

Lâm sàng, phân loại vi khuẩn và tỷ lệ kháng thuốc ở bệnh nhân viêm đường mật có biến chứng nhiễm khuẩn huyết

Clinical, bacterial classification and resistance rate in patients cholangitis with septic complications

Nguyễn Xuân Quýnh, Vũ Thành Trung,
Trần Thị Ánh Tuyết, Dương Minh Thắng

Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

Tóm tắt

Mục tiêu: Tìm hiểu đặc điểm lâm sàng, phân loại vi khuẩn và tỷ lệ kháng thuốc ở bệnh nhân viêm đường mật có biến chứng nhiễm khuẩn huyết. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu tiến cứu và hồi cứu ở 110 bệnh nhân viêm đường mật có biến chứng nhiễm khuẩn huyết. Tất cả bệnh nhân đều được cấy máu, định danh vi khuẩn và làm kháng đồ tại Khoa Vi sinh vật - Bệnh viện TWQĐ 108 từ tháng 03/2015 đến tháng 11/2019. **Kết quả:** Từ tháng 02/2015 đến tháng 11/2019 có 110 bệnh nhân được xác định nhiễm khuẩn huyết do viêm đường mật. Tuổi trung bình là $63,2 \pm 15,9$ tuổi. Số bệnh nhân > 65 tuổi là 63/110 (55,3%). Nam (58,8%) và nữ (37,7%). Nguyên nhân gây viêm đường mật: Sỏi đường mật (55,3%), ung thư đường mật (39,5%), chít hẹp lành tính (1,8%). Phân loại vi khuẩn: Nhiễm khuẩn Gram âm: 110/110 (100%), trong đó: *E. coli* (60,5%), và *K. pneumoniae* (19,3%). Có 4 loại kháng sinh có nhạy cảm với vi khuẩn (độ nhạy cảm trên 80%) gồm: Ertapenem, imipenem, meropenem và amikacin. **Kết luận:** Số bệnh nhân bị nhiễm khuẩn huyết do vi khuẩn gram âm chiếm tỷ lệ 100%, trong đó *E. coli* (60,5%), *K. pneumoniae* (19,3%). Các thuốc kháng sinh có hiệu quả điều trị cho bệnh nhân viêm đường mật biến chứng nhiễm khuẩn huyết gồm: Ertapenem, imipenem, meropenem và amikacin.

Từ khóa: Viêm đường mật, nhiễm khuẩn huyết.

Summary

Objective: To determine clinical features, classify bacteria and drug resistance rates in patients with cholangitis with complications of sepsis. **Subject and method:** A prospective and retrospective study in 110 patients with cholangitis with complications of sepsis. All patients were given blood transplants, identified bacteria and susceptibility of antibiotic at the Department of Microbiology - 108 Military Central Hospital, from March 2015 to November 2019. **Result:** From February 2015 to November 2019, 110 patients were identified with sepsis due to cholangitis. The mean age was 63.2 ± 15.9 . Number of patients > 65 years old was 63/110 (55.3%). Men (58.8%) and women (37.7%). Causes of cholangitis: Gallstones (55.3%), cancer of the bile ducts (39.5%), benign stenosis (1.8%). Bacteria classification: Gram-negative infections: 110/110 (100%), in which: *E. coli* (60.5%), and *K. pneumoniae* (19.3%). There were 4 types of antibiotics sensitive to bacteria (susceptibility over 80%) including: Ertapenem, imipenem, meropenem and amikacin. **Conclusion:** The percentage of patients infected with sepsis caused by gram-negative bacteria accounted for 100%, in which *E. coli* (60.5%), *K. pneumoniae* (19.3%). Antibiotics

Ngày nhận bài: 17/7/2020, ngày chấp nhận đăng: 23/08/2020

Người phản hồi: Nguyễn Xuân Quýnh, Email: dr.quynh12345@gmail.com - Bệnh viện TWQĐ 108

effective in treating patients with cholangitis with complications of sepsis include: Ertapenem, imipenem, meropenem and amikacin.

Keywords: Biliary tract infections (BTIs), sepsis.

1. Đặt vấn đề

Nhiễm khuẩn đường mật dễ gây biến chứng nhiễm khuẩn huyết, tiên lượng nặng nề và có tỷ lệ tử vong cao, nhất là đối với người già có bệnh lý khác kết hợp hoặc điều trị muộn [1, 2]. Hầu hết nhiễm khuẩn huyết là do vi khuẩn Gram âm [3, 4]. Viêm đường mật điển hình thường có biểu hiện tam chứng Charcot (đau, sốt, vàng da) [5] và chẩn đoán viêm đường mật dựa vào hướng dẫn Guideline Tokyo 2018 [6]. Dẫn lưu đường mật và sử dụng kháng sinh thích hợp sẽ góp phần nâng cao hiệu quả điều trị nhiễm khuẩn đường mật.

