

Kết quả bước đầu đặc điểm vi khuẩn trong dịch mật ở bệnh nhân viêm đường mật cấp do sỏi ống mật chủ qua nội soi mật tụy ngược dòng

Initial results of microbiological characteristics isolated from bile by ERCP in acute cholangitis due to common bile duct stones patients

Hà Minh Trang, Nguyễn Lâm Tùng,
Trần Văn Thanh, Phạm Thùy Dung,
Nguyễn Văn Hóa, Ngô Thị Hoài,
Trương Thị Hoài, Dương Minh Thắng

Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

Tóm tắt

Mục tiêu: Xác định đặc điểm vi khuẩn trong dịch mật ở bệnh nhân viêm đường mật cấp do sỏi ống mật chủ qua nội soi mật tụy ngược dòng và mức độ nhạy cảm với các kháng sinh đang được sử dụng hiện nay. **Đối tượng và phương pháp:** Từ tháng 1/2022 đến tháng 3/2023, 93 bệnh nhân viêm đường mật do sỏi ống mật chủ, được can thiệp ERCP; lấy dịch mật nuôi cấy vi khuẩn hiếu khí. Vi khuẩn trong dịch mật được định danh bằng hệ thống tự động và làm kháng sinh đồ bằng hệ thống VITEK 2 Compact. **Kết quả:** Độ tuổi trung bình: $67,43 \pm 15,49$. Tỷ lệ cấy dịch mật dương tính là 87,1%. Đa số phân lập được 1 loài vi khuẩn, vi khuẩn Gram âm chiếm 86,4%. *Escherichia coli* (*E. coli*) được phân lập nhiều nhất ở cả dịch mật và máu (53,8% và 75%). *E. coli* còn nhạy cảm tốt với kháng sinh amikacin, nhóm carbapenems, piperacillin - tazobactam; tỷ lệ kháng cao với cephalosporin thế hệ 3 và 4, quinolon. Tỷ lệ trùng lặp vi khuẩn giữa dịch mật và máu đạt 88,9% ở những bệnh nhân có kết quả cấy máu và cấy dịch mật dương tính. **Kết luận:** *E. coli* là căn nguyên vi khuẩn thường gặp nhất ở bệnh nhân viêm đường mật do sỏi ống mật chủ; còn nhạy cảm tốt với amikacin và nhóm carbapenems. Kết quả vi khuẩn phân lập từ dịch mật có thể được sử dụng làm căn cứ lựa chọn kháng sinh điều trị phù hợp.

Từ khóa: Viêm đường mật, cấy khuẩn dịch mật, nhạy cảm kháng sinh.

Summary

Objective: To identify microbiological characteristics isolated from bile by ERCP in acute cholangitis due to common bile duct stones patients and the characteristics of multi-drugs-resistant bacteria. **Subject and method:** From Jan 2022 to March 2023, ninety-three patients with acute cholangitis caused by common bile duct stones who underwent ERCP and collect bile fluid to culture of aerobic bacteria. Bacteria species and antibiotic susceptibility are identified by using the VITEK 2 compact test. **Result:** Mean age: 67.43 ± 1.49 . Positive bile culture was 87.1%. Mostly monomicrobial and 86.4% was Gram negative strains. *Escherichia coli* (*E. coli*) was the most common species isolated in both bile fluid and blood. *E. coli* had highly sensitive to amikacin, carbapenems, piperacillin - tazobactam; considerable

Ngày nhận bài: 8/6/2023, ngày chấp nhận đăng: 03/7/2023

Người phản hồi: Hà Minh Trang, Email: haminhtrang108@gmail.com – Bệnh viện TƯQĐ 108

resistance to the 3rd and 4th cephalosporin, quinolon. Among patients with positive bile and blood culture, the rate of matching for at least 1 species reached to 88.9%. *Conclusion:* *E. coli* which is the most frequent bacteria in acute cholangitis due to common bile duct stones, still high sensitive to amikacin, carbapenems. Microbial isolated from bile fluid can be considered for using proper antibiotics.

Keywords: Acute cholangitis, bile culture, antibiotic susceptibility.

