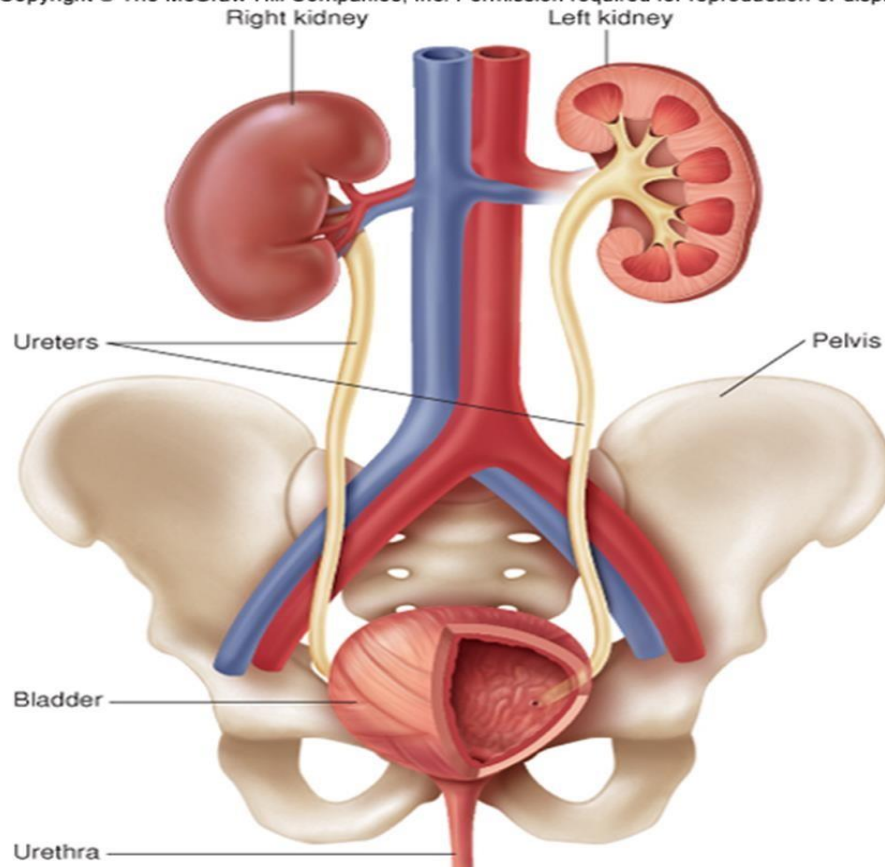


# TÌNH HÌNH DỊCH TỄ KHÁNG KHÁNG SINH ĐƯỜNG TIẾT NIỆU

TS.BS Hoàng Hà, Viện Nghiên cứu & đào tạo Y Sinh Dược và Khoa Y, Đại học Duy Tân.

## I. GIẢI PHẪU HỆ THỐNG TIẾT NIỆU

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. Permission required for reproduction or display.



- Cơ quan: thận, niệu quản, bàng quang, niệu đạo

- Cơ chế bảo vệ chống nhiễm trùng:

- Dòng chảy thuận
- Tróc các tế bào biểu bì
- Acid nước tiểu
- Protein kháng khuẩn trong nước tiểu
- IgA bề mặt

## II. NHIỄM TRÙNG ĐƯỜNG TIẾT NIỆU

### 1. Đặc điểm chung:

Nhiễm trùng đường tiết niệu là bệnh thường gặp trên lâm sàng, có thể xảy ra ở mọi lứa tuổi, chi phí điều trị bệnh tốn kém. Tỷ lệ nhiễm trùng đường tiết niệu thay đổi tùy từng quần thể: Tại Phòng khám tỷ lệ này là 3,5% đối với người lớn và 1,6% đối với trẻ em; trong môi trường nội trú của bệnh viện có Khoa tiết niệu tỷ lệ này là 24%; còn chính tại Khoa tiết niệu tỷ lệ này là 78%.

Loại nhiễm trùng mắc phải trong cộng đồng: Đây là loại nhiễm trùng rất thường gặp ở phụ nữ ước tính khoảng 6 triệu người/năm. Ở nữ tỷ lệ này là 1% đến 3% và còn tăng lên khi có hoạt động tình dục hoặc dậy thì. Theo thống kê người ta nhận thấy sự song hành giữa nước tiểu có vi trùng với hội chứng niệu đạo cấp như: đái khó, đái lâu, mót đái. Hội chứng này ít xảy ra ở đàn ông dưới 50 tuổi nhưng lại hay xảy ra ở phụ nữ 20 tuổi đến 40 tuổi. Ngoài ra, nước tiểu có vi trùng là triệu chứng thường gặp ở người cao tuổi, chiếm 40 - 50%.