Nhiễm khuẩn huyết phần lớn do vi khuẩn Gram âm gây nên. Điều trị nhiễm khuẩn huyết chủ yếu dựa vào lựa chọn các kháng sinh thích hợp, sẽ đem lại hiệu quả cao trong điều trị. Tuy nhiên, ngày nay tình hình kháng kháng sinh ngày càng tăng, đặc biệt với các chủng vi khuẩn kháng Beta-lactamase phổ rộng (extended spectrum beta-lactamase: ESBL). Việc định danh vi khuẩn thông qua cấy khuẩn và làm kháng sinh đồ sẽ giúp cho điều trị đúng, hợp lý và tăng hiệu quả điều trị. Đề tài nghiên cứu này nhằm mục tiêu: *Tìm hiểu về đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng ở bệnh nhân viêm đường mật có biến chứng nhiễm khuẩn huyết. Định danh vi khuẩn và tình hình kháng thuốc của vi khuẩn ở bệnh nhân viêm đường mật có biến chứng nhiễm khuẩn huyết.*

2. Đối tượng và phương pháp

2.1. Đối tượng

Đối tượng gồm 110 bệnh nhân viêm đường mật (VDM) có biến chứng nhiễm khuẩn huyết (NKH) điều trị tại Bệnh viện TWQĐ 108 từ tháng 03 năm 2015 đến tháng 11 năm 2019.

Tiêu chuẩn chẩn đoán: Viêm đường mật dựa vào tiêu chuẩn chẩn đoán viêm đường mật của Tokyo Guideline 2018 [11]. Tiêu chuẩn chẩn đoán NKH xác định theo tiêu chuẩn (SSC) 2016 trong đó vi khuẩn được xác định bằng cấy máu.

2.2. Phương pháp

Nghiên cứu hồi cứu kết hợp tiến cứu, mô tả cắt ngang. Các bệnh nhân VDM được lấy máu để cấy khuẩn khi bệnh nhân có biểu hiện sốt cao rét run. Quy trình thực hiện theo đúng nguyên tắc vô khuẩn và các vi khuẩn được nuôi cấy theo quy trình thường quy tại Labo Khoa Vi sinh vật - Bệnh viện TWQĐ 108.

Làm kháng sinh đồ bằng máy VITEX 2 để đánh giá độ nhạy của kháng sinh với vi khuẩn: 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.

3. Kết quả

Từ tháng 02/2015 đến 11/2019 có 110 bệnh nhân được xác định viêm đường mật có biến chứng nhiễm khuẩn huyết (NKH).

Bảng 1. Đặc điểm bệnh nhân viêm đường mật có biến chứng NKH

Nhóm Chỉ số	Tuổi			Giới tính		Biến chứng Shock
	Trung bình	> 65	≤ 65	Nam	Nữ	
n	63,2 ± 15,9	63/110 (55,3%)	47/110 (48,8%)	67/110 (58,8%)	43/110 (37,7%)	21/110 (18,1%)

Nhận xét: Tuổi trung bình là 63,2 ± 15,9 tuổi, số bệnh nhân > 65 tuổi: 63/110 (55,3%). Nam chiếm: 58,8%, nữ: 37,7%. Bệnh nhân có biến chứng sốc: 21/110 (18,1%).

Bảng 2. Đặc điểm bệnh lý nền đường mật ở BN nhiễm khuẩn huyết do VĐM

Bệnh lý nền		Sỏi đường mật	Ung thư	Chít hẹp lành tính	p
Nhóm					
Tất cả		63 (55,3%)	45 (39,5%)	2 (1,8%)	
Tuổi	Tuổi > 65	37 (58,7%)	25 (39,7%)	1 (1,6%)	0,927
	Tuổi ≤ 65	26 (55,3%)	20 (42,6%)	1 (2,1%)	
Giới tính	Nam	36 (53,7%)	31 (46,3%)	0 (0%)	0,096
	Nữ	27 (62,8%)	14 (32,6%)	2 (1,8%)	
Đã có stent đường mật	Có	7 (15,9%)	37 (84,1%)	0 (0%)	<0,001
	Không	56 (84,8%)	8 (12,1%)	2 (3%)	

Nhận xét: Bệnh lý nền: Sỏi (55,3%), ung thư (39,5%). Tỷ lệ đặt stent đường mật ở bệnh nhân sỏi đường và ung thư đường mật chiếm tỷ lệ tương ứng là: 15,9% và 84,1%.

