

TÌNH HÌNH NHIỄM NẤM XÂM LẤN CỦA MỘT SỐ CHỦNG VI NẤM GÂY BỆNH PHÂN LẬP TRÊN BỆNH NHÂN ĐIỀU TRỊ TẠI BỆNH VIỆN BỆNH NHIỆT ĐỐI TRUNG ƯƠNG (01/2017 - 12/2018)

Ngô Thị Mai Khanh¹, Nguyễn Mạnh Tuấn¹ và cộng sự

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá tình hình nhiễm nấm xâm lấn của một số chủng vi nấm gây bệnh phân lập trên bệnh nhân điều trị tại Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới Trung ương.

Đối tượng và phương pháp: Nghiên cứu mô tả cắt ngang được tiến hành từ tháng 01/2017 đến tháng 12/2018 trên 621 chủng nấm gây bệnh phân lập từ các mẫu bệnh phẩm: Máu, dịch não tủy, dịch vô trùng, nước tiểu, dịch tiết hô hấp của các bệnh nhân nhiễm nấm điều trị nội trú tại Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới Trung ương.

Kết quả: Tỷ lệ nhiễm nấm xâm lấn phân lập từ các bệnh phẩm vô trùng chiếm 40,7% trên tổng số cấy nấm (+) (cao nhất ở máu 31,4%; dịch não tủy đứng thứ 2 chiếm 4,2%), *T. marneffei*, *Candida* và *C. neoformans* là các căn nguyên gây nhiễm nấm huyết thường gặp chiếm tỷ lệ 74,7%; 16,7% và 7,0%; *C. neoformans* là tác nhân gây bệnh chính ở dịch não tủy chiếm tỷ lệ 100%. Tỷ lệ nấm gây bệnh phân lập ở các bệnh phẩm xâm lấn bán định lượng chiếm 35,2% trên tổng số cấy nấm (+): nước tiểu chiếm tỷ lệ cao nhất 24,1%, trong đó *Candida* là căn nguyên chính chiếm 93,9%; bệnh phẩm catheter/DPQ/nội khí quản chiếm 7,4%, căn nguyên *Candida* phân lập được 44/65 chủng chiếm 67,7%; *T. marneffei* 13/65 chủng chiếm 20,0%, *A. fumigatus* 2/65 chủng chiếm 3,1%. Bệnh phẩm đờm, *A. fumigatus* 19/26 chủng chiếm 73,1%; *T. marneffei* 5/26 chủng chiếm 19,2%. Phổ nấm xâm lấn thường gặp trên bệnh nhân HIV/AIDS là *T. marneffei* ở các loại bệnh phẩm cấy máu, dịch hô hấp (bao gồm cả đờm, dịch nội khí quản/catheter/DPQ), dịch vô trùng (trừ dịch não tủy). Không có sự khác biệt về tỷ lệ nhiễm nấm huyết do *C. neoformans* trên bệnh nhân nhiễm HIV và không nhiễm HIV với tỷ lệ 1 : 1, $p > 0,05$. Ở bệnh phẩm dịch não tủy, tỷ lệ nhiễm HIV : không nhiễm HIV ở bệnh nhân nhiễm nấm *C. neoformans* là 1 : 2, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê $p < 0,05$. Nhiễm nấm *Candida* xâm lấn ở nhóm bệnh nhân HIV (-) cao hơn nhóm HIV (+), $p < 0,05$.

Từ khóa: Nấm xâm lấn *Candida*, *T. marneffei*, *C. neoformans*, *H. capsulatum*, *A. fumigatus*.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Các tác nhân gây bệnh do nấm được cho là mối đe dọa sức khỏe cộng đồng đáng kể. Ước tính trên 300 triệu người bị mắc bệnh liên quan tới nấm, 1,6 triệu người tử vong mỗi năm, cao hơn tỷ lệ tử vong do sốt rét [1]. Khoảng 21-36% các trường hợp mắc

Cryptococcosis trên các bệnh nhân xơ gan, đây là các nhân tố vật chủ thường gặp nhất liên quan với nhiễm trùng này ở các bệnh nhân không nhiễm HIV [2].

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 trùng huyết do *Candida*. Mặc dù có nhiều lựa chọn điều trị trong hai thập kỷ qua, song tử vong do nấm *Candida* xâm lấn vẫn còn cao 20 - 50% [3]. Dịch tễ học của nhiễm nấm huyết do *Candida* khác nhau giữa các bệnh viện và khu vực địa lý. Một nghiên cứu giám sát nhiễm trùng huyết do *Candida* trong 12 tháng tại 25 bệnh viện từ Trung Quốc, Hồng Kông, Ấn Độ, Singapore, Đài

1. Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới Trung ương

Ngày nhận bài: 02/6/2022

Ngày phản biện xong: 10/6/2022

Ngày duyệt đăng: 15/6/2022

Người chịu trách nhiệm nội dung khoa học: Ngô Thị Mai Khanh, Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới Trung ương

Điện thoại: 0979666621. E-mail: maikhanhtm1979@gmail.com



Loan và Thái Lan [4] cho thấy: Tỷ lệ mắc và phân bố của Candidaemia được xác định: 1601 trường hợp nhiễm *Candida* huyết trong số 1,2 triệu bệnh nhân nhập viện. Tỷ lệ mắc trung bình là 1,22 trường hợp/1000 bệnh nhân và thay đổi khác nhau giữa các bệnh viện (dao động 0,16 - 4,53/1000 lượt bệnh nhân) và khác nhau giữa các quốc gia (dao động 0,25 - 2,93/1000 lượt bệnh nhân). Nhằm đóng góp thêm sự hiểu biết về tỷ lệ nhiễm của các phổ nấm gây bệnh, chúng tôi thực hiện đề tài này với mục tiêu: Đánh giá tình hình nhiễm nấm xâm lấn của một số chủng nấm gây bệnh phân lập trên bệnh nhân điều trị tại Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới Trung ương.

ĐỐI TƯỢNG, VẬT LIỆU VÀ PHƯƠNG PHÁP

Đối tượng nghiên cứu: 621 chủng nấm 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 mũ kín như dịch áp xe gan), nước tiểu, dịch tiết hô hấp của các bệnh nhân nhiễm nấm điều trị tại Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới Trung ương từ tháng 01/2017 đến tháng 12/2018.

Các bệnh nhân được xác định (+) với các chủng nấm gây bệnh được xét nghiệm sàng lọc HIV. Kết quả HIV khẳng định được thực hiện theo chiến lược III của Ban phòng chống AIDS, Bộ Y tế [5].

Thiết kế nghiên cứu: Mô tả cắt ngang.