### 2. Vi khuẩn gây bệnh:

Loại vi khuẩn thường gặp trong nhiễm khuẩn đường tiết niệu là các trực khuẩn Gr (-)

- *Escherichia coli (E.Coli)*.
- *Staphylococcus saprophyticus*
- *Enterobacteriaceae*
- *Enterococcus spp.*

### 3. Lứa tuổi: Tuổi có ảnh hưởng rõ rệt đến tình trạng nhiễm khuẩn tiết niệu:

+ **Trẻ sơ sinh:** Thời kỳ sơ sinh 1% trẻ có vi khuẩn trong nước tiểu bàng quang, trẻ nam có tỷ lệ cao hơn trẻ nữ.

+ **Trẻ dưới 5 tuổi:** tỷ lệ trẻ nữ bị nhiễm trùng đường tiết niệu tăng và bệnh thường liên quan đến những dị tật đường tiết niệu. Nhiễm khuẩn tiết niệu xảy ra chủ yếu là không triệu chứng.

+ **Trẻ đi học:** Tỷ lệ nhiễm khuẩn ở lứa tuổi này cao hơn cộng đồng.

+ **Người lớn đến 65 tuổi:** Ở tuổi này tỷ lệ nhiễm khuẩn ở nam thấp (3% - 5%) thường do những bất thường giải phẫu đường tiết niệu, bệnh sỏi đường tiết niệu, bệnh tiền liệt tuyến và các can thiệp hệ tiết niệu. Khoảng 10% nữ giới ở nhóm tuổi này có nhiễm khuẩn tiết niệu do hoạt động tình dục và có thai. Trước và sau mãn kinh.

+ **Nhóm trên 65 tuổi:** Tỷ lệ nhiễm khuẩn tiết niệu tăng lên ở cả 2 giới.

### III. Tình hình nhiễm khuẩn đường tiết niệu trên Thế giới và ở Việt Nam:

#### 3.1. Tình hình nhiễm khuẩn đường tiết niệu trên Thế giới:

- Hiện nay, tỷ lệ nhiễm khuẩn đường tiết niệu ngày càng gia tăng là bệnh của nhiễm trùng bệnh viện, đứng thứ hai sau nhiễm trùng hô hấp. Ước tính rằng 0,7% trường hợp cấp cứu là do nhiễm trùng tiết niệu. Tại Hoa Kỳ khoảng 15% số kháng sinh theo quy định được phân phối cho nhiễm khuẩn tiết niệu. Tại Bệnh viện Trung ương quân đội 108, tỷ lệ nhiễm khuẩn năm 2007 là 24,83%, năm 2008 là 34,6% cho thấy tình trạng nhiễm khuẩn ngày càng một gia tăng. Tại Bệnh viện Bạch Mai (1994) tỷ lệ phân lập được vi khuẩn là 26,6% các chủng vi khuẩn từ những bệnh nhân này có nhiều khả năng kháng thuốc cao. Nguyên nhân của tỷ lệ bệnh nhân nhập viện điều trị nhiễm khuẩn và tỷ lệ biến chứng cao là do tình trạng kháng kháng sinh gây ra.

Sở dĩ có tình trạng kháng kháng sinh là do ý thức sử dụng kháng sinh bừa bãi, tùy tiện, không hợp lý của người bệnh. Do người bệnh tự đi mua thuốc uống khi thấy mình bị bệnh; không tuân thủ chế độ điều trị của Bác sĩ; dùng thuốc không đủ liều, tự ý ngưng thuốc khi chưa có y lệnh của Bác sĩ chuyên khoa, ...

Về phía thầy thuốc: Do muốn lấy danh tiếng cho Phòng khám của mình nên kê đơn kháng sinh mạnh ngay từ đầu cũng là một trong những nguyên nhân gây kháng thuốc.

