

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

VIỆN VỆ SINH DỊCH TỄ TRUNG ƯƠNG

-----*-----

NGUYỄN THỊ HƯƠNG GIANG

**ĐẶC ĐIỂM DỊCH TỄ, LÂM SÀNG, YẾU TỐ NGUY CƠ MẮC
TIÊU CHẢY DO *CLOSTRIDIUM DIFFICILE* Ở NGƯỜI LỚN
TẠI BỆNH VIỆN BẠCH MAI, 2013 – 2017**

Chuyên ngành: Dịch tễ học

Mã số: 62.72.01.17

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SỸ Y HỌC

HÀ NỘI – 2020

**CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU NÀY ĐƯỢC HOÀN THÀNH
TẠI VIỆN VỆ SINH DỊCH TỄ TRUNG ƯƠNG**

Người hướng dẫn khoa học:

- 1. PGS. TS. Trần Như Dương**
- 2. TS. Phạm Thị Thanh Thủy**

Phản biện 1:

Phản biện 2:

Phản biện 3:

Luận án sẽ được bảo vệ tại Hội đồng đánh giá luận án cấp Viện, họp tại Viện Vệ sinh Dịch tễ Trung ương.

Vào hồi ... giờ ..., ngày ... tháng ... năm 2020.

Có thể tìm hiểu luận án tại:

1. Thư viện quốc gia
2. Thư viện Viện Vệ sinh Dịch tễ Trung ương

DANH MỤC CÁC BÀI BÁO ĐÃ XUẤT BẢN LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN

1. Nguyễn Thị Hương Giang, Phạm Thị Thanh Thủy, Vũ Thị Thu Hương, Trần Như Dương (2019), “Một số yếu tố nguy cơ mắc tiêu chảy do *Clostridium difficile* ở người lớn tại bệnh viện Bạch Mai, 2013 – 2017”, *Tạp chí Y học Lâm sàng*, số 112 (11 – 2019), tr. 114 – 120.
2. Nguyễn Thị Hương Giang, Phạm Thị Thanh Thủy, Vũ Thị Thu Hương, Trần Như Dương (2019), “Một số đặc điểm dịch tễ, lâm sàng của tiêu chảy do *Clostridium difficile* ở người lớn tại bệnh viện Bạch Mai, 2013 – 2017”, *Tạp chí Y học Dự phòng*, tập 29, số 13 – 2019, tr. 9 – 17.
3. Nguyễn Thị Hương Giang, Vũ Thị Thu Hương, Phạm Thị Thanh Thủy, Trần Như Dương (2019), “Một số đặc điểm phân bố kiểu gen của *Clostridium difficile* gây tiêu chảy ở người lớn tại bệnh viện Bạch Mai, 2013 – 2017”, *Tạp chí Y học Dự phòng*, tập 29, số 13 – 2019, tr 18 – 25.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Nhiễm trùng do *Clostridium difficile* là vấn đề “mới nổi”, được quan tâm đặc biệt ở các nước Bắc Mỹ và châu Âu đầu thế kỷ 21. *C.difficile* là nguyên nhân hàng đầu gây tiêu chảy ở các nước công nghiệp phát triển (Canada, Hoa Kỳ, Vương quốc Anh...) với hàng trăm nghìn ca mắc và hàng chục nghìn ca tử vong mỗi năm. Tiêu chảy do *C.difficile* biểu hiện từ tiêu chảy thông thường, viêm đại tràng giả mạc đến viêm đại tràng tối cấp, phình đại tràng nhiễm độc, đặc biệt nghiêm trọng ở người lớn tuổi. Bệnh liên quan đến nhiễm trùng bệnh viện, làm kéo dài thời gian nằm viện, tăng viện phí; nguy cơ tử vong khoảng 2% - 6%, tỷ lệ cao hơn ở người nhiều tuổi. Các nghiên cứu chỉ ra nguy cơ mắc tiêu chảy do *C.difficile* là: người cao tuổi, mắc nhiều bệnh mạn tính, điều trị trong bệnh viện, điều trị kháng sinh, v.v... Việt Nam chưa có nhiều nghiên cứu về tiêu chảy do *C.difficile*, do vi khuẩn cần được phân lập trong môi trường kỵ khí tuyệt đối, hoặc phải tìm thấy độc tố mới xác định được vai trò gây bệnh của *C.difficile*. Bệnh viện Bạch Mai là cơ sở điều trị tuyến cuối của miền Bắc, có nhiều bệnh nhân tiêu chảy, bao gồm cả những người có nhiều bệnh lý nền và từng điều trị trong các cơ sở y tế. Trong các năm 2013-2017 chúng tôi đã có điều kiện tiếp cận chẩn đoán xác định tiêu chảy do *Clostridium difficile* và tiến hành nghiên cứu đề tài này với:

Mục tiêu nghiên cứu:

1. Mô tả một số đặc điểm dịch tễ, lâm sàng của tiêu chảy do *Clostridium difficile* ở người lớn tại bệnh viện Bạch Mai, 2013 - 2017.
2. Xác định một số yếu tố nguy cơ mắc tiêu chảy do *Clostridium difficile* ở người lớn tại bệnh viện Bạch Mai, 2013 - 2017.
3. Xác định một số đặc điểm phân bố kiểu gen của *Clostridium difficile* gây tiêu chảy ở người lớn tại bệnh viện Bạch Mai, 2013 - 2017.

Những điểm mới về khoa học và giá trị thực tiễn của đề tài:

Đề tài là một công trình nghiên cứu thực hiện trong 5 năm (2013 – 2017) cung cấp hệ thống các đặc điểm dịch tễ, lâm sàng, yếu tố nguy cơ mắc tiêu chảy do *C.difficile* ở người lớn và sự phân bố các kiểu gen của *C.difficile* gây bệnh ở nước ta. Nghiên cứu đã xác định được sự lưu hành và vai trò gây tiêu chảy của *C.difficile* với 8 kiểu gen thuộc các chủng sinh độc tố A+B+ và A-B+; bệnh nhân là người từ hầu hết các tỉnh thành của miền Bắc Việt Nam. Đây là nghiên cứu đầu tiên đưa ra yếu tố nguy

ơ mắc tiêu chảy do *C.difficile* ở Việt Nam, bao gồm tuổi ≥ 65 , sống ở thành thị và lọc máu chu kỳ.

Kết quả thu được là cơ sở để tiếp tục nghiên cứu sâu rộng hơn các đặc điểm dịch tễ học, đặc điểm di truyền học của *C.difficile* tại Việt Nam, so sánh với dịch tễ học của *C.difficile* ở các nước trong khu vực và trên thế giới; phân tích mối liên quan giữa các kiểu gen và sinh bệnh học... Kết quả nghiên cứu cũng bổ sung thêm tư liệu trong đào tạo, đưa ra bằng chứng khoa học về lâm sàng, yếu tố nguy cơ mắc tiêu chảy do *C.difficile*, góp phần nâng cao kiến thức và cảnh giác của các thầy thuốc, giúp định hướng chẩn đoán, tiếp cận điều trị và dự phòng bệnh tiêu chảy do *C.difficile* ở Việt Nam.

CẤU TRÚC CỦA LUẬN ÁN

Luận án gồm 137 trang không kể tài liệu tham khảo và phụ lục, có 13 biểu đồ, 42 bảng, 14 hình; Đặt vấn đề 2 trang; Tổng quan 35 trang; Phương pháp nghiên cứu 21 trang; Kết quả nghiên cứu 38 trang; Bàn luận 37 trang; Kết luận 2 trang; và Khuyến nghị 1 trang.

Chương 1. TỔNG QUAN

1.1. Một số điểm đại cương về tiêu chảy do *Clostridium difficile*

1.1.1. Vì khuẩn *C.difficile*:

C.difficile là trực khuẩn gram dương, kỵ khí tuyệt đối, rất khó nuôi cấy, tồn tại dưới 2 dạng: dạng nha bào không hoạt động, kháng kháng sinh; dạng hoạt động có thể tạo độc tố, chịu tác động của kháng sinh.

Hai ngoại độc tố của *C.difficile* gồm: độc tố A (toxin A, *tcdA*) là độc tố ruột, và độc tố B (toxin B, *tcdB*) là độc tố tế bào. Có 3 chủng *C.difficile* được ghi nhận ở người, gồm A+B+, A-B+ và A-B-, nhưng chỉ có chủng A+B+ và A-B+ gây bệnh. Một số ít chủng sản xuất độc tố kép (binary toxin), gây bệnh cảnh lâm sàng nặng hơn (VD: chủng BI/NAP1/027 và chủng 078).

1.1.2. Tiêu chảy do *Clostridium difficile*

Tiêu chảy do *Clostridium difficile*: Lâm sàng có tiêu chảy (phân lỏng ≥ 3 lần/ 24 giờ), xét nghiệm phân tìm thấy độc tố hoặc gen sinh độc tố của *C.difficile* hoặc soi đại tràng/ mô bệnh học có viêm đại tràng giả mạc.

