

Tỷ lệ *Escherichia coli* mang gen mã hóa sinh ESBL ở bệnh nhân mắc một số bệnh thông thường đến khám tại tuyến y tế cơ sở ở một số tỉnh, thành phố của Việt Nam

Trần Thị Mai Hưng*, Dương Thị Hồng, Lương Minh Tân, Lê Thị Trang, Phạm Duy Thái, Hồ Hoàng Dung, Nguyễn Thị Lan Phương, Nguyễn Thị Minh, Khương Thị Tâm, Đặng Đức Anh, Trần Huy Hoàng

Viện Vệ sinh Dịch tễ Trung ương

Ngày nhận bài 18/5/2021; ngày chuyển phản biện 24/5/2021; ngày nhận phản biện 25/6/2021; ngày chấp nhận đăng 30/6/2021

Tóm tắt:

Mục tiêu của nghiên cứu nhằm xác định tỷ lệ *E. coli* mang gen mã hoá sinh ESBL (Extended-spectrum beta-lactamase) ở bệnh nhân mắc một số bệnh thông thường đến khám tại tuyến y tế cơ sở ở 8 tỉnh, thành phố tại khu vực miền Bắc (Hà Nội, Hà Nam, Hải Dương, Bắc Ninh), Trung (Thừa Thiên - Huế, Khánh Hoà) và Nam (Cần Thơ, Bến Tre) của Việt Nam. Nghiên cứu cắt ngang trên những người có các triệu chứng nhiễm khuẩn tiêu chảy, viêm đường tiết niệu, nhiễm khuẩn da và hô hấp tại trạm y tế xã; sử dụng bộ câu hỏi thiết kế sẵn để thu thập thông tin dịch tễ học và thu thập mẫu bệnh phẩm để nuôi cấy, phân lập và xét nghiệm *E. coli* mang gen mã hoá sinh ESBL bằng kỹ thuật PCR. Kết quả cho thấy, tỷ lệ vi khuẩn *E. coli* mang gen mã hoá sinh ESBL khá cao (57,4%), cao nhất ở vi khuẩn *E. coli* trên mẫu bệnh phẩm của triệu chứng tiêu chảy (65,4%), sau đó đến nhiễm khuẩn tiết niệu (22,1%), viêm phổi (8,82%) và nhiễm khuẩn da (3,68%). Tỷ lệ đồng nhiễm 2 gen chiếm 40,9%. Gen TEM chiếm 88,2% và CTX-M 51%. Tỷ lệ mang gen này ở các mẫu bệnh phẩm khác nhau cũng khác nhau. Chúng vi khuẩn *E. coli* phân lập được tại khu vực miền Nam có nguy cơ mang gen mã hóa sinh ESBL kháng kháng sinh chỉ bằng 42% so với khu vực miền Bắc (RR=0,42, p<0,001). Những gia đình có sử dụng kháng sinh có tỷ lệ nhiễm vi khuẩn mang gen mã hoá sinh ESBL cao hơn so với các gia đình không sử dụng kháng sinh.

Từ khóa: *E. coli*, ESBL, gen kháng kháng sinh, kháng kháng sinh, kháng sinh.

Chỉ số phân loại: 3.3

Đặt vấn đề

ESBL là các enzyme do vi khuẩn sinh ra, có khả năng làm bất hoạt các thuốc nhóm β -lactam, vì vậy các vi khuẩn có enzyme này có khả năng kháng lại các kháng sinh nhóm β -lactam. ESBL thường được tìm thấy trong các nhóm *Enterobacteriaceae*, hay gặp ở *E. coli*. *E. coli* là vi khuẩn sống cộng sinh trong đường tiêu hóa nhưng cũng là một trong những tác nhân gây bệnh khá phổ biến khác ở người như nhiễm khuẩn tiết niệu và huyết. *E. coli* sinh ESBL đang làm tăng mối lo ngại về sức khỏe toàn cầu do các plasmid của vi khuẩn này không chỉ mang gen mã hóa sinh ESBL mà còn kèm các gen kháng kháng sinh khác, vì vậy chúng có thể kháng đồng thời nhiều loại kháng sinh [1, 2]. Bên cạnh đó, *E. coli* mang gen mã hóa sinh ESBL còn có khả năng truyền các gen kháng kháng sinh từ thể hệ vi khuẩn này sang thể hệ khác, làm trầm trọng hóa tình trạng kháng kháng sinh trong cộng đồng và gây ra những khó khăn trong điều trị lâm sàng [1, 3]. Trên thế giới, tỷ lệ nhiễm *E. coli* sinh ESBL chiếm 5-62%, đặc biệt là các nước khu vực Nam Á và Trung Quốc chiếm tỷ lệ trên 50% [4]. Tại Việt Nam, tỷ lệ nhiễm *E. coli* sinh ESBL là tương đối cao (18-57,3% trong bệnh viện) [3].

Có 3 loại gen chính mã hóa sinh ESBL, bao gồm TEM, SHV và CTX-M. Các *E. coli* mang những gen mã hoá sinh

ESBL khác nhau sẽ có tác động đến các kháng sinh khác nhau [5]. Trước đây, ESBLs thường được tìm thấy ở hầu hết các chủng phân lập từ các trường hợp nhiễm khuẩn bệnh viện. Các chủng *E. coli* sinh ESBL gần đây đã được báo cáo từ các bệnh nhiễm trùng cộng đồng. Do đó, cần có những số liệu về *E. coli* sinh ESBL để đưa ra những khuyến cáo về sử dụng kháng sinh thích hợp.