Vì vậy, mà làm cho vi khuẩn ngày càng kháng thuốc, không đáp ứng với điều trị, gây hậu quả nghiêm trọng làm tăng chi phí điều trị, thời gian điều trị kéo dài, nguy cơ tử vong cao. Chỉ riêng tại Hoa Kỳ một thực trạng đáng báo động là các vi khuẩn đề kháng tiếp tục gây nhiễm trùng cho 2 triệu bệnh nhân/năm và dẫn đến 23.000 ca tử vong/năm.

Thực trạng đa kháng kháng sinh của các vi khuẩn Gram âm hiện nay là một trong những vấn đề mang tính toàn cầu, đặc biệt ở tại các quốc gia đang phát triển với gánh nặng của các bệnh nhiễm khuẩn. Vấn đề đang được quan tâm nhất hiện nay trên thế giới là sự lây lan nhanh chóng của các chủng vi khuẩn mang gen New Delhi Metallo-Beta-Lactamase 1 (NDM-1) sinh men kháng lại carbapenem, lần đầu tiên được ghi nhận trên chủng *K. pneumoniae* phân lập được trên bệnh nhân người Thụy Điển có tiền sử du lịch tại Ấn Độ [**Error! Reference source not found.**]. Cho đến thời điểm hiện tại đã có rất nhiều báo cáo công bố nhiều loại vi khuẩn Gram âm mang gen NDM-1 như *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *E. coli*, *Acinetobacter* và *Citrobacter* ở nhiều quốc gia trên thế giới [**Error! Reference source not found., Error! Reference source not found.**]. Hiện nay các vi khuẩn mang gen NDM-1 này đang thu hút được sự quan tâm của các nhà khoa học cũng như các chính trị gia và công chúng là do các vi khuẩn mang gen này có khả năng đề kháng của với tất cả

các loại kháng sinh hiện có trừ colistin và khả năng lan truyền không chỉ giới hạn trong một loài mà còn lan truyền một cách nhanh chóng của các gen mã hóa NDM-1 thông qua các plasmid sang các loại vi khuẩn gram âm khác sống bình thường trong đường tiêu hóa của con người. Sự xuất hiện của các vi khuẩn mang gen siêu kháng thuốc này báo hiệu sự mở đầu của một giai đoạn mới về tình trạng vi khuẩn kháng lại kháng sinh trên thế giới.

### **3.2. Tình hình nhiễm khuẩn đường tiết niệu ở Việt Nam:**

Tại Việt Nam, vi khuẩn Gram âm đã kháng lại kháng sinh ở mức độ cao. Theo tổng kết về thực trạng kháng kháng sinh của Hiệp hội kháng kháng sinh toàn cầu từ các nghiên cứu khác nhau cho thấy tại các bệnh viện ở thành phố Hồ Chí Minh từ năm 2000-2001 có 25% các vi khuẩn Gram âm phân lập được kháng lại cephalosporin. Tuy nhiên cho đến năm 2009 thì 42% số chủng vi khuẩn Gram âm kháng lại ceftazidime, gentamicin đã lên đến 63% và nalidixic acid 74% [Error! Reference source not found.]. Mặc dù các trường hợp nhiễm khuẩn bệnh viện do các vi khuẩn Gram âm mang gen NDM-1 được ghi nhận ở nhiều quốc gia trên thế giới, tuy nhiên chưa có một công bố chính thức nào về các trường hợp nhiễm khuẩn do vi khuẩn này tại Việt Nam. Chỉ có một báo cáo duy nhất về sự có mặt của *K. pneumoniae* mang gen NDM-1 phân lập được trong môi trường ngoại cảnh [Error! Reference source not found.]. Do vậy ở nghiên cứu này chúng tôi tiến hành phân tích một số chủng vi khuẩn *C. freundii* kháng carbapenem phân lập trên các bệnh nhân nhiễm khuẩn bệnh viện của bệnh viện Việt Đức-Hà Nội năm 2010 và 2011 nhằm tìm ra bằng chứng về sự có mặt vi khuẩn Gram âm nói chung và *C. freundii* nói riêng mang gen NDM-1 phân lập trên các bệnh phẩm lâm sàng tại Việt Nam. Đây sẽ là một bằng chứng quan trọng, làm cơ sở đưa ra các giải pháp phù hợp để điều trị và phòng chống sự lây lan của vi khuẩn này trong bệnh viện và cộng đồng.