1.2. Đặc điểm dịch tễ, lâm sàng của tiêu chảy do *C.difficile*

1.2.1. Dịch tễ bệnh tiêu chảy do *Clostridium difficile*

C.difficile sinh độc tố gây tiêu chảy được xác định từ cuối những năm 1970. Từ đầu thế kỷ 21, hàng loạt vụ dịch tiêu chảy trong bệnh viện do

chúng *C.difficile* độc lực cao, bệnh nặng, nhiều biến chứng, tử vong và tái phát cao đã được ghi nhận ở Canada, Hoa Kỳ, Vương quốc Anh, Bỉ, Hà Lan... Nhiễm trùng do *C.difficile* phải nhập viện tại Hoa Kỳ từ 25.200 trường hợp (năm 1998) tăng lên hơn 450.000 (năm 2015), với trên 35.000 tử vong. *C.difficile* chiếm 10% - 20% các trường hợp tiêu chảy ở một số nước châu Á. Tại Việt Nam, *C.difficile* gây tiêu chảy được xác định trong nghiên cứu năm 2016 tại thành phố Hồ Chí Minh, nhưng chỉ có vài báo cáo ca bệnh tiêu chảy do *C.difficile* ở miền Bắc.

1.2.2. Lâm sàng bệnh do Clostridium difficile

Biểu hiện lâm sàng

- Tiêu chảy: thường <10 lần/ngày. Phân nhiều nước, mùi hôi đặc trưng, có thể phân nhầy hay mềm, hiếm khi thấy máu đại thể trong phân.
- Viêm đại tràng *C.difficile*: thường gặp
- Viêm đại tràng giả mạc: đặc trưng cho bệnh do *C.difficile*.
- Viêm đại tràng tối cấp: khoảng 3%, gồm cả thủng ruột, tắc ruột, phình đại tràng và tử vong.
- Triệu chứng toàn thân: Đau và chướng bụng. Số ít có buồn nôn, nôn.
- Tiêu chảy nặng: Sốt > 38,3°C, albumin máu <25g/l, bạch cầu máu >15 G/l, creatinin máu >133µmol/L (hoặc >1,5 lần giá trị nền)

Xét nghiệm chẩn đoán tiêu chảy do C.difficile

- Xét nghiệm khả năng gây độc tế bào: phát hiện độc tố của *C.difficile*.
- Thử nghiệm miễn dịch gắn men EIAs: phát hiện độc tố (A, B).
- Cây phân tìm *C.difficile*. Cần làm thêm xét nghiệm tìm độc tố *C.difficile* (độc tố tế bào hoặc EIAs hoặc PCR tìm gen sinh độc tố).

Điều trị tiêu chảy do C.difficile:

Ngừng kháng sinh không cần thiết. Uống kháng sinh đặc hiệu: metronidazole, vancomycin, fidaxomicin. Điều trị phối hợp: lợi khuẩn probiotic đường ruột, cấy ghép phân, phẫu thuật (khi có biến chứng)

1.3. Yếu tố nguy cơ mắc tiêu chảy do C.difficile

Mắc tiêu chảy do *C.difficile* khi có các yếu tố: Một là, bị nhiễm nha bào của chủng *C.difficile* sinh độc tố. Hai là, có sự thay đổi của quần thể vi sinh vật thông thường đang có của đại tràng cho phép *C.difficile* cư trú. Ba là, hệ thống miễn dịch của vật chủ bị thay đổi. Nguy cơ mắc bệnh cao hơn, bệnh nặng hơn ở người cao tuổi và hệ miễn dịch không đáp ứng hiệu quả.

- Tuổi cao: 70% – 80% tiêu chảy do *C.difficile* xảy ra ở người ≥65 tuổi.
- Mắc bệnh mạn tính: suy thận, ghép tạng, đái tháo đường... thường có hệ miễn dịch thiếu hụt, hay sử dụng nhiều thuốc, cơ thể dễ nhiễm khuẩn phải dùng kháng sinh, hay vào viện, tiếp xúc với môi trường y tế...

- Tiếp xúc với *C.difficile* khi nằm viện: 94% tiêu chảy do *C.difficile* liên quan đến chăm sóc y tế.

- Dùng kháng sinh: rối loạn vi khuẩn chí đường ruột → *C.difficile* dễ phát triển và gây bệnh.

- Độc lực của chủng *C.difficile*: Có sự tăng đột biến số ca tiêu chảy đầu thế kỷ 21 do chủng độc lực cao *NAP1/027/BI* ở các nước Âu, Mỹ, chủng 078 gây dịch ở châu Âu, chủng 017 gây bệnh nặng ở châu Á.

- Suy giảm miễn dịch: nhiễm HIV, sử dụng corticoid kéo dài, thuốc ức chế miễn dịch, ... không đủ kháng thể kháng độc tố A của *C.difficile*.

- Sử dụng thuốc ức chế bơm proton: giảm tiêu diệt vi khuẩn ở dạ dày; giảm hoạt động bạch cầu trung tính ở ruột; rối loạn vi khuẩn đường ruột.

- Sử dụng hóa chất điều trị ung thư: thay đổi hệ vi sinh đường ruột, gây viêm, hoại tử ruột, tạo môi trường kỵ khí... cho *C.difficile* gây bệnh

1.4. Đặc điểm phân bố kiểu gen của *Clostridium difficile*

Kích thước hệ gen của vi khuẩn *C.difficile* là 4.290.252 bp, tỉ lệ G+C toàn bộ hệ gen khoảng 29%. Các chủng *C.difficile* xếp vào hai nhóm chính: PCR ribotype và toxinotype. Nhóm đầu là kiểu gen 16S-23S rRNA và nhóm hai là để nhận diện gen sinh độc tố. Có khoảng 116 kiểu gen *C.difficile* dựa vào các đột biến ở vùng gen mã hóa các độc tố khác nhau.

Các vùng dịch tễ với các thời điểm khác nhau thì lưu hành các kiểu gen *C.difficile* khác nhau. Đầu thế kỷ 21, chủng ribotype 027 tăng đột biến ở tất cả các tỉnh của Canada và hơn 40 bang của Hoa Kỳ. Chủng 078 gây nhiều ca bệnh nặng ở châu Âu, chủng 244 gây bệnh nổi trội ở Châu Đại dương. Chủng 017 được ghi nhận nhiều trong các nghiên cứu ở Châu Á.

Chương 2: PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu:

- Bệnh nhân ≥ 15 tuổi, chẩn đoán mắc tiêu chảy do *C.difficile* (mục tiêu 1)
- Nghiên cứu bệnh chứng, nhóm bệnh nêu ở trên, nhóm chứng là bệnh nhân tiêu chảy cấy phân tìm *C.difficile* âm tính (mục tiêu 2)
- Các chủng *C.difficile* gây tiêu chảy phân lập được từ bệnh nhân (mục tiêu 3)

2.2. Địa điểm nghiên cứu:

Bệnh viện Bạch Mai và Viện Vệ sinh Dịch tễ Trung ương

2.3. Thời gian nghiên cứu: Trong 5 năm, từ năm 2013 đến năm 2017.

2.4. Thiết kế nghiên cứu

- Thiết kế nghiên cứu dịch tễ học mô tả
- Thiết kế nghiên cứu bệnh chứng

2.5. Cỡ mẫu nghiên cứu và chọn mẫu

Mục tiêu 1: Tính cỡ mẫu nghiên cứu mô tả các ca tiêu chảy do *C.difficile*:

$$n = Z_{1-\alpha/2}^2 \frac{(1-p)}{p \cdot \varepsilon^2}$$

$Z_{1-\alpha/2} = 1,96$ (độ tin cậy α : 95%). p : Tỷ lệ dự đoán bệnh nhân tiêu chảy do *C.difficile* trong các tiêu chảy nằm viện (từ 10% – 25%). Lấy $p = 0,2$. ε : độ sai số tương đối (0,4). n : cỡ mẫu tối thiểu cần đạt được là 97

• Chọn mẫu: Toàn bộ 101 bệnh nhân tiêu chảy do *C.difficile* đủ tiêu chuẩn chẩn đoán ca bệnh được chọn lấy vào nghiên cứu.

Mục tiêu 2: tính cỡ mẫu cho nhóm bệnh trong nghiên cứu bệnh - chứng

$$n = \frac{\left[Z_{1-\alpha/2} \sqrt{2P_2(1-P_2)} + Z_{1-\beta} \sqrt{P_1(1-P_1) + P_2(1-P_2)} \right]^2}{(P_1 - P_2)^2}$$

p_1 : tỷ lệ cá thể phơi nhiễm với yếu tố nguy cơ (có tiền sử nằm viện trong vòng 8 tuần trước khi tiêu chảy) trong nhóm bệnh là 80% (= 0,8). p_2 : tỷ lệ cá thể phơi nhiễm với yếu tố nguy cơ trong nhóm chứng 60% (= 0,6). Hệ số tin cậy (độ tin cậy 95%) $Z_{1-\alpha/2} = 1,96$. Độ mạnh của test $1 - \beta = 80\%$. Thay số vào ta được cỡ mẫu $n = 90$.

Để tăng lực thống kê của nghiên cứu và giảm 1 số các yếu tố nhiễu, lấy mẫu theo tỷ lệ bệnh: chứng 1:3. Nhóm chứng phù hợp với nhóm bệnh về giới, khoa điều trị, thời gian mắc tiêu chảy trong năm.

• Chọn mẫu: Trong 101 bệnh nhân tiêu chảy do *C.difficile*, chọn được 91 ca bệnh có cùng các tiêu chí với 273 ca chứng.

Mục tiêu 3:

Toàn bộ các chủng *C.difficile* phân lập được từ bệnh nhân ở mục tiêu 1.

