

Nghiên cứu căn nguyên và tình trạng kháng kháng sinh của vi khuẩn ở bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết do viêm đường mật tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

Investigate causative bacteria and characteristics of antibiotic resistance in septic patients caused by cholangitis at the 108 Military Central Hospital

Nguyễn Xuân Quýnh, Nguyễn Đăng Mạnh

Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

Tóm tắt

Mục tiêu: Xác định các vi khuẩn gây bệnh thường gặp trong nhiễm khuẩn huyết do viêm đường mật và đánh giá tình trạng kháng kháng sinh của các vi khuẩn gây bệnh trên các bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết do viêm đường mật tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu hồi cứu, mô tả cắt ngang bao gồm 95 bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết do viêm đường mật từ tháng 3 năm 2015 đến tháng 11 năm 2018. **Kết quả:** Tác nhân vi khuẩn gây bệnh là vi khuẩn gram âm trong đó có chủ yếu là *E. coli* (64,2%), *K. pneumoniae* (13,7%), *P. aeruginosa* (6,3%). Tỷ lệ kháng kháng sinh cao ở nhóm cephalosporin thế hệ 3 và 4 (59,5% - 66,6%), tỷ lệ kháng kháng sinh với ciprofloxacin là 45,5%. Kháng sinh còn nhạy cảm cao với vi khuẩn là kháng sinh là nhóm aminoglycoside như amikacin với 92,4%, gentamicin với 66,7%. Đặc biệt amikacin nhạy 100% với *E. coli*. Nhóm carbapenem như ertapenem, meropenem, imipenem độ nhạy (92,4% - 98,4%), ngoài ra có colistin 86,7% và piperacillin/tazobactam 76,5%. **Kết luận:** Tác nhân gây ra nhiễm khuẩn huyết do viêm đường mật là vi khuẩn Gram âm trong đó chủ yếu là *E. coli* 64,2%, tiếp theo là *K. pneumoniae* 13,7%, *P. aeruginosa* 6,3%. Vi khuẩn đề kháng kháng sinh cao với nhóm cephalosporin thế hệ 3, 4. Vi khuẩn còn nhạy cao với amikacin, carbapenem, colistin và piperacillin/tazobactam.

Từ khóa: Nhiễm khuẩn huyết, viêm đường mật, kháng kháng sinh.

Summary

Objective: To determine the pathogenic bacteria from blood samples of septic patients caused by cholangitis and to evaluate their antibiotic resistance. **Subject and method:** A retrospective and descriptive study was conducted which enrolled 95 septic patients caused by cholangitis at the 108 Military Central Hospital in the period from March 2015 to November 2018. **Result:** Only gram negative bacteria were identified by blood culture. The predominant pathogenic bacteria were *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* with the frequency of 64.2%, 13.7%, 6.3%, respectively. High frequency of antibiotic resistance with the third or fourth generation cephalosporin was significantly recorded by the rate from 60% to 70%. The bacterial isolates were highly resistant with fluoroquinolone antibiotics group, such as ciprofloxacin with the rate of 45.5%. Meanwhile, 66.7% and 92.4% bacterial species were susceptible with amikacin and gentamicin, respectively. Specially, all *E. coli* isolates were susceptible with

Ngày nhận bài: 25/01/2019, ngày chấp nhận đăng: 28/01/2019

Người phản hồi: Nguyễn Đăng Mạnh, Email: drmanha4b108@gmail.com - Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

amikacin. Carbapenems are a class of the highest effective antibiotic agents to all gram negative bacterial strains isolated from blood samples with the susceptibility from 92.4% to 98.4%. Other antibiotics were still had highly susceptible like piperacillin/tazobactam, colistin. *Conclusion:* The present study showed that the most of *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* were found from the blood samples of septic patients caused by cholangitis. The bacterial isolates were highly susceptible to amikacin, carbapenem, piperacillin/tazobactam and colistin.

Keywords: Sepsis, cholangitis, antibiotic resistance.

