

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

VIỆN VỆ SINH DỊCH TỄ TRUNG ƯƠNG

TRẦN ĐẮC TIẾN

**THỰC TRẠNG KHÁNG KHÁNG SINH
NHÓM BETALACTAM PHỔ RỘNG CỦA VI KHUẨN ĐƯỜNG RUỘT
Ở NGƯỜI KHỎE MẠNH TẠI MỘT XÃ, TỈNH HÀ NAM**

Chuyên ngành: Y tế công cộng

Mã số: 62.72.03.01

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y TẾ CÔNG CỘNG

Hà Nội - 2021

**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. Nguyễn Thị Phương Liên

Phản biện 1:

Phản biện 2:

Phản biện 3:

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

Vào hồigiờ, ngàythángnăm 2021

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. Trần Đắc Tiến, Nguyễn Thị Phương Liên, Trần Huy Hoàng, Trần Thị Vân Phương, Nguyễn Thanh Dương, Phạm Văn Thắng, Phạm Duy Thái, Trần Như Dương (2017), “Tình trạng vi khuẩn đường ruột ở người khỏe mạnh kháng kháng sinh nhóm β - lactam phổ rộng tại xã Thanh Hà, huyện Thanh Liêm, tỉnh Hà Nam, 2015”, *Tạp chí Y học Dự phòng*, tập 28, số 11-2018, tr 11-19.
2. Trần Đắc Tiến, Nguyễn Thị Phương Liên, Trần Huy Hoàng, Đoàn Thị Ngân, Nguyễn Thanh Dương, Phạm Văn Thắng, Phạm Duy Thái, Trần Như Dương (2019), “Một số yếu tố liên quan đến tình trạng VKĐR KKS nhóm β - lactam phổ rộng ở người khỏe mạnh tại xã Thanh Hà, huyện Thanh Liêm, tỉnh Hà Nam, 2015 ”, *Tạp chí Y học dự phòng*, tập 29, số 10 - 2019, tr30- 37.
3. Trần Đắc Tiến, Nguyễn Thị Phương Liên, Trần Huy Hoàng, Nguyễn Thanh Dương, Nguyễn Minh Thái, Phạm Duy Thái, Trần Như Dương (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*, tập 30, số 7-2020 vào tháng 11 năm 2020

MỞ ĐẦU

Kháng kháng sinh là một vấn đề y tế công cộng rất nghiêm trọng gây nguy hiểm cho sức khỏe của con người và động vật trong thế kỷ 21. Tổ chức Y tế thế giới đã cảnh báo vấn đề kháng kháng sinh đang đe dọa lớn tới khả năng điều trị các bệnh nhiễm trùng phổ biến trong cộng đồng và bệnh viện. Kháng kháng sinh được dự đoán sẽ là nguyên nhân của khoảng 10 triệu trường hợp tử vong hàng năm vào năm 2050 và gây thiệt hại trên 100 nghìn tỷ đô la trên toàn thế giới. Tình trạng này không chỉ là vấn đề cấp bách ở trong các bệnh viện mà cả ở ngoài cộng đồng do việc sử dụng kháng sinh không đúng chỉ định trên người và trong nông nghiệp.

Họ vi khuẩn đường ruột *Enterobacteriaceae* là một họ rất lớn có tầm quan trọng bậc nhất trong y học bởi có nhiều loài có khả năng gây bệnh ở người. Tuy nhiên, nhóm vi khuẩn này lại có khả năng kháng với kháng sinh rất mạnh, đặc biệt là với nhóm kháng sinh β -lactam phổ rộng do chúng có khả năng sinh enzyme phân huỷ kháng sinh phổ rộng (Extended spectrum beta-lactamases - ESBL). Kháng sinh nhóm β -lactam phổ rộng trong đó có cephalosporin là một họ kháng sinh được sử dụng rộng rãi nhất từ xưa đến nay, chiếm hơn một nửa các loại kháng sinh được sử dụng trong điều trị cả ở người và vật nuôi.

Tại Việt Nam hệ thống giám sát kháng kháng sinh tại cộng đồng chưa được thiết lập hoặc có nhưng không mang tính liên tục; các kế hoạch, các hoạt động và một số nghiên cứu gần đây về kháng kháng sinh mới chỉ tập trung nhiều tại các cơ sở điều trị còn tại cộng đồng thì chưa có nhiều nghiên cứu đầy đủ, toàn diện đặc biệt về tình trạng kháng kháng sinh nhóm β -lactam phổ rộng của một số vi khuẩn đường ruột trên người khỏe mạnh. Việc có những hiểu biết cơ bản và chuyên sâu về vấn đề này bao gồm: dịch tễ học, các yếu tố liên quan, đặc điểm về vi sinh và sinh học phân tử của vi khuẩn đường ruột

kháng kháng sinh nhóm β - lactam phổ rộng trong đó có cephalosporin thế hệ III là hết sức cần thiết trong giai đoạn hiện nay; nghiên cứu được tiến hành:

Mục tiêu nghiên cứu

1. Mô tả thực trạng người khỏe mạnh mang vi khuẩn đường ruột kháng kháng sinh nhóm β - lactam phổ rộng tại xã Thanh Hà, huyện Thanh Liêm, tỉnh Hà Nam, 2015.
2. Phân tích một số yếu tố liên quan đến tình trạng người khỏe mạnh mang vi khuẩn đường ruột kháng kháng sinh nhóm β - lactam phổ rộng tại xã Thanh Hà, huyện Thanh Liêm, tỉnh Hà Nam, 2015.
3. Xác định 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 điểm nghiên cứu.

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

Hiện nay, chưa có nhiều nghiên cứu về thực trạng, các yếu tố liên quan đến kháng kháng sinh nhóm β - lactam phổ rộng của vi khuẩn đường ruột trên người khỏe mạnh tại cộng đồng và một số đặc điểm sinh học phân tử của các chủng vi khuẩn đường ruột kháng kháng sinh phân lập được từ các mẫu khác nhau: mẫu phân người khỏe mạnh, mẫu phân động vật nuôi và các loại mẫu môi trường lấy từ các hộ gia đình tại điểm nghiên cứu. Nghiên cứu có tính mới và kết quả nghiên cứu có giá trị thực tiễn cao, bằng chứng khoa học cho các cơ quan quản lý và nhà chuyên môn của Ngành y tế, ngành Nông nghiệp và chính quyền các cấp xây dựng các chiến lược giám sát sử dụng kháng sinh của người dân, tính kháng kháng sinh của vi khuẩn và các kế hoạch can thiệp, tuyên truyền và phòng chống kháng kháng sinh tại cộng đồng.

CẤU TRÚC CỦA LUẬN ÁN

Luận án gồm 129 trang không kể tài liệu tham khảo và phụ lục, có 36 bảng, 14 hình và 5 biểu đồ. Mở đầu: 3 trang; tổng quan: 36 trang; đối tượng và phương pháp nghiên cứu: 20 trang; kết quả nghiên cứu: 38 trang; bàn luận: 29 trang; kết luận: 2 trang và kiến nghị: 1 trang.

Chương 1. TỔNG QUAN

1.1. KHÁNG KHÁNG SINH VÀ VẤN ĐỀ Y TẾ CÔNG CỘNG

1.1.1. Khái niệm kháng kháng sinh

Kháng kháng sinh (KKS) là tình trạng các vi sinh vật kháng lại các kháng sinh (KS) đã từng nhạy cảm trước đây, dẫn đến việc điều trị đặc hiệu sẽ trở nên không hiệu quả, nhiễm khuẩn kéo dài (thậm chí gây tử vong) và có thể lây lan cho người khác. KKS là hậu quả tất yếu của quá trình sử dụng KS trong điều trị và đặc biệt gia tăng khi việc lạm dụng KS ngày càng phổ biến hơn.

1.1.2. Cơ chế kháng kháng sinh của vi khuẩn: (1) Làm thay đổi đích tác động; (2) Tạo ra các enzym; (3) Làm giảm tính thấm của màng nguyên sinh chất và (4) Tạo ra các isoenzym.

