

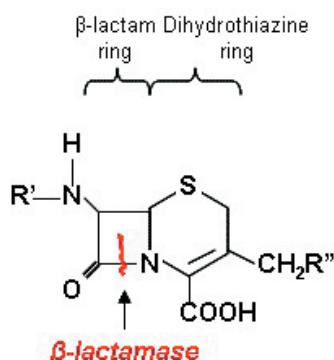
Trao đổi KHKT - Hoạt động ngành

VI KHUẨN *E. COLI* SẢN SINH MEN EXTENDED-SPECTRUM BETA-LACTAMASES (ESBL) KHÁNG KHÁNG SINH NHÓM CEPHALOSPORIN

Đặng Thị Thanh Sơn¹, Trương Thị Quý Dương¹,
Trần Thị Nhật¹, Nguyễn Khắc Tiệp²

I. KHÁNG SINH NHÓM CEPHALOSPORIN VÀ TÍNH KHÁNG CEPHALOSPORIN CỦA VI KHUẨN

1.1. Nguồn gốc và cấu trúc kháng sinh nhóm Cephalosporin



Hình 1. Vị trí tác động của enzyme beta-lactamase

([www.https://www.google.com.vn/search](https://www.google.com.vn/search))

Cephalosporin trong tự nhiên được phân lập từ môi trường nuôi cấy nấm Cephalosporin acremonium có hoạt tính kháng khuẩn thấp nên không được dùng trong lâm sàng. Các Cephalosporin hiện đang dùng là các chất bán tổng hợp từ 7-amino-Cephalosporinic (7ACA) và 7-amino-deacetoxy-Cephalosporinic (7ADCA). Cấu trúc vòng 7ACA/7ADCA dễ bị Cephalosporinase phá hủy làm mất tác dụng kháng khuẩn. Cấu trúc chung gồm vòng lactam 4 cạnh gắn với 1 dị vòng 6 cạnh (hình 1). Khi thay đổi các gốc R được các Cephalosporin có độ bền, tính kháng khuẩn và dược động học khác nhau.

Cephalosporin là nhóm kháng sinh được sử dụng phổ biến để điều trị bệnh do vi khuẩn *E. coli* ở người và vật nuôi (tltk).

1.2. Phân loại kháng sinh nhóm Cephalosporin

Dựa vào phổ kháng khuẩn, chia các Cephalosporin thành 5 thế hệ (theo bảng 1).

Bảng 1. Một số kháng sinh thuộc nhóm Cephalosporin

Các thế hệ kháng sinh Cephalosporin	Tên kháng sinh
Thế hệ 1 (1 st)	Cefazolin, Cephalothin, Cephalexin, Cefadroxil, Cefaloridine, Cefalotin, Cefapirin, Cefatrizine, Cefazedone, Cefaflur, Cefradine, Cefroxadine, Ceftezole
Thế hệ 2 (2 nd)	Cefuroxime, Cefaclor, Cefamandole, Cefamycins (Cefotetan, Cefoxitin)
Thế hệ 3 (3 rd)	Cefotaxime, Ceftriaxone, Cefpodoxime, Cefprodoxime, Cefodizime, Cefdaloxime, Cefprozime, Cefoperazone, Ceftazidime
Thế hệ 4 (4 th)	Cefepime, Cefpirome, Cefquinome, Cefozopran
Thế hệ 5 (5 th)	Ceftobiprole, Ceftaroline fosamil

¹. Viện Thú y

². Trường Đại học Dược Hà Nội

1.3. Tính kháng Cephalosporin của vi khuẩn

Plasmid mang gen beta-lactamase (bla) là yếu tố di truyền chủ yếu của vi khuẩn gram âm (*E. coli*, *P. aeruginosa*) đề kháng với kháng sinh nhóm Cephalosporin.

Các kết quả nghiên cứu trên thế giới cho thấy có trên 340 loại enzyme beta-lactamase do vi khuẩn sản sinh ra và truyền lây giữa người và vật nuôi thông qua plasmid (Bush, 2001; Bradford, 2001), trong đó nhiều loại đã được phát hiện ở vi khuẩn gây bệnh đường ruột nguy hiểm như *E. coli* và *Salmonella* (Hawkey, 2008; Bauernfeind *et al.*, 1990). Enzyme blaTEM và blaSHV là hai loại enzyme beta-lactamase phổ biến nhất được tìm thấy ở vi khuẩn *E. coli* và *Paeruginosa* lần đầu tiên vào những năm 1969- 1972 (Bradford, 1995; Datta và Kontomichalou, 1965). Những năm sau đó, nhiều gen kháng kháng sinh phổ rộng (extend-spectrum- beta-lactamase ESBL) tiếp tục được phát hiện. Đến năm 1983, cùng với sự phát triển mạnh mẽ của các loại kháng sinh Cephalosporin thế hệ mới, enzyme beta-lactamase phổ rộng CTX-M có khả năng kháng mạnh với các Cephalosporin thế hệ 3 và 4 cũng đã được phát hiện (Bauernfeind *et al.*, 1992; Bonet, 2004) và lây lan rộng tại nhiều nước trên thế giới.

1.4. Cơ chế kháng thuốc nhóm Cephalosporin của vi khuẩn *E. coli* sản sinh enzyme beta-lactamase

Cơ chế kháng kháng sinh của vi khuẩn *E. coli* sản sinh enzyme beta-lactamase là do loại enzyme này có khả năng thủy phân các kháng sinh nhóm Cephalosporin (Paterson, 2006). Theo các tác giả Chaudhary và Aggarwal R (2004), bản chất hóa học của hiện tượng kháng thuốc là các enzyme beta-lactamase làm bất hoạt các kháng sinh nhóm beta-lactamines bằng cách phá hủy mạch nối amide của vòng beta-lactam của Cephalosporin (hình 1).

II. TÌNH HÌNH NGHIÊN CỨU VỀ VI KHUẨN *E. COLI* SẢN SINH ESBL TRÊN THẾ GIỚI VÀ VIỆT NAM

2.1. Tình hình nghiên cứu về vi khuẩn *E. coli*

sản sinh ESBL trên thế giới

Hiện nay, những nguy cơ ảnh hưởng tới sức khỏe cộng đồng của vi khuẩn *E. coli* sản sinh enzyme beta-lactame phổ rộng ESBL đang được quan tâm nghiên cứu trên người (Pitout và Laupland, 2008; Coudron *et al.*, 1997).

Kết quả nghiên cứu của tác giả Ben-Ami *et al.* (2009) trên những báo cáo về bệnh nhân ngoại trú mắc bệnh tiêu hóa cho thấy có tới 339 ca (chiếm 34,5%) nhiễm chủng *E. coli* sản sinh ESBL trong tổng số 983 ca mắc, trong đó chủng vi khuẩn mang gen CTX-M chiếm 65%.

Tại Bắc Mỹ, báo cáo đầu tiên về ESBL tại Mỹ vào năm 1988, là *K. pneumoniae* với enzyme TEM-10 (Jacoby *et al.*, 1988), tiếp ngay sau đó là các báo cáo về TEM-12 và TEM-26 (Bush, 2008). Một nghiên cứu dịch tễ của Doi *et al.* (2013) thực hiện tại Mỹ cho thấy có tới 81,5% các bệnh nhân nhiễm trùng đường tiêu hóa bị nhiễm *E. coli* sinh ESBL. Nghiên cứu này và một vài nghiên cứu khác cũng chỉ ra *E. coli* sinh ESBL đã lây lan rộng trong cộng đồng dân cư, tuy chưa có biểu hiện lâm sàng (Sanchez *et al.*, 2010).

Tại châu Âu, các gen TEM-1, TEM-2, và SHV-1 được phát hiện ngay từ những năm 1980. Hiện nay, do truyền lây qua plasmid, sự phân tán của các gen beta-lactame đang tiếp tục làm tăng khả năng kháng thuốc của vi khuẩn sản sinh ESBL, trong đó có thể kể đến các gen: TEM-4, TEM-24, TEM-52, SHV-12, CTX-M-9, CTX-M-14, CTX-M-3, CTX-M-15, và CTX-M-32 (Canton *et al.*, 2008). Theo số liệu của EARSS, tỷ lệ *E. coli* kháng lại C3G có sự biến đổi lớn, từ 3% ở Thụy Điển đến 36% ở đảo Syp, và cũng chỉ rõ một gradient Bắc tới Nam với tỷ lệ cao nhất châu Âu tại các nước Nam Âu và thấp nhất ở các nước Bắc Âu. Từ năm 2008 tới 2011, tỷ lệ *E. coli* kháng Cephalosporin thế hệ 3 tăng ở 18 trên 28 nước và không có một nước nào có tỷ lệ giảm trong giai đoạn này (Ghafourian S. *et al.*, 2014).