1. Đặt vấn đề

Viêm đường mật (VĐM) gây ra do tắc nghẽn đường mật gây ứ đọng dịch mật và vi khuẩn di chuyển từ tá tràng lên đường mật, gây nhiễm trùng tại đó. Trong số các nguyên nhân gây VĐM thì sỏi ống mật chủ (OMC) là nguyên nhân thường gặp nhất, nhất là ở Việt Nam. Theo khuyến cáo Tokyo 2018 (TG 18) [9] viêm đường mật cấp khi đã được chẩn đoán nên được điều trị phù hợp với mức độ nặng của bệnh, trong đó dẫn lưu đường mật và liệu pháp kháng sinh là hai biện pháp mang tính trụ cột. Sự ra đời và phát triển của kĩ thuật nội soi mật tụy ngược dòng đã mang đến phương pháp dẫn lưu giảm áp đường mật hiệu quả, kịp thời, với tỷ lệ thành công cao, tỷ lệ tai biến, biến chứng thấp. Đồng thời, việc sử dụng kháng sinh sớm cũng có vai trò quan trọng trong việc kiểm soát nhiễm trùng tại đường mật và hạn chế tình trạng nhiễm khuẩn huyết. Trong viêm đường mật cấp, dịch mật nên được lấy và phân lập xác định vi khuẩn trước khi làm bất kì thủ thuật dẫn lưu đường mật nào. Việc xác định chính xác căn nguyên vi khuẩn gây bệnh có vai trò không nhỏ trong cải thiện tiên lượng điều trị của bệnh nhân. Tuy nhiên, việc lạm dụng kháng sinh đang làm giảm hiệu quả điều trị và gia tăng gánh nặng y tế ở từng quốc gia. Do đó, chúng tôi tiến hành thu thập số liệu các bệnh nhân viêm đường mật do sỏi ống mật chủ được làm ERCP nhằm: *Xác định đặc điểm vi khuẩn trong dịch mật và mức độ nhạy cảm với các kháng sinh đang được sử dụng hiện nay.*

2. Đối tượng và phương pháp

2.1. Đối tượng

93 bệnh nhân được chẩn đoán VĐM do sỏi OMC theo tiêu chuẩn TG 18 [6]; điều trị tại Viện Điều trị các bệnh tiêu hóa, Bệnh viện TƯQĐ 108 từ tháng

01/2022 đến tháng 3/2023; được can thiệp ERCP đặt stent đường mật và/hoặc lấy sỏi OMC.

2.2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả hồi cứu kết hợp tiến cứu.

Phương pháp chọn mẫu: Cỡ mẫu nghiên cứu được tính toán theo công thức tính cỡ mẫu cho nghiên cứu 1 mẫu, xác định 1 tỷ lệ.

Phương tiện nghiên cứu: Máy xét nghiệm máu (huyết học, sinh hóa, miễn dịch): Architect c8000 và Architect i2000SR; máy chụp CLVT 32 dãy hoặc máy chụp CHT/CHT đường mật 1,5 Tesla; máy siêu âm màu Doppler: EPIQ7, EPIQ5 của Phillip; máy C-Arm hãng OEC, Mỹ; máy cắt đốt (VIO_200D hãng Erbe Đức); monitor theo dõi dấu hiệu sinh tồn và hệ thống oxy trung tâm; phòng can thiệp ERCP tiêu chuẩn và các dụng cụ can thiệp: Guidewires, dao cắt cơ Oddi hãng Olympus, bóng nong đường mật các cỡ kèm đồng hồ đo áp suất, bóng kéo sỏi các kích cỡ, rọ kéo và tán sỏi, stent nhựa đường mật; nguyên vật liệu và trang thiết bị cấy dịch mật, cấy máu bao gồm dụng cụ: Bơm tiêm vô trùng thể tích 10ml, 20ml, 1ml; lọ vô trùng; bông thấm vô trùng, dây garo, cồn sát trùng; hóa chất và sinh phẩm: Thạch máu (BA), thạch Mac-Conkey (MC), thạch Brilliance UTI (UR), thạch Socholas (CA), thạch Sabouraud (SAB), bộ nhuộm Gram; chai cấy máu ái khí dùng cho người lớn Plus Aerobic/F 30ml của hãng Becton Dickinson Mỹ, chai cấy máu kỵ khí dùng cho người lớn BACT/ALERT FN Plus Anaerobic 40ml của hãng bioMérieux, Mỹ, chủng chuẩn quốc tế sử dụng: *P. aeruginosa* ATCC 27853; kính hiển vi quang học Olympus CX21-FS1; tủ ấm vi sinh Heratherm, tủ ấm CO₂; máy cấy máu tự động BACTEC FX TOP; máy định danh vi khuẩn tự động VITEK 2 Compact.