Phương pháp nghiên cứu và tiêu chuẩn lựa chọn

- *Phương pháp lấy mẫu, nuôi cấy, phân lập và định danh.*

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) [6].

- *Tiêu chuẩn chẩn đoán nhiễm nấm* [7].

+ Nhiễm nấm xâm lấn 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 thường 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 lấn: Có yếu tố vật chủ, 01 tiêu chuẩn lâm sàng và 01 tiêu chuẩn cận lâm sàng nấm học.

Tiêu chuẩn loại trừ

- Các chủng nấm không gây bệnh.
- Các chủng nấm trùng lặp nhau ở các lần cấy khác nhau trên cùng một loại bệnh phẩm ở một bệnh nhân.
- Các bệnh phẩm nấm phân lập từ bề mặt như da, tóc, lông, móng, phân, họng,..

Xử lý số liệu: Theo phần mềm SPSS 16.0.

KẾT QUẢ

Tỷ lệ nuôi cấy dương tính với nấm gây bệnh trong các loại bệnh phẩm

621 chủng nấm phân lập từ các mẫu bệnh phẩm xâm lấn trong tổng số 819 mẫu (+) với nấm gây bệnh phân lập được trong hai năm 2017 - 2018 chiếm tỷ lệ 75,82%.

Bảng 1. Tỷ lệ nuôi cấy dương tính với nấm gây bệnh trong các loại bệnh phẩm

Bệnh phẩm	Số mẫu (+)	%
Nấm xâm nhập: bệnh phẩm vô trùng⁽¹⁾	333	40,7
Máu	257	31,4
Dịch não tủy	34	4,2
Dịch chọc hạch	32	3,9
Dịch tủy xương	4	0,5
Dịch màng phổi	1	0,1
Dịch màng bụng/DOB	3	0,4
Dịch áp xe gan	2	0,2
Bệnh phẩm xâm lấn (bán định lượng)⁽²⁾	288	35,2
Nước tiểu (*)	197	24,1
Catheter/DPQ/Nội khí quản (*)	61	7,4
Đờm (*)	26	3,2
Dịch tỵ hầu (*)	4	0,5
Nấm bề mặt⁽³⁾	198	24,2
Phân	83	10,1
Tổn thương da	58	7,1
Dịch họng/lưỡi	37	4,5
Mủ vết thương	9	1
Dịch âm đạo	7	0,9
Dịch thực quản/dạ dày	4	0,5
Tổng	819	100

(*) Sử dụng kết quả nuôi cấy bán định lượng.

Nhận xét:

- Tỷ lệ nhiễm nấm xâm lấn phân lập từ các bệnh phẩm vô trùng tại Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới Trung ương là 40,7% (máu chiếm tỷ lệ cao nhất 31,4%; dịch não tủy 4,2 %; dịch chọc hạch 3,9 %) trên tổng số cấy nấm dương tính.

- Tỷ lệ phân lập nấm từ các bệnh phẩm xâm lấn nuôi cấy bán định lượng chiếm 35,2%: cao nhất là nước tiểu 24,1%; catheter/DPQ/NKQ chiếm 7,4%, đờm 3,2%.

Tình hình nhiễm nấm xâm lấn tại các khoa, phòng của bệnh viện

Bảng 2. Kết quả phân lập nấm trên bệnh phẩm xâm lấn tại các khoa, phòng

Bệnh phẩm Khoa	n = 621, %	Máu (n = 257, %)	Dịch não tủy (n = 34, %)	Dịch vô trùng (n = 42, %)	Dịch hô hấp (n = 91)	Nước tiểu (n = 197, %)
VRKST	244 (39,3)	169 (65,8)	15 (44,1)	33 (78,6)	24 (26,4)	3 (1,5)
HSTC	152 (24,5)	20 (7,8)	6 (17,6)	3 (7,1)	26 (28,6)	97 (49,2)
Cấp cứu	117 (18,9)	46 (17,9)	4 (11,8)	2 (4,8)	11 (12,1)	54 (27,4)
NKTH	89 (14,3)	16 (6,2)	9 (26,5)	2 (4,8)	25 (27,5)	37 (18,8)
Nhi	11 (1,8)	6 (2,3)	0	1 (2,4)	3 (3,3)	1 (0,5)
Viêm gan	4 (0,6)	0	0	1 (2,4)	1 (1,1)	2 (1,0)
Khoa điều trị theo yêu cầu	3 (0,5)	0	0	0	1 (1,1)	2 (1,0)
Ngoại sản	1 (0,2)	0	0	0	0	1 (0,5)

Nhận xét: Tỷ lệ nhiễm nấm xâm lấn/có nguy cơ cao theo loại bệnh phẩm có sự khác biệt giữa các khoa, phòng trong các bệnh viện. Cao nhất là Khoa Virus ký sinh trùng (VRKST) chiếm tỷ lệ 39,3%; Khoa Hội sức tích cực (HSTC) đứng thứ 2 chiếm tỷ lệ 24,5%; Khoa Cấp cứu chiếm tỷ lệ 18,9%; Khoa Nhiễm khuẩn tổng hợp (NKTH) chiếm tỷ lệ 14,3% trên tổng số các trường hợp nhiễm nấm xâm lấn/có nguy cơ xâm lấn.

Phân bố các chi/loài nấm gây nhiễm trùng xâm lấn theo bệnh phẩm

Bảng 3. Phân bố các chi/loài nấm gây nhiễm trùng xâm lấn theo bệnh phẩm

Bệnh phẩm Chi/loài nấm	Nhiễm nấm xâm lấn					
	Máu (n = 257, %)	Dịch não tủy (n = 34, %)	Dịch vô trùng (n = 42, %)	Dịch hô hấp		Nước tiểu (n = 197, %)
				Catheter DPQ/NKQ/DTH (n = 65, %)	Đờm (n = 26, %)	
<i>Candida</i> ^(*)	43 (16,7%)	0	6 (14,3%)	44/65 ^(**) (67,7%)	*	185 (93,9%)
<i>T. marneffeii</i>	192 (74,7%)	0	35 (83,3%)	13 (20,0 %)	5 (19,2%)	0
<i>C. neoformans</i>	18 (7,0%)	34 (100%)	1 (2,4%)	0	1 (3,8%)	0
<i>A. fumigatus</i>	0	0	0	2 (3,1 %)	19 (73,1%)	0
<i>H. capsulatum</i>	1 (0,4%)	0	0	0	0	0
<i>Trichosporon</i>	0	0	0	0	0	3 (1,5%)
<i>Kodamaea ohmeri</i>	2 (0,8%)	0	0	1 (1,5%)	1 (3,8%)	2 (1,0%)
Mix	1 ^(†) (0,4%)	0	0	5 (7,7) ^(†)	0	7 (3,6%)
Tổng	100%	100%	100%	100%	100%	100%

(*) *Candida* phân lập ở dịch hô hấp (đờm) không được coi là tác nhân gây bệnh.