Tại Trung Đông, các nghiên cứu đã chỉ ra 1 tỷ lệ ESBL cao hơn hẳn các vùng khác trên thế giới. Một nghiên cứu trên *E. coli* sinh ESBL tại Ai Cập, trong giai đoạn 1999-2000 đã chỉ ra rằng có 38% *E. coli* dương tính ESBL. Ở Iran,

một nghiên cứu khác chỉ ra rằng 25% *E. coli* phân lập từ bệnh nhân nhiễm khuẩn niệu dương tính với ESBL (Pakzad, 2001). Ở Ả Rập Saudi, 26% *K. pneumoniae* phân lập được trong năm 2008 dương tính với ESBL, trong đó đa số là SHV-12, CTX-M-15 và TEM-1 (Tawfik A. F., *et al.*, 2001).

Tại châu Phi, nghiên cứu đầu tiên về ESBL tại Tanzania được thực hiện vào giai đoạn 2001-2002, trên máu trẻ sơ sinh và đã chỉ ra rằng 25% *E. coli* dương tính với ESBL, chủ yếu là type CTX-M-15 và TEM-63 (Blomberg *et al.*, 2005). Một nghiên cứu khác ở Mali đã chỉ ra rằng 63% người lớn và 100% trẻ em mang vi khuẩn nhóm *Enterobacteriaceae* sinh ESBL. Các nghiên cứu cũng đề xuất rằng nghèo đói cũng là một yếu tố nguy cơ của việc lây nhiễm vi sinh vật sinh ESBL (Tande *et al.*, 2009; Herindrainy *et al.*, 2011).

Báo cáo đầu tiên về chủng dương tính ESBL ở Australia là ở *Klebsiella* spp trong một nghiên cứu trong giai đoạn 1986- 1988. Sau này nhóm SHV được chỉ ra là nhóm enzyme chính tạo ra tác dụng ESBL đó. Các chủng ESBL dương tính được tìm thấy ở tất cả các vùng của châu Úc và ước tính 5% các vi sinh vật ở Úc dương tính với ESBL (Ghafourian S. *et al.*, 2014).

Tại Nam và Trung Mỹ, SHV-2 và SHV-5 được báo cáo lần đầu tiên ở *K. pneumoniae* vào khoảng năm 1989 tại Chile và Argentina. Tỷ lệ *E. coli* sinh ESBL ở khu vực châu Mỹ Latin tăng so với các năm trước. Về số lượng cụ thể, 26% *E. coli* tại châu Mỹ Latin có sản sinh ESBL vào năm 2008, trong khi đó tỷ lệ này chỉ là 10% vào năm 2003 và 2004 (Ghafourian. S. *et al.*, 2014).

Tại châu Á, lần đầu tiên phân lập được *K. pneumoniae* mang SHV-2 được báo cáo ở Trung Quốc vào năm 1988. Các nghiên cứu ở châu Á đã chỉ ra một tỷ lệ cao các vi sinh vật mang ESBL trong lâm sàng. Các nghiên cứu với các vi sinh vật được phân lập trong giai đoạn 1998-1999 đã chỉ ra rằng có 30,7% *K. pneumoniae* và 24,5% *E.coli* sinh ESBL (Bell *et al.*, 2002). Hawkey trong nghiên cứu của mình đã chỉ ra rằng có 25% vi khuẩn họ *Enterobacteriaceae* ở Thái Lan dương tính với ESBL. Ước tính tỷ

lệ *E. coli* dương tính với ESBL phân lập được ở Hàn Quốc, Nhật Bản, Malaysia và Singapore là từ 5% đến 8%; còn ở Thái Lan, Đài Loan, Philippin và Indonesia là từ 12 đến 24%. Trong khi đó ở những nước châu Á khác, nằm trong khoảng 20 đến 50% (Lewis *et al.*, 1999; Hawkey, 2008).