Các bước tiến hành nghiên cứu: Bệnh nhân nhập viện được thăm khám lâm sàng, làm xét nghiệm chẩn đoán; tiến hành ERCP đặt stent đường mật và hoặc lấy sỏi OMC, lấy dịch mật trong quá trình can thiệp, chuyển đến khoa Vi sinh vật nuôi cấy vi khuẩn trong môi trường ái khí. Các mẫu dịch mật xác định mọc vi khuẩn, sẽ được định danh và làm kháng sinh đồ bằng hệ thống tự động. Trường hợp bệnh nhân sốt trên 38,5 độ C hoặc có cơn rét run sẽ được tiến hành cấy máu. Các mẫu có kết quả cấy dịch mật và cấy máu dương tính sẽ được so sánh sự trùng khớp kết quả vi khuẩn.

2.3. Xử lý và phân tích số liệu

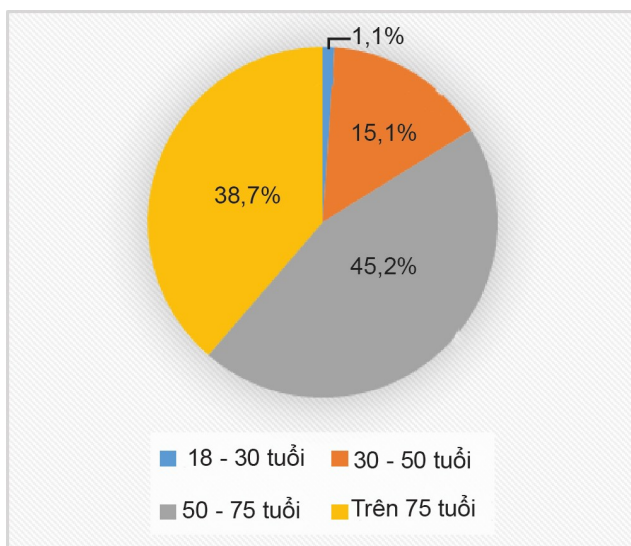
Dựa trên phần mềm SPSS 25.0. Test kiểm định được lựa chọn phù hợp với từng giả thiết.

2.4. Đạo đức nghiên cứu

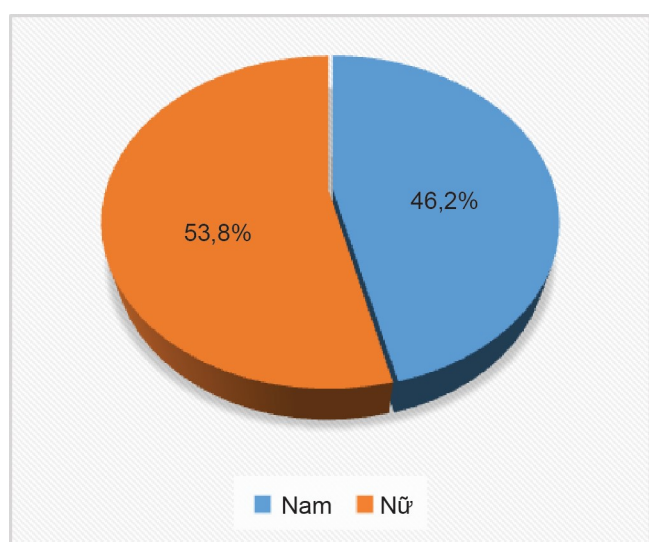
Nghiên cứu được sự tự nguyện hợp tác của đối tượng nghiên cứu; mục đích của nghiên cứu là góp phần cải thiện hiệu quả điều trị cho bệnh nhân.

3. Kết quả

Đặc điểm chung nhóm nghiên cứu: Độ tuổi trung bình nhóm nghiên cứu là 67,43 tuổi, nhỏ nhất là 22 tuổi, lớn nhất là 96 tuổi. Phân bố theo giới tính và nhóm tuổi được thể hiện ở Biểu đồ 1, 2.