(**) Ở bệnh phẩm Catheter DPQ/NKQ, dịch tỵ hầu, 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 [8].

DPQ/NKQ/DTH: Dịch phế quản/Nội khí quản/Dịch tỵ hầu.



Nhận xét:

- Trong 257 các trường hợp nhiễm nấm xâm nhập phân lập được từ bệnh phẩm máu, cao nhất là *T. marneffeii* chiếm tỷ lệ 74,7%; *Candida* chiếm tỷ lệ 17,1% (1 trường hợp nhiễm hai chủng *Candida* phổi hợp); *Cryptococcus neoformans* chiếm tỷ lệ 7,0%; 02 trường hợp nhiễm nấm *Kodamaea ohmeri* chiếm 0,8%; có 01 ca nhiễm *H. capsulatum* phân lập được từ bệnh nhân nhiễm HIV.

- 34 trường hợp nhiễm nấm xâm lấn phân lập từ bệnh phẩm dịch não tủy *Cryptococcus neoformans* là căn nguyên gây bệnh chính chiếm tỷ lệ 100%.

- Bệnh phẩm dịch vô trùng (như các bệnh phẩm dịch chọc hạch, dịch ổ bụng, dịch màng bụng, màng phổi...) có 42 trường hợp phân lập được nấm gây bệnh, trong đó *T. marneffeii* là căn nguyên chính: 35/42 chiếm tỷ lệ 83,3%; *Candida* 6/42 chiếm tỷ lệ 14,3%; *Cryptococcus neoformans* là 1/42 trường hợp, chiếm tỷ lệ 2,4%.

- Bệnh phẩm đường hô hấp:

+ Catheter DPQ/NKQ/DTH *Candida* chiếm tỷ lệ 67,7%, *T. marneffeii* chiếm 20,0%, *A. fumigatus* chiếm 3,1%.

+ Bệnh phẩm đờm: *A. fumigatus* chiếm tỷ lệ cao nhất 19/26 trường hợp (73,1%); *T. marneffeii* 5/26 trường hợp chiếm 19,2%; *Kodamaea ohmeri* 1/26 trường hợp chiếm 3,8% *C. neoformans* chiếm 3,8% các nuôi cấy phân lập từ bệnh phẩm đờm.

- Bệnh phẩm nước tiểu 185/197 trường hợp nhiễm nấm đều thuộc chi *Candida* chiếm 93,9%; *Trichosporon* 3/197 trường hợp chiếm 1,5%; *Kodamaea ohmeri* 2/197 trường hợp chiếm 1,0%; nhiễm phổi hợp giữa 2 loài nấm chiếm 3,6% (6 trường hợp giữa các loài thuộc chi *Candida*; 1 trường hợp phổi hợp *Trichosporon* + *Candida*).

Ảnh hưởng của bệnh lý nền (tình trạng nhiễm HIV) đối với phổ nhiễm nấm

Bảng 4. Ảnh hưởng của tình trạng nhiễm HIV đối với phổ nhiễm nấm

Bệnh phẩm	Chi/loài	n	HIV (+)	HIV (-)	p
Máu	<i>T. marneffeii</i>	192	192	0	< 0,05
	<i>C. neoformans</i>	18	9	9	> 0,05
	Candida	43	2	41	< 0,05
		1*	-	-	
	<i>C. albicans</i>	21	0	21	< 0,05
		1*	-	-	
	<i>C. glabrata</i>	2	0	2	
	<i>C. tropicalis</i>	5	0	5	
	<i>C. parasilosis</i>	11	1	10	< 0,05
	<i>Candida sp. (other)</i>	4	1	3	
	<i>K. ohmeri</i>	2	0	2	
	<i>H. capsulatum</i>	1	1	0	
Dịch não tủy	<i>C. neoformans</i>	15	5	10	< 0,05
		9*	-	-	
Dịch vô trùng	<i>T. marneffeii</i>	35	35	0	< 0,05
	<i>C. neoformans</i>	1	1	0	
	<i>Candida albicans</i>	5	1	4	< 0,05
		1*	-	-	

Dịch hô hấp (NKQ/DPQ/DTH/catheter)	<i>A. fumigatus</i>	2	1	1	
	<i>T. marneffeii</i>	13	13	0	< 0,05
	Candida	49	4	45	< 0,05
	<i>Kodamaea ohmeri</i>	1	0	1	
Dịch hô hấp (đờm)	<i>A. fumigatus</i>	19*	-	-	
	<i>T. marneffeii</i>	5	5	0	< 0,05
	<i>C. neoformans</i>	1*	-	-	
	<i>Kodamaea ohmeri</i>	1	0	1	

(*) Không rõ tình trạng nhiễm HIV

(-) Không xác định

Nhận xét:

- *T. marneffeii* là loại nấm thường gặp ở bệnh nhân HIV/AIDS gây nhiễm nấm xâm lấn phân lập được ở các bệnh phẩm cấy máu, dịch vô trùng (trừ dịch não tủy - DNT), dịch hô hấp. Không có trường hợp nào phân lập được *T. marneffeii* ở các bệnh nhân không nhiễm HIV được ghi nhận trong nghiên cứu này, $p < 0,05$. 1 trường hợp nhiễm *H. capsulatum* phân lập ở bệnh phẩm máu trên bệnh nhân nhiễm HIV.

- Đối với phổ nấm *C. neoformans*: Không có sự khác biệt về tình trạng nhiễm HIV của bệnh nhân ở bệnh phẩm máu với tỷ lệ 1 : 1 $p > 0,05$. Ở bệnh phẩm dịch não tủy, tỷ lệ bệnh nhân nhiễm HIV: không nhiễm HIV là 1 : 2, $p < 0,05$.

- Phổ nhiễm nấm *Candida* trên bệnh nhân không nhiễm HIV ở bệnh phẩm cấy máu, dịch vô trùng, DPQ/NKQ/catheter cao hơn ở bệnh nhân nhiễm HIV; sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, $p < 0,05$.

BÀN LUẬN

Tình hình nhiễm nấm xâm lấn tại Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới Trung ương

Nhiễm nấm xâm lấn đang trở thành vấn đề thời sự đáng lo ngại tại các khoa điều trị, đặc biệt là các đơn vị hồi sức tích cực. Tỷ lệ nhiễm nấm xâm lấn phân lập từ các bệnh phẩm vô trùng tại Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới Trung ương chiếm tỷ lệ 40,7% (cao nhất ở máu 31,4%; dịch não tủy đứng thứ 2 chiếm 4,2%); nhiễm nấm ở các bệnh phẩm xâm lấn/có nguy cơ xâm lấn chiếm 35,2% trên tổng số cấy nấm dương tính (bệnh phẩm nước tiểu chiếm tỷ lệ cao nhất 24,1%; catheter/DPQ/nội khí quản chiếm 7,4%).

Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới Trung ương là bệnh viện

đầu ngành về truyền nhiễm có tỷ lệ bệnh nhân HIV/AIDS nhập viện cao, các bệnh nhân được chuyển từ tuyến dưới lên thường nặng và đa số đã điều trị kháng sinh từ tuyến dưới. Việc xác định các trường hợp nấm xâm lấn để đưa ra quyết định điều trị phụ thuộc rất nhiều vào loại bệnh phẩm, cách lấy mẫu, nhất là bệnh phẩm dịch tiết hô hấp; thường phải kết hợp với các dấu hiệu lâm sàng và hình ảnh chụp X-quang, tính chỉ số cư trú và chỉ số cư trú hiệu chỉnh để xác định nguy cơ nấm xâm lấn. Tỷ lệ bệnh nhân nhiễm nấm xâm nhập/có nguy cơ xâm nhập có sự khác biệt giữa các khoa phòng trong bệnh viện. Cao nhất là Khoa VRKST chiếm tỷ lệ 39,3%; đứng thứ 2 là Khoa HSTC chiếm tỷ lệ 24,5%; Khoa Cấp cứu chiếm tỷ lệ 18,9%; NKTH chiếm tỷ lệ 14,3% trên tổng số các trường hợp nhiễm nấm xâm nhập/có nguy cơ xâm nhập. Khoa VRKST tập trung điều trị các bệnh nhân suy giảm miễn dịch HIV/AIDS là yếu tố thuận lợi cho tỷ lệ nhiễm nấm xâm nhập gia tăng. Khoa HSTC tập trung các bệnh nhân nặng phải can thiệp nhiều thủ thuật xâm lấn như mở khí quản, thở máy, đặt xông tiêu, chạy thận, chạy ECMO, catheter tĩnh mạch, và bệnh nhân có nhiều bệnh lý nền, phải điều trị kháng sinh dài ngày... nên tỷ lệ nhiễm nấm xâm lấn đứng thứ 2 trong các khoa điều trị. Nhiều báo cáo đã đưa ra Khoa HSTC (ICU) đóng góp không nhỏ vào việc thay đổi tỷ lệ nhiễm nấm xâm lấn trong các bệnh viện [4].

Tỷ lệ nhiễm nấm huyết và các căn nguyên gây bệnh

Tỷ lệ nhiễm nấm huyết chiếm 31,4% trên tổng số nuôi cấy nấm dương tính trong 2 năm 2017 - 2018, chiếm 77,2% (257/333) tổng số trường hợp nhiễm nấm xâm lấn từ bệnh phẩm vô trùng (Bảng 1). Tương tự như nhiễm khuẩn huyết, nhiễm nấm huyết



cần điều trị càng sớm càng tốt. Việc trì hoãn điều trị làm tăng tỷ lệ tử vong cho bệnh nhân [9].

Trong các căn nguyên nhiễm nấm huyết tại Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới Trung ương, *Talaromyces marneffei* chiếm tỷ lệ cao nhất 74,7%, các trường hợp này phân lập được chủ yếu từ các bệnh nhân nhiễm HIV/AIDS. Đây là loài nấm lưỡng hình được kiểm soát bởi nhiệt độ, pha sợi mọc nhanh trong 3 ngày khi ủ ở nhiệt độ 25 - 30°C, pha men mọc chậm hơn ở 35 - 37°C nên với quy trình ủ 5 ngày ở nhiệt độ này có thể âm tính giả với *T. marneffei*.

Ở bệnh nhân có hệ miễn dịch bình thường, nhiễm nấm *T. marneffei* có thể lan tỏa hay tại chỗ. Trong giai đoạn muộn hơn, các dấu hiệu lâm sàng và mô học có thể mạnh hơn giống lao như sưng hạch lympho. Trên bệnh nhân nhiễm HIV, nhiễm nấm *T. marneffei* thường được chẩn đoán là nấm lan tỏa. Da, phần mềm, phổi và đường tiêu hóa thường bị nhiễm. Nhiễm nấm huyết xuất hiện ở hầu hết các trường hợp và các cơ quan khác như thận, tủy xương, khớp và màng ngoài tim... Bệnh nhân thường có các triệu chứng sốt không rõ nguyên nhân, thiếu máu, sút cân, sưng hạch lympho. Các tổn thương da thường xuất hiện các nốt sẩn với hỏ lõm hoại tử ở trung tâm và thường xuất hiện trên mặt, mũi, thân. Trong nhiều trường hợp, các tổn thương áp xe dưới da xuất hiện ở khắp cơ thể. Các bệnh nhân mắc Talaromycosis thường đi kèm với AIDS và có số lượng tế bào T CD4 thấp < 100 tế bào/mm³ máu. Các hội chứng lâm sàng của nhiễm nấm *T. marneffei* lan tỏa ở bệnh nhân AIDS thường giống với nhiễm nấm *Cryptococcus* và Histoplasmosis lan tỏa nên cần được chú ý [10]. Trong nghiên cứu này cũng ghi nhận 1 trường hợp bệnh nhân nam 38 tuổi, có tiền sử nhiễm HIV viêm phổi/suy hô hấp bội nhiễm lao, có suy giảm miễn dịch, số lượng tế bào T CD4 < 50 (7 tế bào/mm³) nhiễm *Histoplasma capsulatum* huyết.

Trong 45 chủng nấm *Candida* máu phân lập được từ 44 bệnh nhân, các thành viên thuộc chi *Candida* chiếm 17,1% (0,4% phối hợp 2 chủng *Candida*) trong đó *C. albicans* chiếm tỷ lệ cao nhất 48,9%; tiếp theo là và *C. parasilosis* chiếm tỷ lệ 13,3%; *C. tropicalis*

chiếm 11,1%; Các loài *Candida* khác như *C. rugosa*, *C. haemulonii*, *C. methapsilosis* tuy chiếm tỷ lệ thấp nhưng vẫn được ghi nhận trong nghiên cứu này.