Các nghiên cứu có liên quan đến *E. coli* sinh ESBL tại Việt Nam chủ yếu tại bệnh viện, rất ít các nghiên cứu được thực hiện ở cộng đồng. Một số nghiên cứu được thực hiện ở ngoài bệnh viện như nghiên cứu trên người khỏe mạnh ở xã Nguyễn Xá (Thái Bình) và xã Thanh Hà (Hà Nam). Tuy nhiên, những nghiên cứu này chỉ thực hiện trong phạm vi 1 xã và trên 1 loại mẫu bệnh phẩm [6, 7]. Những thông tin về các loại nhiễm khuẩn do *E. coli*, đặc điểm sinh học phân tử của *E. coli* sinh ESBL và các yếu tố liên quan đến kháng kháng sinh tại cộng đồng chưa được chú ý. Do đó, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm xác định tỷ lệ *E. coli* mang gen mã hóa sinh ESBL kháng kháng sinh phân lập được từ các loại mẫu bệnh phẩm khác nhau của bệnh nhân đến khám tại trạm y tế xã trên địa bàn 8 tỉnh, thành phố để có bức tranh rộng hơn về vấn đề sinh học phân tử kháng kháng sinh của vi khuẩn này.

*Tác giả liên hệ: Email: ttmh@nihe.org.vn

Prevalence of *Escherichia coli* carrying a gene encoding ESBLs in patients with common infectious diseases visiting primary health care centres in some provinces and cities of Vietnam

Thi Mai Hung Tran*, Thi Hong Duong, Minh Tan Luong, Thi Trang Le, Duy Thai Pham, Hoang Dung Ho, Thi Lan Phuong Nguyen, Thi Minh Nguyen, Thi Tam Khuong, Duc Anh Dang, Huy Hoang Tran

National Institute of Hygiene and Epidemiology

Received 18 May 2021; accepted 30 June 2021

Abstract:

The objective of the study was to determine the prevalence of *E. coli* carrying the gene encoding ESBLs in patients with common diseases visiting primary health care centres in 8 provinces of the Northern region (Ha Noi, Ha Nam, Hai Duong, Bac Ninh), the Central region (Thua Thien - Hue, Khanh Hoa), and the Southern region (Can Tho, Ben Tre) of Vietnam. A cross-sectional study was implemented on patients with symptoms of diarrhea, urinary tract infections, skin infections, and respiratory infections. The study used questionnaires to collect epidemiological information and samples to culture, isolate and test *E. coli* carrying genes encoding ESBLs by PCR technique. The results showed that the percentage of *E. coli* bacteria carrying genes encoding ESBLs was relatively high (57.4%), the highest rate was in *E. coli* bacteria on patients with diarrhea (65.4%), followed by urinary tract infections (22.1%), pneumonia (8.82%) and skin infections (3.68%). The rate of co-infection with two genes accounted for 40.9%. The TEM gene was dominant (88.2%), followed by the CTX-M gene (51%). Different types of specimens were also found to have a different rate of carrying this gene. *E. coli* isolated in the Southern region has a lower risk of carrying genes encoding antibiotic-resistant ESBL, only 42% of the Northern region's rates (RR=0.42, p<0.001). Families that used antibiotics also had a higher rate of being infected with bacteria carrying genes encoding ESBLs than families that did not use antibiotics.

Keywords: antibiotic resistance, antibiotic resistance genes, antibiotics, *E. coli*, ESBL.

Classification number: 3.3

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu

Bệnh nhân được xác định nhiễm khuẩn da, tiết niệu, tiêu chảy và viêm phổi (theo định nghĩa ca bệnh của nghiên cứu có tham khảo định nghĩa của Tổ chức Y tế thế giới - WHO và Trung tâm Dự phòng và Kiểm soát bệnh tật Mỹ) đến khám tại trạm y tế xã được chọn vào nghiên cứu. Tiêu chuẩn loại trừ là phụ nữ có thai hoặc người không có đủ năng lực hành vi.

Nghiên cứu được thực hiện ở 8 xã của 8 tỉnh, thành phố tại khu vực miền Bắc (Hà Nội, Hà Nam, Hải Dương, Bắc Ninh), Trung (Thừa Thiên - Huế, Khánh Hòa) và Nam (Cần Thơ, Bến Tre) trong năm 2018-2019.

Thiết kế nghiên cứu: nghiên cứu mô tả cắt ngang.

Cỡ mẫu nghiên cứu

1.498 bệnh nhân có triệu chứng của một trong 4 bệnh được thu tuyển vào nghiên cứu. Tuy nhiên, chỉ có 1.427 đối tượng được đưa vào phân tích thông tin do đảm bảo tính đầy đủ của số liệu được thu thập.

Phương pháp chọn mẫu

Sử dụng phương pháp chọn mẫu chủ đích đối với tuyến tính (4 miền Bắc, 2 miền Trung và 2 miền Nam), tuyển huyện (mỗi tỉnh, thành phố chọn 1 huyện), tuyển xã (mỗi huyện chọn 1 xã). Chọn toàn bộ bệnh nhân mắc viêm phổi, tiêu chảy, nhiễm khuẩn tiết niệu và da đến khám tại 8 trạm y tế xã của 8 tỉnh, thành phố nêu trên trong năm 2018-2019. 4 loại mẫu bệnh phẩm được thu thập cho 4 loại triệu chứng bệnh: mẫu mủ với nhiễm khuẩn da, nước tiểu với nhiễm khuẩn tiết niệu, mẫu phân trên bệnh nhân tiêu chảy và dịch tỵ hầu với viêm phổi.