Tại Ấn Độ, trên các vi sinh vật có kiểu hình ESBL phân lập được từ lâm sàng, kiểu gen ESBL được tìm thấy ở 63,6% tổng số chủng *E. coli* và 66,7% tổng số chủng *K. pneumoniae* (Goyal *et al.*, 2009). Trong đó, 57% vi khuẩn chứa đồng thời 2 gen ESBL trở lên. CTX-M là kiểu gen phổ biến nhất (85,4%) được phát hiện, sau đó là TEM (54,9%) và SHV (32,9%) dưới dạng đơn hoặc kết hợp.

Nghiên cứu về ô nhiễm vi khuẩn *E. coli* sản sinh men ESBL có nguồn gốc động vật và sản phẩm động vật cũng đã được nhiều nhà khoa học trên thế giới thực hiện (Li *et al.*, 2007; Carattoli, 2008; Hansen *et al.*, 2013; Blanc *et al.*, 2006). Trong đó CTX-M là loại enzyme được phát hiện phổ biến nhất ở châu Âu (Livermore *et al.*, 2007) và đây cũng là loại enzyme được xác định lần đầu tiên ở lợn tại Đan Mạch năm 2005 (Aarestrup *et al.*, 2006; Agersø *et al.*, 2012). Gen CTX-M cũng đã được phát hiện trong sản phẩm chăn nuôi tại Pháp (Meunier, 2006), Tây Ban Nha (Briñas *et al.*, 2005; Hernandez *et al.*, 2005), và tại Phần Lan (Geser *et al.*, 2012). Một nghiên cứu của Dierik C. *et al.*, tại 26 trang trại ở Hà Lan đã chỉ ra rằng tất cả các trang trại đều dương tính với *E. coli* mang đồng thời ESBL và AmpC, trong đó 22/26 trang trại có tỷ lệ trên 80%. Bên cạnh đó, theo nghiên cứu của Veldman *et al.* tại Hà Lan, được công bố vào năm 2014, đã chỉ ra tình trạng các sản phẩm được thảo có mang theo *E. coli* sinh ESBL được nhập khẩu từ các nước Thái Lan, Malaysia, Việt Nam và sự cảnh báo về nguy cơ lây nhiễm vi khuẩn này ảnh hưởng tới cộng đồng.

Hiện tượng tương đồng kiểu hình và kiểu gen đa kháng thuốc của *E. coli* phân lập từ thú cảnh, từ người, và từ bề mặt các thiết bị gia dụng trong cùng một gia đình đã được khẳng định trong nghiên cứu của Martins *et al.* (2013). Việc sử dụng kháng sinh nhóm Cephalosporin trong thú y là yếu tố nguy cơ ảnh hưởng tới mức độ

nhễm vi khuẩn *E. coli* sản sinh enzyme ESBL ở vật nuôi (Damborg *et al.*, 2012; Jørgensen *et al.*, 2008; Cavaco *et al.*, 2008), và lây lan sang người (Paterson và Bonomo, 2005), và sản phẩm thủy sản (Jiang *et al.*, 2012). Theo các tác giả, môi trường ao nuôi cá cũng là nguồn lưu trữ *E. coli* sản sinh ESBL với 17% số chủng *E. coli* phân lập được từ ruột cá có khả năng sản sinh ESBL (Jiang *et al.*, 2012). Việc sử dụng các kháng sinh Cephalosporin thế hệ mới như Cefotaxime và Cefquinome được cho là nguyên nhân quan trọng cho hiện trạng lây nhiễm vi khuẩn sản sinh ESBL trong thức ăn gia súc và sản phẩm chăn nuôi (Agersø *et al.*, 2012). Chính vì vậy, tại Đan Mạch, các trang trại chăn nuôi lợn đã ngừng sử dụng kháng sinh nhóm Cephalosporin điều trị bệnh cho lợn từ năm 2010 (DANMAP, 2010).

Ô nhiễm vi khuẩn sản sinh ESBL trong sản phẩm động vật sẽ tác động mạnh đến sức khỏe

cộng đồng (Hasman *et al.*, 2005), bởi vì những yếu tố quyết định tính kháng thuốc có thể được truyền từ động vật sang người thông qua chuỗi thức ăn (Smet *et al.*, 2009) hoặc truyền trực tiếp cho người chăn nuôi qua tiếp xúc với vật nuôi, sản phẩm, và chất thải chăn nuôi (Moodley và Guardabassi, 2009). Bên cạnh đó, những tổn thất nặng nề về kinh tế từ việc điều trị bệnh đường ruột do vi khuẩn *E. coli* sản sinh enzyme ESBL kém hiệu quả đang là vấn đề toàn cầu (Bradford, 2001; Chaudhary và Aggarwal, 2004).

2.2. Tình hình nghiên cứu về vi khuẩn *E. coli* sinh ESBL ở Việt Nam

Ở nước ta, các nghiên cứu về vi khuẩn đường ruột sản sinh ESBL mới chủ yếu được thực hiện tại các cơ sở chăm sóc y tế và hầu hết các bệnh viện lớn đều có chương trình khảo sát tỷ lệ vi khuẩn gram âm sản sinh ESBL (bảng 2).

Bảng 2. Tỷ lệ *E. coli* và *Klebsiella* sp. sinh ESBL ở 14 bệnh viện năm 2009 (GARP Việt Nam 2010)

Bệnh viện	<i>E. coli</i>	<i>Klebsiella</i> sp.
Bạch Mai	18,0	3,0
Nhi TW	37,6	51,3
Phổi TW	23,4	7,0
Việt Đức	57,3	48,5
Xanh Pôn	31,7	41,2
Thanh Nhàn	41,2	12,2
Huế	33,9	37,5
Đà Nẵng	23,9	13,2
Bình Định	35,8	54,3
Nhi Đồng I	38,1	54,1
Đồng Tháp	14,7	25,0

Số liệu từ bảng 2 cho thấy tỷ lệ nhiễm *E. coli* sinh ESBL tại một số bệnh viện lớn ở Hà Nội là rất cao (57,3% tại bệnh viện Việt Đức và 41,2% tại bệnh viện Thanh Nhàn).

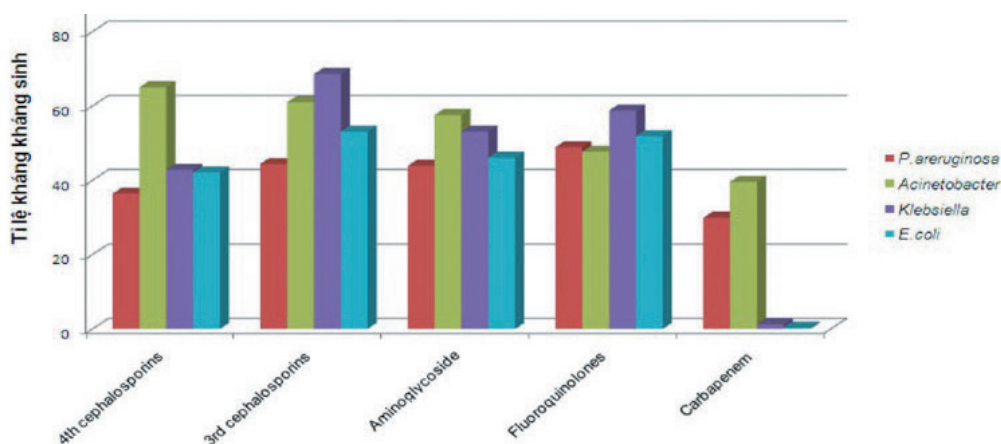
Theo tác giả Mai và cs (2006), tại bệnh viện chợ Rẫy, 30,4% *E. coli* và 30,3% *K. pneumoniae* sản sinh ESBL phân lập được từ bệnh nhân nhiễm trùng đường ruột (Mai và cs, 2006). Tại

bệnh viện Trung ương Huế, tỷ lệ bệnh nhân nhiễm vi khuẩn sinh ESBL là 30,4% (Tuấn và Bảo, 2008). Theo tác giả Nguyễn Đức Trung (2013) tại bệnh viện TW Thái Nguyên và bệnh viện trường ĐH Thái Nguyên, 39,53% chủng *E. coli* và 33,33% *K. pneumoniae* sinh ESBL. Báo cáo kết quả nghiên cứu ở 19 bệnh viện ở Hà Nội, TPHCM và Hải Phòng trong 2 năm 2009-2010 về tình trạng kháng thuốc kháng sinh chỉ

ra 4 loài vi khuẩn kháng kháng sinh thường gặp là *Acinetobacter* spp, *Pseudomonas* spp, *E.coli* và *Klebsiella*. Các vi khuẩn này đã kháng hầu hết các kháng sinh thông thường như: penicillin, tetracycline, streptomycin, và Cephalosporin.

Báo cáo của bệnh viện Bạch Mai cho biết những năm gần đây đã xuất hiện nhiều chủng vi khuẩn kháng thuốc mạnh, mô hình kháng thuốc mới so với trước đây, mặc dù kết quả nghiên

cứu từ những năm 1996-1997 trên 96 chủng vi khuẩn kháng thuốc đã cho thấy có 100% số chủng kháng ba loại kháng sinh trở lên, 52,9% số chủng kháng sáu loại kháng sinh trở lên. Số liệu báo cáo của dự án GARP Việt Nam cho biết, năm 2009 có tới gần 70% các vi khuẩn gram âm kháng với các kháng sinh Cephalosporin thế hệ 3 và 4. Tỷ lệ kháng kháng sinh của 4 loại vi khuẩn gram âm thường gặp tại các bệnh viện được trình bày trong hình 2.



Hình 2. Tỷ lệ kháng một số kháng sinh thường dùng của 4 loại vi khuẩn gram âm phân lập từ bệnh viện (GARP Việt Nam 2010)

Các gen kháng kháng sinh của *E. coli* phân lập từ bệnh nhân là blaCTX-M (25,5%), SHV (38,1%), và phổ biến nhất là blaTEM (76,3%) (Trung, 2013; Cao *et al.*, 2002), trong đó nhiều chủng *E. coli* được phát hiện mang đồng thời cả gen blaTEM và blaCTX-M. Việc một chủng vi khuẩn gây bệnh cùng một lúc sở hữu nhiều gen ESBL khác nhau, ví dụ như sự kết hợp của blaTEM + blaSHV, blaCTX-M + blaSHV, blaTEM + blaCTX-M, blaTEM + blaCTX-M + blaSHV, sẽ giúp tăng khả năng đề kháng với kháng sinh β -lactam (Trung, 2013).

Báo cáo của một số bệnh viện thành phố HCM còn cho thấy nguy cơ lây nhiễm *E. coli* sản sinh ESBL trong nhân viên y tế tới 82% (Giao và cs, 2008). Tác giả cũng cho biết tỷ lệ những bệnh nhân không mắc hội chứng nhiễm khuẩn tiêu hóa nhưng nhiễm vi khuẩn sản sinh ESBL là 76,4%, chủ yếu là *E. coli* (65,8%) (Giao và cs, 2008).

Mặc dù Việt Nam là một nước nông nghiệp và nằm trong khu vực có nguy cơ lây lan rộng khắp của enzyme ESBL (Hawkey, 2008) nhưng số liệu về các nghiên cứu về vi khuẩn *E. coli* có khả năng sản sinh men ESBL có nguồn gốc từ vật nuôi và sản phẩm chăn nuôi (thịt, trứng, sữa), và chất thải chăn nuôi, còn rất hạn chế. Đặc biệt là thiếu những công trình nghiên cứu về mức độ tương đồng kiểu gen kháng thuốc của vi khuẩn lây lan giữa người và vật nuôi. Vì vậy, cần thiết tiến hành các nghiên cứu có tính hệ thống để có những số liệu khoa học về sự năng động của lan truyền plasmid mang gen kháng thuốc giữa người và vật nuôi, làm cơ sở khoa học cho việc xây dựng chiến lược sử dụng kháng sinh an toàn và hiệu quả, ngăn chặn nguy cơ kháng thuốc của vi khuẩn, bảo vệ sức khỏe của người và vật nuôi.

(Các tác giả đã tham khảo 57 tài liệu trong và ngoài nước)