Đối với các căn nguyên nhiễm nấm huyết, 18/257 trường hợp *Cryptococcus neoformans* chiếm tỷ lệ 7,0% (Bảng 3). Các trường hợp nhiễm *C. neoformans* có thể phân lập được từ các bệnh nhân nhiễm HIV hoặc không nhiễm, bệnh nhân suy giảm miễn dịch, cấy ghép nội tạng, bệnh Hodgkin, sử dụng corticoid kéo dài, ung thư đang điều trị hóa chất... Nhiều báo cáo cho thấy, khoảng 21 - 36% các trường hợp mắc Cryptococosis trên các bệnh nhân xơ gan; xơ gan là các nhân tố vật chủ thường gặp nhất liên quan với nhiễm trùng này ở các bệnh nhân không nhiễm HIV [2]. Trong nghiên cứu này cũng phân lập được 2 chủng *Kodamaea ohmeri* (còn gọi là *Pichia ohmeri*). Đây là một căn nguyên nấm gây bệnh mới nổi được ghi nhận gây nhiễm nấm huyết ở trẻ đẻ non [11], trẻ nhỏ [12] hoặc các bệnh nhân có cơ địa suy giảm miễn dịch như bệnh nhân ung thư máu, đái tháo đường [13]. Các bệnh nhân này thường liên quan đến catheter tĩnh mạch và đáp ứng tốt với điều trị sau khi rút catheter tĩnh mạch và điều trị thuốc kháng nấm theo kết quả kháng sinh đồ. Tuy chưa có nghiên cứu đầy đủ về các yếu tố nguy cơ của *K. ohmeri*, các kết quả phân lập nấm và dịch tễ học nấm huyết tại địa phương giúp cho bác sĩ có định hướng chẩn đoán.

Tỷ lệ nấm phân lập từ bệnh phẩm dịch não tủy

34 trường hợp dịch não tủy chiếm 34/333 (10,2%) các trường hợp nhiễm nấm xâm nhập từ các mẫu bệnh phẩm vô trùng chiếm 4,2% tổng số nuôi cấy nấm dương tính (Bảng 1). Một nghiên cứu tại Bệnh viện Bạch Mai giai đoạn từ tháng 01/2013 - 6/2017 cho thấy trong các chi vi khuẩn, nấm thường gặp nhất *Cryptococcus* là căn nguyên đứng thứ 2 sau *Streptococcus* chiếm 9,1% tổng số chủng gây bệnh và là căn nguyên chủ yếu chiếm 88,2% tổng số trường hợp nhiễm nấm phân lập được [14]. Trong nghiên cứu này, *Cryptococcus* chiếm 100% các trường hợp nhiễm nấm. Sự kém đa dạng của các chủng nấm phân lập được có thể do hạn chế về cỡ mẫu. Theo các nghiên cứu có cỡ mẫu lớn hơn, *Cryptococcus* và *Candida* cũng là hai chi thường gặp nhất trong các nhiễm trùng hệ thần kinh trung ương [15].

Điểm khác biệt căn bản giữa *Cryptococcus* so với *Candida* là *Cryptococcus* không có khả năng tạo biofilm trong dịch não tủy. Do đó, nhiễm *Cryptococcus* đơn độc không được coi là chống chỉ định can thiệp ngoại khoa trong trường hợp có tắc nghẽn dịch não tủy [16]. Một nghiên cứu tại Bệnh viện Nhiệt đới Hồ Chí Minh trên 57 trường hợp nhiễm nấm *Cryptococcus* từ hệ thần kinh trung ương, 70% là do *C. neoformans var grubii* type VN1, còn lại là *Cryptococcus gatii* [17]. Sự phân biệt này dựa vào các xét nghiệm sinh học phân tử. Tuy nhiên nghiên cứu trên cũng cho thấy loài bệnh không ảnh hưởng đến kết quả điều trị và tiên lượng bệnh nhân.

Tỷ lệ nấm phân lập từ bệnh phẩm dịch vô trùng

42 chủng nấm phân lập từ các bệnh phẩm vô trùng (dịch chọc hạch, dịch tủy xương, dịch màng phổi, dịch màng bụng, dịch ổ bụng, dịch áp xe gan) chiếm tỷ lệ 12,6% (42/333) các trường hợp nhiễm nấm xâm lấn; chiếm 5,1% tổng số nuôi cấy nấm dương tính (Bảng 1). Trong đó *T. marneffei* có tỷ lệ cao nhất 35/42 chiếm 83,3%; (31/42 trường hợp nhiễm *T. marneffei* phân lập ở dịch chọc hạch chiếm 73,8%; dịch tủy xương 4/42 chiếm 9,5%). Đứng thứ 2 là *Candida* 6/42 trường hợp chiếm 14,3% (Bảng 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*; 1 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 lấn. Các 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 lấn, các trường hợp tràn dịch chưa rõ nguyên nhân cũng nên được chỉ định nuôi cấy nấm.

Tỷ lệ nấm phân lập được từ bệnh phẩm nước tiểu

Tỷ lệ nấm phân lập được từ đường nước tiểu chiếm 24,1% trên tổng số nuôi cấy nấm dương tính (Bảng 1). Việc phiên giải kết quả cấy nấm dương tính với nấm còn nhiều tranh cãi. Khác với vi khuẩn, việc định lượng vi nấm không có giá trị xác định vai trò gây bệnh của chúng nấm phân lập được [18]. Tuy nhiên khi phân lập được nấm, phòng xét nghiệm phải trả kết quả dương tính vì nhiều lý do. Kết quả

dương tính cho thấy khả năng bệnh nhân bị nhiễm trùng tiết niệu do nấm. Phòng xét nghiệm trả kết quả cấy nấm dựa trên kết quả bán định lượng và số lượng chủng thuần (kết quả bán định lượng phụ thuộc vào cách lấy bệnh phẩm qua catheter hay nước tiểu giữa dòng). Trong trường hợp nghi đến nấm cư trú, bác sĩ lâm sàng nên chỉ định rút ống catheter (nếu có) để dự phòng nhiễm nấm tiết niệu thực sự. Trong trường hợp nghi ngờ hoặc bệnh nhân nguy cơ cao nhiễm nấm xâm nhập, bác sĩ cần gửi mẫu nuôi cấy lần thứ hai lấy vô trùng để khẳng định chẩn đoán.

Tuy nhiễm nấm tiết niệu không gây ra nấm máu thứ phát trừ trường hợp có tắc nghẽn đường niệu [19], bệnh phẩm cấy nước tiểu là một trong các bệnh phẩm có chỉ định nuôi cấy định danh và định lượng *Candida* nếu có để tính chỉ số cư trú và chỉ số cư trú hiệu chỉnh, dự đoán khả năng nhiễm nấm huyết [8]. Chi *Candida* là tác nhân chính trong các nhiễm nấm tiết niệu do nấm chiếm 93,9% ngoài ra còn gặp *Trichosporon* spp và *Kodamaea ohmeri* với tỷ lệ 1,5% và 1,0% (Bảng 3). *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 nghĩa để khẳng định căn nguyên gây bệnh.

