SHIGELLA KHÁNG THUỐC TẠI TP HỒ CHÍ MINH

Hà Vinh*

Tiêu chảy cấp là một bệnh lý rất thường gặp ở trẻ em, đặc biệt là các trẻ dưới 5 tuổi (Kosek, Bern và cs. 2003). Đa số tiêu chảy cấp ở trẻ em là do vi-rút gây ra (rotavirus, norovirus…) (Bodhidatta, Lan và cs. 2007). Theo một nghiên cứu ở Hà Nội, Shigella là vi khuẩn quan trọng nhất trong số các vi khuẩn phân lập được ở trẻ em dưới năm tuổi đến khám vì tiêu chảy cấp (Hien, Scheutz và cs. 2008). Ở Việt Nam, xuất độ tiêu chảy do Shigella báo cáo về Bộ Y Tế là trong khoảng 54- 70/100.000/năm (Kelly-Hope, Alonso và cs. 2007). Trên bình diện khu vực Châu Á, Shigella được ước tính mỗi năm gây ra 91 triệu đợt tiêu chảy cấp, cướp đi sinh mạng của 414.000 trẻ em (WHO 2005). Việc điều trị bệnh do Shigella gần đây đã được thống nhất theo hướng dẫn của Tổ Chức Y Tế Thế Giới, và của Bộ Y Tế Việt Nam (WHO 2005; Bộ Y Tế 2009). Nội dung bao gồm 3 vấn đề chủ yếu là: kháng sinh, bù nước – điện giải, và dinh dưỡng.

Kháng sinh trị liệu, trước hết rút ngắn thời gian bệnh, ngăn ngừa việc xảy ra các biến chứng, và sau nữa cắt đứt đường lan truyền của vi khuẩn ra cộng đồng.

Hiện nay, theo hướng dẫn của Bộ Y Tế, ciprofloxacin là kháng sinh hàng đầu cho cả người lớn và trẻ em. Các kháng sinh khác có thể dùng thay thế là azithromycin, cephalosporin thế hệ 3 (ceftriaxone chích tĩnh mạch), và pivmecillinam (thuốc này không lưu hành tại Việt Nam).

Vấn đề khó khăn trong kháng sinh trị liệu là tình trạng Shigella kháng thuốc.

Tại BV Bệnh Nhiệt Đới TP.HCM trong khoảng thời gian từ 1995 đến 2009 chúng tôi có dịp theo dõi sự thay đổi về tính kháng kháng sinh của các chủng Shigella phân lập được từ bệnh nhi nhập viện vì tiêu chảy cấp, chủ yếu từ TP Hồ Chí Minh và các tỉnh phụ cận, cũng như tại Đồng Tháp. Những nghiên cứu về tính kháng thuốc của vi khuẩn Shigella lưu hành trong khu vực suốt 15 năm ấy đã được công bố trên y văn (Vinh, Baker và cs. 2009; Vinh, Nhu và cs. 2009; Nhu, Vinh và cs. 2010).

Trong bài này chúng tôi tóm tắt và trình bày, trước hết là tình trạng Shigella kháng các kháng sinh thường dùng trong điều trị bệnh do Shigella, qua đó hậu thuẫn cho hướng dẫn điều trị của Bộ Y Tế; sau đó giới thiệu tình trạng Shigella kháng cephalosporin thế hệ 3 lan truyền qua plasmid mới phát hiện lần đầu tiên tại Việt Nam và có thể là một mối nguy tiềm tàng trong việc điều trị các nhiễm trùng nặng do trực khuẩn Gram âm trong cộng đồng cũng như trong môi trường bệnh viện.