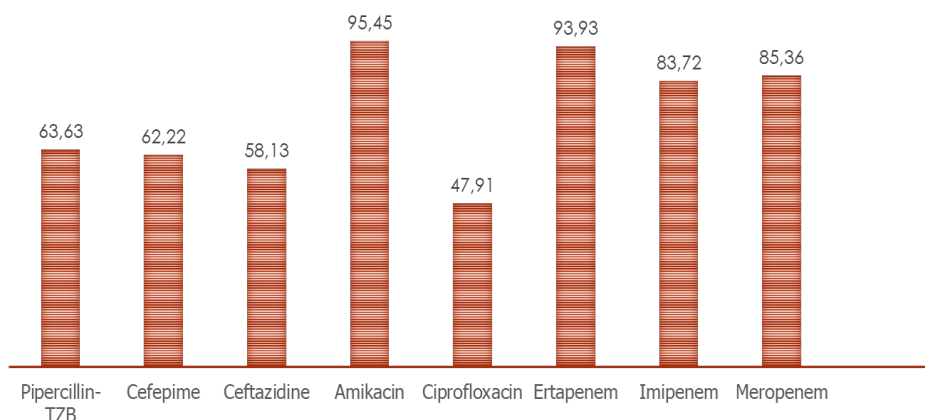


Biểu đồ 1. Phân bố theo nhóm tuổi (%) (n = 93)



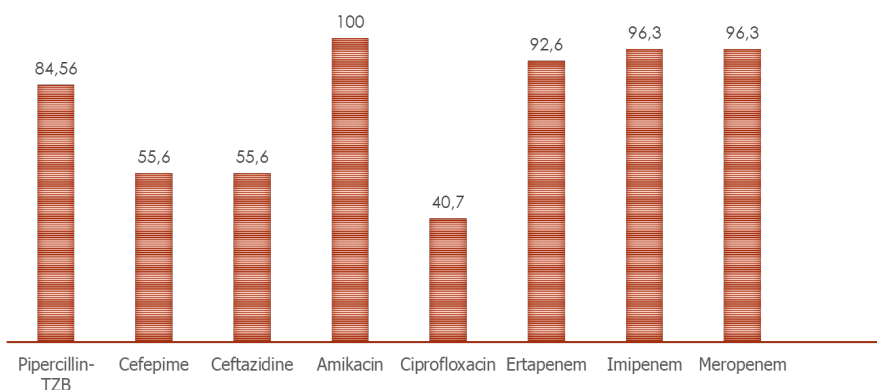
Biểu đồ 2. Phân bố theo giới tính (%) (n = 93)

Đặc điểm vi khuẩn phân lập từ dịch mật: Tổng số 93 mẫu dịch mật được tiến hành nuôi cấy, kết quả thu được 81/93 mẫu cấy mọc vi khuẩn, tỷ lệ cấy khuẩn dịch mật đạt 87,1%. Trong đó, chủ yếu là phân lập được 1 loài vi khuẩn (monomicrobial) chiếm 86,4%, polymicrobial 13,6%. Các vi khuẩn phân lập từ dịch mật đa số là vi khuẩn Gram âm với 86,4%; 14,8% là vi khuẩn Gram dương. Các loài vi khuẩn được phân lập nhiều nhất từ dịch mật là *E. coli*, *Pseudomonas* spp., *Enterococcus* spp., *Klebsiella* spp. với tỷ lệ lần lượt là 53,8%, 12,9%, 11,8% và 10%. Trong số 12 mẫu phân lập được loài *Pseudomonas* spp. có 10 mẫu là trực khuẩn mủ xanh (*P. aeruginosa*); 10 mẫu dịch mật phân lập được loài *Klebsiella* spp. thì có 9/10 mẫu là *K. pneumoniae*. Ngoài ra, còn có một số loài vi khuẩn khác trong dịch mật như *Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp., *Streptococcus* spp... chiếm tỷ lệ nhỏ khoảng 5%.