Biến số/chỉ số nghiên cứu

Biến số sử dụng để xây dựng câu hỏi được tham khảo từ kết quả các nghiên cứu đã triển khai, các bài báo khoa học đã được công bố và tài liệu hướng dẫn của WHO, có điều chỉnh phù hợp với thực tế của Việt Nam, cụ thể:

- Nhóm biến số nghiên cứu thông tin chung của đối tượng gồm: tuổi, giới, dân tộc, hôn nhân, trình độ học vấn, nghề nghiệp, tình trạng kinh tế.
- Nhóm biến số về tình trạng có vi khuẩn *E. coli*, *E. coli* mang gen mã hoá sinh ESBL kháng kháng sinh như CTX-M, TEM.
- Nhóm biến số các yếu tố liên quan: đối tượng sử dụng kháng sinh, gia đình có sử dụng kháng sinh, sử dụng kháng sinh trong chăn nuôi, vệ sinh môi trường xung quanh nhà ở, dịch vụ y tế.

Phương pháp thu thập thông tin

Sau khi được đối chiếu phù hợp với tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ, đối tượng nghiên cứu sẽ được cung cấp thông tin, ký thỏa thuận tham gia nghiên cứu và phỏng vấn các câu hỏi liên quan để thu thập các thông tin cho các biến số trên. Biến số được sử dụng để xây dựng câu hỏi được tham khảo từ kết quả các nghiên cứu đã triển khai, các bài báo đã được công bố và tài liệu hướng dẫn của

WHO, có điều chỉnh phù hợp với thực tế của Việt Nam. Sau đó, đối tượng tham gia nghiên cứu được lấy mẫu bệnh phẩm và đưa về Phòng thí nghiệm Kháng kháng sinh của Viện Vệ sinh Dịch tễ Trung ương lưu trữ và xử lý. Việc lấy mẫu bệnh phẩm, vận chuyển và bảo quản được thực hiện theo quy trình xây dựng cho nghiên cứu và được Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu y sinh học của Viện Vệ sinh Dịch tễ Trung ương thông qua trước khi triển khai.

Xử lý và phân tích số liệu

Thu thập bệnh phẩm: mẫu bệnh phẩm được thu thập, bảo quản trong ống vô trùng chứa môi trường bảo quản than hoạt tính, vận chuyển từ trạm y tế xã hàng ngày và lưu giữ tại Trung tâm Y tế dự phòng tỉnh, thành phố ở điều kiện -20°C. Mẫu được vận chuyển về Phòng thí nghiệm Kháng kháng sinh, Viện Vệ sinh Dịch tễ Trung ương hàng tháng ở nhiệt độ thường, được đóng gói theo đúng nguyên tắc đóng gói vận chuyển mẫu theo quy định của Bộ Y tế.

Phương pháp nuôi cấy: được tiến hành theo thường quy xét nghiệm để phân lập và định danh *E. coli* của phòng thí nghiệm. Mẫu bệnh phẩm được cấy phân vùng trên môi trường MacConkey có kháng sinh Cefazepidime, ủ hiếu khí 37°C/18-24 giờ. Lựa chọn khuẩn lạc nghi ngờ *E. coli* màu đỏ hồng, có kết tủa muối mật để định danh bằng máy Maldi-tof.

Phương pháp xét nghiệm bằng kỹ thuật PCR: các khuẩn lạc *E. coli* sau đó được cấy thuần, giữ chủng, tách DNA bằng phương pháp nhiệt độ - dịch nổi thu được làm khuôn cho phản ứng PCR phát hiện gen kháng kháng sinh. 2 cặp mồi được sử dụng trong kỹ thuật PCR là TEM (TEM-F: TTTTCGTGTCGCCCTTATCC; TEM-R: CGTTCATCCATAGTTGCCTGACTC) và CTX-M (CTX-M F: CGATGTGCAGTACCAGTAA; CTX-M R: TTAGTGACCAGAATCAGCGG). Pha hỗn hợp phản ứng PCR với thành phần phản ứng như sau: 10 µl 2X Go Taq Master Mix (Promega, Mỹ), 0,2 µl mỗi xuôi/ngược (nồng độ 2 pcomol/phản ứng), 2 µl khuôn mẫu ADN và 7,6 µl nước siêu sạch (Invitrogen, Mỹ). Chu trình nhiệt của phản ứng PCR: 94°C trong vòng 5 phút, lặp lại 30 chu kỳ gồm biến tính ở 95°C trong 60 giây, bắt cặp ở 55°C trong 60 giây, kéo dài ở 72°C trong 60 giây, kéo dài ở 72°C trong 7 phút. Sản phẩm PCR được phát hiện và phân tích qua điện di trên thạch Agarose 1,5% với thang chuẩn 100 bp [8].

Số liệu dịch tễ: bộ câu hỏi được nhập bằng Epidata V3.1, quản lý và phân tích bằng STATA V15.0. Các phiếu thu thập thông tin bị thiếu từ 15% tổng số trường thông tin cần thu thập đã được loại bỏ trong quá trình làm sạch số liệu. Các phiếu thiếu dưới 15% mà không thu thập được các thông tin còn thiếu sẽ được bổ sung bằng cách gán giá trị phổ biến, giá trị trung bình tính toán được từ các phiếu thông tin khác.

Tính toán tần suất, tỷ lệ, trung bình, độ lệch chuẩn, trung vị, tứ phân vị, so sánh sự khác biệt giữa các nhóm bằng kiểm định ANOVA, χ^2 ...

Tỷ suất nguy cơ tương đối (relative risk - RR) và mô hình hồi quy log - nhị phân được sử dụng thay cho tỷ suất chênh (OR) và mô hình hồi quy logistic để đảm bảo đưa ra được kết quả chính xác hơn, đặc biệt là trong nghiên cứu với tỷ lệ vi khuẩn mang gen mã hóa sinh ESBL tính toán được tương đối lớn.