1.1.3. Tác động của kháng kháng sinh tới sức khỏe cộng đồng

Tình trạng KKS không chỉ là mối lo ngại của các bác sỹ trong điều trị mà còn là mối quan tâm của toàn xã hội đối với sức khỏe cộng đồng như: Tác động đến chi phí điều trị và gánh nặng bệnh tật, quản lý giám sát, quản lý kinh doanh sản xuất kháng sinh và sử dụng KS trên người và trong nông nghiệp.

1.2. THỰC TRẠNG KHÁNG KHÁNG SINH NHÓM β -LACTAM PHỔ RỘNG CỦA NHÓM VI KHUẨN ĐƯỜNG RUỘT

1.2.1. Thực trạng kháng kháng sinh chung trên thế giới và Việt Nam

- *Trên thế giới:* Theo các nghiên cứu cho rằng vi khuẩn kháng kháng sinh (VK KKS) thường xuất hiện rất nhanh ngay sau khi KS được đưa vào sử dụng.

- *Tại Việt Nam:* Điều kiện khí hậu rất thuận lợi cho sự phát triển của các vi sinh vật. Do đó việc kiểm soát nhiễm khuẩn và quản lý sử dụng KS và kiểm soát VK KKS đang là vấn đề quan tâm của xã hội. Các nghiên cứu cũng chỉ ra rằng tỷ lệ VK KKS tăng cao theo thời gian và kháng nhiều loại kháng sinh; không chỉ là KKS trên người mà cả các sản phẩm trọng nông nghiệp phát hiện vi khuẩn mang các gen KKS mới.

Bảng 1.1. Sự phát triển đề kháng KS của vi khuẩn

Kháng sinh	Năm sử dụng	Năm phát hiện đề kháng KS
Sulfonamid	1930	1940
Penicillin	1943	1946
Streptomycin	1943	1959
Chloramphenicol	1947	1959
Tetracyclin	1948	1953
Erythromycin	1952	1988
Vancomycin	1956	1988
Methicillin	1960	1961
Ampicillin	1961	1973
Cephalosporin	1960	1960

1.2.2. Thực trạng kháng kháng sinh nhóm β -lactam phổ rộng của nhóm vi khuẩn đường ruột

- *Họ vi khuẩn đường ruột*: Họ vi khuẩn đường ruột *Enterobacteriaceae* là một họ rất lớn, phân bố rộng trên người, động vật, thực vật và ngoài môi trường. Nơi thường gặp nhất là ruột người và các loài động vật. Chúng có tầm quan trọng bậc nhất trong y học bởi có nhiều loài có khả năng gây bệnh ở người, trong đó có những loài có thể gây thành dịch.

- *Cơ chế kháng kháng sinh nhóm β -lactam phổ rộng của vi khuẩn đường ruột*: Sự tổng hợp của ESBL được xem như là cơ chế kháng chủ yếu của các chủng vi khuẩn đường ruột với các KS nhóm β -lactam phổ rộng. Vòng β -lactam khi bị Extended spectrum beta-lactamase (ESBL) phá hủy, kháng sinh sẽ tạo thành cephalosporic axit không còn hoạt tính KS.

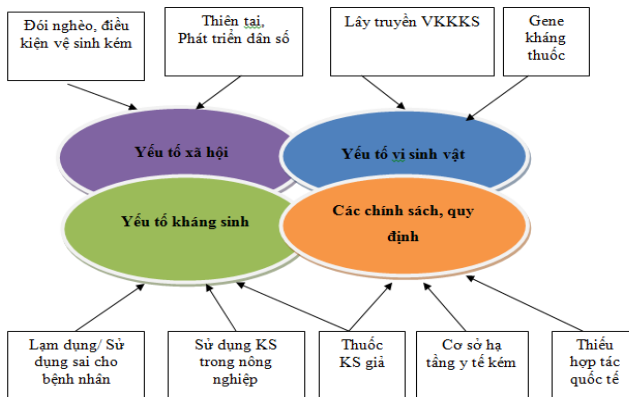
- *Thực trạng kháng kháng sinh nhóm β -lactam phổ rộng của vi khuẩn đường ruột trên thế giới*: Một nghiên cứu tại Châu Âu đã phát hiện được các chủng vi khuẩn họ *Enterobacteriaceae* sinh ESBL vào năm 1980 và sau đó không lâu phát hiện tại Mỹ và một số nước của Châu Á với các tỷ lệ khác nhau. Sự khác nhau về tỷ lệ vi khuẩn (VK) sinh ESBL không chỉ là ở các nước, các khu vực mà tỷ lệ này khác trong bệnh viện và ngoài cộng đồng. Một nghiên cứu ở Đài Loan năm 2010, tỷ lệ vi khuẩn sinh ESBL tại bệnh viện là 45,7% trong khi đó tại cộng đồng là 4,1%. Nghiên cứu tại Ấn Độ cũng cho thấy rằng tỷ lệ

VK sinh ESBL tại bệnh viện là 85,4% và tại cộng đồng là 53%. Một dự báo đáng lo ngại là tỷ lệ VK sinh ESBL tăng nhanh theo thời gian và đặc biệt là gặp ở các nước đông dân cư như Trung Quốc, Ấn Độ thì đây là nguồn lan truyền của VK KKS sang các vùng dân cư khác.

- *Thực trạng kháng kháng sinh nhóm β -lactam phổ rộng của vi khuẩn đường ruột tại Việt Nam:* Một số nghiên cứu cho thấy xu hướng vi khuẩn đường ruột kháng kháng sinh (VKĐR KKS) tăng nhanh theo thời gian. Nghiên cứu của Võ Chi Mai năm 1998 cho thấy tỷ lệ vi khuẩn đường ruột sinh ESBL là 6,3%; năm 2005 nghiên cứu của Nguyễn Thị Xuân Yên cho kết quả là 34%; nghiên cứu của De Rosa FG năm 2011 trên vi khuẩn gram âm tại vùng Châu Á - Thái Bình Dương thì tỷ lệ vi khuẩn đường ruột kháng kháng sinh tại Việt Nam là trên 50%. Nghiên cứu tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 trong thời gian từ năm 2015- năm 2016 cho thấy tỷ lệ sinh ESBL của *E.coli* và *K. pneumoniae* tăng nhanh tỷ lệ sinh ESBL của *E. coli* năm 2015 là: 26,86% thì năm 2016 là 73,14% và tỷ lệ sinh ESBL của *K. pneumoniae* năm 2015 là: 32,82% năm 2016 là: 67,18%.

1.3. MỘT SỐ YẾU TỐ LIÊN QUAN ĐẾN TÌNH TRẠNG KHÁNG KHÁNG SINH VÀ LAN TRUYỀN CỦA VI KHUẨN MANG GEN KHÁNG KHÁNG SINH

1.3.1. Các yếu tố liên quan đến tình trạng kháng kháng sinh của vi khuẩn



Hình 1.1. Các nhóm liên quan đến tình trạng kháng kháng sinh của vi khuẩn

1.3.2. Sự lan truyền của vi khuẩn đường ruột kháng kháng sinh nhóm β -lactam phổ rộng

Các nghiên cứu chỉ ra rằng sự lan truyền của các gen KKS bắt nguồn từ châu Âu sau đó lan sang châu Mỹ và sau đó là châu Á. Một nghiên cứu năm 1990 cho thấy tại châu Á chủ yếu là gen SHV và ghi nhận tại Nhật và Hàn Quốc. Gen CTX - M bắt đầu xuất hiện ở châu Âu trên các vi khuẩn *Enterobacteriaceae* từ năm 1989 và đến nay các nghiên cứu đã chỉ ra rằng gen CTX-M đã thay đổi sự phân bố của ESBL trên toàn thế giới và ngày càng chiếm ưu thế trong các chủng gram âm đặc biệt trên *E. coli* và *K. pneumoniae*. Một nghiên cứu tại Trung Quốc năm 2009 trên các VK *E. coli* và *K. pneumoniae* cho thấy có chủng vi khuẩn mang một lúc 06 gen mã hóa β -lactam trong đó chủ yếu là TEM, SHV, CTX-M, OXA,... và chúng dễ dàng được truyền từ vi khuẩn này qua vi khuẩn khác thông qua tiếp hợp.