Biểu đồ 3. Tỷ lệ nhạy kháng sinh chung của các vi khuẩn trong dịch mật (%)

Các vi khuẩn phân lập từ dịch mật còn nhạy tốt với kháng sinh amikacin, nhóm carbapenems với tỷ lệ nhạy cảm đều trên 80%; tuy nhiên với các kháng sinh còn lại như piperillin-tazobactam, cefepime, ceftazidime mức độ nhạy chỉ đạt 50-60%, cá biệt có ciprofloxacin độ nhạy cảm chỉ đạt 47,91%.



Biểu đồ 4. Tỷ lệ nhạy cảm kháng sinh của *E. coli* trong dịch mật (%)

Vi khuẩn *E. coli* trong dịch mật có tỷ lệ nhạy cảm tốt kháng sinh amikacin (nhạy cảm 100%); kháng sinh nhóm carbapenems tỷ lệ nhạy cảm đều trên 90%: ertapenem: 92,6%, imipenem và meropenem: 96,3%; kháng sinh nhóm piperillin/tazobactam có độ nhạy cảm còn khá tốt đạt 84,6%. Tuy nhiên, các kháng sinh nhóm cephalosporin thế hệ 3 và 4, nhóm quinolon tỷ lệ nhạy cảm với *E. coli* thấp, đều dưới 60%.

So sánh kết quả cấy máu và cấy dịch mật: Trong nghiên cứu có 37 trường hợp đủ điều kiện và được cấy. Tỷ lệ cấy máu dương tính đạt 54,1% (20/37 trường hợp). Hầu hết các trường hợp có kết quả cấy máu dương tính đều có kết quả cấy dịch mật dương

tính (18/20 trường hợp). Kết quả vi khuẩn từ hai loại bệnh phẩm ở các bệnh nhân này cho thấy sự trùng hợp ít nhất 1 loài vi khuẩn trong hai mẫu bệnh phẩm đạt 88,9% (16/18 mẫu), vi khuẩn được xác định trùng lặp nhiều nhất là *E. coli*.

4. Bàn luận

Độ tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu là 67,43 tuổi, trong đó nhóm tuổi từ 50 đến dưới 75 tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất (45,2%). Kết quả này cũng phù hợp với một số nghiên cứu trước đó khi chỉ ra độ tuổi trung bình đều cao trên 60 tuổi [5, 12], và độ tuổi bệnh hay gặp là từ 50 đến 75 tuổi. Phân bố theo giới tính khi so

sánh với một số nghiên cứu về sỏi ống mật chủ ở Việt Nam, chúng tôi nhận thấy tỷ lệ bệnh nhân nam, nữ khá tương đồng [1]. Trong nhóm bệnh nhân được chẩn đoán viêm đường mật độ III (TG 18), chúng tôi nhận thấy độ tuổi của các bệnh nhân trong nhóm này đa phần đều trên 75 tuổi. Nghiên cứu đa trung tâm của tác giả Lavillegrand chỉ ra rằng độ tuổi trung bình của bệnh nhân viêm đường mật cấp điều trị tại ICU là 72 tuổi (62-81) [8]. Điều này gợi ý chúng ta trong thực hành lâm sàng đối với các bệnh nhân viêm đường mật cao tuổi cần chú ý trong việc đánh giá mức độ nặng của bệnh.