Đạo đức trong nghiên cứu

Nghiên cứu đảm bảo các nguyên tắc y đức và được Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu y sinh học của Viện Vệ sinh Dịch tễ Trung ương thông qua trước khi triển khai tại IRB-VN01057-38/2016 cấp ngày 21/10/2016.

Kết quả

Trong số 1.498 đối tượng thu thập, có 1.427 (95,3%) đối tượng có phiếu thông tin được thu thập đầy đủ (số trường thông tin thiếu dưới 15% tổng số thông tin cần thu thập) được đưa vào phân tích.

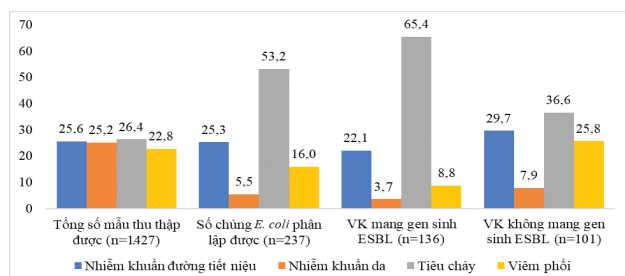
Bảng 1. Đặc điểm nhân khẩu học của đối tượng nghiên cứu.

Đặc điểm	Số lượng	Tỷ lệ (%)
Nhóm tuổi (n=1.427)		
<18	460	32,2
18-29	141	9,9
30-45	275	19,3
46-60	303	21,2
>60	248	17,4
Giới tính (n=1.427)		
Nam	671	47,0
Nữ	756	53,0
Tỉnh/thành phố (n=1.427)		
Hà Nội	197	13,8
Hà Nam	200	14,0
Bắc Ninh	198	13,9
Hải Dương	200	14,0
Thừa Thiên - Huế	135	9,5
Khánh Hòa	199	13,9
Cần Thơ	200	14,0
Bến Tre	98	6,9
Nghề nghiệp (n=1.427)		
Trẻ em/học sinh	433	30,4
Làm ruộng/hoa màu	438	30,7
Làm việc tại/liên quan đến chăm sóc y tế	25	1,8
Cán bộ nhà nước	99	6,9
Nội trợ	169	11,8
Cán bộ thú y/trực tiếp chăn nuôi	2	0,1
Công nhân/viên chức nghỉ hưu	101	7,1
Khác (công nhân, buôn bán...)	160	11,2
Tiền sử bệnh mạn tính (n=1.427)		
Có	182	12,7
Không	1.211	84,9
Không biết	34	2,4

Đối tượng tham gia nghiên cứu chủ yếu là người ≤45 tuổi (61,4%), trong đó người dưới 18 tuổi chiếm tới 32,2%. Tỷ lệ nam và nữ tham gia nghiên cứu khá tương đồng. Tỷ lệ ca bệnh từ các tỉnh cũng đồng đều trừ Bến Tre và Thừa Thiên - Huế có số lượng ca bệnh thấp hơn so với các tỉnh còn lại. Phần lớn người tham

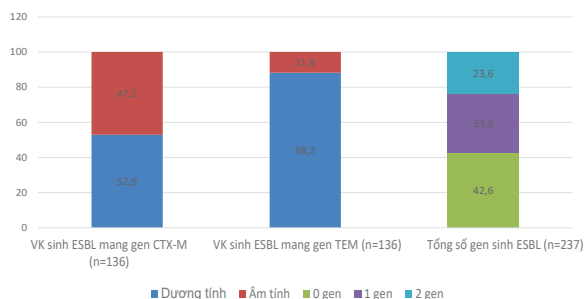
gia nghiên cứu là trẻ em/học sinh hoặc người làm nông nghiệp (61,1%), cũng tương ứng với tỷ lệ cao người không biết chữ hoặc có trình độ học vấn tiểu học (bảng 1).

Trong tổng số 1.427 mẫu thu thập từ các đối tượng tham gia nghiên cứu được chẩn đoán nhiễm khuẩn đường tiết niệu, nhiễm khuẩn da, tiêu chảy và viêm phổi với số mẫu thu được từ 4 nhóm này là tương đồng nhau, số lượng chủng *E. coli* phân lập được từ 4 loại bệnh phẩm trên là 237 chủng (chiếm 16,6% tổng số mẫu bệnh phẩm). Tuy nhiên, tỷ lệ này khác nhau ở các loại bệnh phẩm, cao nhất ở mẫu bệnh phẩm của người mắc tiêu chảy (53,2%), tiếp theo là nhiễm khuẩn đường tiết niệu (25,3%), viêm phổi (16,0%) và nhiễm khuẩn da (5,5%) (biểu đồ 1).



Biểu đồ 1. Tỷ lệ vi khuẩn *E. coli* phân lập được và sinh ESBL theo nhóm bệnh. VK: vi khuẩn.

Trong số 237 chủng *E. coli* phân lập được thì có 136 chủng mang gen mã hóa sinh ESBL (57,4%). Trong đó, tỷ lệ vi khuẩn *E. coli* mang gen mã hóa sinh ESBL ở các bệnh phẩm khác nhau là khác nhau, cao nhất ở mẫu bệnh phẩm của triệu chứng tiêu chảy (65,4%), sau đó đến nhiễm khuẩn tiết niệu (22,1%), viêm phổi (8,8%) và nhiễm khuẩn da (3,7%).



Biểu đồ 2. Đặc điểm mang gen sinh ESBL của vi khuẩn *E. coli* (n=237).

Tất cả các chủng *E. coli* phân lập được từ các mẫu bệnh phẩm được xác định các gen sinh ESBL (CTX-M và TEM) bằng kỹ thuật PCR. Trong 237 chủng *E. coli* có 136 chủng sinh ESBL được phát hiện có ít nhất một gen mã hoá, chiếm tỷ lệ 57,4% (biểu đồ 2).