## **IV. CÁC VI KHUẨN KHÁNG KHÁNG SINH THƯỜNG GẶP:**

### **4.1. Vi khuẩn *Escherichia coli*:**

*E. coli* là những vi khuẩn có hình que, Gram (-), thuộc họ vi khuẩn đường ruột *Enterobacteriace*, *E. coli* sống cộng sinh ở đường tiêu hóa của người và động vật (70% vi khuẩn đường tiêu hóa là *E. coli*), nhưng vi khuẩn này có thể gây bệnh cơ hội như nhiễm khuẩn tiết niệu, viêm đường mật, nhiễm khuẩn vết thương, vết bỏng, viêm đường sinh dục, viêm dạ dày ruột ở trẻ em.

#### **4.1.1. Tình trạng kháng kháng sinh của vi khuẩn *E. coli*:**

##### **4.1.1.1. Tại Việt Nam:**

Theo số liệu giám sát trong năm 2012 tại Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới Trung ương, tỷ lệ kháng ampicilin của *E. coli* lên tới 81,4%; kháng amoxicillin/clavunanic và ampicillin/sulbactam khoảng 40%. Các kháng sinh nhóm cephalosporin thế hệ ba cũng bị kháng đến gần một nửa, và nhóm fluoro - quinolon cũng bị kháng khoảng 45%. Tỷ lệ đa kháng của *E. coli* tại nước ta khoảng 20-25%, tỷ lệ tử vong cao. Tại Việt Nam, nhóm vi khuẩn gram âm như *E.coli* đứng hàng thứ 2 trong số các vi khuẩn kháng kháng sinh nguy hiểm. Đặc biệt là *E. coli* chứa gen NDM-1 (New Delhi metallo – beta - lactamase-1), Gen này giúp cho vi khuẩn tạo ra một loại enzym được gọi là carbapenemase có chức năng vô hiệu hóa nhóm kháng sinh carbepenem cũng như làm mất tác dụng của các loại kháng sinh khác, từng gây các vụ dịch trước đây ở Thụy Điển, Đức, tỷ lệ tử vong cao vì kháng nhiều loại kháng sinh.

#### **4.1.1.2. Trên thế giới:**

Theo số liệu nghiên cứu trong khoảng thời gian từ 1950-2002, tỷ lệ vi khuẩn *Escherichia coli* kháng đa thuốc ( $\geq 3$  nhóm thuốc kháng sinh) tăng từ 7,2% trong năm 1950 đến 63,6% trong những năm 2000. Nhìn chung, 54,0% *E. coli* kháng với  $> 1$  loại thuốc kháng sinh. Tỷ lệ kháng cao nhất là với tetracycline (40,9%) (được giới thiệu vào năm 1948), sulfonamide (36,2%) (được giới thiệu vào năm 1936), streptomycin (34,2%) (được giới thiệu vào năm 1943), và ampicillin (24,1%) (được giới thiệu vào năm 1961). Tỷ lệ *E. coli* kháng thấp hơn với amoxicillin/clavulanic acid (5,6%) (được giới thiệu vào năm 1984), ceftriaxone (2,4%) (được giới thiệu vào năm 1984), ceftiofur (2,3%) (được giới thiệu vào năm 1988), và ciprofloxacin (0,4%) (được giới thiệu vào năm 1987)

*E. coli* kháng đồng thời với tetracycline và streptomycin là cao nhất (29,7%), tiếp theo là kháng với tetracycline và sulfonamide (29,0%); tetracycline, sulfonamide, và streptomycin (23,9%); tetracycline và ampicillin (18,8%); và tetracycline, ampicillin, streptomycin, và sulfonamide (12,9%). *E. coli* có tỷ lệ kháng gentamicin là 0% trong năm 1970 đến năm 2002 tỉ lệ này là 40%.

#### **4.1.2. Vi khuẩn *E. coli* đề kháng kháng sinh colistin:**

##### **4.1.2.1. Kháng sinh Colistin:**

Colistin là thuốc kháng sinh nhóm polymyxin, thường dùng để điều trị những trường hợp nhiễm khuẩn nặng do vi khuẩn Gram âm, đặc biệt là các trường hợp nhiễm *Pseudomonas aeruginosa*. Colistin được coi là loại kháng sinh ưu việt nhất cho tới thời điểm hiện tại và là một trong những giải pháp cuối cùng cho nhiều căn bệnh. Cũng như đối với các kháng sinh khác, chỉ định dùng colistin phải dựa trên kháng sinh đồ. Người bệnh dị ứng với polymyxin, trẻ em dưới 2 tháng tuổi, người bị bệnh nhược cơ, người bệnh bị suy thận nặng, người bệnh đang dùng thuốc khác độc đối với thận, người bệnh gây mê có dùng hydroxydion.