Tỷ lệ cấy dịch mật dương tính của các nghiên cứu đã công bố trong và ngoài nước dao động từ 62,9%-97% [2, 5, 10]. Tỷ lệ 86,4% của chúng tôi khá phù hợp với các nghiên cứu này. Các vi khuẩn được phân lập từ dịch mật trong nghiên cứu là vi khuẩn *E. coli* chiếm 53,8%; *Klebsiella* spp. chiếm 10,8% ngoài ra có *Pseudomonas* spp. chiếm 12,9%, *Enterococcus* spp. là 11,8%. Kết quả này tương đồng với đa số các nghiên cứu khi chỉ ra rằng *E. coli* là vi khuẩn được phân lập nhiều nhất trong dịch mật như Salvador [11], Gu XX [5]. Ngoài các vi khuẩn phân lập được trong dịch mật thuộc họ vi khuẩn đường ruột *Enterobacteriaceae* như *E. coli*, *Klebsiella* spp. đã nêu ở trên thì còn có một tỷ lệ nhỏ vi khuẩn thuộc họ vi khuẩn đường ruột khác như *Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp. Điều này phù hợp sinh lý bệnh của viêm đường mật là do đường mật bị tắc nghẽn khiến dịch mật ứ đọng và các vi khuẩn từ ruột, vượt qua các hàng rào bảo vệ di chuyển từ tá tràng lên và phát triển tại đường mật. Trong dịch mật phân lập được *Enterococcus* spp. với tỷ lệ 3-34%. Tuy nhiên cũng có nghiên cứu của tác giả Reiter [10], Gromski cho thấy *Enterococcus* spp. mới là loài vi khuẩn được phân lập nhiều nhất [4]. Trong quá trình đưa máy nội soi nhìn bên xuống tá tràng, việc tập nhiễm một số vi khuẩn vào máy nội soi trong quá trình can thiệp là hoàn toàn có thể xảy ra. Mặc dù hiện nay, tất cả các máy nội soi ống mềm và dụng cụ dùng trong can thiệp đều được xử lý theo qui trình khử khuẩn mức độ cao (HDL: high level disinfection) của Bộ Y tế ban hành. Tuy nhiên các nghiên cứu đã được công bố đều cho thấy rằng việc tiệt khuẩn bằng qui trình HDL thì việc cấy được vi khuẩn trong hệ thống dây nội soi vẫn có tỷ lệ từ 9,2%-16,14% [7]. Ngoài việc tập nhiễm vi khuẩn từ máy nội soi thì việc lây truyền

các vi khuẩn khu trú vùng miệng vào đường mật cũng cần được nhắc đến. Nghiên cứu của Effenberger [3] cho thấy có sự trùng hợp giữa vi khuẩn ở miệng họng và dịch mật ở 33% tổng số ca. Nhìn chung, các vi khuẩn phân lập từ dịch mật còn nhạy tốt với kháng sinh amikacin, nhóm carbapenems với tỷ lệ nhạy cảm đều trên 80%. *E. coli* phân lập từ dịch mật còn nhạy cảm tốt với kháng sinh amikacin với tỷ lệ nhạy cảm 100%, nhạy trên 90% với nhóm kháng sinh carbapenems. Tỷ lệ *E. coli* trong dịch mật sinh ESBL lên đến 53,8%, cao hơn kết quả của nghiên cứu thuần tập trước đó. Tuy nhiên tỷ lệ này có thể thay đổi tùy thuộc vùng địa lý và tình trạng kháng kháng sinh của các khu vực khác nhau theo từng năm. Trong nghiên cứu của chúng tôi vi khuẩn Gram dương phân lập từ dịch mật chủ yếu là *Enterococcus* spp. bao gồm các vi khuẩn như *E. caseliflavus*, *E. faecalis*, *E. faecium*, *E. hirae*... với tần suất xuất hiện mỗi vi khuẩn không lớn, do đó chúng tôi không thể đưa ra kết luận về tính nhạy cảm kháng sinh của vi khuẩn *Enterococcus* spp.

Tỷ lệ cấy máu dương tính 54,1% có sự tương đương với một số nghiên cứu trên nhóm bệnh nhân viêm đường mật trước đó khi công bố tỷ lệ cấy máu dương tính dao động từ 26,4% - 65,9% [2, 12]. Các vi khuẩn phân lập được từ bệnh phẩm máu cũng có tần suất xuất hiện tương đồng như trong dịch mật, nhiều nhất là *E. coli*. Kết quả trùng lặp ít nhất 1 loài vi khuẩn từ hai loại bệnh phẩm là 88,9%. So sánh ưu điểm giữa cấy máu và cấy dịch mật chúng tôi nhận thấy cấy dịch mật thực hiện dễ dàng hơn, cho kết quả nhanh hơn. Trong nghiên cứu này, có hơn 70% số bệnh nhân có triệu chứng sốt từ khi khởi phát bệnh; tuy nhiên chỉ có 39,8% số bệnh nhân đủ điều kiện và được cấy máu. Do đó trong thực hành lâm sàng, chúng ta có thể cân nhắc việc sử dụng kết quả kháng sinh đồ của vi khuẩn phân lập được trong dịch mật làm căn cứ lựa chọn kháng sinh cho bệnh nhân.