Bảng 2. Một số đặc điểm mang gen sinh ESBL của vi khuẩn *E. coli* theo nhóm triệu chứng của đối tượng.

Đặc điểm mang gen sinh ESBL	Số lượng (%)	Nhiễm khuẩn đường tiết niệu (n=30)	Nhiễm khuẩn da (n=5)	Tiêu chảy (n=89)	Viêm phổi (n=12)
TEM	120/136 (88,2%)	25 (83,3%)	5 (100%)	80 (89,9%)	10 (83,3%)
CTX-M	72/136 (52,9%)	10 (33,3%)	1 (20,0%)	56 (62,9%)	5 (41,7%)
TEM và CTX-M	56/136 (41,2%)	5 (16,7%)	1 (20,0%)	47 (52,8%)	3 (25,0%)

Bảng 3. Một số yếu tố liên quan tới đặc điểm mang gen sinh ESBL của vi khuẩn *E. coli* tại cộng đồng trong mô hình hồi quy đơn biến.

Đặc điểm	Mang gen sinh ESBL (n=136)	Không mang gen sinh ESBL (n=101)	p-value	RR (KTC 95%)	p-value
Khu vực (n=237)					
Miền Bắc	110 (65,1%)	59 (34,9%)		1	
Miền Trung	11 (61,1%)	7 (38,9%)		0,94 (0,64-1,38)	0,41
Miền Nam	15 (30,0%)	35 (70,0%)		0,42 (0,29-0,71)	<0,001
Nhóm tuổi (n=237)					
<18	71 (65,7%)	37 (34,3%)		1	
18-29	4 (33,3%)	8 (66,7%)		0,51 (0,23-1,14)	0,10
30-45	19 (43,2%)	25 (56,8%)		0,66 (0,46-0,95)	0,02
46-60	27 (60,0%)	18 (40,0%)		0,91 (0,69-1,2)	0,51
>60	15 (53,6%)	13 (46,4%)		0,81 (0,56-1,18)	0,28
Nhóm triệu chứng (n=237)					
Nhiễm khuẩn đường tiết niệu	30 (50,0%)	30 (50,0%)		1	
Nhiễm khuẩn da	5 (38,5%)	8 (61,5%)		0,77 (0,37-1,6)	0,48
Tiêu chảy	89 (70,6%)	37 (29,4%)		1,41 (1,07-1,86)	0,01
Viêm phổi	12 (31,6%)	26 (68,4%)		0,63 (0,37-1,08)	0,09
Trình độ học vấn (n=237)					
Không biết chữ	63 (69,2%)	28 (30,8%)		1	
Tiểu học	17 (45,9%)	20 (54,1%)		0,66 (0,46-0,97)	0,032
Trung học cơ sở	26 (51,0%)	25 (49,0%)		0,74 (0,54-0,99)	0,047
Trung học phổ thông/bỏ túc	17 (48,6%)	18 (51,4%)		0,7 (0,49-1,01)	0,059
Đại học trở lên	13 (56,5%)	10 (43,5%)		0,82 (0,56-1,2)	0,3
Thành viên trong gia đình có sử dụng kháng sinh trong vòng 3 tháng trước thời điểm nghiên cứu (n=237)					
Không	27 (47,4%)	30 (52,6%)		1	
Có	80 (57,6%)	59 (42,4%)		1,22 (0,89-1,65)	0,22
Không biết	29 (70,7%)	12 (29,3%)		1,49 (1,07-2,09)	0,02
Đối tượng có sử dụng kháng sinh trong vòng 3 tháng trước thời điểm nghiên cứu (n=237)					
Không	56 (56,0%)	44 (44,0%)		1	
Có	59 (56,2%)	46 (43,8%)		1 (0,79-1,28)	0,98
Không biết	21 (65,6%)	11 (34,4%)		1,17 (0,86-1,59)	0,31
Mức độ dễ dàng mua thuốc kháng sinh nếu không có đơn tại các nhà thuốc (n=237)					
Không	3 (50,0%)	3 (50,0%)		1	
Có	129 (57,3%)	96 (42,7%)		1,15 (0,51-2,57)	0,74
Không biết	4 (66,7%)	2 (33,3%)		1,33 (0,5-3,55)	0,57
Mức độ kiến thức - thái độ (n=237)					
Đạt	41 (55,4%)	33 (44,6%)		1	0,68
Chưa đạt	95 (58,3%)	68 (41,7%)		1,05 (0,83-1,34)	
Mức độ thực hành sử dụng kháng sinh (n=237)					
Đạt	34 (54,8%)	28 (45,2%)		1	0,64
Chưa đạt	102 (58,3%)	73 (41,7%)		1,06 (0,82-1,38)	

Kết quả bảng 2 cho thấy, trong 136 chủng sinh ESBL được phát hiện có ít nhất một gen mã hoá, có 41,2% chứa cả hai gen. Gen TEM chiếm 88,2% và CTX-M 52,9%. Tỷ lệ mang gen này ở các loại bệnh phẩm khác nhau cũng khác nhau. Gen TEM cao nhất ở mẫu bệnh phẩm nhiễm khuẩn da (100%), tiếp đó là tiêu chảy (89,9%), viêm phổi và nhiễm khuẩn đường tiết niệu (83,3%). Với gen CTX-M, tỷ lệ mang gen lại cao nhất ở mẫu bệnh phẩm tiêu chảy 62,9%, tiếp đó là viêm phổi (41,7%), nhiễm khuẩn đường tiết niệu (33,3%) và thấp nhất ở mẫu nhiễm khuẩn da (20%). Tỷ lệ đồng mang 2 gen cao nhất ở mẫu bệnh phẩm tiêu chảy (52,8%), tiếp đó là viêm phổi (25%), nhiễm khuẩn da (20%) và đường tiết niệu (16,7%).