2.6. Vật liệu nghiên cứu:

- Phiếu điều tra bệnh nhân tiêu chảy và các yếu tố liên quan tiêu chảy do *C.difficile*
- Mẫu bệnh phẩm phân, mẫu bệnh phẩm máu của bệnh nhân tiêu chảy
- Phòng xét nghiệm vi khuẩn kỵ khí Viện VSDTTW, phòng xét nghiệm sinh hóa, huyết học bệnh viện Bạch Mai đạt chuẩn ISO 15189.
- Các mẫu chứng dương từ: công ty Microbiologics, Minnesota (Hoa Kỳ); khoa Vi khuẩn II, Viện Truyền nhiễm quốc gia Tokyo (Nhật Bản); khoa vi khuẩn - Viện VSDTTW

2.7. Các kỹ thuật xét nghiệm trong nghiên cứu

- Kỹ thuật nuôi cấy phân lập vi khuẩn kỵ khí

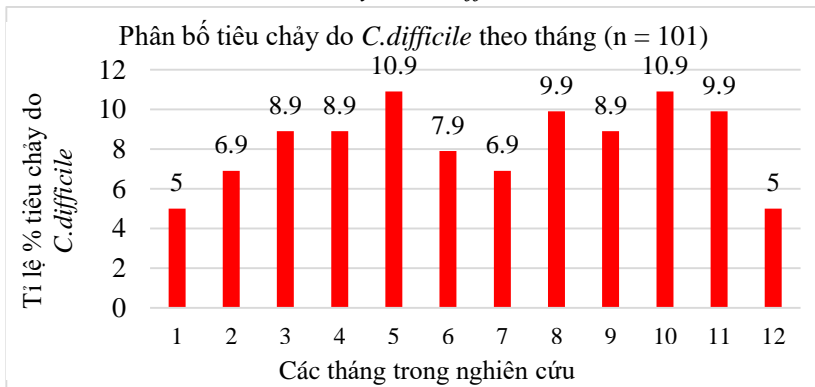
- Kỹ thuật PCR phát hiện loại gen sinh độc tố A và B
- Kỹ thuật xác định nồng độ ức chế tối thiểu MIC
- Kỹ thuật PCR ribotyping xác định kiểu gen ribotype của *C.difficile*

2.8. Đạo đức nghiên cứu: Nghiên cứu đã được thông qua Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu Y sinh Viện Vệ sinh Dịch tễ Trung ương, số IRB – VN01057 – 33/2015 và số IRB – VN01057 – 32/2016; thông qua Hội đồng Khoa học và Đạo đức của bệnh viện Bạch Mai, số 561/QĐ – BM

Chương 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

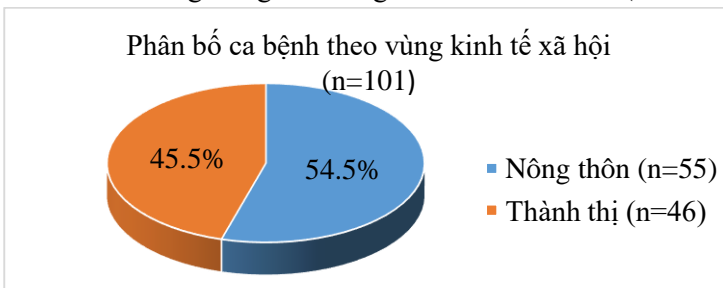
3.1. Một số đặc điểm dịch tễ, lâm sàng của tiêu chảy do *C.difficile* ở người lớn tại bệnh viện Bạch Mai, 2013 – 2017

3.1.1. Đặc điểm dịch tễ tiêu chảy do *C.difficile*



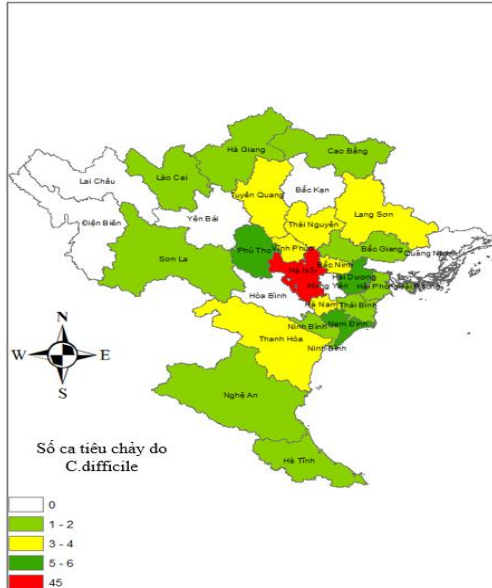
Biểu đồ 3.1: Phân bố tiêu chảy do *C.difficile* theo tháng

Biểu đồ 3.1 cho thấy, bệnh ghi nhận ở tất cả các tháng trong năm, nhiều vào tháng 5, tháng 10 (10,9%) và tháng 8, tháng 11 (9,9%). Tổng số ca mắc ở các tháng trong 5 năm nghiên cứu từ 5-11 ca (5% - 10,9%).



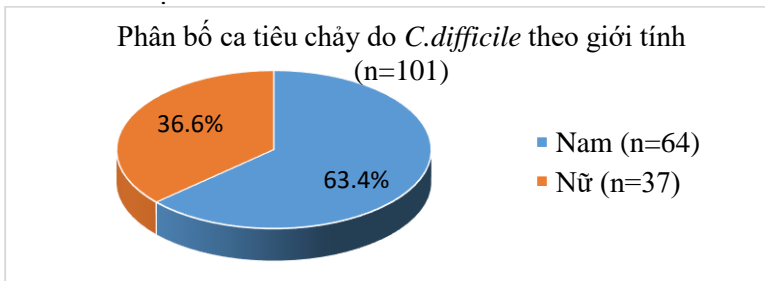
Biểu đồ 3.5: Phân bố tiêu chảy do *C.difficile* theo vùng kinh tế - xã hội

Biểu đồ 3.5 cho thấy, bệnh nhân đến từ nông thôn nhiều hơn, chiếm 54,5%, thành thị là 45,5%.



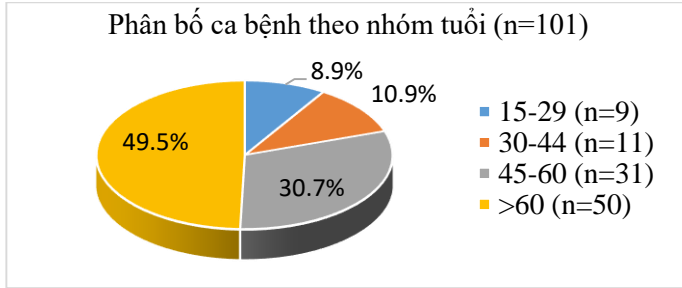
Hình 3.1: Bản đồ phân bố ca bệnh tiêu chảy do *C. difficile* nghiên cứu

Hình 3.1 cho thấy phân bố ca tiêu chảy do *C. difficile* trong nghiên cứu, ở 21/28 tỉnh/ thành phố miền Bắc Việt Nam, nhiều nhất là Hà Nội và các tỉnh lân cận.



Biểu đồ 3.7: Phân bố tiêu chảy do *C. difficile* theo giới tính

Nam giới chiếm tỉ lệ cao hơn: 63,4%, nữ giới: 36,6%. Tỉ lệ nam:nữ là 1,7:1.



Biểu đồ 3.8: Phân bố tiêu chảy do *C.difficile* theo nhóm tuổi

Biểu đồ 3.8 cho thấy, số ca bệnh tăng dần theo nhóm tuổi. Nhóm bệnh nhân trên 60 tuổi chiếm nhiều nhất 49,5%.

3.1.2. Đặc điểm lâm sàng tiêu chảy do *C.difficile*

Bảng 3.1. Triệu chứng lâm sàng bệnh nhân mắc tiêu chảy do *C.difficile*

Triệu chứng (n=101)	Có n (%)	Không n (%)
Sốt	78 (77,2)	23 (22,8)
Đau bụng	63 (62,4)	38 (37,6)
Chướng bụng	79 (78,2)	22 (21,8)
Buồn nôn, nôn	15 (14,9)	86 (85,1)
Phân nhầy mũi	20 (19,8)	81 (80,2)
Phân máu	17 (16,8)	84 (83,2)
Tụt huyết áp	13 (12,9)	88 (87,1)

Triệu chứng thường gặp ở bệnh nhân tiêu chảy do *C.difficile* là sốt (77,2%), đau bụng (62,4%), chướng bụng (78,2%), ít gặp buồn nôn - nôn; phân nhầy mũi; phân máu. Có 12,9% bệnh nhân tụt huyết áp.