5. Kết luận

E. coli là căn nguyên vi khuẩn thường gặp nhất ở bệnh nhân viêm đường mật do sỏi ống mật chủ; còn nhạy cảm tốt với amikacin và nhóm carbapenems. Tỷ lệ trùng hợp vi khuẩn ở kết quả cấy máu và dịch mật là cao, do đó có thể cân nhắc việc sử dụng kết quả kháng sinh đồ của vi khuẩn

trong dịch mật để lựa chọn kháng sinh phù hợp. Tuy nhiên, nghiên cứu này cần được tiến hành với cỡ mẫu lớn hơn để đánh giá toàn diện hơn về phân bố vi khuẩn trong dịch mật ở bệnh nhân viêm đường mật do sỏi ống mật chủ.

Tài liệu tham khảo

1. Mai Hồng Bằng (2012) *Nghiên cứu nội soi mật tụy ngược dòng trong chẩn đoán và điều trị sỏi, giãn ống mật chủ tại Bệnh viện TƯQĐ 108*. Tạp chí Y dược học Quân sự, 4, tr. 65-70.
2. Chandra S, Klair JS, Soota K, Livorsi DJ, Johlin FC (2019) *Endoscopic retrograde cholangiopancreatography-obtained bile culture can guide antibiotic therapy in acute cholangitis*. Dig Dis 37(2): 155-160.
3. Effenberger M, Al-Zoairy R, Gstir R, Graziadei I, Schwaighofer H, Tilg H, Zoller H (2023) *Transmission of oral microbiota to the biliary tract during endoscopic retrograde cholangiography*. BMC Gastroenterol 23(1): 103.
4. Gromski MA, Gutta A, Lehman GA, Tong Y, Fogel EL, Watkins JL, Easler JJ, Bick BL, McHenry L, Beeler C, Relich RF, Schmitt BH, Sherman S (2022) *Microbiology of bile aspirates obtained at ERCP in patients with suspected acute cholangitis*. Endoscopy 54(11): 1045-1052. doi: 10.1055/a-1790-1314.
5. Gu XX, Zhang MP, Zhao YF, Huang GM (2020) *Clinical and microbiological characteristics of patients with biliary disease*. World J Gastroenterol 26(14): 1638-1646.
6. Kiriya S, Kozaka K, Takada T et al (2018) *Tokyo Guidelines 2018: diagnostic criteria and severity grading of acute cholangitis (with videos)*. J Hepatobiliary Pancreat Sci 25(1): 17-30.
7. Larsen S, Russell RV, Ockert LK, Spanos S, Travis HS, Ehlers LH, Mærkedahl A (2020) *Rate and impact of duodenoscope contamination: A systematic review and meta-analysis*. EclinicalMedicine 25: 100451.
8. Lavillegrand JR, Mercier-Des-Rochettes E, Baron E, Pène F, Contou D, Favory R, Préau S, Galbois A, Molliere C, Mialhe AF, Reignier J, Monchi M, Pichereau C, Thietart S, Vieille T, Piton G, Preda G, Abdallah I, Camus M, Maury E, Guidet B, Dumas G, Ait-Oufella H (2021) *Acute cholangitis in intensive care units: Clinical, biological, microbiological spectrum and risk factors for mortality: A multicenter study*. Crit Care 25(1): 49.
9. Miura F, Okamoto K, Takada T et al (2018) *Tokyo Guidelines 2018: Initial management of acute biliary infection and flowchart for acute cholangitis*. J Hepatobiliary Pancreat Sci 25(1): 31-40.
10. Reiter FP, Obermeier W, Jung J, Denk G, Mahajan UM, De Toni EN, Schirra J, Mayerle J, Schulz C (2021) *Prevalence, Resistance Rates, and Risk Factors of Pathogens in Routine Bile Cultures Obtained during Endoscopic Retrograde Cholangiography*. Dig Dis 39(1): 42-51.
11. Salvador VB, Lozada, MC and Consunji RJ (2011) *Microbiology and antibiotic susceptibility of organisms in bile cultures from patients with and without cholangitis at an Asian academic medical center*. Surg Infect (Larchmt) 12(2): 105-111.
12. Zhao C, Liu S, Bai X, Song J, Fan Q, Chen J (2022) *A retrospective study on bile culture and antibiotic susceptibility patterns of patients with biliary tract infections*. Evid Based Complement Alternat Med: 9255444.