1.3.3. Đặc điểm các gen mã hóa của vi khuẩn đường ruột kháng kháng sinh nhóm β - lactam phổ rộng

Ngày nay các nghiên cứu đã tìm thấy hơn 300 chủng VK sinh men ESBL phổ rộng, trong đó các chủng VK sinh men ESBL phổ rộng mang gen mã hóa TEM, SHV, CTX- M và OXA là chủ yếu. Các gen đa kháng thuốc này được truyền chủ yếu qua plasmid, transposons và intergrons. Các gen này có thể truyền ngay giữa các họ VK gram âm dẫn đến sự lan truyền nhanh chóng đặc tính đề kháng kháng sinh.

1.4. CHIẾN LƯỢC PHÒNG CHỐNG KHÁNG KHÁNG SINH HIỆN NAY

Tổ chức Y tế thế giới (WHO) nhận định vấn đề KKS là một tình trạng khẩn cấp về y tế ở mức độ toàn cầu, sẽ gây nguy hiểm nghiêm trọng cho sự tiến bộ của y học hiện đại. Do đó, cần thiết có những đầu tư nhiều hơn cho nghiên cứu và phát triển các loại thuốc KS

Nội dung chiến lược của WHO: (1) Sử dụng kháng sinh hợp lý, (2) Tiếp cận với những KS có chất lượng cao, (3) phòng và chống bệnh dịch, kiểm soát tốt nhiễm khuẩn bệnh viện, (4) khảo sát tốt các tỷ lệ VK KKS của từng quốc gia.

Việt Nam: Nước ta đang căn cứ vào mục tiêu và các nội dung triển khai chiến lược của WHO để xây dựng chiến lược phòng chống VK KKS trên toàn quốc gia với các giải pháp sau: (1) Nâng cao nhận thức cộng đồng về kháng kháng sinh, (2) Giảm áp lực chọn lọc gây kháng kháng sinh cho vi khuẩn, (3) Tăng cường công tác phòng chống

nhiễm khuẩn, (4) Sử dụng kháng sinh trong nông nghiệp theo quy định, (5) Xây dựng hệ thống giám sát vi khuẩn kháng kháng sinh, (6) phát triển kinh tế bền vững và tăng đầu tư cho phát triển y tế.

Chương 2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. ĐỐI TƯỢNG, ĐỊA ĐIỂM, THỜI GIAN NGHIÊN CỨU

2.1.1 Đối tượng nghiên cứu

- Là những người dân khỏe mạnh đang sinh sống tại cộng đồng xã Thanh Hà, huyện Thanh Liêm, tỉnh Hà Nam.
- Các chủng VKĐR KKS nhóm β -lactam phổ rộng và các chủng VKĐR KKS nhóm cephalosporin thế hệ 3 phân lập được từ các mẫu phân người khỏe mạnh, phân vật nuôi tại hộ gia đình, mẫu thức ăn đã chế biến, mẫu nước ăn uống/sinh hoạt thu thập tại điểm nghiên cứu.

2.1.2 Địa điểm nghiên cứu.

Xã Thanh Hà, huyện Thanh Liêm, tỉnh Hà Nam

2.1.3. Thời gian nghiên cứu: Từ tháng 11/2014 đến tháng 9/2016; thời gian tiến hành điều tra các đối tượng tham gia nghiên cứu và thu thập mẫu tại điểm nghiên cứu là tháng 3/2015

2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.2.1. Cỡ mẫu

- *Cỡ mẫu nghiên cứu mục tiêu 1 và 2*

$$n = Z^2_{(1-\alpha/2)} \frac{p(1-p)}{(p.\varepsilon)^2} \times DE$$

Trong đó:

- n: số người khỏe mạnh đang sống tại cộng đồng cần điều tra
- p = 0,76, là tỷ lệ bệnh nhân không mắc hội chứng tiêu hóa đến khám tại bệnh viện Chợ Rẫy có mang vi khuẩn đường ruột nhóm β -lactam phổ rộng.
- ε : độ chính xác tương đối, trong nghiên cứu này chọn $\varepsilon = 10\%$

- $Z_{1-\alpha/2}$: là giá trị tương ứng với độ tin cậy, với độ tin cậy là 95% ($Z_{1-\alpha/2} = 1,96$)

- DE: hệ số thiết kế, chọn DE = 2

Với các dữ liệu trên tính toán cỡ mẫu tối thiểu sau khi thêm 10% bỏ cuộc là 244 người; số mẫu thực tế của nghiên cứu là 265 người khỏe mạnh.

- Cỡ mẫu nghiên cứu mục tiêu 3

Áp dụng chọn mẫu toàn bộ các chủng VK phân lập được từ các mẫu nghiên cứu của mục tiêu 1 để phân tích đặc điểm sinh học phân tử về kiểu hình của các chủng VKĐR KKS nhóm β -lactam phổ rộng. Thực tế có 232 chủng VKĐR KKS nhóm β -lactam phổ rộng được chọn.

Để phân tích mức độ tương đồng về kiểu gen giữa các chủng VKĐR KKS nhóm β -lactam phổ rộng phân lập từ các đối tượng khác nhau, nghiên cứu tiến hành chọn các chủng VKĐR KKS nhóm cephalosprin thế hệ 3 (mang gen đặc hiệu) phân lập được từ các mẫu thu thập tại điểm nghiên cứu. Thực tế số lượng được lựa chọn để phân tích: 54 chủng từ người khỏe mạnh; 29 chủng phân lập được từ vật nuôi; 01 chủng phân lập được từ mẫu thức ăn đã chế biến và 04 chủng phân lập được từ mẫu nước ăn uống/sinh hoạt.

2.2.2. Cách chọn mẫu

Đối tượng nghiên cứu của cả 3 mục tiêu của đề tài thì khung mẫu được áp dụng trong nghiên cứu là chọn theo hộ gia đình:

- Chọn mẫu hộ gia đình: Theo phương pháp chọn mẫu ngẫu nhiên hệ thống.

- Chọn người khỏe mạnh đang sống tại hộ gia đình: Tất cả các thành viên tại hộ gia đình được chọn mời tham gia nghiên cứu; khi đủ tiêu chuẩn và họ đồng ý tham gia nghiên cứu.

- Chọn mẫu các đối tượng nghiên cứu khác: bao gồm mẫu động vật nuôi, mẫu thức ăn đã qua chế biến và mẫu nước ăn uống/sinh hoạt dựa vào khung mẫu hộ gia đình. Chọn tất cả các mẫu trên tại các hộ gia đình có thỏa mãn tiêu chuẩn lựa chọn vào nghiên cứu.

2.2.3. Phân tích và xử lý số liệu.

Số liệu điều tra hộ gia đình và các thành viên tham gia nghiên cứu được kiểm tra, làm sạch và nhập vào phần mềm Epi Data 3.1 phân tích trên phần mềm Stata 14.0. Số liệu tại phòng thí nghiệm được quản lý bằng phần mềm Microsoft Excell 2010, phân tích trên phần mềm Stata 14.0 và phần mềm Bionumerics 6.6.11 (Applied Maths). Sử dụng các phương pháp thống kê y sinh học với ngưỡng thống kê $\alpha=0,05$ để phân tích.

2.2.4. Đạo đức trong nghiên cứu

Quyền và lợi ích của đối tượng tham gia nghiên cứu được đảm bảo đúng với quy định đạo đức, đã được hội đồng đạo đức của Viện Vệ sinh Dịch tễ Trung ương thông qua. Nghiên cứu chấp hành các qui định về y đức trong nghiên cứu nên không có những tác động can thiệp nào ảnh hưởng đến sức khỏe của đối tượng tham gia nghiên cứu. Các biến số thu thập cũng là những biến số thông thường, không phải là những biến số tế nhị cần giữ kín. Đảm bảo sự tự nguyện và đồng ý của đối tượng.

