

GIẢ THUYẾT BỆNH SINH VÀ TIẾP CẬN MỚI TRONG ĐIỀU TRỊ VIÊM ÂM HỘ - ÂM ĐẠO MÃN TÍNH DO CANDIDA

Lê Minh Tâm¹, Florian C. Beikert², Andreas Clad³

⁽¹⁾ Bộ môn Phụ sản, Trường Đại học Y Dược Huế.

⁽²⁾ Trung tâm nghiên cứu Đức về Da Liễu, Đại học Hamburg, CHLB Đức.

⁽³⁾ Trưởng Khoa ngoại trú, Bệnh viện Phụ Sản Đại học Freiburg, CHLB Đức.

Tóm tắt

Dù có đến 75% tất cả các phụ nữ có mắc một đợt viêm âm hộ âm đạo (VÂH-ÂĐ) do Candida trong suốt cuộc đời và 5-10% trong số đó sẽ bị tái phát mãn tính, nhưng bệnh sinh của tình trạng tái phát mãn tính cũng như việc điều trị hiệu quả nhiễm Candida ở âm hộ âm đạo mãn tính vẫn còn nhiều thách thức. Dựa vào lý luận giả thuyết bệnh sinh của chúng tôi trên cơ sở kết quả mô học từ vùng biểu mô sừng hóa của âm hộ ở những người VÂH- ÂĐ mãn tính do Candida, chúng tôi muốn xác định sự hiện diện của Candida vùng âm hộ và mối liên quan với triệu chứng lâm sàng tại chỗ, cũng như hiệu quả điều trị với fluconazole 100mg uống mỗi ngày trong 3 tuần kết hợp với ciclopiroxolamin cream bôi tại âm hộ trong điều trị VÂH- ÂĐ do Candida. Trong số 469 phụ nữ bị VÂH- ÂĐ mãn tính đến khám tại Đơn vị ngoại trú, Bệnh viện Phụ Sản Đại học Freiburg, CHLB Đức, 156 (33%) phụ nữ có kết quả cấy Candida dương tính, trong đó 120 (77%) dương tính từ bệnh phẩm ở âm hộ. Có sự liên quan có ý nghĩa thống kê giữa VÂH- ÂĐ do Candida và các triệu chứng tại chỗ của âm hộ như ngứa, đỏ, nề âm hộ, bong da và vết rạn da – là những dấu hiệu đặc hiệu của tình trạng viêm tại chỗ chứ không phải do tạp nhiễm từ nơi khác (tỷ số chênh OR lần lượt là 2,8; 2,4; 3,0; 1,7 và 2,0 lần). Sau điều trị 1, 3, 6, 9 và 12 tháng, tỷ lệ tái phát triệu chứng với kết quả cấy Candida dương tính lần lượt là 3,6%, 17%, 26%, 32% và 33%. Tóm lại, sự hiện diện của Candida tại biểu mô sừng hóa âm hộ có thể đóng vai trò quan trọng trong bệnh sinh của VÂH- ÂĐ mãn tính do Candida. Phác đồ đa liều fluconazole kết hợp với ciclopiroxolamina cream tỏ ra hiệu quả với tỷ lệ tái phát thấp hơn so với các phác đồ đang được khuyến cáo hiện nay. Trong tương lai, cần có thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên lớn có đối chứng để khẳng định giá trị thật sự của phác đồ hiệu quả nhất.

Abstract

A THEORY ON PATHOGENESIS AND NEW APPROACHES IN TREATMENT OF RECURRENT VULVOVAGINAL CANDIDIASIS (RVVC)

Le Minh Tam, Florian C. Beikert, Andreas Clad

Although as many as 75% women experience at least one episode of VVC during their lifetime and 5-10% will experience RVVC, diagnosis and treatment of RVVC continue to present a challenge. Based on our own theory on pathogenesis with the existing of Candida on vulval keratinizing epithelia proved by our histological findings, we desired to determine the impact of Candida cultures obtained from the external vulva on the diagnosis and the effectiveness of multi-dose of fluconazole in combination with ciclopiroxolamin cream in treatment of RVVC. Among 469 women with recurrent vulvovaginitis who referred to the outpatient clinic of the University Women's hospital Freiburg, Germany, 156 (33%) women had a positive yeast culture,

120 (77%) of these with positive vulvar swabs. There was a significant association between acute RVVC and pruritus, vulvar erythema, vulvar edema, excoriation and fissure – specific signs of local infection other than contamination (OR were in turn 2,8; 2,4; 3,0; 1,7 and 2,0 times). After 1, 3, 6, 9 and 12 months post-treatment with multi-dose fluconazole in combination with ciclopiroxolamin cream, symptomatic recurrences with positive *Candida* cultures occurred in 3,6%, 17%, 26%, 32% and 33%, respectively. In conclusion, persisting of *Candida* in the vulval keratinizing epithelium plays a role in the pathogenesis of RVVC. The treatment regimen with fluconazole 100mg orally per day in 3 weeks in combination with ciclopiroxolamina cream locally shown better long-term cure rates than other current recommended protocols. More controlled randomized trial should be conducted to determined the best doses and regimens.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Viêm âm hộ âm đạo (ÂH-ÂĐ) do *Candida* là một trong những bệnh lý phụ khoa thường gặp nhất ở phụ nữ và chiếm 15-30% các trường hợp bệnh lý ở ÂH-ÂĐ [1]. Người ta ước tính có đến 75% tất cả phụ nữ bị ít nhất một lần viêm ÂH-ÂĐ do nấm trong suốt cuộc đời [5] và 5-10% trong số đó sẽ mắc viêm ÂH-ÂĐ do nấm mãn tính [6]. Nhiều nghiên cứu khác nhau cho thấy nguyên nhân thường gặp của viêm ÂH-ÂĐ do nấm chủ yếu do chủng *C. albicans*, chiếm 85-90% các trường hợp nấm âm đạo [31]. Viêm ÂH-ÂĐ do *Candida* mãn tính được xác định khi người bệnh mắc từ bốn đợt viêm ÂH-ÂĐ do *Candida* trong vòng một năm. Đây chính là nguyên nhân thường gặp nhất của bệnh lý ÂH-ÂĐ mãn tính [25].