Tỷ lệ nấm phân lập được từ bệnh phẩm dịch tiết hô hấp

Tỷ lệ nấm phân lập từ catheter/DPQ/nội khí quản (61/288) chiếm 21,2%, đờm (26/288) chiếm 9,0% trên tổng số các bệnh phẩm xâm lấn bán định lượng; chiếm 7,4% và 3,2% trên tổng số các mẫu nuôi cấy nấm dương tính (Bảng 1). Phiên giải kết quả xác định nấm xâm nhập phụ thuộc vào chủng phân lập và các vị trí lấy bệnh phẩm và các tiêu chuẩn lâm sàng [6, 7, 8]. Nấm phân lập ở bệnh phẩm dịch catheter/DPQ/NKQ/DTH có giá trị cao hơn các bệnh phẩm nuôi cấy từ đờm. Ở bệnh phẩm catheter/NKQ/DPQ có 2/65 trường hợp nhiễm nấm *Aspergillus* chiếm 3,1%; Ở bệnh phẩm đờm *A. fumigatus* là căn nguyên chính chiếm 19/26 trường hợp (73,1%) (Bảng 3).

Các phân lập trong nghiên cứu này đều thuộc loài *A. fumigatus*. Khả năng gây bệnh và mức độ thường gặp của *A. fumigatus* đã được ghi nhận trong y văn. *Aspergillus* là loài gây bệnh thường gặp trong các bệnh nấm xâm lấn đường hô hấp, nhưng việc phiên



giải kết quả gặp nhiều khó khăn. Đây là loài rất phổ biến trong môi trường, dễ gây nhiễm bẩn. Để hạn chế các trường hợp dương tính giả, cần có sự phối hợp chặt chẽ giữa lâm sàng và xét nghiệm. Các thao tác trong phòng xét nghiệm phải có quy trình chặt chẽ từ khâu lấy bệnh phẩm, vận chuyển bệnh phẩm, thao tác trong quy trình nuôi cấy phân lập để tránh nhiễm bẩn: rà soát các khâu khử nhiễm dụng cụ, tủ ATSH, môi trường và lấy bệnh phẩm. Các bác sĩ nên lặp lại chỉ định nuôi cấy để tránh các nguy cơ dương tính giả. Đối với nấm *Aspergillus* số lượng khuẩn lạc không phản ứng mức độ nghiêm trọng của bệnh, một khuẩn lạc cũng có thể gây bệnh, nhiều khuẩn lạc có thể do sự đứt gãy của nấm trong quá trình thao tác với bệnh phẩm. Do đó để thuận lợi cho việc đọc bệnh phẩm, ngoài việc chống nhiễm bẩn, thao tác vận chuyển nhẹ nhàng. Các sợi nấm thường bị đứt gãy ở nhiệt độ lạnh, do vậy bệnh phẩm sau khi lấy cần xử lý ngay, tránh để trong tủ lạnh.

Căn nguyên *T. marneffei* và *Cryptococcus* phân lập tại bệnh phẩm đường hô hấp được coi là tác nhân gây bệnh thực sự, chúng không phải là nấm vi hệ ở đường hô hấp [6, 7]. Ở bệnh phẩm catheter/NKQ/DPQ có 13/65 trường hợp *T. marneffei* chiếm 20,0%; ở bệnh phẩm đờm 5/26 trường hợp chiếm tỷ lệ 19,2% thường gặp ở các bệnh nhân HIV/AIDS; 1/26 trường hợp nhiễm *Cryptococcus* chiếm 3,8% (Bảng 3). *Kodamaea ohmeri* là tác nhân gây bệnh mới nổi đã được ghi nhận trong một số báo cáo, trong nghiên cứu này có 1 trường hợp được phân lập từ bệnh phẩm catheter ở 1 bệnh nhân nam 71 tuổi điều trị tại Khoa Cấp cứu có biểu hiện của viêm phổi, không nhiễm HIV.

Đối với các bệnh phẩm dịch tiết hô hấp, chi *Candida* phân lập được nhiều hơn các căn nguyên khác. *Candida* được coi là vi hệ, không cần điều trị [20] nhất là bệnh phẩm lấy từ đờm. Tuy nhiên kết quả nuôi cấy dịch rửa phế quản dương tính với *Candida* là một thông số để tính chỉ số cư trú và chỉ số cư trú hiệu chỉnh nhằm chẩn đoán sớm các trường hợp nhiễm nấm huyết [8]. Các chỉ định nuôi cấy, đặc biệt là ở các khoa HSTC và Cấp cứu, *Candida* vẫn được định danh và bán định danh để xác định nguy cơ nấm xâm nhập.

Trong các mẫu cấy nấm (+) với chi *Candida* phân lập được trong 2 năm (2017, 2018) từ bệnh phẩm đường hô hấp (dịch phế quản, nội khí quản,

catheter, dịch tỵ hầu), *C. albicans* chiếm tỷ lệ cao nhất 62,9%; tiếp theo là *C. tropicalis* chiếm 27,7%; *C. glabrata* chiếm 7,5%; *C. parasilosis* chiếm 1,5%.

Trong nghiên cứu này có 4 trường hợp phân lập được *C. albicans* ở trẻ 1 tuổi không nhiễm HIV từ bệnh phẩm dịch tỵ hầu, chiếm tỷ lệ 0,3% trên tổng số nấm nuôi cấy dương tính. 3 trong số các trẻ này có triệu chứng viêm phổi, phế quản: trong đó 1 trẻ có dấu hiệu suy hô hấp, 1 trẻ có kèm theo sốt, viêm tai giữa, 1 trẻ có kèm theo nhiễm khuẩn huyết do *S. hominis*. Các trẻ này đều có tiền sử sử dụng kháng sinh dài ngày. *C. albicans* phân lập ở dịch tỵ hầu có thể là căn nguyên có nguy cơ nhiễm nấm xâm lấn phụ thuộc vào cách lấy bệnh phẩm; bác sĩ cần dựa vào lâm sàng, chỉ số nguy cơ, chỉ số nguy cơ hiệu chỉnh, đánh giá nguy cơ nấm xâm lấn để đưa ra các quyết định điều trị.

Các trường hợp nhiễm phối hợp giữa các loài nấm được ghi nhận ở bệnh phẩm đường hô hấp.

Ở bệnh phẩm catheter/DPQ/NKQ 05 trường hợp nhiễm nấm phối hợp: 04 mẫu nhiễm phối hợp *C. albicans* + *C. tropicalis*; 01 mẫu phối hợp *C. glabrata* + *C. albicans*).