Bảng 3.2. Đặc điểm của tiêu chảy do *C.difficile* trong nghiên cứu

Đặc điểm tiêu chảy		Số lượng (n=101)	tỉ lệ%
Số lần tiêu chảy tối đa trong ngày	3-6 lần	66	65,3
	7-10 lần	25	24,8
	>10 lần	10	9,9
	X ± SD (min, max)	7 ± 4,9 lần (3 – 30 lần)	
Số ngày tiêu chảy	1-3 ngày	20	19,8
	4-13 ngày	50	49,5
	≥14 ngày	31	30,7
	Trung vị (min, max)	8 ngày (1 – 170 ngày)	

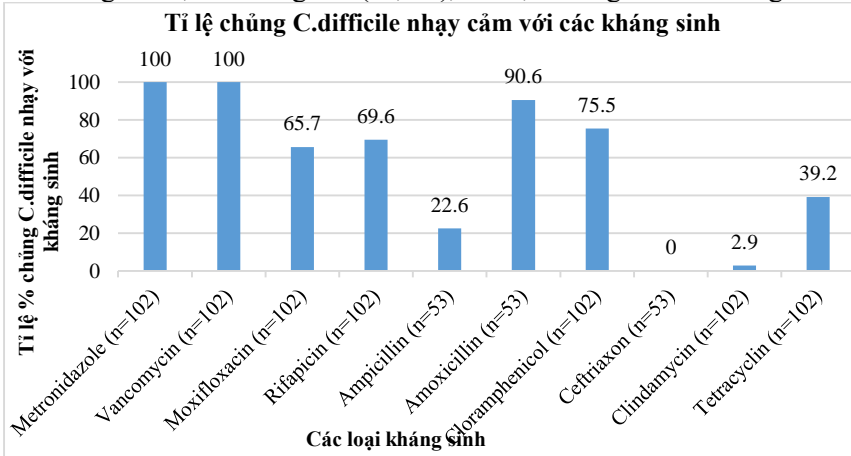
X ± SD: trung bình ± độ lệch chuẩn; min: giá trị nhỏ nhất; max: giá trị lớn nhất

Tiêu chảy do *C.difficile* thường từ 3-6 lần/ ngày (65,3%). Số lần tiêu chảy trung bình là $7 \pm 4,9$ lần. Thời gian tiêu chảy thường kéo dài ≥ 4 ngày (80,2%), trung vị là 8 ngày. Đặc biệt, 30,7% tiêu chảy kéo dài trên 2 tuần.

Bảng 3.3. Xét nghiệm phản ứng viêm ở bệnh nhân tiêu chảy do *C.difficile*

Chỉ số xét nghiệm	Bình thường n (%)	Tăng vừa n (%)	Tăng nhiều n (%)
Số lượng bạch cầu (n=101)	40 (39,6%)	33 (32,7%)	28 (27,7%)
Pro-calcitonin (n=37)	0	28 (75,7%)	9 (24,3%)

Bảng 3.3 cho thấy, số lượng bạch cầu tăng ở 60,4% trường hợp, tăng cao >15 G/L chiếm 27,7%. Có 37 bệnh nhân xét nghiệm pro-calcitonin đều tăng, đa số tăng vừa 0,05 – 10 ng/mL (75,7%), có 24,3% tăng cao trên 10 ng/mL.



Biểu đồ 3.11: Tỉ lệ% chủng *C.difficile* nhạy cảm với các kháng sinh

Biểu đồ 3.11 cho thấy, tất cả chủng *C.difficile* còn nhạy cảm với metronidazole và vancomycin. Nhạy cảm giảm hơn với amoxicillin, cloramphenicol, rifapicin và moxifloxacin. Không có chủng nào còn nhạy cảm với ceftriaxon.

Bảng 3.10. Diễn biến điều trị bệnh nhân tiêu chảy do *C.difficile*

	Khỏi	Đỡ ra viện	Chuyển tuyến	Nặng xin về	Tử vong
BN Hồi sức tích cực (n=35)	4 (11,%)	5 (14,3%)	12 (34,3%)	9 (25,7%)	5 (14,3%)

BN Truyền nhiễm (n=53)	23 (43,4%)	13 (24,5%)	11 (20,8%)	5 (9,4%)	1 (1,9%)
BN khoa khác (n=13)	4 (30,8%)	3 (23%)	4 (30,8%)	2 (15,4%)	0
Tổng số bệnh nhân (n=101)	31 (30,7%)	21 (20,8%)	27 (26,7%)	16 (15,8%)	6 (5,9%)

Bảng 3.10 cho thấy, tỉ lệ bệnh nhân diễn biến xấu (tử vong và nặng xin về) của các bệnh nhân nghiên cứu là 21,7%, tử vong 5,9%. Tỉ lệ này cao hơn ở các bệnh nhân điều trị tại khoa Hồi sức tích cực: diễn biến xấu là 40%, tử vong 14,3%.

3.2. Các yếu tố nguy cơ mắc tiêu chảy do *C.difficile*

3.2.1. Các yếu tố nguy cơ mắc tiêu chảy do *C.difficile* qua phân tích đơn biến

Bảng 3.12. Tuổi bệnh nhân và tiêu chảy do *C.difficile*

Tuổi		Nhóm bệnh (n = 91)	Nhóm chứng (n = 273)	OR (95% CI)	p
Nhóm tuổi	15-29	7	32	1	
	30-44	9	57	0,72 (0,25-2,12)	0,554
	45-60	29	71	1,87 (0,74-4,71)	0,186
	>60	46	113	1,86 (0,77-4,52)	0,170
Nhóm tuổi	< 65	50	191	1	
	≥ 65	41	82	1,91 (1,17-3,11)	0,009*

Bảng 3.12 cho thấy, bệnh nhân ≥65 tuổi có nguy cơ mắc tiêu chảy do *C.difficile* cao gấp 1,91 lần bệnh nhân <65 tuổi (95% CI: 1,17 – 3,11).

Bảng 3.14. Loại bệnh mạn tính/ trạng thái sức khỏe và tiêu chảy do *C.difficile*

Bệnh mạn tính/ trạng thái sức khỏe		Nh. bệnh (n = 91)	Nh.chứng (n = 273)	OR	95% CI	p
Đái tháo đường	Có	21	46	1,48	0,83-2,65	0,186
	Không	70	227	1		
Bệnh thận mạn	Có	11	18	1,95	0,88-4,30	0,99
	Không	80	255	1		
	Có	5	3	5,23	1,23-22,35	0,025*

Lọc máu chu kỳ	Không	86	270	1		
Bệnh hô hấp mạn	Có	11	15	2,37	1,04-5,36	0,039*
	Không	80	258	1		

Lọc máu chu kỳ có nguy cơ mắc tiêu chảy do *C.difficile* cao gấp 5,23 lần (95% CI: 1,23 - 22,35). Có bệnh hô hấp mạn có nguy cơ mắc tiêu chảy do *C.difficile* cao gấp 2,37 lần (95% CI: 1,04 - 5,36). Các bệnh mạn tính khác nguy cơ mắc tiêu chảy do *C.difficile* chưa có ý nghĩa thống kê.

Bảng 3.15. Nơi sống của bệnh nhân tiêu chảy

Nơi sống	Nh. bệnh (n=91)	Nh. chứng (n=273)	OR (95%CI)	p
Nông thôn	47	178	1	
Thành thị	44	95	1,75 (1,08-2,84)	0,022*

Theo bảng 3.15, bệnh nhân sống ở thành thị có nguy cơ tiêu chảy do *C.difficile* cao gấp 1,75 lần bệnh nhân ở nông thôn (95% CI: 1,08 – 2,84)

Bảng 3.16. Tiền sử nằm viện trong vòng 8 tuần trước tiêu chảy

Có nằm viện 8 tuần trước	Nh.bệnh (n = 91)	Nh.chứng (n = 273)	OR (95% CI)	p
Có	67 (73,6)	172 (63)	1,64 (0,97-2,78)	0,066
Không	24 (26,4)	101 (37)	1	
Số ngày nằm viện trước tiêu chảy: Trung vị (min, max)	10 (0-84)	7 (0-90)	1,02 (0,99-1,05)	0,061

Nằm viện trong 8 tuần trước có nguy cơ mắc tiêu chảy do *C.difficile*, OR = 1,64, nhưng khác biệt chưa có ý nghĩa (95% CI: 0,97 – 2,78). Thời gian nằm viện trung vị trước tiêu chảy ở nhóm bệnh là 10 ngày, nhóm chứng là 7 ngày, nhưng khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Bảng 3.17. Tiền sử dùng kháng sinh trong 8 tuần trước tiêu chảy

Tiền sử dùng kháng sinh 8 tuần trước tiêu chảy	Nhóm bệnh (n = 91)	Nhóm chứng (n = 273)	OR (95%CI)	p
Có	61 (67)	165 (60,4)	1,33 (0,81-2,19)	0,262
Không	30 (33)	108 (39,6)	1	
≥3 loại	20	52	1,20 (0,67-2,14)	0,544
<3 loại	71	221	1	

Dùng kháng sinh trong 8 tuần trước khi tiêu chảy có nguy cơ mắc *C.difficile* cao hơn, OR = 1,33, nhưng khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê, $p > 0,05$. Dùng nhiều loại kháng sinh trong 8 tuần trước tiêu chảy, khác biệt cũng chưa có ý nghĩa thống kê.

Bảng 3.18. Nhóm kháng sinh sử dụng trong 8 tuần trước tiêu chảy

Kháng sinh dùng trong 8 tuần trước tiêu chảy	Bệnh (n = 91)	Chứng (n = 273)	OR (95% CI)	p	
Penicilin	Có	4	9	1,35 (0,41-4,49)	0,626
	Không	87	264	1	
Cephalosporin	Có	33	74	1,53 (0,92-2,53)	0,098
	Không	58	199	1	
Carbapenem	Có	37	97	1,24 (0,76-2,02)	0,380
	Không	54	176	1	
Aminosid	Có	6	12	1,54 (0,56-4,22)	0,405
	Không	85	261	1	
Macrolid	Có	6	11	1,68 (0,60-4,68)	0,320
	Không	85	262	1	
Clindamycin	Có	1	4	0,75 (0,08-6,77)	0,796
	Không	90	269	1	
Quinolon	Có	19	51	1,15 (0,64-2,07)	0,645
	Không	72	222	1	
Cotrimoxazole	Có	0	2	-	
	Không	91	271	1	
Metronidazole	Có	4	29	0,39 (0,13-1,13)	0,083
	Không	87	244	1	
Glycopeptid	Có	3	37	0,22 (0,07-0,72)	0,013*
	Không	88	236	1	

Bảng 3.18 cho thấy, sử dụng kháng sinh nhóm glycopeptid trong vòng 8 tuần trước tiêu chảy để chữa bệnh khác có ít nguy cơ mắc *C.difficile* hơn, bằng 0,22 lần ở nhóm chứng, $p < 0,05$ (95% CI: 0,07 – 0,72).