Bảng 3. Đặc điểm vi sinh vật ở bệnh nhân VĐM có NKH được đặt stent và chưa đặt stent

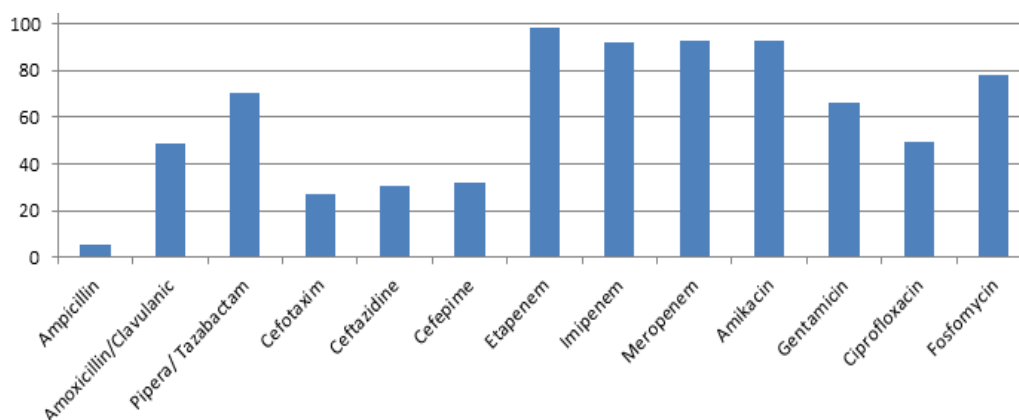
Nhóm bệnh nhân Vi khuẩn	Tất cả	Đã có stent đường mật	Chưa có stent đường mật	OR	p
Vi khuẩn gram âm	110/110 (100%)	44 (40%)	66 (60%)		
Vi khuẩn sinh ESBL	52/81 (64,2%)	22 (42,3%)	30 (57,7%)	1,200 (0,473 - 3,042)	0,701
<i>E. coli</i>	68/110 (61,8%)	26 (38,2%)	42 (61,8%)	0,825 (0,377 - 1,806)	0,631
<i>K. pneumoniae</i>	20/110 (18,2%)	14 (60%)	8 (40%)	2,719 (1,007 - 7,341)	0,044
Vi khuẩn khác	22/110 (20%)	6 (27,3%)	16 (72,7%)	2,207 (0,724 - 5,670)	0,173

Nhận xét: Vi khuẩn gram âm (100%), trong đó vi khuẩn *E. coli* (61,8%), *K. pneumoniae* (18,2%). Vi khuẩn sinh men kháng betalactam (ESBL) chiếm: 64,6%.

Bảng 4. Tỷ lệ kháng sinh đồ của vi khuẩn ở bệnh nhân VĐM có biến chứng NKH

TT	Thuốc kháng sinh	Tất cả vi khuẩn		
		Kháng	Trung gian	Nhạy
1	Ampicillin	5/87 (5,7%)	1/87 (1,1%)	81/87 (93,1%)
2	Amoxicillin/Clavulanic	34/70 (48,6%)	9/70 (12,9%)	27/70 (38,6%)
3	Pipera/ Tazabactam	67/95 (70,5%)	8/95 (8,4%)	20/95 (21,1%)
4	Cefotaxim	18/67 (26,9%)	3/67 (4,5%)	46/67 (68,7%)
5	Ceftazidime	31/101 (30,7%)	6/101 (5,9%)	64/101 (63,4%)
6	Cefepime	23/72 (31,9%)	7/72 (9,7%)	42/72 (58,3%)
7	Ertapenem	58/59 (98,3%)	0 (0%)	1/59 (1,7%)
8	Imipenem	92/100 (92%)	2/100 (2%)	6/100 (6%)
9	Meropenem	94/101 (93,1%)	1/101 (0,9%)	6/101 (5,9%)
10	Amikacin	95/102 (93,1%)	0 (0%)	7/102 (6,9%)
11	Gentamicin	68/103 (66%)	1/103 (1%)	34/103 (33%)
12	Ciprofloxacin	37/75 (49,3%)	5/75 (6,7%)	33/75 (44%)
13	Fosfomycin	47/60 (78,3%)	0 (0%)	13/60 (21,7%)

Nhận xét: Tỷ lệ % độ nhạy của amikacin cao 93,1%, nhóm carbapenem tỷ lệ độ nhạy trên 92%, độ kháng kháng sinh cao của nhóm kháng sinh ampicillin (93,1%), cefotaxim (68,7%), ceftazidime (63,4%).