Để khẳng định các trường hợp nhiễm nấm phối hợp trên bệnh phẩm đường hô hấp, cần sự phối hợp chặt chẽ giữa phòng xét nghiệm và lâm sàng. Phòng xét nghiệm phân lập, định danh và trả kết quả dựa trên kết quả bán định lượng đối với chi *Candida*; sự phối hợp nhiễm nấm theo cặp loài có thể là tác nhân gây bệnh làm cho việc điều trị trở nên phức tạp hơn. Bác sĩ cần kết hợp với các thông số khác để khẳng định nguy cơ nhiễm nấm xâm lấn và cho lặp lại xét nghiệm trong trường hợp nghi ngờ bội nhiễm.

Ảnh hưởng của bệnh lý nền (tình trạng nhiễm HIV) đối với phổ nhiễm nấm

Kết quả Bảng 4 cho thấy, trong nghiên cứu này phổ nhiễm của *T. marneffei* gặp ở bệnh nhân HIV/AIDS gây nhiễm trùng xâm lấn phân lập được ở các bệnh phẩm cấy máu, dịch vô trùng (trừ dịch não tủy), dịch hô hấp (bao gồm cả đờm, NKQ/catheter/DPQ). Chưa có trường hợp nào phân lập được *T. marneffei* ở các bệnh nhân không nhiễm HIV được ghi nhận trong nghiên cứu này. 01 trường hợp nhiễm *H. capsulatum* phân lập ở bệnh phẩm máu trên bệnh nhân nhiễm HIV, $p < 0,05$.

Nấm xâm lấn do *C. neoformans* không chỉ gặp ở các bệnh nhân nhiễm HIV, mà còn gặp ở các bệnh nhân không nhiễm HIV. Bệnh phẩm cấy máu có tỷ lệ nhiễm *C. neoformans* ở bệnh nhân nhiễm HIV: không nhiễm HIV là 1 : 1, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Ở bệnh phẩm dịch não tủy, tỷ lệ nhiễm HIV : không nhiễm HIV ở bệnh nhân nhiễm nấm là 1 : 2, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê $p < 0,05$.

Cryptococcus là căn nguyên thường gặp ở các bệnh nhân nhiễm HIV. Tuy nhiên, đây cũng là một căn nguyên nấm quan trọng ở những bệnh nhân không nhiễm HIV như các bệnh nhân ghép tạng hoặc có các yếu tố nguy cơ như u hạt, dùng corticoid và suy gan thận [21]. Điểm đáng chú ý là khoảng 13 - 18% các trường hợp bệnh nhân *Cryptococcus* có thể không có cơ địa suy giảm miễn dịch, tỷ lệ tử vong lên tới 35 - 50% [22]. Điều này có thể là do các triệu chứng lâm sàng của các bệnh nhân có hệ miễn dịch bình thường mờ nhạt ít được chú ý, dẫn đến chậm trễ trong chẩn đoán và điều trị.

Phổ nấm *Candida* trên bệnh nhân không nhiễm HIV ở bệnh phẩm cấy máu, dịch vô trùng, DPQ/NKQ/catheter cao hơn ở bệnh nhân nhiễm HIV; sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, $p < 0,05$. Ngoài các nguyên nhân suy giảm miễn dịch, việc sử dụng corticoid, kháng sinh dài ngày, can thiệp các thủ thuật xâm lấn, đặt đường... là các nguyên nhân làm cho nhiễm nấm *Candida* xâm lấn gia tăng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Leading International Fungal Education (LIFE). The burden of fungal disease: New evidence to show the scale of the problem across the globe. February 2017. Available at: www.life-worldwide.org/media-centre/article/the-burden-of-fungal-disease-newevidence-to-show-the-scale-of-the-problem. Accessed September 2017.
2. Jean SS, Fang CT, Shau WY, et al (2002). Cryptococcaemia: clinical features and prognostic factors. QJM; 95:511-518.
3. Glöckner. A (2010). Leitliniengerechte Therapie: Candidämie/invasive Candidiasis. First published: <https://doi.org/10.1111/j.1439-0507.2009.01838.x>. Korrespondenz: Dr. med. Andreas Glöckner, BDH-Klinik Greifswald GmbH, Karl-Liebnecht-Ring 26. E-mail: a.gloeckner@bdh-klinik-greifswald.de.
4. Tan BH, Chakrabarti A, Li RY, Patel AK, Watcharananan SP, Liu Z, Chindamporn A, Tan AL, Sun PL, Wu UI, Chen YC (2015); Asia Fungal Working Group (AFWG). Incidence and species distribution of candidaemia in Asia: a laboratory-based surveillance study. Clin Microbiol Infect;21:946-953.

KẾT LUẬN

- Tỷ lệ nhiễm nấm xâm lấn phân lập từ các bệnh phẩm vô trùng chiếm 40,7% trên tổng số cấy nấm (+) (cao nhất ở máu 31,4%; dịch não tủy đứng thứ 2 chiếm 4,2%), *T. marneffei*, *Candida* và *C. neoformans* là các căn nguyên gây nhiễm nấm huyết thường gặp chiếm tỷ lệ 74,7%; 16,7% và 7,0%; *C. neoformans* là tác nhân gây bệnh chính ở dịch não tủy chiếm tỷ lệ 100%.

- Tỷ lệ nấm gây bệnh phân lập ở các bệnh phẩm xâm lấn bán định lượng chiếm 35,2% trên tổng số cấy nấm (+): nước tiểu chiếm tỷ lệ cao nhất 24,1%, trong đó *Candida* là căn nguyên chính chiếm 93,9%; bệnh phẩm catheter/DPQ/NKQ chiếm 7,4%, căn nguyên *Candida* phân lập được 44/65 chủng chiếm 67,7%; *T. marneffei* 13/65 chủng chiếm 20,0%, *A. fumigatus* 2/65 chủng chiếm 3,1%. Bệnh phẩm đờm, *A. fumigatus* 19/26 chủng chiếm 73,1%; *T. marneffei* 5/26 chủng chiếm 19,2%.

- Phổ nấm xâm lấn thường gặp trên bệnh nhân HIV/AIDS là *T. marneffei* ở các loại bệnh phẩm cấy máu, dịch hô hấp (bao gồm cả đờm, catheter/DPQ/NKQ), dịch vô trùng (trừ dịch não tủy). Không có sự khác biệt về tỷ lệ nhiễm nấm huyết do *C. neoformans* trên bệnh nhân nhiễm HIV và không nhiễm HIV với tỷ lệ 1 : 1, $p > 0,05$. Ở bệnh phẩm dịch não tủy, tỷ lệ nhiễm HIV : không nhiễm HIV ở bệnh nhân nhiễm nấm *C. neoformans* là 1 : 2, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê $p < 0,05$. Nhiễm nấm *Candida* xâm lấn ở nhóm bệnh nhân HIV (-) cao hơn nhóm HIV (+), $p < 0,05$ trên các loại bệnh phẩm: máu, dịch vô trùng, dịch hô hấp.



