,18$  mg/L [9]. Kết quả của chúng tôi có giá trị trung bình của bạch cầu và CRP cao hơn so với

các nghiên cứu trên thế giới. Điều này có thể do các bệnh nhân nấm *Aspergillus* phổi mạn tính của chúng tôi thường đến khám khi diễn biến bệnh đã lâu vì thể tiến triển tổn thương rộng, mức độ viêm lớn dẫn đến tăng giá trị bạch cầu và CRP. Nghiên cứu về đặc điểm, hình ảnh tổn thương trên phim chụp cắt lớp vi tính lồng ngực thấy rằng tổn thương ưu thế ở thùy trên (94%), hình ảnh tổn thương chủ yếu là hang (86%) và hình ảnh u nấm (76%). Theo nghiên cứu của Hou X. và CS (2017) thì tổn thương hang cũng gặp nhiều nhất với tỉ lệ là 94,2%, hình ảnh u nấm chiếm 84,1% [10], nghiên cứu của Jhun B.W. và CS (2013) có tỉ lệ hang là 90%, tổn thương dày và xơ hóa màng phổi chiếm 70%, giãn phế quản chiếm 26%, 100% bệnh nhân có tổn thương ở thùy trên [5]. Mặc dù tỉ lệ hình ảnh tổn thương trên Xquang ở các nghiên cứu có tỉ lệ khác nhau, nhưng các nghiên cứu trên đều cho thấy tỉ lệ hang và hình ảnh u nấm đều chiếm tỉ lệ cao, đây là một yếu tố quan trọng giúp các nhà lâm sàng định hướng đến nấm *Aspergillus* phổi mạn tính, từ đó chỉ định các xét nghiệm vi sinh phù hợp nhằm chẩn đoán xác định bệnh. Vị trí tổn thương tập trung chủ yếu ở vùng cao của phổi, điều này có thể do bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi có tiền sử lao phổi chiếm tỉ lệ cao, tổn thương phổi do di chứng lao phổi trước đó là yếu tố thuận lợi cho nấm phổi phát triển. Về xét nghiệm vi sinh, tỉ lệ dương tính của nuôi cấy nấm bằng bệnh phẩm đờm hoặc dịch phế quản đều cho kết quả thấp với giá trị lần lượt là 36,4% và 26,7%. Kết quả này cũng tương đồng với các nghiên cứu khác như Jhun B.W. và CS (2013) là 26%, Agarwal R. và CS (2013) 28,6% [5], [8]. Do vậy, cần phải kết hợp nuôi cấy nấm với các xét nghiệm vi sinh khác để nâng cao hiệu quả chẩn đoán. Xét nghiệm *Aspergillus* Galactomannan cho tỉ lệ dương tính cao hơn với tỉ lệ dương tính là 80% (máu) và 97,1% (dịch phế quản). Nhìn chung, kết quả này cao hơn so với các nghiên cứu khác trên thế giới như nghiên cứu của Byung W. J. (2013) [5] có 23% dương tính với bệnh phẩm là máu, Ohba H. và CS (2012) [9] là 75%. Điều này có thể do các bệnh nhân nghiên cứu của chúng tôi đã đến khám khi diễn biến bệnh đã quá lâu, bệnh nhân tư điều trị theo các bệnh lý khác không đỡ và tiến triển tổn thương của bệnh *Aspergillus* phổi mạn tính đã lan rộng ở phổi và đường thở, khả năng xâm nhập vào máu tăng lên vì vậy xét nghiệm *Aspergillus* Galactomannan cho tỉ lệ dương tính cao hơn. Về xét nghiệm định danh vi nấm *Aspergillus*, kết quả nghiên cứu của chúng tôi

cho thấy *Aspergillus fumigatus* chiếm 95%, *Aspergillus flavus* chiếm 5%. Kết quả này tương đồng với Jhun B.W. (2013) và Denning D.W. (2022) trong đó nhiều nhất *Aspergillus fumigatus* từ 72% - 96%, còn *Aspergillus flavus* chỉ chiếm 16%. Xét nghiệm mô bệnh học có sợi nấm *Aspergillus* chiếm 31,3%. Kết quả này cũng tương tự với các nghiên cứu khác trên thế giới như nghiên cứu của Olivier Despois và CS (2022), số bệnh nhân có sợi nấm trên mô bệnh chiếm 32,1% [7].

## V. KẾT LUẬN

- Về lâm sàng: bệnh hay gặp ở độ tuổi trung niên 45 – 64 tuổi, tuổi trung bình 57 tuổi, chủ yếu gặp ở nam giới chiếm 78%, thường có tiền sử lao phổi trước đó 76%, phát hiện bệnh thường muộn trung bình 8,2 tháng. Triệu chứng ho khạc đờm, ho ra máu là những triệu chứng lâm sàng thường gặp và chiếm lần lượt là 72% và 56%.