Phân tích đơn biến các yếu tố liên quan đến vi khuẩn *E. coli* sinh ESBL cho thấy có sự khác nhau giữa các khu vực. Chủng vi khuẩn *E. coli* phân lập tại khu vực miền Nam có nguy cơ mang gen mã hóa sinh ESBL kháng kháng sinh chỉ bằng 42% so với khu vực miền Bắc (RR=0,42, $p<0,001$). Nhóm tuổi 30-45 có nguy cơ mang các gen mã hoá sinh ESBL chỉ bằng 66% so với các nhóm tuổi khác (RR=0,66, $p<0,02$). Bệnh tiêu chảy là nhóm có vi khuẩn *E. coli* mang gen mã hoá sinh ESBL cao hơn nhóm bệnh khác 41% (RR=1,41, $p<0,01$). Những gia đình có sử dụng kháng sinh cho người có tỷ lệ nhiễm vi khuẩn mang gen mã hoá sinh ESBL cao hơn so với những gia đình không sử dụng kháng sinh (bảng 3).

Bàn luận

Việc điều tra tỷ lệ kháng thuốc kháng sinh ESBL có ý nghĩa quan trọng trong việc đưa ra các chiến lược điều trị theo kinh nghiệm và đánh giá các hướng dẫn hiện có. Tần suất và các loại nhiễm trùng do *Enterobacteriaceae* sinh ESBL đã tăng lên đáng kể trong vài thập kỷ qua với sự chênh lệch giữa các địa điểm và quốc gia khác nhau. Kể từ đầu thiên niên kỷ mới, *E. coli* đã trở thành loại vi khuẩn sinh ESBL được phân lập phổ biến nhất trên toàn thế giới, với CTX-M là loại phân lập được thường xuyên nhất [5]. *E. coli* sinh ESBL bùng phát gây thêm gánh nặng lớn cho điều trị nhiễm khuẩn tiêu hoá và đường tiết niệu khởi phát từ cộng đồng, vì các chủng này thường đa kháng thuốc, làm tăng thất bại trong điều trị [9, 10]. Vì không có giám sát toàn diện về nhiễm trùng do *E. coli* mắc phải trong cộng đồng ở Việt Nam, nghiên cứu này nhằm đánh giá tỷ lệ hiện mắc và cơ chế sản xuất ESBL của chúng. Số liệu từ nghiên cứu này sẽ góp phần đưa ra bức tranh về thực trạng vi khuẩn *E. coli* kháng kháng sinh sinh ESBL ở cộng đồng.

Trong tổng số 237 chủng *E. coli* phân lập, 136 chủng (57,4%) dương tính với ESBL. Tỷ lệ *E. coli* sinh ESBL khác nhau giữa các địa phương. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, tỷ lệ nhiễm ESBL cao hơn nghiên cứu từ Sudan với 30,2% sinh ESBL ở *E. coli* [11]. Nghiên cứu của Hsueh và cs (2011) [12] cho thấy, tỷ lệ nhiễm vi khuẩn *E. coli* sinh ESBL cao nhất ở Ấn Độ (60%), tiếp theo là Hồng Kông (48%) và Singapore (33%). Trong nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ vi khuẩn *E. coli* sinh ESBL ở Việt Nam cũng khác nhau giữa các khu vực, ở miền Nam (30%) tỷ lệ chỉ bằng một nửa so với miền Bắc (65,1%) và miền Trung (61,1%) (sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê). Các nghiên cứu trên từng địa phương riêng biệt cũng cho thấy tỷ lệ tương tự. Một nghiên

cứ tại Thái Bình trên mẫu phân của người khoẻ mạnh có tỷ lệ là 66,7% [6], trong khi tỷ lệ này tại nghiên cứu trên mẫu thu thập từ Bệnh viện Nguyễn Đình Chiểu (Bến Tre) là 44,4% [13]. Đây có thể là một gợi ý cho các nghiên cứu tiếp theo để tìm hiểu sâu hơn về lý do dẫn đến sự khác nhau này.

Tỷ lệ vi khuẩn *E. coli* sinh ESBL ở các bệnh phẩm khác nhau là khác nhau, cao nhất ở vi khuẩn *E. coli* trên mẫu bệnh phẩm của triệu chứng tiêu chảy (65,4%), sau đó đến nhiễm khuẩn đường tiết niệu (22,1%), viêm phổi (8,8%) và nhiễm khuẩn da (3,7%). Tại Việt Nam, các nghiên cứu về vi khuẩn *E. coli* kháng kháng sinh ở cộng đồng chưa có nhiều, chỉ có một vài nghiên cứu về vi khuẩn *E. coli* trên mẫu phân của người khoẻ mạnh. Một nghiên cứu tại Thái Bình năm 2016 [6] cho thấy, tỷ lệ sinh ESBL ở trên mẫu phân của người khoẻ mạnh là 64,6%, khá tương đồng với kết quả nghiên cứu này. *E. coli* gây nhiễm khuẩn tiết niệu và sinh ESBL cũng đang là vấn đề đáng quan tâm, tỷ lệ vi khuẩn *E. coli* sinh ESBL ở nhiễm khuẩn tiết niệu cộng đồng tăng ở mức độ toàn cầu. Tuy nhiên, rất ít nghiên cứu ở Việt Nam thực hiện trên mẫu nước tiểu ở bệnh nhân có triệu chứng nhiễm khuẩn tiết niệu. Trong nghiên cứu này, tỷ lệ vi khuẩn *E. coli* tìm thấy ở mẫu bệnh phẩm nhiễm khuẩn đường tiết niệu là 25,3%, trong đó tỷ lệ vi khuẩn *E. coli* sinh ESBL là 22,1%.

Từ nhiều nghiên cứu khác nhau, người ta nhận thấy, gen của ESBL rất đa dạng. Các báo cáo trước đó đã đề cập rằng, loại gen ESBL phổ biến nhất là SHV, TEM và CTX-M. Trong thập kỷ qua, các loại TEM và SHV được báo cáo là những loại gen β -lactam phổ biến nhất, nhưng gần đây, loại CTX-M đã phổ biến trên toàn thế giới so với các kiểu gen SHV [14]. CTX-M chiếm ưu thế ở nhiều vùng, một số báo cáo được thực hiện từ Iran (74%) [15], Ma Rốc, Bắc Phi (70%) [16, 17] và Ấn Độ (93,7%). Tuy nhiên, nghiên cứu hiện tại đã chỉ ra rằng, TEM là gen sinh ESBL chiếm ưu thế trong vi khuẩn *E. coli* đã được chứng thực với các báo cáo của một số nghiên cứu khác trước đó [15-18]. Gen này chiếm ưu thế ở các nước châu Âu như Ý (45,4%) [19] và Thổ Nhĩ Kỳ (72,7%) [20]. Nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự như các nghiên cứu này, trong đó TEM chiếm ưu thế (88,2%), sau đó là CTX-M (51%).

Một số nghiên cứu đã báo cáo sự đồng tồn tại của các gen sinh ESBL khác nhau trong cùng các dòng phân lập. Sự đồng tồn tại chính của cả 2 gen là CTX-M và TEM (41,8%) trong các dòng phân lập của chúng tôi. Kết quả này cũng phù hợp với những nghiên cứu khác ở Iran [21] và Ấn Độ [22] đã báo cáo cả TEM và CTX-M là 2 loại phổ biến nhất.

Các nghiên cứu chỉ ra một số yếu tố làm gia tăng vi khuẩn sinh ESBL như đã từng sử dụng kháng sinh. Trong nghiên cứu này cũng cho thấy có sự liên quan giữa việc gia đình có sử dụng kháng sinh và sự gia tăng của vi khuẩn *E. coli* sinh ESBL. Lee và cs (2013) [23] đã mô tả rằng, việc gia tăng tiếp xúc với fluoroquinolon/cephalosporin làm cho vi khuẩn đề kháng với fluoroquinolon/cephalosporin nhiều hơn. Baquero (2001) [24] cho rằng, việc tiếp xúc với nồng độ kháng sinh rất thấp có thể chọn ra những đột biến kháng thuốc ở mức độ thấp, đóng vai trò là bước đệm cho các chủng có mức độ cao sức đề kháng.

Tiếp xúc không mong muốn với kháng sinh thường xảy ra do lạm dụng hoặc sử dụng sai thuốc kháng sinh. Ở nhiều quốc gia, thuốc kháng sinh có thể mua dễ dàng và không cần đơn thuốc của bác sĩ [25], đây là một nguyên nhân chính dẫn đến lạm dụng thuốc kháng sinh.

Kết luận

Tỷ lệ vi khuẩn *E. coli* mang gen sinh ESBL cao đối với các nhiễm khuẩn ở cộng đồng (57,3%), đặc biệt ở nhóm nhiễm khuẩn đường tiêu hóa (65,4%) và tiết niệu (22,1%). Tuy nhiên, có sự khác nhau về tỷ lệ này giữa các khu vực, ở miền Nam (30%) tỷ lệ chỉ bằng một nửa so với miền Bắc (65,1%) và miền Trung (61,1%). TEM (88,2%) là gen phổ biến trong các nhiễm khuẩn tại cộng đồng ở Việt Nam, tiếp sau là gen CTX-M (51%). Tỷ lệ đồng mang 2 gen (41,8%) cũng cao hơn so với các nghiên cứu khác ở các nước. Đây là những gợi ý cho các bác sĩ lâm sàng trong định hướng kê đơn kháng sinh cho các nhiễm khuẩn tại cộng đồng. Đã từng sử dụng kháng sinh trong gia đình là yếu tố liên quan đến việc gia tăng tỷ lệ *E. coli* sinh ESBL tại cộng đồng. Điều này khẳng định thêm rằng, quản lý việc sử dụng kháng sinh trong cộng đồng đang cần được các nhà quản lý, hoạch định chính sách đặt là vấn đề ưu tiên.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] P.A. Bradford (2001), "Extended-spectrum beta-lactamases in the 21st century: characterization, epidemiology, and detection of this important resistance threat", *Clinical Microbiology Reviews*, **14**(4), pp.933-951.
- [2] D.L. Paterson, R.A. Bonomo (2005), "Extended-spectrum beta-lactamases: a clinical update", *Clinical Microbiology Reviews*, **18**(4), pp.657-686.
- [3] S.P. Hawser, S.K. Bouchillon, D.J. Hoban, R.E. Badal, P.R. Hsueh, D.L. Paterson (2009), "Emergence of high levels of extended-spectrum-beta-lactamase-producing gram-negative bacilli in the Asia-Pacific region: data from the study for monitoring antimicrobial resistance trends (SMART) program, 2007", *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **53**(8), pp.3280-3284.
- [4] I. Morrissey, M. Hackel, R. Badal, S. Bouchillon, S. Hawser, D. Biedenbach (2013), "A review of ten years of the study for monitoring antimicrobial resistance trends (SMART) from 2002 to 2011", *Pharmaceuticals*, **6**(11), pp.1335-1346.
- [5] Y. Chong, S. Shimoda, N. Shimono (2018), "Current epidemiology, genetic evolution and clinical impact of extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*", *Infection, Genetics and Evolution*, **61**, pp.185-188.
- [6] Không Thị Diệp, Phạm Ngọc Khái, Hoàng Thị Thu Hà (2019), "Thực trạng *Escherichia coli* sinh beta-lactamase phổ mở rộng ở người khỏe mạnh tại cộng đồng xã Nguyễn Xá, huyện Vũ Thư, tỉnh Thái Bình, năm 2016", *Tạp chí Y học Dự phòng*, **29**(12), tr.111-117.
- [7] Trần Đức Tiến và cs (2020), "Một số đặc điểm sinh học phân tử của vi khuẩn đường ruột kháng kháng sinh nhóm β -lactam phổ rộng phân lập được tại cộng đồng xã Thanh Hà, huyện Thanh Liêm, tỉnh Hà Nam, năm 2015", *Tạp chí Y học Dự phòng*, **30**(7), tr.49-54.
- [8] Hoàng Thị Hằng, Phạm Duy Thái, Trần Thị Vân Phương, Ngô Thị Hồng Hạnh, Trần Huy Hoàng (2019), "Một số đặc điểm kháng kháng sinh và mối liên hệ kiểu gen của *Serratia marcescens* phân lập trên bệnh nhân điều trị tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108", *Tạp chí Khoa học và Công nghệ Việt Nam*, **61**(12), tr.20-25.
- [9] D.S. Lee, S.J. Lee, H.S. Choe (2018), "Community-acquired urinary tract infection by *Escherichia coli* in the era of antibiotic resistance", *BioMed Research International*, **2018**, DOI: 10.1155/2018/7656752.