Chương 3. KẾT QUẢ

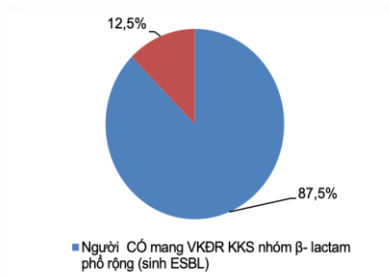
3.1. THỰC TRẠNG NGƯỜI KHỎE MẠNH MANG VI KHUẨN KHÁNG KHÁNG SINH NHÓM β - LACTAM PHỔ RỘNG TẠI XÃ THANH HÀ, HUYỆN THANH LIÊM TỈNH HÀ NAM

Bảng 3.1. Tỷ lệ hộ gia đình có thành viên mang vi khuẩn đường ruột kháng kháng sinh theo hộ gia đình

Tỷ lệ hộ gia đình có người mang VKĐR KKS	VKĐR KKS nhóm β -lactam phổ rộng		VKĐR KKS cephalosporin thế hệ 3	
	Số lượng	Tỷ lệ (%)	Số lượng	Tỷ lệ (%)
Có 100% thành viên mang VKĐR KKS	54	67,5%	6	7,5%
Có 60% đến <100% thành viên	15	18,7%	11	13,7%
Có 30% đến <60% thành viên	10	12,5%	23	28,8%
Có dưới 30% thành viên	0	0	14	17,5%
Không có thành viên nào	1	1,3%	26	32,5%
Tổng	80	100%	80	100%

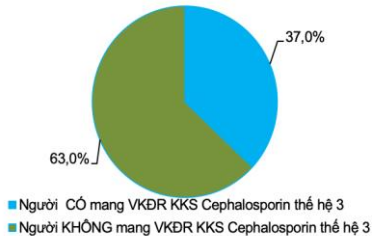
Vi khuẩn đường ruột kháng kháng sinh nhóm β -lactam phổ rộng phát hiện ở hầu hết các hộ gia đình (79/80=98,8%). Trong đó 67,5% hộ gia đình có tất cả các thành viên trong hộ gia đình mang VKĐR KKS; 18,7% hộ gia đình có từ 60% đến dưới 100% thành viên mang VKĐR KKS. Tỷ lệ hộ gia đình có từ 30% đến dưới 60% thành viên nhiễm VKĐR KKS là 12,5%; chỉ có 1 hộ gia đình (1,3%) là không có thành viên nào mang VKĐR KKS được phát hiện. Kết quả nghiên cứu cũng cho thấy tỷ lệ hộ gia đình có thành viên mang VKĐR KKS nhóm cephalosporin thế hệ 3: (67,5%) (54/80 hộ gia đình); trong đó tỷ lệ hộ gia đình có tất cả các thành viên có VKĐR KKS cephalosporin thế hệ 3 là thấp nhất (7,5%). 13,7% hộ gia đình có từ

60% đến <100% thành viên có mang VKĐR KKS nhóm cephalosporin thế hệ 3. Tỷ lệ hộ gia đình có từ 30% đến < 60% thành viên hộ gia đình có mang VKĐR KKS nhóm cephalosporin thế hệ 3 có tỷ 28,8%; có 32,5% hộ gia đình không có thành viên nào mang VKĐR KKS nhóm cephalosporin thế hệ 3 ở cộng đồng nghiên cứu.



Biểu đồ 3.1. Tỷ lệ người khỏe mạnh mang vi khuẩn đường ruột kháng kháng sinh nhóm β - lactam phổ rộng tại cộng đồng nghiên cứu

Kết quả nghiên cứu cho thấy trong tổng số 265 người tham gia nghiên cứu lấy được mẫu phân có 232 người có phân lập được VKĐR KKS nhóm β - lactam phổ rộng chiếm (87,5%); chỉ có 12,5% người khỏe mạnh không mang VKĐR KKS nhóm β - lactam phổ rộng.



Biểu đồ 3.1. Tỷ lệ người khỏe mạnh mang vi khuẩn đường ruột kháng kháng sinh cephalosporin thế hệ 3 tại cộng đồng nghiên cứu

Trong tổng số 265 người tham gia nghiên cứu có 98 người có VKĐR KKS nhóm cephalosporin thế hệ 3, chiếm tỷ lệ 37,0%; số còn lại không mang VKĐR KKS nhóm cephalosporin thế hệ 3.

Bảng 3.2. Phân bố người khỏe mạnh tại cộng đồng mang vi khuẩn đường ruột kháng kháng sinh theo giới tính

Giới tính	VKĐR KKS nhóm β -lactam phổ rộng		VKĐR KKS cephalosprin thế hệ 3	
	Số lượng	Tỷ lệ (%)	Số lượng	Tỷ lệ (%)
Nam	107	46,1	43	43,9
Nữ	125	53,9	55	56,1
Tổng	232	100	98	100

Kết quả nghiên cứu cho thấy có 232 người có VKĐR KKS nhóm β -lactam phổ rộng; nữ giới có tỷ lệ (53,9%) cao hơn so với nam giới. Kết quả tương tự cũng được thấy ở 98 trường hợp có VKĐR KKS nhóm cephalosporin thế hệ 3, nữ giới (56,1%) chiếm tỷ lệ cao hơn so với nam giới (43,9%).

Bảng 3.3. Phân bố người khỏe mạnh tại cộng đồng mang vi khuẩn đường ruột kháng kháng sinh theo nhóm tuổi

Nhóm tuổi	VKĐR KKS nhóm β -lactam phổ rộng		VKĐR KKS cephalosprin thế hệ 3	
	Số lượng	Tỷ lệ (%)	Số lượng	Tỷ lệ (%)
Từ 1-10	34	14,7	11	11,2
Từ 11-20	46	19,8	19	19,4
Từ 21-30	25	10,8	13	13,3
Từ 31-40	23	9,9	9	9,2
Từ 41-50	41	17,7	19	19,4
Từ 51-60	43	18,5	18	18,4
Trên 60	20	8,6	9	9,2
Tổng	232	100	98	100

Tình trạng VKĐR KKS nhóm β -lactam phổ rộng gặp ở tất cả các nhóm tuổi nghiên cứu; nhóm tuổi từ 11-20 tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất với 19,8%; nhóm tuổi trên 60 chiếm tỷ lệ thấp nhất với 8,6%. Xu hướng tương tự cũng được người có VKĐR KKS nhóm cephalosporin thế hệ 3; nhóm tuổi từ 11-20 và từ 41-50 chiếm tỷ lệ cao nhất với 19,4%; tiếp theo là nhóm tuổi 51-60 tuổi với 18,4%; nhóm tuổi trên 60 và nhóm từ 31- 40 tuổi cùng chiếm tỷ lệ thấp nhất với 9,2%.

Bảng 3.4. Phân bố tình trạng người khỏe mạnh mang vi khuẩn đường ruột kháng kháng sinh theo nghề nghiệp

Nghề nghiệp	VKĐR KKS nhóm β -lactam phổ rộng		VKĐR KKS cephalosprin thế hệ 3	
	Số lượng	Tỷ lệ (%)	Số lượng	Tỷ lệ (%)
Trẻ em/học sinh	77	33,2%	26	26,5%
Nông dân	108	46,5%	50	51,0%
Công nhân, viên chức	38	16,4%	20	20,4%
Khác (buôn bán...)	9	3,9%	2	2,0%
Tổng	232	100%	98	100%

Kết quả nêu tại Bảng 3.4 cho thấy các trường hợp VKĐR KKS nhóm β -lactam phổ rộng phát hiện ở nhiều nhóm nghề nghiệp, trong đó nhóm nông dân chiếm tỷ lệ cao nhất với 46,5%; tiếp theo là nhóm trẻ em/học sinh với 33,2%; nhóm nghề nghiệp khác (buôn bán, lao động tự do...) chiếm tỷ lệ thấp nhất với 3,9%. Trong số 98 trường hợp VKĐR KKS nhóm cephalosporin thế hệ 3 được phát hiện tại cộng đồng dân cư, nhóm nghề nghiệp nông dân cũng chiếm tỷ lệ cao nhất với 51,0%; tiếp theo là nghề nghiệp trẻ em/học sinh và nhóm nghề công nhân/cán bộ nhà nước với lần lượt là 26,5% và 20,4%; nhóm nghề nghiệp khác cũng có tỷ lệ thấp nhất với 2,0%.