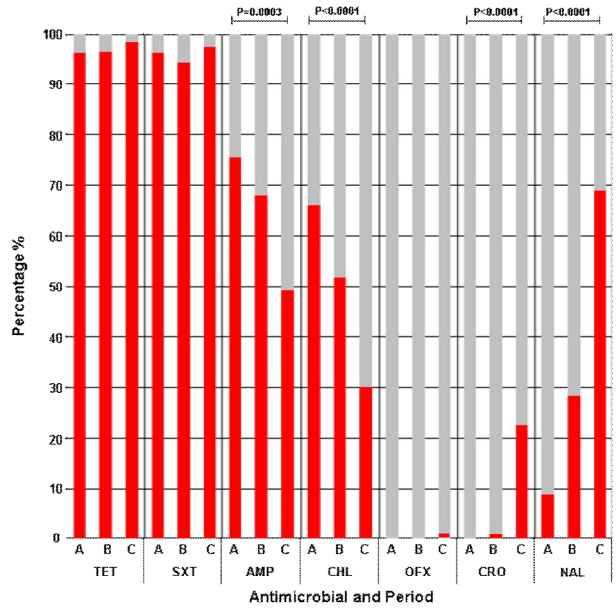
Các chủng Shigella phân tích trong trình bày này:

Chúng tôi phân tích tính kháng thuốc của 297 chủng Shigella được phân lập từ mẫu phân bệnh nhân nhập viện vì tiêu chảy cấp tại khoa Nhi B BV Bệnh Nhiệt Đới TP Hồ Chí Minh trong 3 giai đoạn:

- Giai đoạn A 1995-1996: 80 chủng
- Giai đoạn B 2000-2002: 114 chủng
- Giai đoạn C 2006-2009: 103 chủng (có một số chủng từ Khoa Nhiễm BV Đồng Tháp)

Tính nhạy cảm với kháng sinh được thử bằng phương pháp khuyếch tán trên đĩa Kirby-Bauer, nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) được đo bằng E-test.

Kết quả cho thấy có một sự thay đổi rõ rệt trong tính nhạy cảm với các kháng sinh thường dùng trong điều trị bệnh lỵ trực trùng.



Hình 1. Thay đổi tính kháng thuốc của Shigella qua 3 giai đoạn: A 1995-96, B:2000-02, C:2006-9. TET: tetracyclin, SXT: co-trimoxazole, AMP: ampicillin. CHL: chloramphenicol, OFX: ofloxacin, CRO: ceftriaxone, NAL: nalidixic acid. (Nguồn: Vinh, Nhu và cs. 2009).

** Bác Sĩ Trưởng Khoa, Khoa Nhi B, BV Bệnh Nhiệt Đới, TP Hồ Chí Minh*

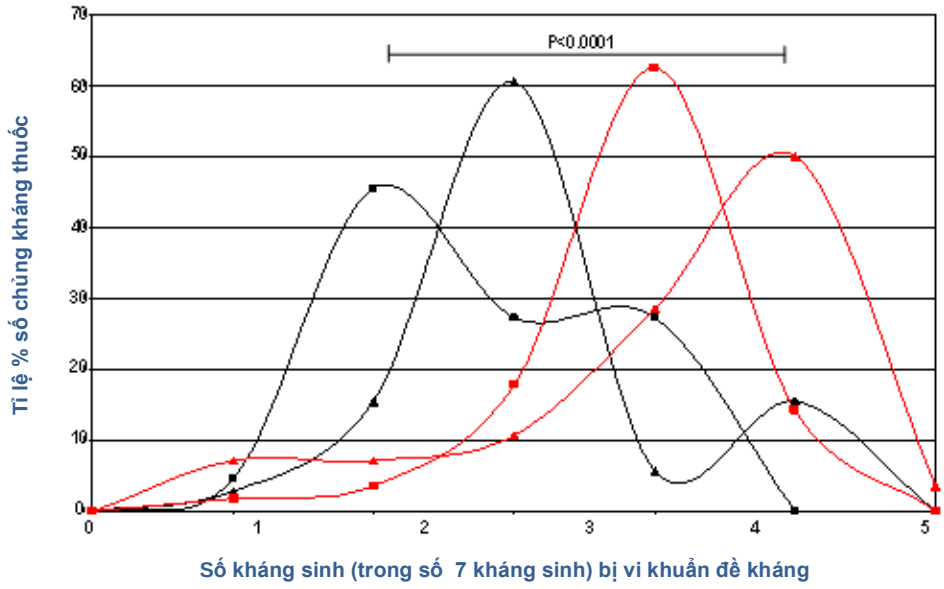
Thay đổi tính nhạy cảm với kháng sinh hay dùng trong điều trị tiêu chảy:

1. Những kháng sinh có mức kháng cao bền vững trong 15 năm 1995-2009:

Co-trimoxazole và Tetracyclin: kháng # 95%

2. Những kháng sinh giảm tỉ lệ kháng:

- Ampicillin kháng 75% giai đoạn 1995-96 giảm còn 48% giai đoạn 2006-09
- Chloramphenicol giảm từ 66% xuống 33% (chloramphenicol thực ra ít được dùng trong thực tế điều trị tiêu chảy nhiễm trùng xâm lấn)



Như vậy từ nhưng năm 1995-96 có 62% các chủng Shigella kháng đồng thời 4 loại kháng sinh thường dùng trong điều trị (Vinh, Nhu và cs. 2009). (Hình 1).

3. Những kháng sinh tăng tỉ lệ kháng:

- Nalidixic acid từ 8% giai đoạn 95-96 tăng lên 68% giai đoạn 2006-09 (Vinh, Nhu và cs. 2009).
- Kháng ceftriaxone xuất hiện lần đầu 2001 (1%) tăng lên 23% giai đoạn 2006-09.

Ngày càng kháng nhiều kháng sinh hơn

Giai đoạn A 62% chủng Shigella kháng đồng thời 3 kháng sinh hoặc hơn, tăng tới 87% giai đoạn B và 83% giai đoạn C (p = <0,0001, χ^2 test). (Hình 2) (Vinh, Nhu và cs. 2009).

Kháng nalidixic acid ngày càng nhiều

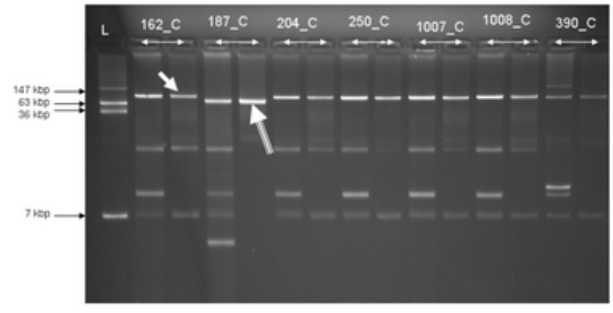
Kháng nalidixic acid 8% giai đoạn 95-96 tăng lên 28% giai đoạn 2000-02 và đạt 68% giai đoạn 2006-2009 (Vinh, Nhu và cs. 2009), (Hình 1). Hiện nay cả Tổ chức Y tế Thế Giới và Bộ Y tế Việt Nam đều khuyến cáo không dùng nalidixic acid để điều trị tiêu chảy do vi trùng đường ruột xâm lấn như Shigella (Bộ Y Tế 2009).

Có một chủng *S.fexneri* kháng ciprofloxacin phân lập tại Đồng Tháp tháng 9 năm 2008, nhưng đáp ứng tốt với điều trị gatifloxacin uống.

Xuất hiện Shigella kháng cephalosporin thế hệ III

Chủng *S. sonnei* kháng ceftriaxone được phân lập đầu tiên tại quận 8, TP HCM tháng 2/2001 (Vinh, Baker và cs. 2009). Mãi đến tháng 5/2007 phân lập được chủng thứ hai kháng ceftriaxone cũng tại TP HCM (quận Bình Tân), rồi từ đó số chủng Shigella kháng ceftriaxone tổng cộng lên đến 36 chủng, tính đến tháng 3/2009 (Nhu, Vinh và cs. 2010).