- [10] World Health Organization (2014), *Antimicrobial Resistance: Global Report on Surveillance*, 232p.
- [11] M.E. Ibrahim, N.E. Bilal, M.A. Magzoub, M.E. Hamid (2013), "Prevalence of extended-spectrum β -lactamases-producing *Escherichia coli* from hospitals in Khartoum State, Sudan", *Oman Medical Journal*, **28**(2), DOI: 10.5001/omj.2013.30.
- [12] P.R. Hsueh, et al. (2011), "Consensus review of the epidemiology and appropriate antimicrobial therapy of complicated urinary tract infections in Asia-Pacific region", *Journal of Infection*, **63**(2), pp.114-123.
- [13] Lê Thanh Điền và cs (2017), "Tình hình đề kháng kháng sinh của vi khuẩn *Escherichia coli* và *Klebsiella pneumoniae* tại Bệnh viện Nguyễn Đình Chiểu, Bến Tre", *Tạp chí Y học Dự phòng*, **27**(11), tr.180-186.
- [14] R.Y. Shash, A.A. Elshimy, M.Y. Soliman, A.A. Mosharafa (2019), "Molecular characterization of extended-Spectrum β -lactamase *Enterobacteriaceae* isolated from Egyptian patients with community-and hospital-acquired urinary tract infection", *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, **100**(3), pp.522-528.
- [15] M. Moosavian, B. Deiham (2012), "Distribution of TEM, SHV and CTX-M genes among ESBL-producing enterobacteriaceae isolates in Iran", *African Journal of Microbiology Research*, **6**(26), pp.5433-5439.
- [16] E. Lautenbach, J.B. Patel, W.B. Bilker, P.H. Edelstein, N.O. Fishman (2001), "Extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: risk factors for infection and impact of resistance on outcomes", *Clinical Infectious Diseases*, **32**(8), pp.1162-1171.
- [17] M.S. Rezai, et al. (2015), "Characterization of multidrug resistant extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* among uropathogens of pediatrics in North of Iran", *BioMed Research International*, **2015**, DOI: 10.1155/2015/309478.
- [18] A.A. Abujnah, A. Zorgani, M.A. Sabri, H.E. Mohammady, R.A. Khalek, K.S. Ghenghesh (2015), "Multidrug resistance and extended-spectrum β -lactamases genes among *Escherichia coli* from patients with urinary tract infections in Northwestern Libya", *Libyan Journal of Medicine*, **10**(1), DOI: 10.3402/ljm.v10.26412.
- [19] A. Carattoli, et al. (2008), "Molecular epidemiology of *Escherichia coli* producing extended-spectrum β -lactamases isolated in Rome, Italy", *Journal of Clinical Microbiology*, **46**(1), pp.103-108.
- [20] E. Bali, L. Açıık, N. Sultan (2010), "Phenotypic and molecular characterization of SHV produced by *Escherichia coli*, *Acinobacter baumannii* and *Klebsiella* isolates in a Turkish hospital", *Afr. J. Microbiol. Res.*, **4**(8), pp.650-654.
- [21] S.S. Seyedjavadi, M. Goudarzi, F. Sabzehali (2016), "Relation between blaTEM, blaSHV and blaCTX-M genes and acute urinary tract infections", *Journal of Acute Disease*, **5**(1), pp.71-76.
- [22] M. Sharma, S. Pathak, P. Srivastava (2013), "Prevalence and antibiogram of extended spectrum β -lactamase (ESBL) producing gram negative bacilli and further molecular characterization of ESBL producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp.", *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, **7**(10), pp.2173-2177.
- [23] D.S. Lee, et al. (2013), "Antimicrobial susceptibility pattern and epidemiology of female urinary tract infections in South Korea, 2010-2011", *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **57**(11), pp.5384-5393.
- [24] F. Baquero (2001), "Low-level antibacterial resistance: a gateway to clinical resistance", *Drug Resistance Updates*, **4**(2), pp.93-105.
- [25] H.J. Simon, P.I. Folb, H. Rocha (1987), "Policies, laws, and regulations pertaining to antibiotics: Report of task force 3", *Reviews of Infectious Diseases*, **9**(3), DOI: 10.1093/clinids/9.Supplement_3.S261.