5. Hướng dẫn quốc gia xét nghiệm HIV (2018). Cục Y tế dự phòng, Bộ Y tế. (Ban hành kèm theo Quyết định số 2674/QĐ-BYT, ngày 27 tháng 4 năm 2018 của Bộ trưởng Bộ Y tế).
6. Hướng dẫn thực hành kỹ thuật xét nghiệm vi sinh (2017). Nhà xuất bản Y học, Bộ Y tế. (Ban hành kèm theo Quyết định số 1539/QĐ-BYT, ngày 20 tháng 4 năm 2017 của Bộ trưởng Bộ Y tế).
7. De Pauw et al (2008), Revised definition of invasive fungal disease from the European organization for research and treatment of cancer/invasive, *Clinical Infectious Diseases*, 46 (12), 1813-1821.
8. P. Eggimann, D. Pittet (2014), *Candida* colonization index and subsequent infectious in critical ill surgical patients: 20 years later, *Intensive Care Medicine*, 40, 1429-1448.
9. M. Morrell, V. J. Fraser and M. H. Kollef (2005), Delaying the empiric treatment of *Candida* bloodstream infection until positive blood culture results are obtained: a potential risk factor for hospital mortality, *Antimicrobial agents and chemotherapy*, (49), 3640-3645.
10. Chester R. Cooper, Jr. (1998), From Bamboo Rat to Humans: the Odyssey of *Penicillium marneffei*, *ASM News*, Vol.61, No. 7, pp. 390-397.
11. S. J. Taj-Aldeen, S. H. Doiphode and X. Y. Han (2005), *Kodamaea (Pichia) ohmeri* fungaemia in premature neonate, *Journal of medical microbiology*, 55, 237-239.
12. R. Vivas, C. Beltran, M. I. Munera et al (2016), Fungemia due to *Kodamaea ohmeri* in a young infant and review of the literature, *Medical mycology case report*, 13, 5-8.
13. S. T. Shang, J. C. Lin, S. J. Ho et al (2010), The emerging life-threatening opportunistic fungal pathogen *Kodamaea ohmeri*: Optimal treatment and literature review, *Journal of microbiology, immunology and infection*, 43(3), 200-206.
14. Nguyễn Nhị Hà (2017). 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.
15. M. Rez, L. Dhakal, G. Gruz et al (2015), Fungal infection in the central nervous system: two tertiary care centers experience, *Open forum infectious diseases*, 2(sups), 990.
16. A. Panackal, P. R. Williamson (2015), Fungal infectious of the central nervous system, *CONTINUUM: Life long learning in neurology*, 21(6), Neuroinfectious diseases 1662-1678.
17. Tran TH Chau, Nguyen H Mai, Nguyen H Phu et al (2010), A prospective descriptive study of cryptococcal meningitis in HIV uninfected patients in Vietnam-high prevalence of *Cryptococcus neoformans var grubii* in the absence of underlying disease, *BMC infectious diseases*, 10, 199.
18. Sobel JD (2002) Controversies in the diagnosis of candiduria: what is the critical colony count? Current treatment opinions in infectious diseases, 4, 81-83.
19. Binelli CA, Moretti ML, Assis RS et al (2006), Investigation of the possible association between nosocomial candiduria and candidemia, *Clinical microbiology and infection*, 12(6), 538-543.
20. Infectious Diseases Society of America (2016), Clinical practice guideline for the management of candidiasis: updated by the Infectious Diseases Society of America, *Clinical infectious diseases*, 62(4), 1-50.
21. Pappas PG, Alexander BD, Andes DR et al (2010), Invasive fungal infectious among organ transplant recipients: results of the Transplant-Associated Infection Surveillance network (TRANSNET), *Clinical infectious diseases*, 50(8), 1101-1111.
22. Bratton E. W., E. I Husseini N, Chastain C. A. et al (2012), Comparison and temporal trends of three groups with cryptococcosis, HIV-infected, solid organ transplant, and HIV-negative/non-transplant, *PLOS One*, 7(8), 43582.

THE SITUATION OF INVASIVE FUNGAL INFECTIONS OF SOME PATHOGENIC FUNGAL STRAINS ISOLATED IN PATIENTS TREATED AT NATIONAL HOSPITAL FOR TROPICAL DISEASES (01/2017 - 12/2018)

Summary

Objectives: To evaluate invasive fungal infections of some pathogenic fungal strains isolated in patients treated at the National Hospital for Tropical Diseases.

Subjects and methods: A cross-sectional descriptive study was conducted from January 2017 to December 2018 on 621 pathogenic fungal strains isolated from clinical samples: blood, cerebrospinal fluid, sterile fluid, urine, respiratory secretions of inpatient fungal infections at the National Hospital for Tropical Diseases.

Results: The rate of invasive fungal infections isolated from sterile specimens accounted for 40.7% of the total fungal cultures (+) (the highest in blood was 31.4%; CSF ranked second at 4.2%). *T. marneffeii*, *Candida* and *C. neoformans* are common causes of fungal infections, accounting for 74.7%; 16.7% and 7.0%; *C. neoformans* is the main pathogen in CSF, accounting for 100%. The rate of pathogenic fungi isolated in semi-quantitative invasive specimens accounted for 35.2% of the total fungal cultures (+): urine accounted for the highest proportion of 24.1%, of which *Candida* was the main cause 93.9%; catheter/bronchial fluid/endotracheal swabs accounted for 7.4%, *Candida* 44/65 isolates accounting for 67.7%; *T. marneffeii* 13/65 isolates accounted for 20.0%, *A. fumigatus* 2/65 isolates accounted for 3.1%. Sputum specimens, *A. fumigatus* 19/26 isolates accounted for 73.1%; *T. marneffeii* 5/26 isolates accounted for 19.2%. The common invasive fungal spectrum in HIV/AIDS patients is *T. marneffeii* in blood cultures, respiratory fluids (including sputum, endotracheal/catheter/bronchial fluid), sterile fluid (except cerebrospinal fluid). There was no difference in the rate of *C. neoformans* fungal infection in HIV-infected and non-HIV infected patients with the ratio 1 : 1, $p > 0.05$. In cerebrospinal fluid specimens, the ratio of HIV infection: no HIV infection in patients infected with *C. neoformans* fungus was 1 : 2, the difference was statistically significant $p < 0.05$. Invasive candidiasis was higher in HIV (-) group than HIV (+), $p < 0.05$.

Keywords: *Invasive fungus, Candida, T. marneffeii, C. neoformans, H. capsulatum, A. fumigatus.*