Biểu đồ 1. Độ nhạy của kháng sinh với vi khuẩn ở bệnh nhân viêm đường mật biến chứng nhiễm khuẩn huyết

Độ nhạy kháng sinh đối với vi khuẩn ở bệnh nhân VĐM biến chứng NKH còn cao với kháng sinh nhóm carbapenem sau đó nhóm aminoglycoside với amikacin thấp hơn là gentamicin. Độ nhạy của kháng sinh quinolon và nhóm cephalosporin còn thấp.

4. Bàn luận

Trong nghiên cứu trên 95 bệnh nhân có VĐM có biến chứng NKH thấy tỷ lệ giới tính nam và nữ gần như nhau, tuổi trung bình cao với $63,2 \pm 15,9$ tuổi, tuổi trên 65 có 65 bệnh nhân tuổi chiếm 55,3% cho thấy cho thấy đây là bệnh lý hay gặp hơn ở những người cao tuổi.

Bệnh lý nền đường mật thấy rằng chủ yếu gặp bệnh lý sỏi đường mật và bệnh lý ác tính gây tắc mật chiếm lần lượt là 55,3% và 39,5% trong đó bệnh lý ung thư chủ yếu gặp bệnh lý ung thư tụy và ung thư gan, hạch di căn ung thư. Bệnh lý chít hẹp lành tính chiếm 1,8%. So với nghiên cứu Melzer 2007 trong những bệnh nhân VĐM biến chứng NKH có bệnh lý nền do sỏi đường mật chiếm 29%, do bệnh lý ác tính chiếm 37%, chít hẹp lành tính 4%. Nhưng so với nghiên cứu của Ban Seok Lee và cộng sự (2013) [3] trên 42 bệnh nhân VĐM biến chứng NKH có tỷ lệ tương đồng về bệnh lý sỏi mật, bệnh lý ác tính, chít hẹp lành tính lần lượt là 57,1%, 28,6%, 14,3%. Trong đó, bệnh lý ác tính mới trong chẩn đoán chiếm 8/45 (17,8%) nghiên cứu của Melzer

2017 bệnh lý mới chẩn đoán ung thư chiếm 8,19%. Trong nghiên cứu của chúng tôi, chẩn đoán ung thư phần lớn dựa trên các chẩn đoán hình ảnh. Một số bệnh nhân khác chẩn đoán dựa trên mô bệnh học. Nghiên cứu chúng tôi không phát hiện ca bệnh nhân nào tồn tại cả sỏi đường mật và bệnh lý ác tính đây là đặc điểm khác biệt so với một số nghiên cứu [11].

Nguyên nhân vi sinh vật gây VĐM biến chứng NKH được xác định qua cấy máu là vi khuẩn Gram âm chiếm 100%. Trong đó hầu hết là *E. coli* là 60,5% và *K. pneumoniae* là 19,3% tương đồng với các nghiên cứu của Melzer 2007 [9] VĐM biến chứng NKH có tỷ lệ nhiễm *E. coli* có 62% và *K. pneumoniae* là 26%. Kết quả tương tự so với nghiên cứu của Ban Seok Lee và cộng sự [3] tại Hàn Quốc với 211 bệnh nhân VĐM biến chứng NKH được cấy máu xác định có *E. coli* chiếm cao nhất 55,4% và tiếp theo *K. pneumoniae* 18% và *P. aeruginosa* (8,5%) [2, 10]. Chúng vi khuẩn gây bệnh có tỉ lệ cao sinh men kháng betalactam trong đó *E. coli* là (45/65; 69,2%) và *K. pneumoniae* (8/17; 47%) đây cũng là những chủng đa kháng thuốc thuốc kháng sinh. Trong nghiên cứu của Melzer 2007 [9] cũng chỉ ra những vi khuẩn sinh men kháng lactamase nhưng ít hơn so với *E. coli* là 18% và vi khuẩn *K. pneumoniae* không sinh men kháng lactamase.