Bảng 3.5. Phân bố tình trạng người khỏe mạnh mang vi khuẩn đường ruột kháng kháng sinh theo trình độ học vấn

Trình độ học vấn	VKĐR KKS nhóm β -lactam phổ rộng		VKĐR KKS cephalosprin thế hệ 3	
	Số lượng	Tỷ lệ (%)	Số lượng	Tỷ lệ (%)
Từ THCS trở xuống	174	75,0%	77	78,6%
Từ THPT trở lên	58	25,0%	21	21,4%
Tổng	232	100%	98	100%

Nhóm có trình độ học vấn THCS trở xuống chiếm tỷ lệ cao hơn với 75% so với nhóm có trình độ từ THPT trở lên (25%). Phân bố tương tự cũng được thấy ở 98 trường hợp có VKĐR KKS nhóm cephalosporin thế hệ 3 với 78,6% các trường hợp có trình độ THCS trở xuống và 21,4% ở nhóm có trình độ học vấn từ THPT trở lên.

Bảng 3.6. Mức độ KKS của vi khuẩn đường ruột phân lập trên người khỏe mạnh tại cộng đồng (n=232)

Tên kháng sinh	Nhạy (S)		Kháng trung gian (I)		Kháng (R)	
	Số lượng	Tỷ lệ (%)	Số lượng	Tỷ lệ (%)	Số lượng	Tỷ lệ (%)
Ampicilin	0	0,0	0	0,0	232	100,0
Cephalothin	0	0,0	0	0,0	232	100,0
Cefuraxim	1	0,4	2	0,9	229	98,7
Ceftazidim	109	47,0	52	22,4	71	30,6
Ciprofloxacin	70	30,2	3	1,3	159	68,5
Imipenem	228	98,3	3	1,3	1	0,4

Kết quả nêu tại Bảng 3.6 cho thấy, tỷ lệ người khỏe mạnh mang VKĐR kháng hoàn toàn (100%) với ampicilin và cephalothin, tiếp theo là kháng cefuraxim: 98,7%, kháng ciprofloxacin là: 68,5%, kháng ceftazidim là: 30,65% và imipenem là: 0,4%. Kết quả nghiên cứu cũng cho thấy tỷ lệ VKĐR sinh ESBL vẫn còn nhạy cảm với imipenem là 98,3%, ceftazidim là: 47,0% và ciprofloxacin là: 30,2%.

3.2. MỘT SỐ YẾU TỐ LIÊN QUAN ĐẾN TÌNH TRẠNG NGƯỜI KHOẺ MẠNH MANG VI KHUẨN ĐƯỜNG RUỘT KHÁNG KHÁNG SINH NHÓM β - LACTAM PHỔ RỘNG TẠI XÃ THANH HÀ, HUYỆN THANH LIÊM, TỈNH HÀ NAM, 2015

Bảng 3.7. Phân tích đa biến mối liên quan của một số yếu tố đến tình trạng người khỏe mạnh mang vi khuẩn đường ruột kháng kháng sinh nhóm β -lactam phổ rộng tại điểm nghiên cứu

Yếu tố liên quan		Có mang VKĐR KKS		Không mang VKĐR KKS		aOR	95%CI
		Số	Tỷ lệ	Số	Tỷ lệ		
		lượng	(%)	lượng	(%)		
Trình độ học vấn	Dưới PTTH	58	92,1	5	7,9	2,15	(0,15-6,17)
	Từ PTTH trở lên	174	86,1	28	13,9	1	
Kính tế hộ gia đình	Hộ nghèo	5	71,4	2	28,6	5,9	0,73 - 47,7
	Không nghèo	227	88,0	31	12,0	1	
Tiền sử bệnh mạn tính	Có bệnh	20	95,2	1	4,8	7,16	0,57 - 90,38
	Không bệnh	212	86,9	32	13,1	1	
Tiền sử sử dụng KS điều trị trong 06 tháng qua	Có	116	95,1	6	4,9	4,78*	1,83 - 12,43
	Không	116	81,1	27	18,9	1	
Hộ gia đình nuôi vật nuôi	Có	212	89,1	26	10,9	3,26*	1,13 - 9,47
	Không	20	74,1	7	25,9	1	
Sử dụng KS trong chăn nuôi	Có	157	90,2	17	9,8	2,34*	1,05 - 5,22
	Không	75	82,4	16	17,6	1	

Kết quả phân tích đa biến với các yếu tố trong phân tích đơn biến có $p < 0,25$ và các yếu tố có liên quan đến người mang VKĐR KKS nhóm β - lactam phổ rộng bằng mô hình hồi quy logistic -

stepwise, kết quả cho thấy tiền sử sử dụng KS trong 6 tháng qua (aOR=4,78; 95% CI: 1,83-12,43), tình trạng hộ gia đình có nuôi gia súc (aOR=3,26; 95%CI: 1,13-9,47) và hộ gia đình dùng KS trong chăn nuôi (aOR= 2,34; 95%CI:1,05-5,22) là các yếu tố liên quan có thể làm tăng tỷ lệ người khỏe mạnh mang VKĐR KKS nhóm β - lactam phổ rộng trong cộng đồng.

Bảng 3.8. Phân tích đa biến mối liên quan giữa tình trạng người khỏe mạnh mang vi khuẩn đường ruột kháng kháng sinh nhóm cephalosprin thế hệ 3 và các yếu tố liên quan tại điểm nghiên cứu

Yếu tố liên quan		Có VKĐR KKS cephalosprin thế hệ 3		Không mang VKĐR KKS cephalosprin thế hệ 3		aOR	95%CI
		Số lượng	Tỷ lệ (%)	Số lượng	Tỷ lệ (%)		
		Nghề nghiệp	Nông nghiệp	50	41,7		
Nghề khác	48		33,1	97	66,9	1	
Giới tính	Nữ	43	35,0	80	65,0	0,42	0,12 - 1,40
	Nam	55	38,7	87	61,3	1	

Các yếu tố có thể có liên quan với tình trạng mang VKĐR KKS nhóm cephalosporin thế hệ 3 trên người khỏe mạnh tại điểm nghiên cứu trong phân tích đơn biến tiếp tục được đưa vào phân tích đa biến (các yếu tố trong phân tích đơn biến có $p < 0,25$ và các yếu tố có liên quan đến tình trạng mang VKĐR KKS nhóm cephalosporin thế hệ 3 trên người khỏe mạnh), sử dụng mô hình hồi quy logistic - stepwise, kết quả cho thấy yếu tố nghề nghiệp là nông dân aOR = 3,95(95%CI: 1,18 - 13,17) là yếu tố liên quan có thể làm tăng khả năng người khỏe mạnh mang VKĐR KKS nhóm cephalosporin thế hệ 3.

3.3. 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 ĐIỂM NGHIÊN CỨU

Bảng 3.9. Kết quả phân lập các chủng vi khuẩn đường ruột kháng kháng sinh nhóm β -lactam phổ rộng từ mẫu phân người khỏe mạnh tại điểm nghiên cứu

Chủng VKĐR	Tỷ lệ VKĐR KKS nhóm β -lactam phổ rộng	
	Số lượng	Tỷ lệ (%)
<i>E. coli</i>	232	100,0
<i>Klebsiella spp.</i>	0	0
<i>Citrobacter spp.</i>	0	0
<i>Enterobacter khác</i>	0	0
Tổng số chủng	232	100%

Trong 232 chủng VKĐR KKS nhóm β -lactam phổ rộng được xác định từ mẫu phân của 265 người khỏe mạnh tại điểm nghiên cứu thì tất cả 232 chủng (chiếm 100%) là VK *E. coli*.