- Cận lâm sàng: xét nghiệm bạch cầu tăng có tỉ lệ 52% và trung bình là 10,03 G/L; CRP tăng chiếm 56% và trung bình là 36,4 mg/L. Tổn thương ở thùy trên chiếm 94%, tổn thương hang có tỉ lệ 86%, u nấm 76%, dày hoặc xơ hóa màng phổi 70%. Xét nghiệm *Aspergillus* Galactomannan cho tỉ lệ dương tính từ 80% - 97,1%, cấy nấm *Aspergillus* dương tính từ 26,7% - 36,4% trong đó 95% là *Aspergillus fumigatus*. Xét nghiệm mô bệnh học dương tính chiếm 31,3%.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. David W.D, Jacques C., Catherine B.A., (2016). Chronic pulmonary Aspergillosis: rationale and clinical guidelines for diagnosis and management, ESR journals.
2. Nguyễn Thị Bích Ngọc, Lê Ngọc Huy, Nguyễn Việt Nhung, et al. (2021). Chronic Pulmonary Aspergillosis Situation among Post Tuberculosis Patients in Vietnam: An Observational Study, Journal of Fungi, 7(7), 532.
3. Nguyễn Hoàng Bình, Vũ Hữu Vĩnh (2020). Phẫu thuật nội soi điều trị bệnh u nấm phổi Aspergilloma, Tạp chí phẫu thuật tim mạch và lồng ngực Việt Nam, 2020. 22, 43-47.
4. J. Beardsley, D. W. Denning, N. V. Chau (2015). Estimating the burden of fungal disease in Vietnam, Mycoses - Wiley Online Library.
5. Jhun B.W., Jeon K., Eom J.S., et al. (2013). Clinical characteristics and treatment outcomes of chronic pulmonary aspergillosis. Medical Mycology, 51(8). 811–817.
6. David L., Khaled A.S., Pippa J. N., et al. (2017). Predictors of mortality in chronic pulmonary aspergillosis, ERJ
7. Despois O., Chen S.C.-A., Gilroy N., et al. (2022). Chronic Pulmonary Aspergillosis: Burden, Clinical Characteristics and Treatment Outcomes at a Large Australian Tertiary Hospital. J. Fungi (Basel), 2022. Jan 25; 8(2), 110.
8. Agarwal R., Vishwanath G., Aggarwal A.N., et al. (2013). Itraconazole in chronic cavity pulmonary aspergillosis: a randomised controlled trial and systematic review of literature. Mycoses, 56(5), 559–570.
9. Ohba H., Miwa S., Shirai M., et al. (2012). Clinical characteristics and prognosis of chronic pulmonary aspergillosis. Respiratory Medicine, 106(5), 724–729.
10. Hou X., Zhang H., Kou L., et al. (2017). Clinical features and diagnosis of chronic pulmonary aspergillosis in Chinese patients. Medicine (Baltimore), 2017 Oct; 96(42): e8315.

## NGHIÊN CỨU TÁC DỤNG ĐIỀU TRỊ TIÊU CHẢY CỦA CAO CHIẾT NƯỚC SÂM LINH BẠCH TRUẬT TÁN TRÊN MÔ HÌNH THỰC NGHIỆM

Nguyễn Trương Minh Thế<sup>1</sup>, Nguyễn Phương Dung<sup>1</sup>, Tăng Khánh Huy<sup>1</sup>

### TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Tiêu chảy là một trong những biến chứng thường gặp khi sử dụng kháng sinh trị liệu, tùy thuộc vào loại kháng sinh và phổ kháng khuẩn của thuốc. Phương thuốc Sâm linh bạch truật tán (SLBTT) được chọn để nghiên cứu tác dụng trên thực nghiệm gây tiêu chảy nhằm cung cấp các dữ liệu khoa học cho ứng dụng bài thuốc này trong hỗ trợ điều trị tiêu chảy

do loạn khuẩn đường ruột bởi kháng sinh. **Phương pháp nghiên cứu:** Đánh giá tác dụng giảm tiêu chảy của SLBTT với liều 7,72g cao/kg (1/3 D<sub>max</sub>), 5,79g cao/kg (1/4 D<sub>max</sub>), 4,63g cao/kg (1/5 D<sub>max</sub>), 2,31g cao/kg (1/10 D<sub>max</sub>) trên mô hình gây tiêu chảy bằng 30mg Streptomycin + 40mg Lincomycin/10g chuột, 2 lần/ngày (sáng, chiều), liên tục 3 ngày. Khi 100% chuột tiêu chảy vào ngày thứ 3, đến ngày thứ 4, cho chuột uống liều duy trì 1% liều kháng sinh trên (sáng, chiều) để hạn chế khả năng tự phục hồi. Từ ngày thứ 4, cho uống cao SLBTT liên tục trong 5 ngày tiếp theo. Thuốc đối chiếu là Loperamid 2mg/ kg, 1mg /kg; Biosubtyl DL 10<sup>5</sup> CFU/g. Chỉ tiêu đánh giá bao gồm tỷ lệ tiêu chảy, mức độ giảm cân và tỉ lệ chết. **Kết quả:** SLBTT có tác dụng giảm tiêu chảy và phục hồi thể trọng tốt hơn Loperamid 2mg/ kg chuột, Loperamid

<sup>1</sup>Đại Học Y Dược TP. Hồ Chí Minh

Chịu trách nhiệm chính: Tăng Khánh Huy

Email: khanhhuy073@ump.edu.vn

Ngày nhận bài: 3.3.2023

Ngày phản biện khoa học: 21.4.2023

Ngày duyệt bài: 8.5.2023