Độ nhạy kháng sinh cao ở dòng kháng sinh carbapenem với kháng sinh ertapenem, imipenem và meropenem với độ nhạy trên 90% theo TG18 đây cũng là kháng sinh tốt nhất hiện nay có thể dùng đơn độc trong điều trị viêm đường mật mức độ nặng [9] và dòng kháng sinh aminoglycoside độ nhạy tất cả vi khuẩn trong đó có amikacin là 95%, gentamicin 64%. Theo Melzer 2007 [9] độ nhạy kháng sinh với vi khuẩn gây nhiễm khuẩn huyết đường mật cao hơn nghiên cứu của chúng tôi với amikacin là 100%. Theo Michael JE and Lilian GD và cộng sự 2005 [7] cho thấy độ nhạy cảm của kháng sinh với vi khuẩn cấy máu được ở bệnh nhân VDM biến chứng NKH còn rất cao với imipenem với 93%, amikacin với 100%, gentamicin với 94% cao hơn nhiều so với nghiên cứu chúng tôi với gentamicin tuy nhiên độ nhạy của kháng sinh imipenem và amikacin vẫn còn giữ được cao.

Độ nhạy kháng sinh như ciprofloxacin và cefotaxime tương ứng là 50%, 25%, như vậy so với nghiên cứu của Michael JE and Lilian GD và cộng sự 2005 [7] cho thấy độ nhạy của kháng sinh với vi khuẩn cấy máu được ở bệnh nhân VDM biến chứng NKH tỷ lệ kháng kháng sinh cao với ciprofloxacin 86%, cefotaxime 100% hơn rất nhiều so với nghiên cứu của chúng tôi có thể có nhiều yếu tố gây ra tình trạng này như dịch tể mỗi khu vực khác nhau, thời điểm nghiên cứu khác nhau, cách sử dụng kháng sinh khác nhau.

Những hạn chế trong nghiên cứu này của chúng tôi đây là nghiên cứu đơn trung tâm và số lượng nghiên cứu nhỏ và các kết quả nhạy cảm kháng sinh là số liệu trong phòng xét nghiệm. Việc đối chiếu giữa kết quả trên lâm sàng, xét nghiệm cấy khuẩn và can thiệp qua nội soi sẽ giúp định hướng điều trị VDM có biến chứng NKH sẽ có hiệu quả cao hơn.

5. Kết luận

Viêm đường mật có biến chứng nhiễm khuẩn huyết do căn nguyên vi khuẩn Gram âm, trong đó chủ yếu là *E. coli* và *K. pneumoniae*. Bệnh lý do sỏi đường mật và ung thư chiếm chủ yếu. Tỷ lệ kháng thuốc kháng sinh cao ở nhóm kháng sinh ampicillin, cefotaxim, ceftazidime. Các thuốc ertapenem,

imipenem, meropenem, amikacin có tỷ lệ kháng thuốc kháng sinh thấp.

Tài liệu tham khảo

1. Bornman PC, van Beljon JI, Krige JEJ (2003) *Management of cholangitis*. J Hepatobiliary Pancreatic Surg 10: 406-414.
2. Harumi Gomi et al (2018) *Toyko guidelines 2018: Antimicrobial therapy for acute cholangitis and cholecystitis*. J Hepatobiliary Pancreat Sci 25: 3-16.
3. Claesson BE, Holmlud DE, Matzsch TW (1986) *Microflora of the gallbladder related to duration of acute cholecystitis*. Surg Gynecol Obstet 162: 531-535.
4. Shimada K, Noro T, Inamatsu T et al (1981) *Bacteriology of acute obstructive suppurative cholangitis of the aged*. J Clin Microbiol 14: 522-526.
5. Hafif A, Gutman M, Kaplan O et al (1991) *The management of acute cholecystitis in elderly patients*. Am Surg 57: 648-652.
6. Yusoff IF, Barkun JS, Barkun AN (2003) *Diagnosis and management of cholecystitis and cholangitis*. Gastroenterol Clin North Am 32: 1145-1168.
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. Ban Seok Lee et al (2013) *Risk factors of organ failure in patients with bacteremic cholangitis*. Digestive Diseases and Sciences 58(4): 1091-1099.
9. Melzer M et al (2007) *Biliary tract infection and bacteraemia: Presentation, structural abnormalities, causative organisms and clinical outcomes*. Postgrad Med J 83: 773-776.
10. Kuo CH, Changchien CS, Chen JJ et al (1995) *Septic acute cholangitis*. Scand J Gastroenterol 30: 272-275.
11. Health Protection Agency (2004) *Laboratory detection and reporting of bacteria with extended spectrum beta-lactamases*. National Standard Method QSOP 51(2). London: Health Protection Agency.
12. 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.