Bảng 3.20. Các triệu chứng lâm sàng

Triệu chứng lâm sàng	Nh.bệnh (n = 91)	Nh.chứng n = 273	OR (95%CI)	p	
Sốt	>37,5°C	74	222	1 (0,54-1,84)	1
	≤37,5°C	17	51	1	
Đau bụng	Có	56	171	0,95 (0,59-1,56)	0,851

	Không	35	102	1	
Phân nhày mũi	Có	17	12	4,98 (2,28-10,89)	<0,001*
	Không	74	260	1	
Phân máu	Có	15	21	2,36 (1,16-4,80)	0,018*
	Không	76	251	1	
Tụt huyết áp	Có	12	33	1,10 (0,54-2,24)	0,783
	Không	79	240	1	

Phân nhày mũi liên quan đến chẩn đoán mắc tiêu chảy do *C.difficile* cao hơn 4,89 lần (95%CI: 2,28 – 10,89). Phân máu cũng là yếu tố chỉ điểm chẩn đoán mắc tiêu chảy do *C.difficile* cao gấp 2,36 lần phân không có máu (95% CI: 1,16 – 4,8).

Bảng 3.21. Số lần tiêu chảy trong ngày

Số lần tiêu chảy	Nhóm bệnh (n = 91)	Nhóm chứng (n = 273)	OR (95% CI)	p
≤6 lần	60	205	1	
7-10 lần	21	37	1,94 (1,06-3,56)	0,033*
>10 lần	10	31	1,1 (0,51-2,38)	0,804
Số lần tiêu chảy trung bình	7,0±5,1 (3-30)	6,0±3,7 (3-20)	1,06 (1,0-1,11)	0,049*

Tiêu chảy 7-10 lần/ ngày là yếu tố liên quan đến mắc tiêu chảy do *C.difficile* cao gấp 1,94 lần so với tiêu chảy có số lần ít hơn (95% CI: 1,06 – 3,56).

3.2.2. Các yếu tố nguy cơ mắc tiêu chảy do *C.difficile* qua phân tích đa biến

Bảng 3.25. Nguy cơ mắc tiêu chảy do *C.difficile* trong phân tích đa biến

TT	Các biến số	Bệnh n = 91	Chứng n = 273	OR (95% CI)	p
1	≥ 65 tuổi	41	82	2,01 (1,20-3,40)	0,009
2	Ở thành thị	44	95	1,76 (1,05-2,96)	0,032
3	Cần lọc máu chu kỳ	5	3	7,32 (1,55-34,6)	0,012
4	Dùng Glycopeptid điều trị bệnh khác 8 tuần trước tiêu chảy	3	37	0,18 (0,05-0,67)	0,011
5	Phân nhày mũi	17	12	5,94 (2,5-14,12)	<0,001
6	Tiêu chảy 7-10 lần/ ngày	21	37	1,98 (1,04-3,77)	0,037

3 yếu tố nguy cơ mắc tiêu chảy do *C.difficile* là: tuổi ≥ 65 (OR = 2,01); sống ở thành thị (OR = 1,76); lọc máu chu kỳ (OR = 7,32). 2 yếu tố liên quan đến chẩn đoán mắc tiêu chảy do *C.difficile* là đại tiện phân có nhày mũi (OR = 5,94); tiêu chảy 7 – 10 lần/ ngày (OR = 1,98). Yếu tố bảo vệ với mắc tiêu chảy do *C.difficile* là sử dụng kháng sinh nhóm glycopeptid điều trị bệnh khác trong 8 tuần trước tiêu chảy (OR = 0,18).

3.3. Một số đặc điểm phân bố kiểu gen của *C.difficile* gây tiêu chảy ở người lớn tại bệnh viện Bạch Mai, 2013 - 2017

3.3.1. Các gen sinh độc tố của *C.difficile*

Bảng 3.26: Tỷ lệ các gen sinh độc tố của *C.difficile* ở bệnh nhân nghiên cứu

Gen sinh độc tố	Số lượng bệnh nhân (n=101)	Tỷ lệ%
A+B+	50	49,5
A-B+	45	44,6
A+B+ và A-B+	6	5,9

Phát hiện được cả 2 loại gen sinh độc tố của *C.difficile* gây tiêu chảy là A+B+ (49,5% bệnh nhân) và A-B+ (44,6% bệnh nhân). 6 bệnh nhân (5,9%) đồng thời mắc cả 2 chủng *C.difficile* mang gen sinh độc tố A+B+ và gen sinh độc tố A-B+.

Bảng 3.30: Tiền sử nằm viện trong 8 tuần trước tiêu chảy theo gen độc tố

Tiền sử nằm viện 8 tuần trước tiêu chảy	A+B+ n (%)	A-B+ n (%)	2 loại độc tố n (%)	Tổng số n (%)	p
Có	32 (64,0)	37 (82,2)	6 (100)	75 (74,3)	0,046
Không	18 (36,0)	8 (17,8)	0	26 (25,7)	
Tổng số	50 (100)	45 (100)	6 (100)	101 (100)	

(Áp dụng thuật toán thống kê: Fisher's exact test)

Tiêu chảy do *C.difficile* mang độc tố A+B+, A-B+ hoặc mang cả 2 loại độc tố, đều có tiền sử nằm viện trong vòng 8 tuần trước tiêu chảy cao hơn. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$ (Fisher's exact test).

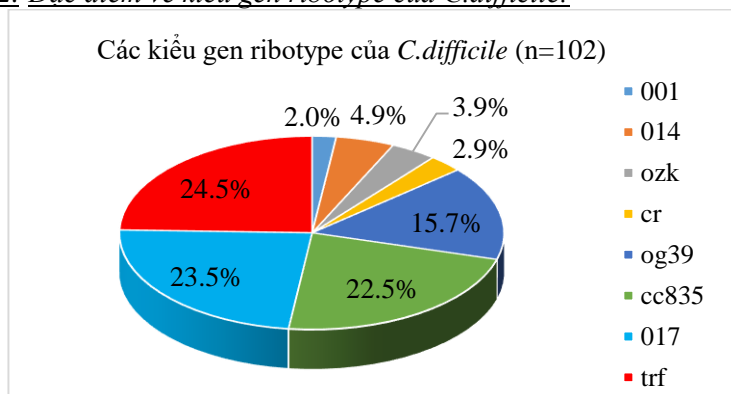
Bảng 3.32: Tiền sử dùng kháng sinh trong 8 tuần trước tiêu chảy

Dùng kháng sinh trong 8 tuần trước tiêu chảy	A+B+ n (%)	A-B+ n (%)	2 loại độc tố n (%)	Tổng số n (%)	p
Có	27 (54,0)	33 (73,3)	6 (100)	66 (65,4)	0,024
Không	23 (46,0)	12 (26,7)	0	35 (34,6)	
Tổng số	50 (100)	45 (100)	6 (100)	101 (100)	

(Áp dụng thuật toán thống kê: Fisher's exact test)

Tiêu chảy do *C.difficile* mang độc tố A+B+, A-B+ hoặc mang cả 2 loại độc tố, có tiền sử dùng kháng sinh trong vòng 8 tuần trước khi tiêu chảy cao hơn. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, $p < 0,05$ (Fisher's exact test).

3.3.2. Đặc điểm về kiểu gen ribotype của *C.difficile*:

**Biểu đồ 3.13:** Các kiểu gen ribotype của *C.difficile* trong nghiên cứu

Xác định được 8 kiểu gen ribotype của *C.difficile*, nhiều nhất là kiểu gen ribotype *trf* (24,5%), *017* (23,5%) và *cc835* (22,5%)

Bảng 3.34: Phân bố kiểu gen ribotype của *C.difficile* và loại gen sinh độc tố

Kiểu gen ribotype (n = 102)	A+B+ (n = 53)	A-B+ (n = 49)
<i>001</i>	2 (3,8)	0
<i>014</i>	5 (9,4)	0
<i>ozk</i>	4 (7,5)	0
<i>cr</i>	3 (5,7)	0
<i>og39</i>	16 (30,2)	0
<i>cc835</i>	23 (43,4)	0
<i>017</i>	0	24 (49,0)
<i>trf</i>	0	25 (51,0)

C.difficile mang gen sinh độc tố A+B+ có 6 kiểu gen ribotype: *001*, *014*, *ozk*, *cr*, *og39* và *cc835*. 2 kiểu gen ribotype *017* và *trf* mang gen sinh độc tố A-B+

Chương 4: BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm dịch tễ, lâm sàng của tiêu chảy do *C.difficile* ở người lớn tại Bệnh viện Bạch Mai, 2013 – 2017

4.1.1. Đặc điểm dịch tễ tiêu chảy do *C.difficile*

Tiêu chảy do *C.difficile* gặp ở tất cả các tháng trong năm, với tổng số mắc trong tháng của 5 năm nghiên cứu từ 5 đến 11 trường hợp (5% đến 10,9%). *C.difficile* được ghi nhận là tác nhân gây tiêu chảy trong bệnh viện, yếu tố lây nhiễm không phụ thuộc vào thời tiết nên tính gây bệnh theo mùa không rõ ràng.