Bảng 3.10. Kết quả phân lập vi khuẩn đường ruột kháng kháng sinh phân lập được trên các mẫu thu thập tại điểm nghiên cứu

Loại mẫu nghiên cứu	VKĐR KKS nhóm β -lactam phổ rộng		VKĐR KKS cephalosprin thế hệ 3	
	Số lượng	Tỷ lệ (%)	Số lượng	Tỷ lệ (%)
Phân người khỏe mạnh (n=265)	232	87,5%	98	37,0%
Phân động vật nuôi tại hộ gia đình (n=125)	98	78,4%	57	45,6%
Thức ăn đã chế biến lấy tại hộ gia đình (n=160)	17	10,6%	2	1,3%
Nước sinh hoạt/ăn uống (n=182)	46	25,3%	24	13,2%
Số hộ gia đình (n=80)	79	98,7%	54	67,5%

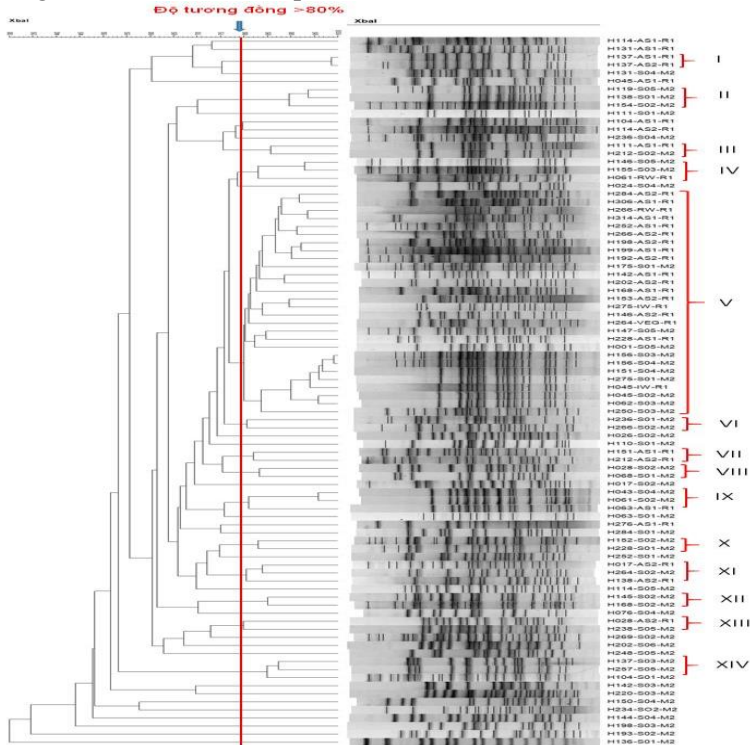
Kết quả nêu tại bảng 3.10 cho thấy tỷ lệ phân lập được VKĐR KKS nhóm β - lactam phổ rộng trên mẫu phân người: (87,5%); mẫu phân động vật (78,4%); trên mẫu nước ăn uống/nước sinh hoạt: 25,3% và trong các thức ăn đã chế biến: 10,6%; có 79 hộ gia đình có thành viên mang VKĐR KKS nhóm β - lactam phổ rộng chiếm 98,7%. Khi phân lập các chủng VKĐR KKS nhóm cephalosprin thế hệ 3 của các mẫu thu thập tại điểm nghiên cứu cho thấy tỷ lệ ở mẫu phân động vật nuôi: (45,6%); mẫu nước thải/nước sinh hoạt:(13,2%) và thấp nhất ở mẫu thức ăn đã qua chế biến với tỷ lệ: 1,3%. Có 37,0% người khỏe mạnh mang VKĐRKKS nhóm cephalosprin thế hệ 3; có 54 hộ có thành viên mang VKĐR KKS nhóm cephalosprin thế hệ 3.

Bảng 3.11. Tỷ lệ chủng vi khuẩn đường ruột kháng kháng sinh nhóm β -lactam phổ rộng phân lập từ các mẫu khác nhau mang gen mã hóa TEM, CTX-M, OXA và SHV

Gen mã hóa	Phân người		Phân động vật		Thức ăn đã chế biến		Nước ăn uống/sinh hoạt	
	Số lượng	Tỷ lệ (%)	Số lượng	Tỷ lệ (%)	Số lượng	Tỷ lệ (%)	Số lượng	Tỷ lệ (%)
TEM	126	47,6	53	42,4	7	4,4	27	14,8
CTX-M	98	37,0	57	55,6	2	1,3	24	13,2
OXA	18	6,8	3	2,4	2	1,3	3	1,7
SHV	4	1,5	3	2,4	0	0	3	1,7

Kết quả nêu ở bảng trên cho thấy người mang VKĐR KKS nhóm β -lactam phổ rộng mang gen mã hóa TEM chiếm tỷ lệ cao nhất (47,6%), tiếp đó là gen CTX-M (37,0%), gen OXA chiếm 6,8% và gen SHV chiếm thấp nhất (1,5%). Đối với mẫu phân động vật cho thấy VKĐR KKS nhóm β -lactam phổ rộng mang gen mã hóa CTX-M với tỷ lệ cao nhất: 55,6%, tiếp đó là gen TEM: 42,4%, SHV: 2,4% và thấp nhất là gen OXA: 2,4%. Đối với mẫu thức ăn đã chế biến cho thấy VKĐR KKS nhóm β -lactam phổ rộng mang gen mã hóa TEM chiếm tỷ lệ cao nhất: 4,4%, tiếp đến các gen CTX-M, OXA là 1,3%, chưa phát hiện được gen SHV và đối với mẫu nước ăn uống/sinh hoạt

cho thấy VKĐR KKS nhóm β -lactam phổ rộng mang gen mã hóa TEM chiếm tỷ lệ cao nhất: 14,8%, tiếp đến là gen CTX-M: 13,2% và các gen SHV, OXA là thấp nhất đều 1,7%



Hình 3.1. Cây phân loại kiểu gen của các chủng vi khuẩn kháng kháng sinh nhóm cephalosporin thế hệ 3 phân lập từ các mẫu thu thập tại điểm nghiên cứu, năm 2015

H: mã hộ gia đình; SO: Mã chủng vi khuẩn phân lập được từ phân người; AS: Mã chủng vi khuẩn phân lập được từ mẫu phân động vật; RW và IW lần lượt là mã vi khuẩn phân lập được từ nước ăn uống/sinh hoạt; VEG: Mã vi khuẩn phân lập được từ mẫu thức ăn đã qua chế biến.

Kết quả nghiên cứu cho thấy sự phân bố kiểu gen có độ tương đồng >80% là ở 14 nhóm kiểu gen: Trong đó kiểu gen phân lập ở mẫu phân người là 12 nhóm, không ghi nhận ở nhóm I và nhóm VII.

Mẫu phân động vật là 7 nhóm kiểu gen; không ghi nhận ở nhóm II, IV, VI, VIII, X, XII và XIV.

Chủng phân lập ở mẫu thức ăn đã qua chế biến ghi nhận 01 nhóm là nhóm V và ở mẫu nước ăn uống/sinh hoạt là 02 nhóm kiểu gen đó là nhóm IV và nhóm V.

Đặc biệt, biệt nhóm kiểu gen V với 28 chủng và phân bố ở tất cả các loại mẫu nghiên cứu trong đó mẫu phân người khỏe mạnh là 10 chủng, mẫu phân động vật là 14 chủng, mẫu thức ăn đã qua chế biến là 01 chủng và mẫu nước ăn uống/sinh hoạt là: 03 chủng.

Chương 4. BÀN LUẬN

4.1. THỰC TRẠNG NGƯỜI KHỎE MẠNH MANG VI KHUẨN KHÁNG KHÁNG SINH NHÓM β - LACTAM PHỔ RỘNG TẠI XÃ THANH HÀ, HUYỆN THANH LIÊM TỈNH HÀ NAM

Kết quả nghiên cứu cho thấy, tỷ lệ người khỏe mạnh mang VKĐR KKS nhóm β -lactam phổ rộng là 87,5% cao hơn nhiều so với một số nghiên cứu trước đây tại Việt Nam; điều này có thể lý giải rằng các loại KS thuộc nhóm β -lactam phổ rộng đã được đưa vào sử dụng cách đây nhiều năm và là các loại KS được sử dụng rộng rãi cho người và trong nông nghiệp nên tạo ra sự KKS của các VK nói chung và VKĐR nói riêng. Mặt khác, có thể các VK mang các gen KS đã lây truyền giữa các đối tượng khác nhau tại cộng đồng dân cư cũng đã được các nghiên cứu trước đó đề cập đến như là: do môi trường ô nhiễm, các công trình vệ sinh không đảm bảo, nguồn nước ăn uống/sinh hoạt, thức ăn uống,... Khi nghiên cứu về người khỏe mạnh tại cộng đồng có VKĐR KKS nhóm cephalosporin thế hệ 3, kết quả cho thấy tỷ lệ người khỏe mạnh có VKĐR KKS nhóm cephalosporin thế hệ 3 là 37,0%; kết quả này cao hơn so với một số nghiên cứu trên thế giới và tại Việt Nam như nghiên cứu của NNIS năm 2002 cho tỷ lệ chủng *Enterobacter* kháng cephalosporin thế hệ 3 là 34,0%; nghiên cứu của Đoàn Mai Phương tại bệnh viện Bạch Mai năm 2003 cho tỷ lệ chủng *K. pneumoniae* kháng lại các cephalosporin có phổ tác dụng rộng như ceftazidime là 25,0% và thấp hơn so với Báo cáo của Bộ Y tế năm 2009 về báo cáo sử dụng KS và KKS của 15 bệnh viện tại Việt