Cơ chế kháng ceftriaxone: do vi khuẩn sản xuất men beta-lactamase phổ rộng (extended-spectrum beta-lactamase, viết tắt ESBL), xác định bằng test đĩa kháng sinh phối hợp (combination disc test). Tính kháng ceftriaxone được truyền dễ dàng từ Shigella qua *E. coli* trong thí nghiệm cộng hợp (conjugation experiment) thông qua hai loại plasmid: #70 kbp và #100 kbp.



Hình 3. Thí nghiệm cộng hợp giữa chủng Shigella gây bệnh và *E.coli* J53 AzR trong phòng thí nghiệm chứng minh tính kháng ceftriaxone được truyền từ Shigella sang *E.coli* thông qua plasmid. L: plasmid của *E.coli* 39R861 có kích thước đã biết 7, 36, 63 và 147 kbp; Hàng trên: số là số nhận diện của chủng Shigella, chữ C đi kèm là vi khuẩn *E.coli* sau cộng hợp (transconjugant) tương ứng của Shigella đó. Mũi tên ngắn: plasmid #100kbp, mũi tên dài: plasmid #70 kbp. (Nguồn: (Nhu, Vinh và cs. 2010)

Bản chất phân tử của men ESBL được xác định (sau khi giải mã và so sánh với các men đã biết): CTX-M-24 (3 chủng phân lập vào tháng 2/2001, 5/2007 và 1/2008 rồi không thấy tái xuất hiện) và CTX-M-15 (từ tháng 6/2007 tiếp tục đến 3/2009). Đây là hai men ESBL lần đầu tiên được phát hiện tại Việt Nam trên Shigella (Nhu, Vinh và cs. 2010).

Sự xuất hiện của men beta-lactamase CTX-M-15 trên các chủng Shigella tại Việt Nam là một sự kiện đáng quan tâm. Beta-lactamase CTX-M, xuất hiện lần đầu ở Nhật Bản năm 1986. Đến đầu thập niên 2000 các chủng *E.coli* tiết CTX-M xuất hiện rất nhiều nơi trên thế giới trong các nhiễm trùng tiểu mắc phải trong cộng đồng, nhiều đến nỗi khiến cho người ta phải gọi là "đại dịch CTX-M (CTX-M pandemic)". CTX-M có hơn 80 loại khác nhau, phân vào 6 nhóm tùy thuộc mức độ giống nhau của các acid amin. Đó là các nhóm CTX-M-1, -2, -8, -9, -25, -45.

Không giống như các CTX-M khác chỉ hiện diện trên một vài quốc gia, CTX-M-15 là một men beta-lactamase, vốn được phát hiện đầu tiên ở Ấn Độ năm 2001, có phân bố rộng khắp trên toàn thế giới. CTX-M-15 hiện diện trên các vi khuẩn *E.coli* gây bệnh ở cộng đồng và trong bệnh viện. CTX-M-15 ở Châu Âu được lan truyền qua trung gian plasmid IncFII mang gen $bla_{\text{CTX-M-15}}$ (Pitout 2010). Vi khuẩn mang gen $bla_{\text{CTX-M-15}}$ thường kháng cùng lúc nhiều kháng sinh hơn các chủng vi khuẩn không tiết men beta-lactamase CTX-M-15. Ở Việt Nam chưa có nghiên cứu nào về CTX-M-24 cũng như CTX-M-15. Sự phát hiện CTX-M-15 tại Việt Nam, với khả năng lây truyền dễ dàng sang *E.coli*, và truyền ngược từ *E.coli* sang Shigella trong phòng thí nghiệm thông qua một plasmid, đây rất có thể là một mối nguy tiềm tàng gây khó khăn cho việc lựa chọn kháng sinh để điều trị các nhiễm trùng nặng do trực khuẩn Gram âm gây ra, không những trong cộng đồng mà còn có thể trong các nhiễm trùng bệnh viện nữa.

Bảng 1. Đặc điểm phân tử của các men ESBL trong các chủng Shigella phân lập được tại TP Hồ Chí Minh, các tỉnh phụ cận và Đồng Tháp. (Nguồn: (Nhu, Vinh et al. 2010)

Strain ID	Ceftazidime zone size (mm)	*bla* CTX-M	Plasmid size (kbp)	Conjugative (+/-)
DE0611	28	CTX-M-24	70	+
EG0162	18	CTX-M15	100	+
EG0187	27	CTX-M-24	70	+
EG0204	19	CTX-M15	100	+
EG0250	19	CTX-M15	100	+
EG0250a	19	CTX-M15	100	+
EG0356	28	CTX-M-24	70	+
EG0373	18	CTX-M15	100	+
EG0384	20	CTX-M15	100	+
EG0390	22	CTX-M15	100	+
EG0395	20	CTX-M15	100	+
EG0421	20	CTX-M15	100	+
EG0424	21	CTX-M15	100	+
EG0430	21	CTX-M15	100	+
EG0471	20	CTX-M15	100	+
EG0472	20	CTX-M15	100	+
EG1007	22	CTX-M15	100	+
EG1008	20	CTX-M15	100	+
EG1009	21	CTX-M15	100	+
EG1010	21	CTX-M15	100	+
EG1011	21	CTX-M15	100	+
EG1012	20	CTX-M15	100	+
EG1013	19	CTX-M15	100	+
EG1014	19	CTX-M15	100	+
EG1015	22	CTX-M15	100	+
EG1016	20	CTX-M15	100	+
EG1017	20	CTX-M15	100	+
EG1018	20	CTX-M15	100	+
EG1019	20	CTX-M15	100	+
EG1020	20	CTX-M15	100	-
EG1021	21	CTX-M15	100	+
EG1022	21	CTX-M15	100	+
EG1023	21	CTX-M15	100	+
EG1024	20	CTX-M15	100	+
EG1025	20	CTX-M15	100	+

Tài liệu tham khảo:

1. Bộ Y Tế (2009). Tài Liệu Hướng Dẫn Xử Trí Tiêu Chảy Ở Trẻ Em. Hà Nội.
2. Bodhidatta, L., N. T. Lan, et al. (2007). "Rotavirus disease in young children from Hanoi, Viet Nam." Pediatr Infect Dis J 26(4): 325-8.
3. Hien, B. T., F. Scheutz, et al. (2008). "Diarrheagenic Escherichia coli and Shigella strains isolated from children in a hospital case-control study in Hanoi, Viet Nam." J Clin Microbiol 46(3): 996-1004.
4. Kelly-Hope, L. A., W. J. Alonso, et al. (2007). "Geographical distribution and risk factors associated with enteric diseases in Vietnam." Am J Trop Med Hyg 76(4): 706-12.
5. Kosek, M., C. Bern, et al. (2003). "The global burden of diarrhoeal disease, as estimated from studies published between 1992 and 2000." Bull World Health Organ 81(3): 197-204.
6. Nhu, N. T. K., H. Vinh, et al. (2010). "The Sudden Dominance of blaCTX–M Harbouring Plasmids in Shigella spp. Circulating in Southern Viet Nam." PLoS Negl Trop Dis 4(6): e702.
7. Pitout, J. D. (2010). "Infections with extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae: changing epidemiology and drug treatment choices." Drugs 70(3): 313-33.
8. Vinh, H., S. Baker, et al. (2009). "Rapid emergence of third generation cephalosporin resistant Shigella spp. in Southern Vietnam." J Med Microbiol 58(Pt 2): 281-3.
9. Vinh, H., N. T. Nhu, et al. (2009). "A changing picture of shigellosis in southern Vietnam: shifting species dominance, antimicrobial susceptibility and clinical presentation." BMC Infect Dis 9(Pt 2): 204.
10. WHO (2005). Guidelines for the control of shigellosis, including epidemics due to Shigella dysenteriae 1. Geneva, World Health Organisation.
11. WHO (2005). "Shigellosis: disease burden, epidemiology and case management." Wkly Epidemiol Rec 80(11): 94-9.