Bệnh nhân trong nghiên cứu đến từ 21/28 tỉnh/ thành phố của miền Bắc Việt Nam, nhiều nhất là Hà Nội (45 ca) và các tỉnh lân cận, từ nông thôn đến thành thị. Bệnh viện Bạch Mai là bệnh viện đa khoa tuyến cuối miền Bắc Việt Nam ở thành phố Hà Nội, lý giải việc bệnh nhân tiêu chảy do *C.difficile* chủ yếu đến từ đây. Do thuận tiện giao thông và sinh hoạt, bệnh nhân từ các tỉnh/ thành phố lân cận Hà Nội cũng nhiều hơn so với các tỉnh khác.

Bệnh gặp ở nam giới (63,4%) nhiều hơn nữ giới (36,6%), tỉ lệ nam: nữ là 1,7:1. Nghiên cứu này tương đồng với Vũ Thùy Dương và CS (2016) tại một số bệnh viện của miền Nam và Nam Trung Bộ Việt Nam: trong 92 bệnh nhân tiêu chảy do *C.difficile* > 15 tuổi giai đoạn 2009 – 2014, nữ

chiếm 39%. Predrag (2016) báo cáo tỉ lệ nam: nữ là 20:17 tại Serbia. Tuy nhiên, Ngamskulrungrroj (2015) báo cáo nữ nhiều hơn, chiếm 62,3% tại Thái Lan. Ở Hoa Kỳ, nữ chiếm 76% tiêu chảy do *C.difficile* từ cộng đồng và 60% tiêu chảy *C.difficile* mắc tại bệnh viện. Tại Pháp, Ogielska (2015) nghiên cứu ở cộng đồng báo cáo tỉ lệ nam: nữ là 62: 74.

Tiêu chảy do *C.difficile* thường gặp ở người nhiều tuổi. Số bệnh nhân tăng dần theo tuổi, >60 tuổi chiếm 49,5%. Theo Kurti tại Hung-ga-ri, bệnh nhân tiêu chảy do *C.difficile* có tuổi >60 chiếm 83,4%. Các nghiên cứu gần đây đã lý giải *C.difficile* là nguyên nhân hàng đầu gây tiêu chảy ở người nhiều tuổi tại nước công nghiệp phát triển; cụ thể: 1). tỉ lệ mang *C.difficile* ở đường tiêu hóa người nhiều tuổi cao hơn người trẻ; 2). người nhiều tuổi nhiễm chủng *C.difficile* mang gen độc tố chiếm tỉ lệ cao, ít chủng không sinh độc tố; 3). người nhiều tuổi dễ cảm thụ với *C.difficile*, dễ mắc bệnh vì hệ miễn dịch bị suy giảm, thiếu hụt các kháng thể kháng độc tố có tác dụng bảo vệ, giúp cơ thể không mắc bệnh.

4.1.2. Đặc điểm lâm sàng tiêu chảy do *C.difficile*

Triệu chứng lâm sàng thường gặp ở bệnh nhân tiêu chảy do *C.difficile* trong nghiên cứu là sốt (77,2%), đau bụng (62,4%), chướng bụng (78,2%); ít gặp hơn là buồn nôn, nôn (14,9%), phân có nhầy mũi (19,8%), phân có máu (16,8%); đặc biệt có 12,9% bệnh nhân tụt huyết áp cần dùng thuốc vận mạch. Chậm trễ trong xác định chẩn đoán và điều trị sẽ làm tăng tử vong. Nhiều nghiên cứu thừa nhận, không có triệu chứng lâm sàng nào là đặc hiệu riêng cho tiêu chảy do *C.difficile*. Theo Bartlett, sốt xảy ra trong 28% và đau bụng gặp ở 22% các trường hợp tiêu chảy do *C.difficile*. Tương đồng với chúng tôi, Oldfield (2014) ghi nhận tiêu chảy do *C.difficile* gặp phân máu trong 5%-10% trường hợp, dù 26% có máu vi thể trong phân và Kim (2011) báo cáo 22,5% bệnh nhân có phân nhầy mũi.

Số lần tiêu chảy do *C.difficile* thường 3 - 6 lần/ ngày (65,3%), > 10 lần/ ngày chiếm 9,9%, trung bình là $7 \pm 4,9$ lần. Số ngày tiêu chảy do *C.difficile* thường kéo dài trên 4 ngày (80,2%). Tương đồng với chúng tôi, tại Thượng Hải, Kim (2011) báo cáo thời gian tiêu chảy do *C.difficile* trung bình là $7 \pm 6,1$ ngày, với 17,5% tiêu chảy > 10 lần/ ngày. Chúng tôi có 30,7% tiêu chảy ≥ 14 ngày, dài nhất là 170 ngày. Humphreys (2014) ghi nhận, tiêu chảy do *C.difficile* có thể kéo dài > 30 ngày. Không chẩn đoán

được căn nguyên *C.difficile* và điều trị kịp thời sẽ làm tăng thời gian nằm viện, tăng viện phí, tăng biến chứng và tử vong.

Tiêu chảy do *C.difficile* là tiêu chảy nhiễm khuẩn, có đáp ứng viêm của cơ thể với vi khuẩn và độc tố. Trong nghiên cứu này, bạch cầu máu ngoại biên tăng trong 60,2% trường hợp, với 27,7% tăng cao >15 G/L. Phản ứng pro-calcitonin có giá trị trong đánh giá mức độ nhiễm trùng, nhưng chi phí cao, mới được áp dụng trong thời gian sau của nghiên cứu. Chỉ 37/101 trường hợp tiêu chảy do *C.difficile* được làm xét nghiệm pro-calcitonin, tất cả đều tăng, trong đó 75,7% tăng pro-calcitonin mức vừa (0,5 – 10 ng/ml) và 24,3% tăng cao >10 ng/ml. Bartlett (1980) và Bobo (2011) cũng ghi nhận: bạch cầu máu tăng trong 50% trường hợp, đôi khi >50 G/L. Còn ít báo cáo về biến đổi pro-calcitonin ở bệnh nhân tiêu chảy do *C.difficile*.

Tất cả các chủng *C.difficile* phân lập được đều nhạy với 2 kháng sinh được khuyến cáo trong điều trị là metronidazole và vancomycin. *C.difficile* còn nhạy với amoxicillin: 90,6%, chloramphenicol: 75,5%, rifampicin: 69,6%, moxifloxacin: 65,7%. Nghiên cứu này tương đồng với Ngamskulrunroj (2015) tại Thái Lan, *C.difficile* còn nhạy với metronidazole, vancomycin, daptomycin và tygercyclin 98,2% – 100%, chỉ 54,8% các chủng còn nhạy với moxifloxacin.

Về kết quả điều trị: Tỷ lệ bệnh nhân diễn biến xấu (nặng xin về - tử vong) lên tới 21,7%, (tử vong 5,9%, nặng xin về 15,8%), cao hơn ở bệnh nhân điều trị tại khoa Hồi sức tích cực, với diễn biến xấu 40% (tử vong 14,3%, nặng xin về 25,7%). Tương đồng với Leffler (2015), *C.difficile* liên quan đến tử vong là 5%, góp phần tử vong trong tất cả các nguyên nhân là 15% - 20%. Tại khoa Hồi sức tích cực, diễn biến xấu ở bệnh nhân tiêu chảy do *C.difficile* liên quan đến tình trạng bệnh ban đầu nặng, cần nhập đơn vị hồi sức, cần tiếp tục sử dụng kháng sinh điều trị, tạo thuận lợi cho sự phát triển của *C.difficile* ở đường tiêu hóa.

4.2. Một số yếu tố nguy cơ mắc tiêu chảy do *C.difficile* ở người lớn tại bệnh viện Bạch Mai, 2013 - 2017

Nghiên cứu cho thấy, bệnh nhân ≥ 65 tuổi có nguy cơ mắc tiêu chảy do *C.difficile* cao gấp 1,91 lần so với các bệnh nhân dưới 65 tuổi (95% CI: 1,17 – 3,11). Nhiều nghiên cứu ghi nhận tuổi cao là một yếu tố nguy cơ quan trọng mắc tiêu chảy *C.difficile*. Theo Bauer (2011), nguy cơ mắc tiêu chảy do *C.difficile* ở bệnh nhân trên 65 tuổi cao gấp 3,26 lần bệnh nhân tuổi ít hơn (95% CI: 1,08 - 9,78). Theo Leffler (2015), khi dịch tiêu

chảy do *C.difficile* xảy ra trong bệnh viện, nguy cơ mắc bệnh ở bệnh nhân trên 65 tuổi cao hơn 10 lần bệnh nhân ít tuổi hơn. Giả thuyết được đưa ra là, tuổi cao liên quan đến khả năng có các bệnh mạn tính, thường tiếp xúc với chăm sóc y tế và hệ miễn dịch suy giảm.

Bệnh nhân cần lọc máu chu kỳ có nguy cơ mắc tiêu chảy do *C.difficile* cao hơn 5,23 lần so với bệnh nhân không cần lọc máu (95% CI: 1,23 – 22,35); mắc bệnh hô hấp mạn có nguy cơ cao gấp 2,37 lần bệnh nhân không bị bệnh hô hấp mạn (95% CI: 1,04 – 5,36). Dubberke (2007) cũng ghi nhận, bị bệnh đường hô hấp mạn có nguy cơ tiêu chảy do *C.difficile* cao hơn 1,5 lần (95% CI: 1,2 – 2,0) và bệnh nhân lọc máu chu kỳ có nguy cơ mắc tiêu chảy do *C.difficile* cao gấp 3,5 lần so với bệnh nhân không phải lọc máu chu kỳ (95% CI: 2,5 – 4,8). Bệnh nhân lọc máu chu kỳ thường phải đến cơ sở y tế, nguy cơ tiếp xúc với *C.difficile* cao hơn. Theo Dudzicz (2017), lọc máu chu kỳ có nguy cơ mắc *C.difficile* cao hơn 3,34 lần không lọc máu chu kỳ.