Nam từ năm 2008- 2009 cho thấy các nhóm VK gram âm KKS cephalosporin thế hệ 3 và 4 khoảng từ 30 - 40%; nghiên cứu của Pitt T.L và cộng sự tại Anh năm 2003 là 39% kháng ceftazidim; nghiên cứu của Lý Ngọc Kính thực hiện từ tháng 12/2009 đến tháng 10/2010 tại các đơn vị điều trị tích cực ở một số cơ sở khám chữa bệnh tại thành phố Hồ Chí Minh, Hà Nội và Hải Phòng cho thấy tỷ lệ KKS của VK từ cephalosporin thế hệ 3, 4 với tỷ lệ kháng là từ 66% đến 83%. Kết quả nghiên cứu của Võ Thị Chi Mai lại cho thấy tỷ lệ KKS nhóm cephalosprin thế hệ 3 của *Enterobacteriaceae* và *E.coli* phân lập từ người khỏe mạnh tại thành phố Hồ Chí Minh năm 2008 và 2009 là: 82,5% cao hơn rất nhiều so với kết quả của nhóm nghiên cứu.

Kết quả nghiên cứu cũng cho thấy người mang VKĐR KKS nhóm β -lactam phổ rộng và nhóm cephalosporin thế hệ 3 gặp ở cả hai giới nam và nữ và ở tất cả các nhóm tuổi, nghề nghiệp và trình độ học vấn; tuy nhiên, ở nữ chiếm tỷ lệ cao hơn ; phù hợp với nghiên cứu của Đỗ Đức Phúc và cộng sự vào năm 2013 tại thành phố Hồ Chí Minh trên người dân khỏe mạnh. nhóm tuổi từ 11-20 tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất với 19,8%, nhóm tuổi trên 60 chiếm tỷ lệ thấp nhất với 8,6%; điều này có thể do nhóm đối tượng từ 11- 20 tuổi là nhóm tuổi trước đây đã được sử dụng nhiều KS; đặc biệt nhóm tuổi dưới 10 tuổi thường bị mắc các bệnh viêm đường hô hấp, tiêu hóa,... trong quá trình điều trị, VK đã bằng các cơ chế đề kháng lại các KS. Đối với nghề nghiệp thì nhóm nghề là nông dân chiếm tỷ lệ cao nhất với 46,5%; tiếp theo là nhóm trẻ em/học sinh với 33,2%; tình trạng KKS của VK nói chung thường liên quan tới tình trạng sử dụng kháng sinh không hợp lý của người dân trong điều trị và trong chăn nuôi, do vậy nghề nghiệp liên quan trực tiếp tới công việc này như nông dân chăn nuôi, trồng trọt đặc biệt là với quy mô chăn nuôi nhỏ lẻ theo hộ gia đình do đó điều kiện vệ sinh, chuồng trại và các trang bị phòng hộ, vệ sinh cá nhân khi tiếp xúc vật nuôi cũng như cách thức, liều lượng sử dụng KS cho vật nuôi do đó nguy cơ mang VK KKS cao hơn, đặc biệt

là các VKĐR KKS nhóm β - lactam phổ rộng trong đó có VKĐR KKS nhóm cephalosprin thế hệ 3 ở nhóm người này là cao hơn các nhóm người khác.

Kết quả nghiên cứu cho thấy trong 232 chủng VKĐR KKS nhóm β - lactam phổ rộng đều định danh được là *E. coli* chiếm 100%; kết quả nghiên cứu này tương tự như các nghiên cứu của Đỗ Đức Phúc và cộng sự khi nghiên cứu về tần xuất phổ biến của vi khuẩn *Enterobacteria* sinh men ESBL trong cộng đồng tại thành phố Hồ Chí Minh năm 2013, chủng vi khuẩn *E. coli* chiếm 63,3% và nghiên cứu của Võ Chi Mai và cộng sự năm 2010, nghiên cứu của Lê Kim Ngọc Giao và cộng sự 2009 đều cho thấy tỷ lệ phân lập vi khuẩn *E. coli* chiếm ưu thế trong họ VKĐR.

Kết quả nghiên cứu cho thấy VKĐR KKS nhóm β - lactam phổ rộng kháng lại một số KS với tỷ lệ rất cao như ampicillin, cephalothin là 100%, cefuraxim là 98%, ciprofloxacin: 68%, ceftazidim là 30,6% và thấp nhất là imipenem: 0,4 %. Các tỷ lệ này cao hơn kết quả nghiên cứu của Võ Chi Mai và cộng sự năm 2010 tại bệnh viện, các chủng VK sinh ESBL kháng lại các KS: cephalosprin, gentamicin, ciprofloxacin và Levofloxacin lần lượt là: 82,5%, 22,6%, 65% và 81%. Kết quả này cho thấy mức độ kháng lại KS nhóm β - lactam ngày càng gia tăng cả trong bệnh viện và ngoài cộng đồng. Các loại KS ampicillin, cephalothin, Cefuraxim, ceftazidim và ciprofloxacin là những KS được sử dụng bằng đường uống để điều trị các bệnh viêm đường hô hấp, tiết niệu, tiêu hóa thông thường và được khuyến cáo dùng tại cộng đồng nên có thể người dân đã sử dụng rộng rãi cả trên người và động vật do đó có thể đã tạo cho VKĐR kháng lại với tỷ lệ cao. Nhóm nghiên cứu cho rằng KS imipenem thuộc nhóm carbapenem, hiện nay được sử dụng bằng đường tiêm và thường được chỉ định trong bệnh viện nên kết quả nghiên cứu cho thấy chỉ có 0,4% người mang chủng VKĐR kháng lại KS này.

4.2. MỘT SỐ YẾU TỐ LIÊN QUAN ĐẾN TÌNH TRẠNG NGƯỜI KHỎE MẠNH MANG VI KHUẨN ĐƯỜNG RUỘT KHÁNG KHÁNG SINH NHÓM β - LACTAM PHỔ RỘNG TẠI XÃ THANH HÀ, HUYỆN THANH LIÊM, TỈNH HÀ NAM, 2015

Nhóm nghiên cứu sử dụng phân tích hồi quy logictis đơn biến và đa biến với mô hình hồi quy logistic - stepwise lùi loại bỏ các biến độc lập khi giá trị p của nó $\geq 0,25$ để phân tích các yếu tố về đặc trưng cá nhân: giới, nhóm tuổi, nghề nghiệp, trình độ học vấn, tình trạng hôn nhân; yếu tố về điều kiện sống như: tình trạng kinh tế, tình trạng nhà tắm, nhà vệ sinh, nguồn nước sử dụng, điều kiện chăn nuôi; yếu tố về đặc trưng sử dụng KS của các cá nhân như: tình trạng sức khỏe, sử dụng KS, loại KS đã sử dụng, cách sử dụng giữa nhóm người mang VKĐR KKS nhóm β -lactam phổ rộng với nhóm người không mang VKĐR KKS nhóm β -lactam phổ rộng; giữa nhóm người người mang VKĐR KKS nhóm cephalosporin thế hệ 3 và nhóm người không mang. Kết quả cho thấy tiền sử sử dụng KS trong 6 tháng qua (aOR=4,78; 95% CI: 1,83-12,43), tình trạng hộ gia đình có nuôi gia súc (aOR=3,26; 95% CI: 1,13-9,47) và hộ gia đình dùng KS trong chăn nuôi (aOR= 2,34; 95% CI: 1,05-5,22) là các yếu tố liên quan có thể làm tăng tỷ lệ người khỏe mạnh mang VKĐR KKS nhóm β - lactam phổ rộng trong cộng đồng. Kết quả nghiên cứu cũng cho thấy, yếu tố nghề nghiệp là nông dân aOR = 3,95(95%CI: 1,18 - 13,17) là yếu tố liên quan có thể làm tăng khả năng người khỏe mạnh mang VKĐR KKS nhóm cephalosporin thế hệ 3 trong cộng đồng nghiên cứu; Kết quả này cũng tương tự với kết quả nghiên cứu của Dyar OJ và cộng sự trên nhóm trẻ sống vùng nông thôn Việt Nam năm 2007 và nghiên cứu của Ruh và cộng sự ở phía Bắc đảo Síp năm 2019.