#### 4.1.2.2. Vi khuẩn *E. coli* đề kháng kháng sinh colistin

Tháng 4 năm 2016, một nhóm nghiên cứu đã báo cáo về việc lần đầu tiên tại Mỹ, một phụ nữ 49 tuổi bị nhiễm khuẩn tiết niệu và đã được phát hiện nhiễm khuẩn *E.coli* có khả năng kháng kháng sinh colistin - loại kháng sinh được cho là giải pháp cuối cùng cho mọi căn bệnh. Sau khi phân tích DNA, các nhà nghiên cứu chỉ ra rằng *E.coli* có khả năng kháng colistin do chứa một loại gen kháng loại kháng sinh này có tên khoa học là *mcr-1*. **Loại gen này được tìm thấy trong một đoạn DNA xoắn tròn tại tách biệt khỏi các nhiễm sắc thể và tự nhân đôi độc lập, hay còn gọi là plasmid.**

Trên thực tế, *mcr-1* được phát hiện lần đầu tiên trong các vi khuẩn vào năm 2015 tại Trung Quốc. Phát hiện nhóm gen này đã dấy lên lo lắng khi chúng nằm trong plasmid, vùng gen có thể nhân đôi độc lập dễ dàng. Khả năng kháng colistin đã được ghi nhận trước đó ở những loại vi khuẩn khác, kể cả ở Mỹ. **Tuy nhiên, các nhóm gen kháng colistin của các vi khuẩn trước đó chỉ tồn tại trên nhiễm sắc thể và không thể lây lan.**

Các chuyên gia lo ngại rằng nhóm gen kháng colistin trên plasmid sẽ dễ dàng nhân rộng đến nhiều loại vi khuẩn khác nhau, đặc biệt với những loại có khả năng kháng các loại kháng sinh cao cấp khác ngoài colistin. Những nghiên cứu sau đó đã phát hiện sự tồn tại của *mcr-1* trên tất các châu lục, mặc dù người phụ nữ mắc khuẩn *E. coli* tại Mỹ chưa hề đi du lịch trong vòng 5 tháng gần đây. Đây không phải lần đầu tiên loại vi khuẩn này được tìm thấy tại Mỹ khi trước đó, cơ quan y tế nước này đã ghi nhận vài ca kháng lại các loại kháng sinh cao cấp. Hơn nữa, không chỉ *E. coli* mà nhiều loại vi khuẩn khác cũng được phát hiện có khả năng kháng lại dòng kháng sinh này, bao gồm cả kháng sinh colistin.

**Ví dụ:** vào năm 1991, một bệnh viện tại Brooklyn đã chứng kiến vụ bùng phát khả năng kháng kháng sinh vancomycin, một trong những loại kháng sinh cao cấp, giúp cứu cánh cho nhiều căn bệnh. Năm 2009, vụ việc tương tự xảy ra tại nhiều trung tâm y tế Detroit với loại kháng sinh colistin và carbapenem. Câu chuyện tiếp tục xảy ra vào năm 2011 khi đã có 11 người chết do vi khuẩn kháng lại kháng sinh carbapenem thành công. Với sự việc lần này, điều cần lưu tâm nhất khi đây là lần đầu tiên loại kháng kháng sinh colistin *mcr-1* đã được phát hiện trên một bệnh nhân Mỹ - nơi người dân có kiến thức về sử dụng kháng sinh hợp lý. Thông tin vi khuẩn *E. coli* kháng colistin không phải là tin thảm họa nhưng cũng không vui.

Tuy nhiên, điểm mấu chốt cần nhớ rằng chúng ta vẫn không biết chính xác *mcr-1* đã tồn tại bao lâu với các loài vi khuẩn và nó có nguồn gốc từ đâu. Nó có thể nhanh chóng phát tán chỉ trong vài tháng hay "ủ bệnh" và âm ỉ lây lan trong vài năm. Dù bằng cách nào đi nữa, đây vẫn là một sự thật không thể tránh khỏi rằng chúng ta đang sống trong thời đại hậu kháng sinh, và nếu không hành động ngay hôm nay, thì trong một tương lai không xa, con người chúng ta sẽ chết vì những nhiễm trùng đơn giản nhất.

#### 4.2. Vi khuẩn *Citrobacter freundii* mang gen **New Delhi-metallo-beta-lactamase (NMD-1)** kháng carbapenem phân lập tại Bệnh viện Việt Đức, Hà Nội năm 2010-2011.

Một nghiên cứu tại Bệnh viện Việt Đức từ 2010-2011 cho kết quả: 5 chủng *C. freundii* kháng carbapenem chiếm 1,4% trong tổng số 365 chủng vi khuẩn Gram âm phân lập trên các bệnh nhân nhiễm khuẩn bệnh viện được sử dụng để phân tích.

**Bảng.** Một số đặc điểm lâm sàng của 5 trường hợp bị nhiễm trùng bệnh viện do *C. freundii* mang gen NDM-1 kháng carbapenem sử dụng trong nghiên cứu này.

Ca bệnh	Ngày phân lập	Loại bệnh phẩm	Khoa điều trị	Các thủ thuật y tế	Tiền sử đi đến nước có vi khuẩn NDM-1
1	12-2010	Nước tiểu	Thận lọc máu	Chạy thận nhân tạo	Không có tiền sử đi đến các nước có NDM-1
2	12-2010	Nước tiểu	Tiết niệu	Sonde bàng quang	-
3	8-2011	Dịch ổ áp xe sau mổ sỏi thận	Tiết niệu	Sonde vết mổ	-
4	8-2011	Nước tiểu	Tiết niệu	Sonde bàng quang	-
5	11-2011	Nước Tiểu	Tiết niệu	Sonde bàng quang	-

Tất cả các chủng *C. freundii* phân lập trên các bệnh nhân nam giới từ 54 - 75 tuổi. Bốn chủng phân lập từ các mẫu nước tiểu và một chủng phân lập được ở dịch ổ áp xe sau mổ sỏi thận. Lý do vào viện bao gồm 3 trường hợp mổ u xơ tiền liệt tuyến, 1 mổ sỏi thận và 1 vào chạy thận nhân tạo do bị suy thận trên cơ địa cao huyết áp/đái tháo đường và cao huyết áp. Các thủ thuật y tế can thiệp trong quá trình điều trị bao gồm sonde bàng quang, sonde vết mổ và chạy thận nhân tạo. các bệnh nhân không có tiền sử đi đến các quốc gia có vi khuẩn NDM-1 như Ấn Độ và Pakistan trong vòng 1 năm (bảng 1).

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

### Tài liệu tiếng Việt:

1. Bộ Y tế (2003), *Tài liệu hướng dẫn quy trình chống nhiễm khuẩn bệnh viện*, Nhà xuất bản Y học Hà Nội, tập 1, tr.91.
2. Hoàng Doãn Cảnh, Vũ Lê Ngọc Lan (2014), “Tình hình kháng kháng sinh của *Pseudomonas aeruginosa* phân lập được trên bệnh phẩm tại viện Pasteur – TPHCM”, *Tạp chí Khoa học ĐHSP TPHCM*, tr. 156.
3. Tô Song Diệp, Nguyễn Phú Hương Lan (2009), *Tình hình đề kháng kháng sinh của các chủng vi sinh phân lập tại bệnh viện Bệnh Nhiệt đới từ năm 2007-2008*, Báo cáo khoa học Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới, TP.HCM
4. Dr Lê Minh Hùng, Kháng sinh trong nhiễm trùng đường tiết niệu phức tạp-tái diễn
5. Lê Văn Phụng (2009), *Vi khuẩn y học*, Bộ Y tế, Nhà xuất bản Giáo dục Việt Nam, Hà Nội, tr. 198–199;
6. Phạm Hùng Vân (2010), *Trực khuẩn Gram âm và thách thức đề kháng kháng sinh*, Kỷ yếu Hội nghị Khoa học kỹ thuật Bệnh viện Nguyễn Tri Phương tháng 9/2010, tr. 37-55.

### Tài liệu tiếng Anh

7. Daniel A. Tadesse, Shaohua Zhao, Emily Tong “Antimicrobial Drug Resistance in *Escherichia coli* from Humans and Food Animals, United States, 1950–2002”.
8. The U.S. Military HIV Research Program (MHRP) “First discovery in United States of colistin resistance in a human *E. coli* infection”, *Date*: May 26, 2016.