Ở thành thị có nguy cơ mắc tiêu chảy do *C.difficile* cao hơn ở nông thôn, OR=1,75 (95% CI: 1,08 – 2,84). Chưa có nhiều nghiên cứu về nguy cơ tiêu chảy do *C.difficile* ở nông thôn và thành thị. Có thể dùng thuốc kháng sinh phổ rộng ở thành thị rộng rãi hơn, tăng nguy cơ rối loạn vi khuẩn chí đường ruột. Ở thành thị dễ tiếp cận với cơ sở y tế, dễ lây nhiễm *C.difficile* hơn. Cần có nghiên cứu thêm về tỉ lệ mang *C.difficile* trong dân chúng ở nông thôn và thành thị của Việt Nam.

Nằm viện trong 8 tuần trước tiêu chảy có nguy cơ mắc *C.difficile* cao hơn so với nhóm chứng, OR=1,64 nhưng khác biệt chưa có ý nghĩa (95% CI: 0,97 – 2,78). Nghiên cứu của chúng tôi có 73,6% tiêu chảy do *C.difficile* có tiền sử nằm viện trong 8 tuần trước. Nhiều tác giả ghi nhận, nằm viện là một yếu tố nguy cơ mắc tiêu chảy do *C.difficile*. Ogielska (2015) báo cáo 80% tiêu chảy do *C.difficile* có tiền sử nằm viện trong 8 tuần trước. Dữ liệu từ Chương trình các bệnh nhiễm khuẩn mới nổi của CDC (2010): 94% tiêu chảy do *C.difficile* liên quan đến nằm viện và chăm sóc y tế. Khác với chúng tôi, nhiều nghiên cứu chứng minh nằm viện trước đó là yếu tố nguy cơ mắc tiêu chảy do *C.difficile*. Theo Kurti (2015), nguy cơ mắc *C.difficile* cao hơn 2,39 lần ở bệnh nhân có tiền sử nằm viện trước đó (95% CI= 1,61-3,51). Wilcox nghiên cứu từ cộng đồng, tiền sử nằm viện trong 6 tháng trước có nguy cơ mắc tiêu chảy do *C.difficile* cao hơn nhóm chứng.

Dùng kháng sinh trong 8 tuần trước tiêu chảy hoặc dùng nhiều loại kháng sinh, nguy cơ mắc *C.difficile* cao hơn, tuy nhiên khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê, $p > 0,05$. Nhiều tác giả thừa nhận, sử dụng kháng sinh là yếu tố nguy cơ quan trọng mắc tiêu chảy do *C.difficile*. Kháng sinh làm tăng nguy cơ tiêu chảy do *C.difficile* trong thời gian điều trị, tới 3 tháng sau khi ngừng. Lý giải là, kháng sinh gây rối loạn hệ vi khuẩn chí đường ruột, tạo cho *C.difficile* phát triển, sinh độc tố và gây bệnh. Tại Thái Lan, Ngamskulrunroj (2015) báo cáo 57,6% tiêu chảy do *C.difficile* có dùng kháng sinh trong 8 tuần trước. Tương đồng với chúng tôi, Ingle báo cáo, dùng kháng sinh trước tiêu chảy gặp ở nhóm bệnh nhiều hơn, nhưng khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê. Nhưng theo một tổng quan hệ thống các nghiên cứu, sử dụng kháng sinh có liên quan đến mắc tiêu chảy do *C.difficile* với tỉ suất chênh $OR = 2,86 - 6,92$. Nghiên cứu của chúng tôi thực hiện ở bệnh viện đa khoa tuyến cuối, chủ yếu tại khoa hồi sức tích cực và khoa truyền nhiễm, nhiều bệnh nhân sử dụng kháng sinh từ tuyến trước hoặc tự sử dụng trước khi đến viện, lý giải cho sự khác biệt không rõ ràng về tiền sử dùng kháng sinh giữa các nhóm bệnh nhân tiêu chảy.

Bệnh nhân dùng kháng sinh glycopeptid có nguy cơ tiêu chảy do *C.difficile* thấp hơn, $OR = 0,22$ (95% CI: 0,07 – 0,72). Không có sự khác biệt giữa các nhóm kháng sinh khác với nguy cơ mắc tiêu chảy do *C.difficile*. Khác với chúng tôi, Predrag (2016) báo cáo ở bệnh nhân Serbia điều trị nội trú, sử dụng tất cả các nhóm kháng sinh đều có nguy cơ gây tiêu chảy *C.difficile*. Tương đồng với chúng tôi, Lv và Peng (2014) tại Trung Quốc ghi nhận, dùng glycopeptid có tác dụng bảo vệ không mắc tiêu chảy do *C.difficile* với $OR = 0,069$ (95% CI: 0,008 – 0,563) và lý giải là glycopeptid ức chế sự nảy mầm của nha bào *C.difficile* thành dạng hoạt động.

Các triệu chứng lâm sàng như sốt, đau bụng, chướng bụng, buồn nôn – nôn, tụt huyết áp không có sự khác biệt giữa hai nhóm bệnh và nhóm chứng, $p > 0,05$. Các triệu chứng này thường gặp và không đặc hiệu ở bệnh nhân tiêu chảy do các nguyên nhân khác nhau. Lee (2019) cũng thấy chưa có sự khác biệt về triệu chứng sốt, nôn, buồn nôn, đau bụng giữa nhóm bệnh và nhóm chứng. Phân nhày mũi có nguy cơ là tiêu chảy do *C.difficile* cao gấp 4,98 lần (95%CI: 2,28 – 10,89), phân máu có nguy cơ tiêu chảy do *C.difficile* cao hơn 2,36 lần (95%CI: 1,16 – 4,8) so với nhóm bệnh nhân tiêu chảy không do *C.difficile*. Sự khác biệt có ý nghĩa thống

kê với $p < 0,05$. Skyum (2019) cũng ghi nhận, yếu tố có liên quan đến tiêu chảy do *C.difficile* là phân có nhầy mũi với OR = 3,5 (95% CI: 1,02–12,1).

Tiêu chảy từ 7-10 lần thường gặp ở nhóm tiêu chảy do *C.difficile* hơn, OR = 1,94 (95% CI: 1,06 – 3,56). Còn ít nghiên cứu để so sánh sự khác biệt về số lần tiêu chảy giữa nhóm do *C.difficile* và không do *C.difficile*.

Khi phân tích hồi qui logistic đa biến, 3 yếu tố nguy cơ độc lập liên quan đến tiêu chảy do *C.difficile* gồm: tuổi ≥ 65 (OR=2,01), sống ở thành thị (OR= 1,76), lọc máu chu kỳ (OR=7,32). 2 yếu tố liên quan đến chẩn đoán tiêu chảy do *C.difficile* là đại tiện phân nhầy mũi (OR=5,94) và tiêu chảy 7-10 lần/ ngày (OR=1,98). Sử dụng glycopeptid trong 8 tuần để điều trị bệnh khác trước khi bị tiêu chảy là yếu tố bảo vệ với mắc tiêu chảy do *C.difficile* (OR=0,18). Tương đồng với chúng tôi, lọc máu chu kỳ là nguy cơ được nhiều nghiên cứu công bố khi phân tích đa biến. Oldfield đưa ra yếu tố nguy cơ độc lập cho mắc tiêu chảy do *C.difficile* gồm: nằm viện trong 3 tháng trước OR= 2,45 (95% CI: 1,02-5,84), lọc máu chu kỳ OR= 8,12 (95% CI: 1,80-36,65), và sử dụng corticoid OR = 3,09, (95% CI: 1,24-7,73). Tại Canada, Demir (2018) đưa ra các yếu tố độc lập liên quan đến mắc tiêu chảy do *C.difficile* là lọc máu chu kỳ OR=13,5 và sử dụng kháng sinh trước đó OR= 4,23.

4.3. Một số đặc điểm phân bố kiểu gen của *C.difficile* gây tiêu chảy ở người lớn tại bệnh viện Bạch Mai, 2013 - 2017.

4.3.1. Đặc điểm về loại gen sinh độc tố của *C.difficile*

Bệnh nhân tiêu chảy do *C.difficile* có chủng sinh độc tố A+B+ chiếm tỉ lệ 49,5%; A-B+ là 44,6% và mang cùng lúc hai chủng sinh độc tố A+B+ và A-B+ là 5,9%. Chưa phát hiện chủng chỉ mang độc tố A mà không có độc tố B (A+B-) trên người. Trước đây, ghi nhận vai trò gây bệnh của chủng *C.difficile* sinh độc tố A+B+ và cho rằng, độc tố A là tác nhân độc tố chính. Nhưng gần đây tầm quan trọng của độc tố B đã được khẳng định. Nhiều nghiên cứu trên thế giới ghi nhận các ca bệnh nhiễm *C.difficile* chỉ có độc tố B mà không có độc tố A (mang genotyp A-B+) nhưng bệnh cảnh lâm sàng khá trầm trọng. Mang cùng lúc hơn một chủng *C.difficile* gây bệnh như nghiên cứu của chúng tôi cũng đã được báo cáo, chủ yếu ở các nước châu Á. Một nghiên cứu ở Thái Lan, Putsathit (2017) cũng ghi nhận có 4 trong số 100 bệnh nhân có mang cùng lúc hơn 1 chủng

C.difficile. Cheong (2017) cũng phát hiện được tại Lào bệnh nhân mang cả chủng *C.difficile* có gen độc tố A-B+ và A+B+. Wang (2018) báo cáo một ca lâm sàng bệnh nhân 83 tuổi, tiêu chảy ở Trung Quốc nhiễm cùng lúc 2 chủng *C.difficile* mang gen độc tố A+B+ và A-B+.