4.3. 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 ĐIỂM NGHIÊN CỨU

Kết quả nghiên cứu chỉ ra, đối với các mẫu thu thập từ phân người khỏe mạnh cho thấy các chủng VKĐR KKS nhóm β - lactam phổ rộng mang gen mã hóa TEM chiếm tỷ lệ cao nhất, tiếp theo là CTX-M, OXA và thấp nhất là SHV. Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của Karen Bush và cộng sự năm 2010 các vi khuẩn *E.coli* sinh ESBL mang gen mã hóa TEM chiếm cao nhất tiếp đó là CTX-M, OXA, SHV.

Các kết quả nghiên cứu về tỷ lệ VKĐR KKS nhóm β - lactam phổ rộng phân lập từ các mẫu phân động vật nuôi, mẫu thức ăn đã chế biến, mẫu nước ăn uống/sinh hoạt đều có kết quả tỷ lệ mang gen mã hóa *TEM* và *CTX-M* chiếm tỷ lệ cao, tiếp đó là gen *SHV* và *OXA*; vấn đề này nhóm nghiên cứu cho rằng có thể có sự lan truyền các gen KKS giữa các chủng VKĐR hoặc người dân ở đây có thói quen dùng một số loại KS nhất định kéo dài.

Hiện nay, kỹ thuật PFGE là kỹ thuật sinh học phân tử được được nhiều nhà khoa học sử dụng để nghiên cứu và đánh giá sự lây truyền của các vi khuẩn kháng kháng sinh trong bệnh viện và tại cộng đồng, cụ thể là đây được coi như là một tiêu chuẩn vàng để phân tích độ tương đồng về kiểu gen. Kỹ thuật cho phép đánh giá được sự tương đồng về kiểu gen giữa các chủng VK được phân lập từ các mẫu thu thập từ bệnh nhân, động vật mắc bệnh,... nếu là phân tích dịch tễ học truyền thống rất khó xác định. Kết quả nghiên cứu cho thấy có tới 14 genotype khác nhau được hình thành, mỗi genotype thường bao gồm 2 đến 3 chủng vi khuẩn. Điều này có thể được lý giải do việc sử dụng KS rộng rãi cả trên người và động vật nuôi trong cộng đồng đã dẫn đến áp lực chọn lọc tự nhiên của vi khuẩn, khiến chúng kháng lại với kháng sinh. Đáng chú ý nhóm genotype I gồm 02 chủng phân lập từ phân chó và từ phân gà tại cùng 01 hộ gia đình, nhóm genotype. VI gồm 02 chủng phân lập từ phân người tại 02 hộ gia đình của thôn Mậu Chủ và nhóm genotype XI gồm 02 chủng phân lập từ phân người và 01 chủng từ phân gà tại cùng thôn Hòa Ngãi. Đặc biệt nhóm genotype V có tới 28 chủng vi khuẩn đường ruột có kiểu gen tương đồng trên 80% từ các mẫu phân của người khỏe mạnh của hộ gia đình, phân động vật nuôi chó và gà, mẫu nước ăn uống/sinh hoạt và mẫu thực phẩm; các mẫu này phân lập được chủ yếu tại thôn Dương Xá và thôn Hòa Ngãi; đã phân lập được 01 mẫu phân người và 01 mẫu phân chó tại thôn Ứng Liêm có cùng nhóm genotype V. Kết quả nghiên cứu ghi nhận các nhóm genotype có độ tương đồng trên 80% của các chủng vi khuẩn phân lập được từ người, động vật nuôi, thực phẩm và nước tại cùng một hộ gia đình, một thôn, khu vực địa lý gần nhau, bước đầu cho thấy có mối liên hệ về kiểu gen giữa các chủng VKĐR KKS cephalosporin thế hệ 3 giữa người, động vật, môi trường tại điểm nghiên cứu. Điều này cho thấy nhiều khả năng đã có sự lan truyền của chủng VKĐR kháng cephalosporin thế hệ 3 trong cộng đồng.

KẾT LUẬN

1. Thực trạng người khỏe mạnh mang vi khuẩn đường ruột kháng kháng sinh nhóm β - lactam phổ rộng tại xã Thanh Hà, huyện Thanh Liêm, tỉnh Hà Nam, 2015

Thực trạng người khỏe mạnh mang VKĐR KKS nhóm β -lactam phổ rộng tại cộng đồng xã Thanh Hà ở mức rất cao (87,5%) đặc biệt kháng lại KS cephalosprin thế hệ 3 (37,0%); Phần lớn (67,5%) hộ gia đình trong nghiên cứu có tất cả thành viên mang VKĐR KKS nhóm β - lactam phổ rộng.

Tính kháng kháng sinh của vi khuẩn đối với một số loại kháng sinh phổ biến nhóm betalactam là rất nghiêm trọng: ampicillin và cephalothin là 100%, cefuraxim là 98,7%. Duy nhất có kháng sinh imipenem còn nhạy cảm cao với vi khuẩn này (98,3%).

Phân bố tình trạng người khỏe mạnh tại cộng đồng mang VKĐR KKS nhóm β -lactam phổ rộng không có sự khác biệt theo giới, nhóm tuổi, nghề nghiệp.

2. Một số yếu tố liên quan đến tình trạng người khỏe mạnh mang VKĐR KKS nhóm β - lactam phổ rộng tại xã Thanh Hà, huyện Thanh Liêm, tỉnh Hà Nam, 2015

Tiền sử sử dụng kháng sinh trong 6 tháng qua của đối tượng nghiên cứu (aOR=4,78), tình trạng hộ gia đình có nuôi gia súc (aOR=3,26) và sử dụng kháng sinh trong chăn nuôi (aOR= 2,34) là các yếu tố có thể làm tăng nguy cơ đến tình trạng người khỏe mạnh mang vi khuẩn đường ruột kháng kháng sinh nhóm β -lactam phổ rộng. Ngoài ra yếu tố làm nghề nông cũng có thể liên quan đến tình trạng người khỏe mạnh mang vi khuẩn đường ruột kháng kháng sinh nhưng chỉ riêng với nhóm cephalosporin thế hệ 3 (aOR = 3,95).

Chưa tìm thấy mối liên quan giữa tình trạng người khỏe mạnh mang vi khuẩn đường ruột kháng kháng sinh nhóm β - lactam phổ rộng với các nhóm yếu tố về nhân khẩu học, điều kiện sống và kinh tế hộ gia đình và các mẫu phân động vật nuôi, mẫu nước ăn uống/sinh hoạt và mẫu thức ăn đã qua chế biến có nhiễm vi khuẩn đường ruột kháng kháng sinh nhóm β - lactam phổ rộng được lấy tại các hộ gia đình.

3. 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 điểm nghiên cứu.

Tất cả các chủng VKĐR KKS nhóm β - lactam phổ rộng phân lập được từ phân người khỏe mạnh tại cộng đồng là VK *E. coli* trong đó VK mang gen mã hóa TEM chiếm tỷ lệ cao nhất trong 04 nhóm kiểu gen ở mẫu phân người (47,6%); mẫu nước ăn uống/sinh hoạt (14,8%); mẫu thức ăn đã chế biến (4,4%); tiếp đó là gen *CTX-M*, *OXA* và chưa phát hiện được gen *SHV* trên vi khuẩn đường ruột phân lập từ mẫu thức ăn đã chế biến. Còn trên mẫu phân động vật thì tỷ lệ vi khuