

Viêm âm đạo do *Candida* sp.

Bệnh sinh, điểm mấu chốt của chẩn đoán, nguyên lý của điều trị

Ngô Thị Bình Lụa, Tô Mai Xuân Hồng

Mục tiêu bài giảng

Sau khi học xong, sinh viên có khả năng:

1. Trình bày bệnh sinh của viêm âm đạo do *Candida* sp
2. Trình bày các yếu tố nguy cơ, dấu hiệu và triệu chứng viêm âm đạo do *Candida* sp
3. Trình bày nguyên lý điều trị viêm âm đạo do *Candida* sp
4. Giải thích cách tiếp cận điều trị một số tình huống lâm sàng viêm âm đạo do *Candida* sp

CANDIDA sp VÀ KHUẨN HỆ ÂM ĐẠO

Candida sp là một vi nấm hạt men.

Trong các chủng *Candida* sp, *Candida albicans* là chủng phổ biến nhất.

Candida albicans có hiện diện trong khuẩn hệ, và được biết đến như là một thành phần của khuẩn hệ âm đạo bình thường.

Candida sp là một vi nấm hạt men, gồm có nhiều chủng khác nhau. *Candida albicans* là chủng phổ biến nhất. Các chủng khác có thể thấy là *Candida glabrata*, *Candida tropicalis*, hoặc *Torulopsis glabrata*.

Khuẩn hệ âm đạo được cấu tạo từ nhiều thành phần, trong đó các *Lactobacilli*, đặc biệt là *L. crispatus*, *L. jensenii*, *L. iners*, là các khuẩn ưu thế.

Candida albicans có hiện diện trong khuẩn hệ, và được biết đến như là một thành phần của khuẩn hệ âm đạo bình thường.

Chỉ trong trường hợp mà *Candida albicans* phát triển quá mức thì người phụ nữ mới có các biểu hiện lâm sàng của nhiễm *Candida*.

Lactobacilli sản xuất lactic acid, duy trì pH acid của âm đạo, giúp ngăn cản sự phát triển của các vi sinh vật gây bệnh, ngăn bacterial vaginosis và lậu cầu.

Một điều đã được biết rõ là ở người nhiễm *Candida*, pH acid vẫn được duy trì. pH acid của âm đạo không ảnh hưởng đến sự phát triển của *Candida albicans*.

Ở những phụ nữ có than phiền của đợt cấp nhiễm nấm tái phát, *Lactobacilli* vẫn là khuẩn chiếm ưu thế trong khuẩn hệ. Một nghiên cứu khác lại cho biết rằng không có sự tăng tần suất nhiễm *Candida albicans* ở những khuẩn hệ không *Lactobacilli*. Nghiên cứu dùng *Lactobacilli* như probiotic ngăn ngừa tái phát của viêm âm đạo *Candida* cũng không chứng minh được vai trò bảo vệ của *Lactobacilli*.

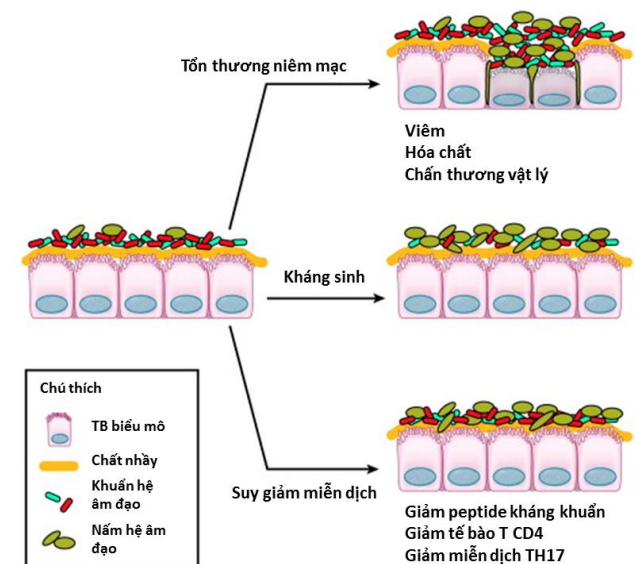
Như vậy, cơ chế mà *Candida albicans* từ trong điều kiện cộng sinh bình thường trong âm đạo chuyển đổi thành tác nhân gây bệnh vẫn chưa được biết rõ.

Dường như là sự sụp đổ trong mối cân bằng sinh thái giữa “khuẩn hệ âm đạo” (microbiome) và “nấm hệ âm đạo” (fungal microbiome hay mycobiome) đóng vai trò quan trọng trong việc tạo điều kiện cho sự phát triển của *Candida albicans*.

3 tác nhân ảnh hưởng rõ nét nhất đến việc hình thành sự sụp đổ của môi trường khuẩn hệ âm đạo lành mạnh là:

1. Tổn thương niêm mạc âm đạo
2. Sử dụng kháng sinh
3. Bất thường miễn dịch

Các yếu tố này tạo điều kiện cho sự phát triển quá mức của *Candida albicans*.



Hình 1: 3 yếu tố dẫn đến mất cân bằng giữa khuẩn hệ (microbiome) và nấm hệ (fungal microbiome) (mycobiome): tổn thương niêm mạc, kháng sinh và rối loạn miễn dịch.

Nguồn: cell.com

VIÊM ÂM HỘ-ÂM ĐẠO DO CANDIDA

Viêm âm hộ-âm đạo do *Candida* sp (Vulvo-Vaginal Candidiasis) (VVC) là một tình trạng rất thường gặp.

Khi được hỏi, khoảng 10% dân số phụ nữ trên 18 tuổi xác nhận rằng đã trải nghiệm ít nhất hai đợt cấp VVC trong thời gian một năm gần nhất.

Khoảng 90% VVC là do *Candida albicans*. Những trường hợp còn lại là do *Candida glabrata*, *Candida tropicalis*, hoặc hiếm hơn là với các chủng *Torulopsis glabrata*.

Glucose và sucrose là điều kiện cần cho sự phát triển của *Candida albicans*. Các yếu tố lợi được biết của VVC là tình trạng mang thai, cơ địa đái tháo đường, béo phì, suy

giảm miễn dịch, dùng thuốc ngừa thai nội tiết, dùng corticosteroids, dùng kháng sinh phổ rộng. Quần lót chật cũng là một yếu tố thuận lợi.

10% bạn tình nam có nhiễm nấm ở dương vật.

VVC không được xem như bệnh lây truyền qua đường tình dục.

VVC thường không đồng tồn tại với các nhiễm trùng khác.

VVC gây rất nhiều phiền phức cho người phụ nữ, tất cả đều liên quan đến viêm kích ứng vùng âm hộ-âm đạo.

20% phụ nữ có thể không có triệu chứng.

Than phiền chính thường gặp là ngứa âm hộ. Các triệu chứng khác là nóng rát, tiểu khó, giao hợp đau cũng thường gặp.

Ở những trường hợp nặng, mô vùng âm hộ âm đạo đỏ và tróc ra.



Hình 2: Viêm âm hộ do nhiễm *Candida albicans*

Âm hộ viêm đỏ rực, với các mảng trắng dày, kèm theo là triệu chứng khô rất âm hộ, giao hợp đau và cảm giác rất khó chịu khi đi tiểu.

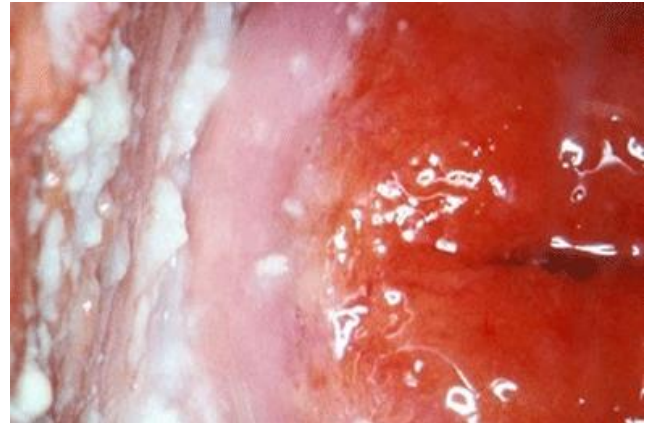
Nguồn: amazonaws.com

Khí hư của nhiễm *C.albicans* rất đặc trưng, có dạng “phô mai sữa” không mùi, đặc, dính với pH từ 4-5.

Dù rằng bệnh sử và lâm sàng rất đặc trưng, điểm mấu chốt để thiết lập chẩn đoán VVC không chỉ dựa trên bệnh sử và khám lâm sàng đơn thuần.

Việc tự điều trị bằng thuốc không cần kê toa (tự điều trị) đối với phụ nữ có VVC có thể an toàn và hiệu quả.

Tuy nhiên bất kỳ sự không đáp ứng với thuốc hoặc bị tái phát sớm sau điều trị cần phải được khám xét bởi bác sĩ lâm sàng để cho một chẩn đoán đáng tin cậy. Những bệnh nhân tự điều trị được khuyên ngưng thuốc ba ngày trước khi khám lại.



Hình 3: Nhiễm *Candida albicans* âm đạo

Tiết dịch âm đạo đặc trưng. Các mảng trắng bám trên thành âm đạo. Âm đạo viêm đỏ, khô.

Nguồn: gponline.com

Soi dịch âm đạo được thực hiện bằng cách hòa bệnh phẩm lấy trên thành bên âm đạo với NaCl 0.9% và nhuộm màu với xanh methylene, sau đó quan sát dưới kính hiển vi.

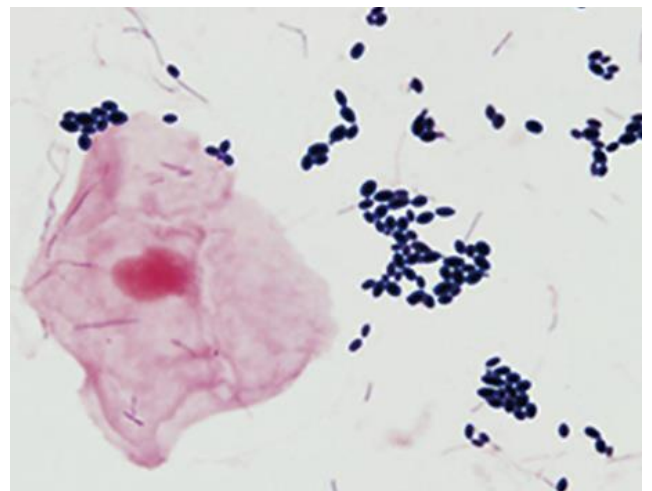


Hình 4: *Candida albicans*

Hình ảnh sợi tơ nấm giả và tế bào hạt men.

Nguồn: wsj.com

Nhuộm Gram cũng thường được dùng.



Hình 5: *Candida albicans* trên bệnh nhuộm Gram hoặc Papanicolaou

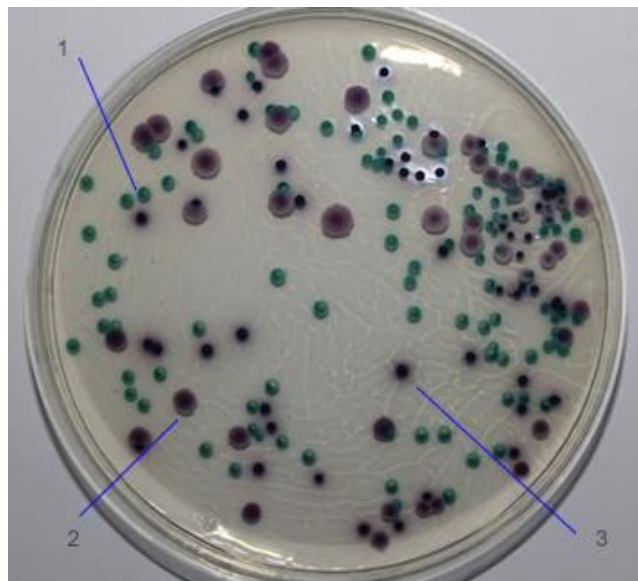
Hình ảnh tế bào hạt men. Không có hình ảnh sợi tơ nấm.

Nguồn: labmedonline.org

Xác nhận có VVC khi tìm thấy dưới kính hiển vi các bào tử nấm nảy chồi hoặc sợi tơ nấm giả.

Hiếm khi phải dùng đến cấy nấm trên môi trường chuyên dụng. Cấy trên môi trường chuyên dụng được chỉ định trong những trường hợp thất bại với điều trị kháng nấm, nhằm định danh các chủng không phải là *Candida albicans* hoặc trong trường hợp VVC được xếp vào loại VVC có biến chứng (theo CDC).

Các xét nghiệm kết tụ latex (latex agglutination tests) có thể được dùng cho các trường hợp nhiễm chủng không *Candida albicans*, vì chúng không biểu hiện sợi tơ nấm giả trên mẫu thử.



Hình 6: Cấy tìm *Candida* không *albicans* trên môi trường ChromAgar
1 = *Candida albicans*; 2 = *Candida krusei*; 3 = *Candida tropicalis*.
Nguồn: life-worldwide.org

Theo CDC 2010, VVC được chia làm 2 dạng:

1. Không biến chứng
2. Có biến chứng

VVC được xếp vào nhóm không biến chứng khi nhiễm *Candida* thỏa các yếu tố:

- Nhiễm đơn thuần hoặc thỉnh thoảng
- Triệu chứng từ nhẹ tới trung bình
- Nghi ngờ nhiễm *Candida albicans*
- Phụ nữ không suy giảm miễn dịch

VVC được xếp vào nhóm có biến chứng khi rơi vào một trong các tình huống sau:

- Tái phát ≥ 4 lần/năm
- Triệu chứng mức độ nặng
- Nghi ngờ hoặc có bằng chứng nhiễm nấm không phải *Candida albicans*
- Phụ nữ bị đái tháo đường, bệnh lý nội khoa nặng hoặc suy giảm miễn dịch

Điều trị VVC tùy thuộc trước tiên vào nhóm nhiễm nào: có hay không có biến chứng.

Điều trị khá đơn giản với VVC không biến chứng.

Có hai nhóm thuốc dùng là cho VVC không biến chứng là:

- Các -imidazole
- Nystatin

Điều trị chính đối với VVC là một trong các loại Imidazoles tổng hợp như miconazole, clotrimazole, butoconazole, tioconazole và terconazole dạng cream hoặc viên dùng qua đường đặt âm đạo.

Các nhóm thuốc azole đường uống có liên quan đến nguy cơ tăng men gan.

Liệu pháp đơn liều với 150 mg fluconazole cũng được sử dụng rộng rãi.

Liều thấp của fluconazole là an toàn trong thai kỳ. Ghi nhận liều cao hàng ngày của fluconazole (400-800 mg mỗi ngày) có liên quan đến khuyết tật lúc sinh.

Nystatin cũng được sử dụng trong thai kỳ.

Mặc dù các loại kháng nấm thông dụng cho một tỷ lệ khỏi bệnh cao, khoảng 20-30% bệnh nhân sẽ bị tái phát sau một tháng điều trị.

Lúc này, liệu pháp uống fluconazole mỗi tuần một lần trong 6 tháng có hiệu quả trong ngăn ngừa tái phát ở 50% phụ nữ.

Liệu pháp thuốc đặt âm đạo mỗi tuần hoặc 2 lần 1 tuần cũng được sử dụng để phòng ngừa.

Với VVC có biến chứng, cần xác định các yếu tố nguy cơ.

Đối với VVC tái phát nhiều lần, cần tìm yếu tố nguy cơ. Trong trường hợp cần thiết, nên cấy định danh loại *Candida* và làm kháng sinh đồ nấm.

Bệnh nhân bị tái phát thường xuyên nên cẩn thận đánh giá các yếu tố nguy cơ như đái tháo đường hoặc suy giảm miễn dịch.

Liệu pháp dự phòng tại chỗ với một thuốc kháng nấm nên được xem xét khi bệnh nhân đang dùng kháng sinh toàn thân.

Việc điều trị phòng ngừa với fluconazole 150 mg 1 viên mỗi tuần trong 6 tháng có thể giúp đỡ hạn chế tái phát.

Nếu người phối ngẫu không có triệu chứng lâm sàng thì không có chỉ định điều trị cho người phối ngẫu.

VVC không được xem là bệnh lây truyền qua đường tình dục nên CDC (The Centers for Disease Control) không khuyến cáo điều trị thường quy cho người bạn tình, ngoại trừ điều trị theo kinh nghiệm cho người phối ngẫu của người bị VVC tái phát nhiều lần mà không có bất cứ yếu tố nào khác được nhận diện.

Candida glabrata đề kháng với tất cả các -imidazoles. Khi đó có thể dùng liệu pháp viên bao boric acid hoặc tím gentian (gentian violet).

Tác dụng của điều trị Probiotics không được chứng minh.

Dù rằng sự mất tương quan giữa “khuẩn hệ” và “nấm hệ” bị nghi ngờ là yếu tố thúc đẩy sự phát triển của VVC, nhưng không có bằng chứng rằng điều trị với probiotics (*L. acidophilus*, *L. rhamnosus* và *L. fermentum*) sẽ ngăn ngừa được VVC tái phát. Các điều trị với probiotics chỉ được dùng theo kinh nghiệm cho những trường hợp VVC có biến chứng.

Tuy nhiên, một trong các nguyên nhân của VVC có biến chứng là suy yếu hệ thống miễn dịch, mà vấn đề này lại là một chống chỉ định của điều trị với probiotics.

Không nên dùng các điều trị đa giá

Các điều trị đa giá kết hợp nhiều tác nhân như kháng nấm và kháng sinh có thể có tác động tiêu cực trên mối quan hệ

giữa khuẩn hệ và nấm hệ, làm cho vấn đề không những không cải thiện mà có thể còn phức tạp hơn.

Kháng viêm có thể cải thiện triệu chứng của viêm, nhưng lại ảnh hưởng tiêu cực đến cân bằng microbiome.

Bảng 1: Thuốc kháng nấm (First line therapy) điều trị viêm âm đạo do nấm

Loại thuốc	Biệt dược	Dạng thuốc	Liều dùng
Butoconazole	Gynazole-1	2% cream âm đạo	1 lần trong 1 ngày
	Mycelex -3	2% cream âm đạo	1 lần trong 3 ngày
Clotrimazole	Gyne-Lotrimin 7	1% cream âm đạo	1 lần trong 7 ngày
	Mecellex-7	2% cream âm đạo	1 lần trong 3 ngày
	Gyne-Lotrimin 3	200 mg/ viên đặt âm đạo	1 viên đặt mỗi ngày trong 3 ngày
Clotrimazole đóng gói kết hợp	Gyne-Lotrimin 3	200 mg / viên đặt + 1% cream tại chỗ	1 viên đặt âm đạo mỗi ngày trong 3 ngày, bôi cream nếu cần
	Mycelex-7	100 mg / viên đặt + 1% cream tại chỗ	1 viên đặt âm đạo mỗi ngày trong 7 ngày, bôi cream nếu cần
Clotrimazole + Betamethasone	Lotrisone	1% clotrimazole kèm 0.05% betamethasone cream	Bôi cream tại chỗ 2 lần/ngày. Tối đa dùng trong 2 tuần
Miconazole	Monistat-7	100 mg / viên đặt âm đạo	1 viên đặt mỗi ngày trong 7 ngày, bôi ngoài nếu cần
	Monistat	2% cream tại chỗ	1 viên đặt trong 3 ngày
	Monistat-3	4% cream âm đạo	1 viên đặt trong 7 ngày
	Monistat-7	2% cream âm đạo	
Miconazole dạng đóng gói kết hợp	Monistat-3	200 mg viên đặt + 2% cream tại chỗ	1 viên đặt mỗi ngày trong 3 ngày, dùng thêm cream nếu cần
	Monistat-7	100 mg viên đặt + 2% cream tại chỗ	1 viên đặt mỗi ngày trong 7 ngày, dùng thêm cream nếu cần
	Monistat Dual Pack	1200 mg viên đặt + 2% cream tại chỗ	1 viên đặt trong 1 ngày, dùng thêm cream nếu cần
Terconazole (Thuốc phải kê toa)	Terazol 3	80 mg viên đặt âm đạo	1 viên đặt mỗi ngày trong 3 ngày
	Terazol 7	0.4% cream âm đạo	1 lần dùng trong 7 ngày
	Terazol 3	0.8% cream âm đạo	1 lần dùng trong 3 ngày
Tioconazole	Monistat-1, Vagistat-1	6.5% dầu âm đạo	1 lần dùng âm đạo
Econazole nitrate	Spectrazole	1% cream tại chỗ	Bôi cream 2 lần/ngày
Nystatin	Pyolene Nystatin	100000 đơn vị trong viên đặt âm đạo	1 viên mỗi ngày trong 14 ngày (lựa chọn tốt nhất trong 3 tháng đầu thai kỳ)
Nystatin powder	Mycostatin	100000 đơn vị / gram	Bôi âm hộ 2 lần / ngày trong 14 ngày
Gentian violet		Dung dịch 1%	Bôi vào sang thương

TÀI LIỆU ĐỌC THÊM

- Sexually Transmitted Diseases, CDC Treatment Guidelines 2010, 2015
- Obstetrics and gynecology 7th edition. Tác giả Beckmann. Hợp tác xuất bản với ACOG. Nhà xuất bản Wolters Kluwer Health 2014.

TÀI LIỆU THAM KHẢO CHÍNH

- CDC. CDC 2010 Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. <http://www.cdc.gov/std/treatment/2010/>
- CDC. CDC 2015 Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. <http://www.cdc.gov/std/tg2015/>
- Martin DH. The Microbiota of the Vagina and Its Influence on Women's Health and Disease. Am J Med Sci. 2012 Jan; 343(1): 2–9.