Mặc dù viêm ÂH-ÂĐ do *Candida* không phải là một bệnh lý đe dọa tính mạng, nhưng đây là một tình trạng cực kỳ khó chịu cho bệnh nhân, ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống, hoạt động tình dục, gây nên gánh nặng tâm lý, ảnh hưởng đến sức khỏe chung [7]. Hiện nay, dù việc chẩn đoán và điều trị viêm ÂH-ÂĐ do *Candida* đã có nhiều thành công đáng kể, vẫn còn rất nhiều bệnh nhân phải chịu viêm ÂH-ÂĐ do *Candida* tái diễn nhiều đợt trong nhiều năm.

Khả năng gây bệnh của *Candida* phụ thuộc vào sự hình thành giả sợi, kết dính và xâm nhập vào tế bào biểu mô, sản xuất men tiêu protein và điều hòa kháng nguyên do kết quả của sự hình thành giả sợi [12]. Trong đó,

sự kết dính và xâm nhập vào biểu mô là yếu tố cực kỳ quan trọng trong cơ chế sinh bệnh của *Candida* [38,39]. Đây là bước đầu tiên hình thành nhiễm trùng và gây bệnh thông qua phản ứng tại chỗ, giải phóng các chất hóa học gây phản ứng viêm [13]. Hình ảnh phóng đại dưới kính hiển vi điện tử cho thấy những lỗ hồng lớn do sự xâm lấn của *Candida* vào tế bào biểu mô. Hình ảnh mô bệnh học của nhiễm *Candida* ở âm đạo cũng cho thấy bề mặt biểu mô gồm các tế bào bị bong tróc, phá hủy, bạch cầu và dịch tiết cùng với các giả sợi xuyên qua các tế bào biểu mô của âm đạo và cổ tử cung [11,18].

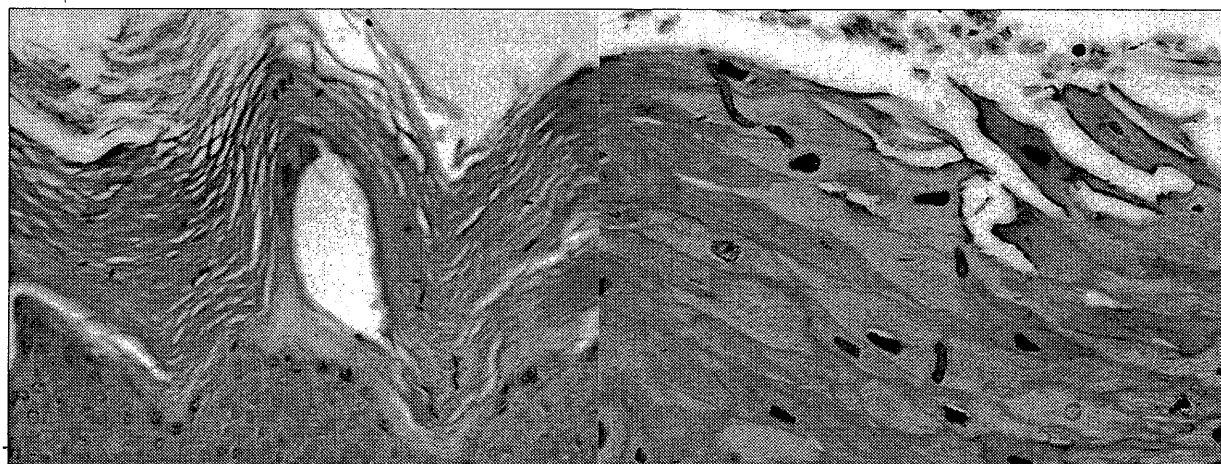
Xuất phát từ những hiểu biết hiện nay về viêm âm hộ - âm đạo mãn tính do *Candida*, chúng tôi muốn tìm hiểu giả thuyết của tình trạng tái diễn *Candida* ở những người bị viêm mãn tính. Dựa vào cơ chế gây bệnh của *Candida* chủ yếu do sự xâm lấn vào tế bào biểu mô, phản ứng viêm và miễn dịch tại chỗ là đáp ứng của cơ thể để chống lại tác nhân bệnh, sự bong tróc biểu mô kèm giả sợi *Candida*, sự tái diễn tình trạng viêm thường do cùng chủng *Candida* đã nhiễm từ trước... rất có thể *Candida* vẫn tồn tại đâu đó ở vùng niệu sinh dục và nơi đáng lưu ý nhất không phải trong biểu mô âm đạo - cổ tử cung mà ở vùng biểu mô sừng hóa âm hộ.

Chúng tôi cho rằng, trong những trường hợp viêm ÂH-ÂĐ do *Candida* thông thường (không phải mạn tính), việc thải trừ *Candida*

xâm lấn vào biểu mô không sừng hóa của âm đạo và cổ tử cung là điều đơn giản. Nồng độ cao các thuốc chống nấm dễ dàng tiếp cận tác nhân *Candida* ở biểu mô âm đạo không sừng hóa qua dịch tiết kèm nhiều tế bào của phản ứng viêm và miễn dịch của cơ thể giúp loại bỏ *Candida* kèm biểu mô chết. Trong khi đó, nếu *Candida* xuyên qua biểu mô âm hộ với lớp sừng hóa và tồn tại ở đó thì khả năng tiếp cận của các thuốc chống nấm cũng như phản ứng viêm và miễn dịch cũng

giảm tác dụng. Giải thích này tương tự như trong trường hợp nấm sâu hay nấm móng, nơi sự tồn tại của *Candida* trong lớp sừng là rất khó tiếp cận và vì thế, việc điều trị luôn khó khăn.

Làm cơ sở cho giả thuyết này, chúng tôi đã tiến hành sinh thiết da âm hộ ở vị trí giữa môi bé và môi lớn trong một số trường hợp bị viêm ÂH-ÂĐ mãn tính (n=10). Kết quả mô bệnh học đã chứng thực được sự hiện diện của *Candida* trong vùng sừng hóa của biểu mô.



Hình 1: Mô học biểu mô âm hộ với sự xâm nhập giả sợi nấm qua nhuộm PAS

Tuy nhiên, việc sinh thiết vùng da âm hộ là một thủ thuật gây khó chịu cho bệnh nhân dù đã gây tê, không được chấp nhận trong nhiều trường hợp. Vì thế, chúng tôi không thể tiến hành rộng rãi cho các đối tượng bị viêm ÂH-ÂĐ mãn tính do *Candida* trong và ngoài đợt viêm hay ở các nhóm so sánh là viêm ÂH-ÂĐ do *Candida* đơn giản (không phải mãn tính) như ý định ban đầu. Trong quá trình thực hiện nghiên cứu như trình bày dưới đây, chúng tôi lấy bệnh phẩm từ vùng âm hộ giữa môi bé và môi lớn để nuôi cấy tìm nấm cho tất cả các trường hợp thay vì sinh thiết.

Nhiều nghiên cứu được thực hiện để phòng tái diễn viêm ÂH-ÂĐ do *Candida* đường tại chỗ hoặc toàn thân với kết quả rất khác nhau [27,30,32,35]. Tuy nhiên cho đến nay chưa có phác đồ nào tỏ ra hiệu quả thật sự cho dự phòng tái phát.

Fluconazole, một loại chống nấm toàn thân nhóm azole, được tổng hợp lần đầu tiên năm 1981 và đưa vào sử dụng cho bệnh lý viêm âm đạo do *Candida* từ năm 1984. Fluconazole hiện nay là loại thuốc chống nấm được sử dụng rộng rãi nhất do tính hiệu quả và an toàn (ít tác dụng phụ), dễ sử dụng. Tác dụng của fluconazole nhờ vào khả năng cản trở sự chuyển đổi lanosterol thành ergosterol bằng cách gắn vào cytochrome P-450 dẫn đến phá vỡ màng *Candida*. Thuốc hấp thu tốt qua đường uống, đạt được nồng độ đỉnh sau 1-2 giờ, phân bố toàn thân với thời gian bán hủy dài 22-32 tiếng và thải trừ qua thận [23]. Khuyến cáo của FDA liều dùng fluconazole trong nhiễm nấm sâu như nấm màng não, mắt, phổi, gan lách hay tim thường phải dùng liều cao (100-400mg/ngày) và kéo dài ít nhất 3-4 tuần bằng đường uống hay đường tĩnh mạch

[14,15,24,29]. Liệu thay đổi trong trường hợp giảm chức năng thận. Tác dụng phụ có thể gặp của fluconazole như đau đầu, buồn nôn, đau bụng. Tuy nhiên thường chỉ ở mức độ nhẹ và thoáng qua [20].

Trên cơ sở giả thuyết đã trình bày, chúng tôi đề xuất phác đồ điều trị mới với fluconazole đa liều đường uống 100mg mỗi ngày, liên tục trong 3 tuần thay vì dùng liều đơn thông thường fluconazole 150mg. Đồng thời, ciclopiroxolamina là một loại thuốc chống nấm dạng kem bôi da nhóm Ciclopirox, dùng rộng rãi nhiều nước trên thế giới không cần kê toa, chỉ định bôi vùng da âm hộ mỗi ngày để tăng khả năng tiếp cận và loại trừ tác nhân *Candida* ở âm hộ. Theo quan điểm chúng tôi, tham khảo các phác đồ điều trị nấm sâu, fluconazole liều cao hoặc kéo dài có thể hữu ích trong trường hợp *Candida* tồn tại ở vị trí khó tiếp cận như lớp sừng âm hộ.

Nghiên cứu chúng tôi thực hiện nhằm xác định sự hiện diện của *Candida* ở âm hộ trong chẩn đoán viêm ÂH-ÂĐ mãn tính và hiệu quả điều trị và dự phòng tái diễn với phác đồ fluconazole đa liều.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu là những phụ nữ được chẩn đoán viêm ÂH-ÂĐ mãn tính đến khám và điều trị tại đơn vị ngoại trú, Bệnh viện Phụ Sản Đại học Freiburg, CHLB Đức trong thời gian từ 09/2006 – 09/2008. Những đối tượng được nhận vào *nhóm nghiên cứu* khi có (1) đang biểu hiện viêm ÂH-ÂĐ vào thời điểm thăm khám, kết quả cấy dương tính với *Candida* ít nhất một mẫu từ âm hộ hoặc âm đạo và (2) có ít nhất 3 đợt viêm âm hộ âm đạo trong năm qua với kết quả cấy hoặc soi tươi dương tính với *Candida*. *Nhóm so sánh* là những bệnh nhân đến khám vì viêm ÂH-ÂĐ mãn tính do các nguyên nhân khác với kết quả nuôi cấy *Candida* từ ÂH và ÂĐ

đều âm tính.

Chúng tôi loại khỏi nghiên cứu những trường hợp biểu hiện viêm ÂH-ÂĐ do *Candida* lần đầu tiên, đang mang thai, dùng thuốc kháng nấm đường uống hoặc đường đặt âm đạo trong vòng 14 ngày trước đó, không có chống chỉ định với fluconazole, có bệnh toàn thân mãn tính như bệnh lý gan, thận hoặc đã từng ghép tạng.

Thông tin khai thác từ tất cả các bệnh nhân đến khám bao gồm tuổi, tiền sử sản phụ khoa, phương pháp tránh thai, tiền sử viêm ÂH-ÂĐ do *Candida*, sử dụng kháng sinh điều trị các bệnh mãn tính, bệnh lý đái tháo đường và cách điều trị. Việc hỏi bệnh sử và khám phụ khoa được thực hiện bởi cùng một bác sĩ và khảo sát tổn thương ÂH-ÂĐ-CTC thực hiện dưới kính soi CTC. Các dấu hiệu như viêm đỏ, sưng nề âm hộ, vết rạn da ở âm hộ, bong da, tính chất dịch âm đạo... đều được ghi nhận. Hai mẫu bệnh phẩm khác lấy từ thành âm đạo và âm hộ (giữa môi bé và môi lớn) để cấy nấm *Candida*. Việc cấy tìm *Candida* được thực hiện với đĩa CAN 2 chromogenic agar (bioMérieux, Nuertingen, Germany). Sau 48-72 tiếng ở nhiệt độ phòng, đọc kết quả cấy nấm dựa vào hình thái và màu sắc của các khuẩn lạc.

Những bệnh nhân được chẩn đoán viêm ÂH-ÂĐ mãn tính do *Candida* trong mẫu nghiên cứu sẽ được đề xuất phác đồ fluconazole 100mg (Diflucan® 100 mg, PFIZER GmbH), đường uống mỗi ngày trong 3 tuần liên tiếp khi không có chống chỉ định. Đồng thời ciclopiroxolamina dạng kem dùng để bôi vùng da âm hộ mỗi ngày. Lịch tái khám sau điều trị 1, 3, 6, 9 và 12 tháng cho từng bệnh nhân để đánh giá hiệu quả điều trị, dung nạp fluconazole, tái phát viêm. Việc tái khám bao gồm hỏi bệnh, khám lâm sàng, soi tươi và cấy tìm *Candida* cho tất cả bệnh nhân. Những người có đợt tái diễn viêm cho *Candida* trong quá trình

theo dõi sẽ được cấy xác định và loại khỏi nghiên cứu, chuyển sang phác đồ điều trị khác.

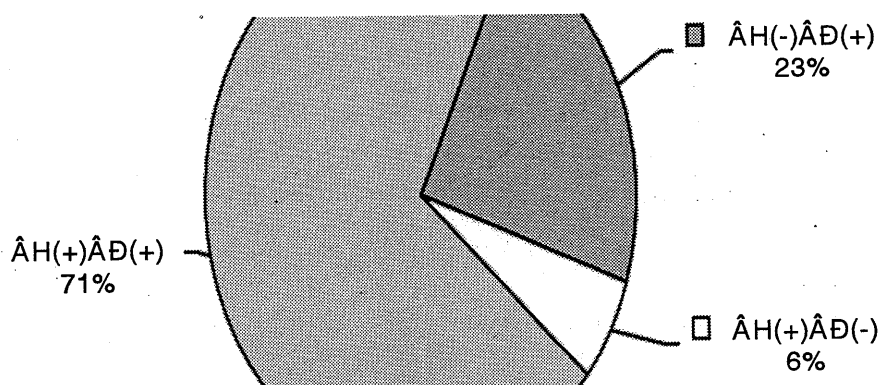
Đây là nghiên cứu tiền cứu, thử nghiệm lâm sàng phác đồ mới dựa trên giả thuyết về bệnh sinh có thể chứng minh được. Mong muốn thực hiện ngẫu nhiên có đối chứng không thể tiến hành vì hầu hết bệnh nhân đến với chúng tôi đều cần được điều trị thật sự, không chấp nhận giả dược.

Nghiên cứu được tiến hành sau khi đã thông qua Ban y đức Bệnh viện Đại học Freiburg và được sự chấp thuận của bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu. Số liệu được thu thập từ ACCESS data base tại Bệnh viện, xử lý thống kê y học EpiInfo 2000 (CDC, Atlanta, GA, USA), so sánh giữa hai nhóm với tỷ số chênh OR và khoảng tin cậy 95%, giá trị p có ý nghĩa thống kê chấp nhận khi $<0,05$.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Kết quả cấy *Candida*

Trong thời gian nghiên cứu, tổng số 469 bệnh nhân đến khám vì viêm ÂH-ÂĐ mãn tính, trong đó 156 bệnh nhân viêm ÂH-ÂĐ mãn tính có kết quả cấy *Candida* ít nhất một bệnh phẩm dương tính từ âm hộ hoặc âm đạo đưa vào nhóm nghiên cứu. Nhóm so sánh gồm 313 bệnh nhân viêm ÂH-ÂĐ mãn tính không do *Candida*. Trong nhóm nghiên cứu, kết quả dương tính với *Candida* ở cả hai mẫu bệnh phẩm ÂH và ÂĐ gặp ở 111 trường hợp (71%), chỉ duy nhất ở âm hộ 9 trường hợp (6%) và chỉ ở âm đạo trong 36 trường hợp (23%). Nói cách khác, *Candida* hiện diện ở âm hộ trong 77% trường hợp (120/156) và ở âm đạo trong 94% trường hợp (147/156) bệnh nhân bị viêm ÂH-ÂĐ mãn tính do *Candida*.



Biểu đồ 1: Phân bố tỷ lệ kết quả nuôi cấy *Candida* từ âm hộ và âm đạo

Kết quả nuôi cấy *Candida* ở âm hộ - âm đạo và triệu chứng lâm sàng

Bảng 1. Kết quả cấy ở âm hộ - âm đạo và triệu chứng lâm sàng

Triệu chứng	Candida dương tính		Candida âm tính		OR (95%CI)	p
	n=156	(%)	n=313	(%)		
Ngứa	126	(81)	189	(60)	2,8 (1,7 – 4,5)	$<0,01$
Bong rộp	83	(53)	171	(54)	0,9 (0,6 – 1,4)	NS

Giao hợp đau	75	(48)	139	(44)	1,2 (0,8 – 1,7)	NS
Khí hư bất thường	75	(48)	121	(39)	1,5 (1,0 – 2,2)	NS
Âm hộ đỏ	60	(38)	65	(21)	2,4 (1,5 – 3,7)	< 0,01
Nề âm hộ	31	(20)	24	(8)	3,0 (1,6 – 5,5)	< 0,01

Triệu chứng của nhóm nghiên cứu (cây ÂH-ÂĐ dương tính với *Candida*) biểu hiện nhiều khác biệt có ý nghĩa so với nhóm so sánh. Triệu chứng ngứa gặp ở 81% trường hợp cây dương tính so với chỉ 60% ở các phụ nữ không nhiễm *Candida* ($p < 0,01$). Dấu hiệu nề và đỏ âm hộ có tỷ số chênh gấp 3,0 và 2,4 lần có ý nghĩa thống kê. Quan sát qua máy soi CTC, chúng tôi ghi nhận có hiện tượng bong da dạng sùi như hiện tượng tẩy bút chì ở âm hộ giữa môi bé và môi lớn và dấu rạn nứt da biểu mô trong nhiều trường hợp. Các dấu hiệu bong da hay vết rạn da tăng khả năng phát hiện *Candida* gấp 1,7 – 2,0 lần có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$). Điểm đáng lưu ý là các biểu hiện viêm của âm hộ chỉ giới hạn ở môi bé ẩm ướt. Vùng môi lớn khô ráo chúng tôi không ghi nhận bất thường nào.

Kết quả điều trị và theo dõi sau điều trị

Bảng 2. Kết quả điều trị và theo dõi

Theo dõi	Tái phát (cộng dồn)	
	n=84	(%)
Sau 1 tháng	3	(3,6)
Sau 3 tháng	14	(17)
Sau 6 tháng	22	(26)
Sau 9 tháng	27	(32)
Sau 12 tháng	28	(33)

Trong tổng số 156 bệnh nhân được chẩn đoán và đưa vào nghiên cứu, có 84 người chấp nhận điều trị với phác đồ fluconazole 100mg mỗi ngày liên tục trong 3 tuần kết hợp với ciclopiroxolamina kem bôi âm hộ. Tỷ lệ tái phát cộng dồn cho thấy tình trạng tái phát tăng trong 6 tháng đầu tiên sau điều trị (26%). Tuy nhiên 6 tháng tiếp theo tỷ lệ tái phát hầu như không tăng đáng kể.

4. BÀN LUẬN

Theo hiểu biết hiện nay, *Candida* xuất phát từ đường tiêu hóa có thể cư trú ở âm đạo và gây viêm âm hộ âm đạo trong một số điều kiện nhất định. Tuy nhiên, nhiều nghiên cứu về sự tái diễn viêm ÂH-ÂĐ do *Candida* không thể chứng minh được sự hiện diện đồng thời *Candida* ở trực tràng trong những đợt viêm [26]. Đồng thời, chủng *Candida* ở trực tràng và âm đạo trên cùng bệnh nhân cũng thường khác nhau [19]. Bisschop và cộng sự đã chứng minh rằng việc điều trị đồng thời bệnh tình cũng không cải thiện

nguy cơ tái diễn viêm ÂH-ÂĐ do *Candida* [8].

Cùng với nhận định nguyên nhân tái diễn viêm ÂH-ÂĐ mãn tính thường do cùng chủng *Candida* đã nhiễm trước đó [16,17,19,36] rất có thể do *Candida* vẫn tồn tại đâu đó ở vùng niệu sinh dục hơn là tái nhiễm từ đường tiêu hóa nhưng chưa xác định được vị trí [25]. Người ta đã chứng minh được rằng khả năng gây bệnh của *Candida* nhờ vào sự xâm nhập vào tế bào biểu mô không sừng hóa của âm đạo trong những đợt viêm cấp [11,18,38,39]. Bằng kết quả sinh thiết biểu mô âm hộ giữa môi lớn và

môi bé trong một số trường hợp viêm AH-ÂĐ mãn tính do *Candida*, chúng tôi khẳng định sự hiện diện và xâm lấn của giả sợi *Candida* vào vùng sừng hóa biểu mô âm hộ (Hình 1). Tại vị trí này mặc dù có đặc tính biểu mô sừng hóa của da nhưng thường ẩm ướt là điều kiện cần để giả sợi *Candida* phát triển và tồn tại. Trong khi đó, vùng da môi lớn, nơi thường khô ráo không phải là môi trường để *Candida* có thể tồn tại và phát triển giả sợi nên chúng tôi không ghi nhận được triệu chứng lâm sàng điển hình.

Tình trạng ẩm ướt vùng da môi bé âm hộ làm mềm lớp sừng biểu mô và tăng pH. Chính điều này đến lượt nó làm giảm tính bền vững mối liên kết gian bào lớp sừng, làm giảm tính nguyên vẹn thực thể và giảm khả năng bảo vệ đối với các tác động bên ngoài [2,37]. Các tác động này được nhận định là yếu tố cơ bản trong cơ chế sinh bệnh của viêm da do nấm hay bội nhiễm nấm ở những vùng ẩm ướt (bẹn, dưới vú...) nhưng trong bệnh cảnh viêm AH-ÂĐ mãn tính do *Candida*, điều này chưa từng được đề cập.

Tại vùng biểu mô không sừng hóa của âm đạo – cổ tử cung, bạch cầu và các thuốc kháng nấm có thể dễ dàng xâm nhập và thải trừ *Candida* khỏi biểu mô. Tuy nhiên đối với biểu mô sừng hóa, điều này rõ ràng là một trở ngại do giới hạn tiếp xúc.

Về lý luận, việc lấy bệnh phẩm cấy tại vùng giữa môi bé và môi lớn thay vì sinh thiết không thể chứng minh được sự hiện diện *Candida* khi cấy là do tạp nhiễm từ âm đạo hay do nhiễm trùng tại chỗ. Tuy nhiên kết quả chúng tôi còn có những trường hợp chỉ phát hiện *Candida* ở âm hộ mà nuôi cấy dịch *Candida* âm đạo hoàn toàn âm tính. Đồng thời, dựa trên việc đánh giá kỹ các tổn thương tại âm hộ bằng máy soi cổ tử cung, các vết rạn da, bong da, nề đỏ âm hộ và triệu chứng ngứa liên quan đến kết quả cấy *Candida* tại âm hộ là điển hình cho tình trạng viêm ngay tại âm hộ chứ không phải chỉ do *Candida* tạp nhiễm

từ âm đạo ra ngoài. Viêm âm hộ làm phù nề tổ chức biểu mô, giảm tính đàn hồi và khả năng bảo vệ. Hậu quả là lớp da giữa môi bé và môi lớn mất tính liên kết tạo ra vết rạn da đặc biệt khi có tác động cơ học như giao hợp, chà xát, đạp xe ... Đánh giá sau điều trị, các dấu hiệu này hoàn toàn biến mất khi bệnh nhân đáp ứng với phác đồ đề xuất.

Nhiều nghiên cứu ghi nhận điều trị viêm AH-ÂĐ đợt cấp do *Candida* tỏ ra đơn giản với nhiều thuốc và phác đồ khác nhau, tuy nhiên tỷ lệ tái diễn trong vòng 1 tháng sau điều trị có thể lên đến 50% [9,10,21,31,34]. Vì thế, điều trị viêm AH-ÂĐ mãn tính do *Candida* được xem là “dễ điều trị, khó lành” [35] và cho đến nay vẫn là một thách thức.

Một nghiên cứu của tác giả nổi tiếng người Mỹ trong lĩnh vực nhiễm trùng phụ khoa Sobel J.D. vào năm 2004 đã thử nghiệm phác đồ dự phòng fluconazole 150 mg mỗi tuần trong vòng 6 tháng liên tục đối với phụ nữ bị viêm AH-ÂĐ mãn tính cho thấy khả năng dự phòng lên đến 90,8%. Tuy nhiên sau khi ngưng thuốc, tỷ lệ tái diễn bệnh tăng nhanh và sau 6 tháng không dự phòng, tỷ lệ tái phát là 57,1% [32]. Trong một nghiên cứu khác với liều 100mg fluconazole mỗi tuần, Patel và cộng sự cũng ghi nhận tỷ lệ tái phát sau 9 tháng hơn 50% [27]. Nghiên cứu dạng viên đặt âm đạo dự phòng cũng không cải thiện tỷ lệ tái phát cao [3].

Dựa trên giả thuyết bệnh sinh đã nêu và sự tương đồng với các phác đồ điều trị nấm sâu và bôi tại chỗ trong nấm móng [4], chúng tôi đề xuất phác đồ đa liều fluconazole kèm với thuốc bôi tại chỗ với mục đích làm tăng nồng độ thuốc chống nấm đạt được ở vùng biểu mô sừng hóa âm hộ nhằm tăng khả năng loại thải giả sợi nấm ở vùng này. Mặc dù tỷ lệ tái diễn trong nghiên cứu của chúng tôi trong 6 tháng đầu tiên sau điều trị là 26%, tuy nhiên tỷ lệ này cộng dồn đến 12 tháng sau điều trị chỉ là 33% (Bảng 2). So với các nghiên cứu khác, tỷ lệ này rất đáng khích lệ. Phác đồ dự phòng

được chấp nhận rộng rãi tại Hoa Kỳ trong 6 tháng liên tục có tỷ lệ tái phát sau ngưng thuốc lên đến 57,1% trong 6 tháng [32]. Đồng thời cách dùng thuốc trong nhiều tháng có thể gây căng thẳng cho bệnh nhân, dễ quên và về mặt lý thuyết có thể gây kháng thuốc do dùng kéo dài [22,28]. Theo ghi nhận chúng tôi, phác đồ đa liều fluconazole trong 3 tuần liên tục kèm ciclopiroxolamin bôi dễ được chấp nhận hơn, hầu như không có tác dụng phụ nào đáng kể phải bỏ trị và hiệu quả giảm tỷ lệ tái phát bệnh tốt hơn.

Tóm lại, cho đến nay, bệnh sinh của viêm ÂH-ÂĐ mãn tính do *Candida* chưa

được sáng tỏ hoàn toàn. Tuy nhiên, chúng tôi có thể khẳng định sự hiện diện của giả sợi *Candida* ở cùng biểu mô âm hộ sừng hóa đóng vai trò quan trọng trong bệnh sinh của những bệnh nhân viêm ÂH-ÂĐ mãn tính. Kết quả sinh thiết qua một số trường hợp, biểu hiện lâm sàng đặc hiệu cho tổn thương viêm tại âm hộ (ngứa, nề, vết rạn da...), kết quả cấy từ âm hộ và việc điều trị tăng cường với phác đồ đề xuất có thể ủng hộ giả thuyết này. Trong tương lai, cần có thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên lớn có đối chứng để khẳng định giá trị thật sự của phác đồ hiệu quả nhất.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Anderson MR, Klink K, Cohrssen A. (2004). *Evaluation of Vaginal Complaints. Journal of American Medical Association*, 291(11):1368-1379.
2. Atherton, D.J.. (2004). *A review of the pathophysiology, prevention and treatment of irritant diaper dermatitis. Curr Med Res Opin.* 20(5): p. 645-9.
3. Balsdon MJ, Tobin JM. (1988). *Recurrent vaginal candidosis: prospective study of effectiveness of maintenance miconazole treatment. Genitourin Med*, 64:124-7.
4. Baran, R. and A. Kaoukhov. (2005). *Topical antifungal drugs for the treatment of onychomycosis: an overview of current strategies for monotherapy and combination therapy. J Eur Acad Dermatol Verereol.* 19(1): p21-9.
5. Barousse MM, Van Der Pol BJ, Fortenberry D, Orr D, Fidel PL. (2004). *Vaginal yeast colonization, prevalence of vaginitis, and associated local immunity in adolescents. Sex Transm Infect*, 80: 48-53.
6. Bauters TGM, Dhont MA, Temmerman MIL, Nelis HJ. (2002). *Prevalence of vulvovaginal candidiasis and susceptibility to fluconazole in women. Am J Obstet Gynecol*, 187(3):569-574
7. Betsy F. (1990). *The Epidemiology of Vulvovaginal Candidiasis: Risk Factors, American Journal of Public Health*, Vol. 80, No. 3.
8. Bisschop M, Merkus J, Scheygrand H, Van Cutsen J. (1986). *Cotreatment of the male partner in vaginal candidosis: a double-blind randomized control study. Br J Obstet Gynecol*, 93:79-81.
9. Bro F. (1990). *Single dose 500 mg clotrimazole vaginal tablets compared with placebo in the treatment of Candida vaginitis. J Fam Pratt*, 31: 148-152.
10. Brown D, Henzl MR, Kaufman RH. (1999). *Butoconazole nitrate 2% for vulvovaginal candidiasis. New, single-dose vaginal cream formulation vs. seven-day treatment with miconazole nitrate. The Gynazole 1 Study Group. J Reprod Med*, 44: 933-938.
11. Bykov VL. (1992). *Histopathology of human vaginal candidosis. Mycoses*, 35: 77-82.
12. Calderone R. A., Fonzi W. A. (2001). *Virulence factors of Candida albicans.*

- Trends Microbiol, 9:327-335.
13. Castro M, Bjoraker JA, Rohrbach MS, Limper AH. (1996). *Candida albicans induces the release of inflammatory mediators from human peripheral blood monocytes*. Inflammation, 20:107-122.
 14. Charlier C., Hart E., Lefort A., Ribaud P., Dromer F., Denning D.W., Lortholary O. (2006). *Fluconazole for the management of invasive candidiasis: where do we stand after 15 years?* Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 57:384-410.
 15. Danielle M. Zerr, Michelle M. Garrison, Kieren A. Marr, Dimitri A. Christakis. (2002). *A Meta-analysis of Fluconazole versus Amphotericin B for Treatment of Invasive Candida Infections*. JCOM, Vol. 9, No. 4: 191-196.
 16. El-Din SS, Reynolds MT, Ashbee HR, Barton RC, Evans EGV. (2001). *An investigation into the pathogenesis of vulvovaginal candidosis*. Sex Transm Infect, 77:179-183.
 17. Fidel PL Jr, Sobel JD, (1996). *Immunopathogenesis of recurrent vulvovaginal candidiasis*. Clin Microbiol Rev, 9:335-348.
 18. Garcia-Tamayo J, Castillo G, Martinez AJ. (1982). *Human genital candidiasis: histochemistry, scanning and transmission electron microscopy*. Acta Cytol, 26: 7-14.
 19. Gary ES, Sheridan VL, Beatrice BM, Magee PT. (1991). *Use of rDNA restriction fragment length polymorphisms to differentiate strains of Candida albicans in women with vulvovaginal candidiasis*. Diagn Microbiol Infect Dis, 14:459-464.
 20. Inman W, Pearce G, Wilton L. (1994). *Safety of fluconazole in the treatment of vaginal candidiasis*. Eur J Clin Pharmacol, 46:115-118.
 21. Kaplan B, Rabinersonal D, Giber Y. (1997). *Single-dose systemic oral fluconazole for the treatment of vaginal candidiasis*. Int J Gynecol & Obstet, 57:281-286.
 22. Lynch ME, Sobel JD, Fidel PL Jr. (1996). *Role of antifungal drug resistance in the pathogenesis of recurrent vulvovaginal Candidiasis*. J Med Vet Mycol, 34:337-339.
 23. Lynch ME, Sobel JD. (1994). *Comparative in vitro activity of antimycotic agents against pathogenic yeast vaginal isolates*. J Med Vet Mycol, 32:267-274.
 24. Mukherjee, P. K., Sheehan, D. J., Hitchcock, C. A., Ghannoum, M. A. (2005). *Combination Treatment of Invasive Fungal Infections*. Clin. Microbiol. Rev. 18: 163-194.
 25. Nyirjesy P. (2001). *Chronic vulvovaginal candidiasis*. Am Fam Physician, 63:697-702.
 26. O'Connor, M.I. and J.D. Sobel, (1986). *Epidemiology of recurrent vulvovaginal candidiasis: identification and strain differentiation of Candida albicans*. J Infect Dis. 154(2): p. 358-63.
 27. Patel DA, Gillespie B, Sobel JD, et al. (2004). *Risk factors for recurrent vulvovaginal candidiasis in women receiving maintenance antifungal therapy: results of a prospective cohort study*. Am J Obstet Gynecol, 190: 644-53.
 28. Rex JH, Rinaldi MJ, Pfaller MA. (1995). *Resistance of Candida species to fluconazole*. Antimicrob Agents Chemother, 39:1-8.
 29. Rex, J. H., Pappas, P. G., Karchmer, A. W., Sobel, et al. (2003). *A Randomized and Blinded Multicenter Trial of High-Dose Fluconazole plus Placebo versus Fluconazole plus Amphotericin B as Therapy for Candidemia and Its Consequences in Nonneutropenic Subjects*. Clinical Infectious Diseases 36: 1221-1228.

30. Roth AC, Milsom I, Forssman L, Wahlen P. (1990). *Intermittent prophylactic treatment of recurrent vaginal candidiasis by postmenstrual application of a 500 mg clotrimazole vaginal tablet*. Genitourin Med, 66:357-60.
31. Sobel JD, Brooker D, Stein GE, Thomason JL, Wermeling DP, Bradley B, Weinstein L. (1995). *Single oral dose fluconazole compared with conventional clotrimazole topical therapy of Candida vaginitis*. Fluconazole vaginitis Study Group. Am J Obstet Gynecol, 172:1263-1268.
32. Sobel JD, Wiesenfeld HC, Martens M, Danna P, et al. (2004). *Maintenance fluconazole therapy for recurrent vulvovaginal candidiasis*. The New England Journal of Medicine, 351:876-83.
33. Sobel JD. (1985). *Epidemiology and pathogenesis of recurrent vulvovaginal candidiasis*. Am J Obstet Gynecol, 152: 925-935.
34. Tobin JM, Loo P, Granger SE. (1992). *Treatment of vaginal candidosis: a comparative study of the efficacy and acceptability of itraconazole and clotrimazole*. Genitourin Med, 68: 36-38.
35. Van Heusden AM, Merkus JMWM. (1990). *Chronic recurrent vaginal candidosis: easy to treat, difficult to cure. Results of intermittent treatment with a new oral antifungant*, Eur J Obs & Gyn and Reprod Biol, 35:75-83.
36. Vazquez JA, Sobel JD, Demitriou R, Vaishampayan J, Lynch M, Zervos MJ. (1994). *Karyotyping of Candida albicans isolates obtained longitudinally in women with recurrent vulvovaginal candidiasis*. J Infect Dis, 170:1566-9.
37. Warner R.R., K.J. Stone, and Y.L. Boissy. (2003). *Hydration disrupts human stratum corneum ultrastructure*. J Invest Dermatol. 120(2): p. 275-84.
38. Yun-Liang Yan. (2003). *Virulence factors of Candida albicans*. J Microbiol Immunol Infect, 36:223-228.
39. Zink S, Nass T, Rosen P, Ernst JF. (1996). *Migration of the fungal pathogen Candida albicans across endothelial monolayers*. Infect Immun, 64:5085-5091.