1. Đặt vấn đề

Nhiễm khuẩn huyết (NKH) do viêm đường mật (VDM) gây ra bởi vi khuẩn (VK) vào máu từ đường mật (ĐM) bị viêm tắc, có nguy cơ cao shock nhiễm khuẩn, gây suy đa tạng, tỷ lệ tử vong cao [2]. VDM thường liên quan với yếu tố bệnh sỏi đường mật, bệnh tắc nghẽn lành tính hoặc ung thư đường mật. Tác nhân thường gặp gây NKH do VDM thường gặp là các VK Gram âm như *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* và với tỷ lệ đa kháng kháng sinh cao, đặc biệt là các VK có sinh beta-lactamase và/hoặc carbapenemase. Sự đề kháng kháng sinh của VK gây bệnh diễn biến rất phức tạp trong điều trị. Hậu quả của sử dụng kháng sinh không hợp lý sẽ dẫn đến nhiều chủng VK kháng thuốc và mức độ kháng ngày càng cao nhất là các chủng VK sinh extended spectrum beta-lactamase (ESBL). Hiểu biết về các VK gây bệnh thường gặp trong NKH do VDM và tình hình kháng kháng sinh của các VK đó giúp cho các thầy thuốc lâm sàng lựa chọn kháng sinh thích hợp, hiệu quả khi chưa có kết quả cấy khuẩn. Vì vậy, chúng tôi thực hiện đề tài này nhằm mục tiêu: *Tìm hiểu các VK gây bệnh thường gặp trong NKH do VDM và đánh giá sự đề kháng kháng sinh của các VK đó tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108.*

3. Kết quả

Bảng 1. Đặc điểm bệnh nhân NKH do VDM

Chỉ số	Tuổi trung bình	Giới tính		Bệnh nền		
		Nam	Nữ	Sỏi ĐM	Ung thư ĐM	Chít hẹp lành tính
n = 95 (%)	63 ± 15,8 (23 - 90)	54 (56,8%)	41 (43,2%)	58 (61,1%)	34 (35,8%)	3 (3,2%)

Nhận xét: Bệnh nhân có độ tuổi trung bình là 63 ± 15,8 năm, trẻ nhất là 23 tuổi, lớn tuổi nhất là 90 tuổi. Tỷ lệ nam chiếm 56,8%. Bệnh lý sỏi đường mật chiếm chủ yếu với 58 bệnh nhân (61,1%).

2. Đối tượng và phương pháp

2.1. Đối tượng

Đối tượng gồm 95 bệnh nhân NKH do VDM điều trị tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 từ tháng 3 năm 2015 đến tháng 11 năm 2018.

Tiêu chuẩn chẩn đoán

NKH dựa vào tiêu chuẩn chẩn đoán của Surviving Sepsis Campaign (SSC) Guidelines 2016 [2]. Tiêu chuẩn chẩn đoán VDM dựa vào tiêu chuẩn chẩn đoán VDM của TG18 [9].

2.2. Phương pháp

Nghiên cứu hồi cứu mô tả cắt ngang theo mẫu bệnh án thống nhất. Các bệnh nhân được lấy máu theo đúng quy trình, tuân thủ nguyên tắc vô khuẩn và được nuôi cấy theo quy trình thường quy tại labo vi sinh y học xác định chủng sinh extended-spectrum beta-lactamase (ESBL). Làm kháng sinh đồ bằng máy VITEX 2 để đánh giá độ nhạy cảm của kháng sinh với VK: Kháng - Trung gian - Nhạy (S - I - R: Sensitivity – Intermediate - Resistance).

Phân tích thống kê sử dụng phần mềm SPSS 20.0, Chicago, với giá trị $p < 0,05$ là có ý nghĩa thống kê.

Bảng 2. Căn nguyên NKH do VĐM

TT	Vi khuẩn	Tổng số (n = 95)	Tỷ lệ %
1	<i>E. coli</i>	61	64,2
2	<i>K. pneumoniae</i>	13	13,7
3	<i>P. aeruginosa</i>	6	6,3
4	<i>C. freundii</i>	4	4,2
5	<i>A. baumannii</i>	2	2,1
6	<i>B. cepacia</i>	2	2,1
7	<i>E. faecalis</i>	1	1,1
8	<i>A. hydrophila</i>	1	1,1
9	<i>A. sobria</i>	1	1,1
10	<i>C. koseri</i>	1	1,1
11	<i>E. cloacae</i>	1	1,1
12	<i>S. agalactiae</i>	1	1,1
13	<i>S. maltophilia</i>	1	1,1
14	Vi khuẩn Gram âm	95	100,0

Nhận xét: 100% là các vi khuẩn Gram âm với 13 chủng, trong đó chủ yếu *E. coli* chiếm cao nhất với 61 bệnh nhân (64,2%), *K. pneumoniae* với 13 bệnh nhân chiếm (13,7%) và *P. aeruginosa* với 6 bệnh nhân (6,3%).

Bảng 3. Độ nhạy cảm, đề kháng kháng sinh của các VK phân lập được

TT	Thuốc KS	Tất cả các VK Gram âm (n = 95)		
		S%	I%	R%
1	Ampicillin	5,2	0	94,8
2	Amoxicillin/clavulanate	49,3	12,7	38
3	Piperacillin/tazobactam	76,5	7,1	16,5
4	Cefotaxim	27,1	4,4	68,6
5	Ceftazidime	29,3	6,5	64,1
6	Cefepime	32,4	8,1	59,5
7	Ertapenem	98,4	0	1,6
8	Imipenem	92,2	2,2	5,6
9	Meropenem	93,5	1,1	5,4
10	Amikacin	92,4	0	7,6
11	Gentamicin	66,7	1,1	32,3
12	Ciprofloxacin	48,1	6,5	45,5
13	Colistin	86,7	0	13,3

Nhận xét: Kháng sinh còn nhạy cảm cao đó là ertapenem, meropenem, imipenem, amikacin, piperacilline/tazobactam, colistin với độ nhạy cảm lần lượt là 98,4%, 93,5%, 92,4%, 92,2%, 76,5%, 86,7%.

Bảng 4. Độ nhạy cảm, đề kháng kháng sinh của *E. coli*

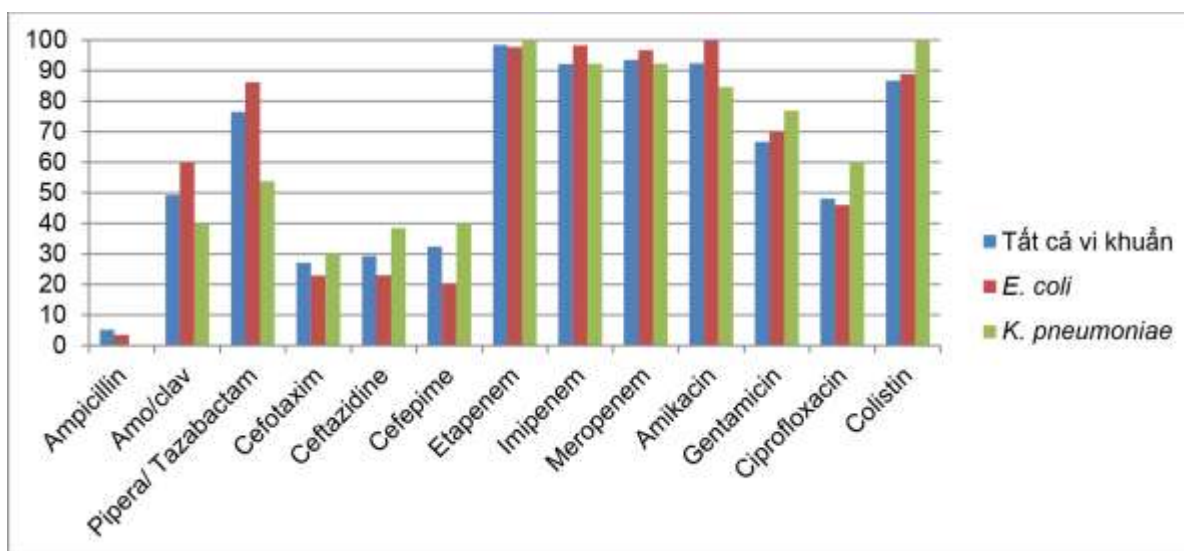
TT	Thuốc kháng sinh	<i>E. coli</i> (n = 61)		
		S%	I%	R%
1	Ampicillin	3,5	0	96,5
2	Amoxicillin/clavulanate	60	16	24
3	Piperacillin/tazobactam	86,2	6,9	6,9
4	Cefotaxim	22,9	2,1	75
5	Ceftazidime	23	4,9	72,1
6	Cefepime	20,4	2	77,6
7	Ertapenem	97,7	0	2,1
8	Imipenem	98,3	0	1,7
9	Meropenem	96,7	0	3,3
10	Amikacin	100	0	0
11	Gentamicin	70	1,7	28,3
12	Ciprofloxacin	46	2	52
13	Colistin	88,9	0	11,1

Nhận xét: *E. coli* 100% còn nhạy cảm với kháng sinh amikacin, tiếp đến nhóm carbapenem độ nhạy trên 96%, đáng chú ý tỷ lệ kháng kháng sinh colistin là 11,1%.

Bảng 5. Độ nhạy cảm với kháng sinh của *K. pneumoniae*

TT	Thuốc kháng sinh	<i>K. pneumoniae</i> (n = 13)		
		S%	I%	R%
1	Ampicillin	0	0	100
2	Amoxicillin/clavulanate	40	10	50
3	Piperacillin/tazobactam	53,8	15,4	30,8
4	Cefotaxim	30	0	70
5	Ceftazidime	38,5	7,7	53,8
6	Cefepime	40	10	50
7	Ertapenem	100	0	0
8	Imipenem	92,3	0	7,7
9	Meropenem	92,3	0	7,7
10	Amikacin	84,6	0	15,4
11	Gentamicin	76,9	0	23,1
12	Ciprofloxacin	60	20	20
13	Colistin	100	0	0

Nhận xét: *K. pneumoniae* có độ nhạy cao nhất với ertapenem (100%) và colistin (100%).



Biểu đồ 1. Độ nhạy cảm với kháng sinh của *E. coli*, *K. pneumoniae* và các vi khuẩn khác

Nhận xét: Nhóm carbapenem, nhóm aminoglycosid và kháng sinh piperacillin/tazobactam, colistin là những kháng sinh có độ nhạy cao với các vi khuẩn.

Bảng 6. Đặc điểm VK *E. coli* và *K. pneumoniae* sinh ESBL

Yếu tố		Vi khuẩn		p
		<i>E. coli</i>	<i>K. pneumoniae</i>	
ESBL (+)	Số lượng	43	6	p=0,064
	Tỷ lệ %	72,9	46,2	
ESBL (-)	Số lượng	16	7	
	Tỷ lệ %	27,1	53,8	
Tổng		n = 59	n = 13	

Nhận xét: Vi khuẩn *E. coli* sinh ESBL rất cao chiếm 72,9%, *K. pneumoniae* sinh ESBL thấp hơn với 46,2% không có mối liên quan với $p > 0,05$.

4. Bàn luận

Trong nghiên cứu của chúng tôi thực hiện trên 95 bệnh nhân có NKH do VĐM thấy tỷ lệ giới tính nam và nữ gần như nhau, tuổi trung bình khá cao với $63 \pm 15,8$ năm. Bệnh lý chủ yếu do sỏi mật chiếm 61,1% sau đó là ung thư đường mật với 35,8%, chít hẹp lành tính đường mật với 3,2% khá tương đồng với nghiên cứu của Ban Seok Lee và cộng sự (2013) [3] trên 42 bệnh nhân có tỷ lệ bệnh lý sỏi mật, bệnh ung thư ĐM, chít hẹp lành tính lần lượt là 57,1%, 28,6%, 14,3%.

Nguyên nhân gây nên NKH do VĐM là 13 loài VK Gram âm, trong đó *E. coli* được xác định có tỷ lệ cao nhất chiếm 64,2%, *K. pneumoniae* với 13,7%, *P. aeruginosa* với 6,3% (Bảng 1) đây là những VK sống nhiều ở trong đường tiêu hóa và môi trường yếm khí nên dễ xâm nhập vào đường mật bị tắc gây tình trạng VĐM. Kết quả tương tự so với nghiên cứu của Ban Seok Lee và cộng sự [3] tại Hàn Quốc với 211 bệnh nhân NKH do VĐM được cấy máu xác định có *E. coli* chiếm cao nhất 55,4% và tiếp theo *K. pneumoniae* 18% và *P. aeruginosa* (8,5%).

Tỷ lệ kháng kháng sinh của nhóm cephalosporin thế hệ 3, 4 như cefotaxim, ceftazidime và cefepime có tỷ lệ bị kháng kháng sinh rất cao (60 - 70%), đặc biệt *E. coli* có tỷ lệ kháng cao hơn (72 - 78%). Theo Li YS và

cộng sự (2016) nghiên cứu trên 107 bệnh nhân ở Trung Quốc [4], VK *E. coli* gây VĐM có độ kháng kháng sinh với cefotaxim, ceftriaxone, cefepime khoảng 38 - 48% thấp hơn nghiên cứu chúng tôi. Mặc dù, hiện tại trong VĐM mức độ nặng đã được khuyến cáo sử dụng thuốc kháng sinh theo TG18 [9] nhưng theo nghiên cứu của chúng tôi cần cân nhắc sử dụng thuốc này. Việc sử dụng kháng sinh cephalosporin phổ rộng sử dụng rộng rãi tại Việt Nam chính là nguyên nhân sự gia tăng chủng VK sinh ESBL với tỷ lệ cao và VK đa kháng thuốc.

Nhóm thuốc có fluoroquinolones là ciprofloxacin có mức độ vi khuẩn kháng kháng sinh tuy thấp hơn nhóm cephalosporin thế hệ 3 và 4 nhưng tỷ lệ vi khuẩn kháng kháng sinh khá cao với 45,5%, tỷ lệ kháng kháng sinh cao hơn ở *E. coli* với 52%, kết quả này có tỷ lệ kháng cao hơn nghiên cứu Trần Xuân Chương và cộng sự từ năm 2011 đến năm 2015 trên VK *E. coli* gây NKH tại Bệnh viện Trung ương Huế cho thấy tỷ lệ kháng kháng sinh của *E. coli* là 30% [1] có thể do thời gian nghiên cứu trước và chủng *E. coli* tại Bệnh viện Trung ương Huế khác so với nghiên cứu chúng tôi.

Kháng sinh nhóm aminoglycosides là amikacin, gentamicin còn có độ nhạy kháng sinh khá cao với tất cả VK lần lượt là 92,4% và 66,7%. Đặc biệt với amikacin có độ nhạy 100% với *E. coli* đây là kháng sinh lựa chọn tốt trong điều trị với giá không quá cao như các kháng sinh nhóm carbapenem.

Kháng sinh nhóm carbapenem có độ nhạy cao nhất như meropenem, ertapenem, imipenem với độ nhạy cảm trên 92,4%, nhưng giá rất cao vì vậy trong điều trị nên theo đúng phác đồ để hạn chế sự kháng các thuốc kháng sinh này. Theo TG18 đây cũng là kháng sinh tốt nhất hiện nay có thể dùng đơn độc trong điều trị VĐM [9].

Các kháng sinh piperacillin/tazobactam có tỷ lệ nhạy 76,5% và colistin là kháng sinh có tỷ lệ nhạy cao với 86,7%, đặc biệt là với *K. pneumoniae* thì kháng sinh colistin nhạy 100% là thuốc thay thế cho thuốc kháng sinh khác đã bị kháng trên VK Gram âm đa kháng thuốc. Tuy nhiên, thuốc này khá độc, liều dùng phải điều chỉnh theo nhiều yếu tố và khi sử

dụng phải được đồng thuận của các chuyên gia truyền nhiễm.

Đặc biệt, tỷ lệ VK sinh ESBL cao với *E. coli* và *K. pneumoniae* lần lượt là 72,9% và 46,2% không có mối liên quan giữa giữa 2 VK này với khả năng sinh ESBL với $p > 0,05$ (Bảng 6), đây là những chủng VK đa kháng thuốc kháng sinh. Kết quả này cao hơn so với nghiên cứu của Li YS và cộng sự (2016) tại Trung Quốc với 107 bệnh nhân VĐM do VK *E. coli* có 41,1% sinh ESBL [6].

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy độ nhạy của VK trong phòng thí nghiệm được lấy từ bệnh nhân NKH do VĐM. Tuy nhiên, những dữ liệu này không đảm bảo được chắc chắn về hiệu quả trong việc sử dụng kháng sinh trên lâm sàng. Đây có thể là một hạn chế của nghiên cứu này. Do đó khi điều trị trên bệnh nhân cần dựa vào đặc điểm lâm sàng và dữ liệu về VK học để đưa ra được phương pháp điều trị tốt nhất.

5. Kết luận

Nghiên cứu trên 95 bệnh nhân NKH do VĐM:

Tác nhân gây nhiễm khuẩn huyết do viêm đường mật 100% là các vi khuẩn Gram âm trong đó chủ yếu là *E. coli* 64,2%, tiếp theo là *K. pneumoniae* 13,7%, *P. aeruginosa* 6,3%.

Vi khuẩn kháng kháng sinh cao với nhóm cephalosporin thế hệ 3 và 4 (59,5 - 66,6%) và ciprofloxacin 45,5%. Vi khuẩn có độ nhạy cao với amikacin (92,4%), carbapenem (92,4 - 98,4%), colistin (86,7%) và piperacillin/tazobactam (76,5%).

Tài liệu tham khảo

1. Trần Xuân Chương và cộng sự (2017) *Nghiên cứu căn nguyên và tính kháng kháng sinh của một số vi khuẩn ở bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết điều trị tại Bệnh viện Đa khoa Trung ương Huế 2011 - 2015*. Tạp chí của Hội Truyền nhiễm Việt Nam, ISSN 0866-7829, số 01-2017.
2. Andrew Rhodes et al (2017) *Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016*. Intensive Care Medicine 43(3): 304-377.

3. Ban Seok Lee et al (2013) *Risk factors of organ failure in patients with bacteremic cholangitis*. Digestive Diseases and Sciences 58(4): 1091-1099.
4. Harumi Gomi et al (2018) *Toyko guidelines 2018: Antimicrobial therapy for acute cholangitis and cholecystitis*. J Hepatobiliary Pancreat Sci 25: 3-16.
5. Karvellas CJ, Abraldes JG et al (2016) *Cooperative antimicrobial therapy of septic shock (CATSS) database research group. The impact of delayed biliary decompression and anti-microbial therapy in 260 patients*. Aliment Pharmacol Ther 44(7): 755-766.
6. Li YS et al (2016) *The clinical epidemiology and antibiotic resistance patterns of biliary tract infections caused by antimicrobial-resistant Escherichia coli*. Journal of Infectious Diseases and Treatment 2(1): 11.
7. Michael J Englesbe et al (2005) *Resistant pathogens in biliary obstruction: Importance of cultures to guide antibiotic therapy*. HPB (Oxford) 7(2): 144-148.
8. Salvador VBD, Lozada MCH, 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.
9. Seiki Kiriya et al (2018) *Tokyo Guidelines 2018: diagnostic criteria and severity grading of acute cholangitis*. Japanese Society of Hepato Biliary 25(1): 17-30.