Bệnh nhân tiêu chảy do *C.difficile* mang các loại gen sinh độc tố đều có tiền sử nằm viện trong 8 tuần trước tiêu chảy cao hơn có ý nghĩa, như mang gen sinh độc tố A+B+ có tiền sử nằm viện trong 8 tuần trước là 64%, A-B+ là 82,2% và mang 2 loại gen sinh độc tố là 100%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$ (Fisher's exact test) (bảng 3.30). Tương đồng với nghiên cứu của chúng tôi, Ogielska (2015) cũng ghi nhận 80% bệnh nhân tiêu chảy do *C.difficile* có tiền sử nằm viện trong vòng 3 tháng trước.

Bệnh nhân tiêu chảy do *C.difficile* mang các loại gen sinh độc tố đều có tiền sử dùng kháng sinh trong 8 tuần trước tiêu chảy cao hơn nhóm không có tiền sử dùng kháng sinh, như mang gen sinh độc tố A+B+ có tiền sử dùng kháng sinh trong 8 tuần trước là 54%, A-B+ là 73,3% và mang 2 loại gen sinh độc tố là 100%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$ (Fisher's exact test) (bảng 3.32). Luo và cộng sự (2019), trong nghiên cứu hồi cứu đa trung tâm, cũng ghi nhận ở 1 số thành phố của Thượng Hải, Nhật Bản và Úc, bệnh nhân tiêu chảy do *C.difficile* có tỉ lệ dùng kháng sinh trong 8 tuần trước đó cao hơn (60%- 84,3%), dù 1 số thành phố khác tỉ lệ này lại không cao.

4.3.2. Đặc điểm về kiểu gen ribotype của *C.difficile*

Chúng tôi xác định được 8 kiểu gen ribotype ở bệnh nhân tiêu chảy do *C.difficile*, hay gặp nhất là ribotype *trf*, *017* và *cc835* (chiếm 24,5%; 23,5% và 22,6%). Các ribotype khác là *og39*, *014*, *ozk*, *cr* và *001* với tỉ lệ thấp hơn. Các vùng khác nhau, trong thời điểm khác nhau thì lưu hành các kiểu gen khác nhau. Ở Nhật Bản, Collin (2013) ghi nhận kiểu gen ribotype chủ yếu là *smz/018*, *014*, *002*, *001*, có phát hiện chủng gây dịch 027. Ở Hàn Quốc năm 2008 – 2010, kiểu gen *018* chiếm đa số. Bắc Mỹ, Tenover năm 2008 – 2009, ghi nhận 5 kiểu gen thường gặp là *027*, *002*, *106*, *017* và *078*. Ở Anh, 2008 – 2009, thường gặp chủng *027* (36%), *106* (13%), *001* (7%).

Trong các chủng *C.difficile* mang gen độc tố A-B+, có 2 kiểu gen ribotype là *trf* và *017*. Các chủng độc tố A+B+ có 6 kiểu gen ribotype là

cc835, og39, 014, ozk, cr và 001. Trong 116 kiểu gen ribotype, Stubbs và cộng sự xác định 34 ribotype mang gen độc tố A-B-, 78 ribotype có độc tố A+B+ và chỉ có 4 ribotype có độc tố A-B+ [143]. Các chủng *C.difficile* lưu hành ở châu Á có độc tố A+B+, theo Collins (2019), Nhật Bản và Hàn Quốc hay gặp nhất là 018 (gọi là smz), tiếp theo là 012, (cũng gọi là cc835) và 046 (là og39) hay gặp ở Trung Quốc, 014 và 002 hay gặp ở Đài Loan và Hồng Kông. Trong các chủng có độc tố A-B+, kiểu gen 017 thường gặp trong nghiên cứu của chúng tôi (23,5%) cũng là chủng thường gặp ở nhiều nước châu Á như Trung Quốc, Đài Loan, Hàn Quốc, Nhật Bản và các nước Đông Nam Á như Thái Lan, Lào, Malaysia...

KẾT LUẬN

1. Đặc điểm dịch tễ, lâm sàng của tiêu chảy do *C.difficile* ở người lớn tại bệnh viện Bạch Mai, 2013 – 2017.

Đã phát hiện một số lượng đáng kể bệnh nhân người lớn mắc tiêu chảy do *C.difficile* tại bệnh viện Bạch Mai giai đoạn 2013 - 2017 với 101 trường hợp. Bệnh gặp ở nam nhiều hơn nữ, tỉ lệ nam: nữ là 1,7:1. Bệnh nhân đến từ hầu hết các tỉnh/thành phố của miền Bắc Việt Nam (21/28 tỉnh/thành phố), cả nông thôn và thành thị. Bệnh gặp tăng dần theo tuổi, cao nhất ở nhóm người trên 60 tuổi (49,5%), ở tất cả các tháng trong năm.

Triệu chứng lâm sàng của bệnh tiêu chảy do *C.difficile* không đặc hiệu, thường gặp là sốt, đau bụng, chướng bụng. Tiêu chảy mức vừa phải, 3-6 lần/ ngày (65,3%), thường gặp tiêu chảy kéo dài trên 4 ngày (80,2%), trên 2 tuần chiếm tới 30,7%. Phản ứng viêm tăng với tỉ lệ tăng của bạch cầu và procalcitonin máu lần lượt là 60,4% và 100%, bạch cầu tăng cao (> 15G/L) và procalcitonin cao (>10 ng/mL) là 27,7% và 24,3%. Tất cả chủng *C.difficile* phân lập được đều còn nhạy cảm với 2 kháng sinh được khuyến cáo sử dụng điều trị là metronidazol và vancomycin. Tỉ lệ bệnh nhân tiêu chảy do *C.difficile* có diễn biến xấu và tử vong tại viện cao (21,7% và 5,9%), đặc biệt là bệnh nhân nặng cần điều trị tại khoa hồi sức tích cực (40% và 14,3%).

2. Yếu tố nguy cơ mắc tiêu chảy do *C.difficile* ở người lớn tại bệnh viện Bạch Mai, 2013 – 2017.

Có 6 yếu tố độc lập liên quan đến tiêu chảy do *C.difficile* gồm 3 yếu tố nguy cơ làm tăng mắc bệnh là tuổi ≥ 65 (OR=2,01), bệnh nhân sống ở

thành thị (OR = 1,76) và bệnh nhân cần lọc máu chu kỳ (OR = 7,32); 2 yếu tố liên quan trong chẩn đoán bệnh là đại tiện phân có nhầy mũi (OR = 5,94) và tiêu chảy mức trung bình 7 – 10 lần/ ngày (OR = 1,98); 1 yếu tố bảo vệ là sử dụng kháng sinh nhóm glycopeptid điều trị bệnh khác trong vòng 8 tuần trước tiêu chảy (OR = 0,18).

3. Đặc điểm phân bố kiểu gen của *C.difficile* gây tiêu chảy ở người lớn tại bệnh viện Bạch Mai, 2013 - 2017.

Phát hiện được cả 2 loại gen sinh độc tố của *C.difficile* gây tiêu chảy ở người lớn tại bệnh viện Bạch Mai gồm gen sinh độc tố A+B+ (49,5%), gen sinh độc tố A-B+ (44,6%), và mang đồng thời cả 2 gen sinh độc tố (5,9%) A+B+ và A-B+ trên cùng một bệnh nhân. Xác định được 8 kiểu gen ribotype: 2 kiểu gen ribotype *trf* và *017* có gen sinh độc tố A-B+ và 6 kiểu gen ribotype *cc835*, *og39*, *014*, *ozk*, *cr* và *001* mang gen sinh độc tố A+B+. Các kiểu gen ribotype của *C.difficile* thường gặp nhất là *trf* (24,5%), *017* (23,5%) và *cc835* (22,5%).

KHUYẾN NGHỊ

1. Bộ Y tế

Ban hành các phác đồ về chẩn đoán và điều trị bệnh tiêu chảy do *C.difficile*, tập huấn và phổ biến về bệnh cho y tế các tuyến để không bỏ sót chẩn đoán, nâng cao hiệu quả điều trị cho bệnh nhân.

2. Bệnh viện Bạch Mai

Triển khai các xét nghiệm xác định *C.difficile* để chẩn đoán, điều trị kịp thời cho bệnh nhân, sàng lọc *C.difficile* khi bệnh nhân tiêu chảy là người nhiều tuổi.

Tập huấn đào tạo về tiêu chảy do *C.difficile* để nâng cao kiến thức và cảnh giác của các bác sĩ lâm sàng về bệnh.

Sử dụng kháng sinh hợp lý và tăng cường công tác kiểm soát nhiễm khuẩn để ngăn mắc *C.difficile* tại cơ sở y tế.

Tiếp tục có nghiên cứu với qui mô lớn hơn, đánh giá toàn diện hơn về các yếu tố nguy cơ và bệnh tiêu chảy do *C.difficile*.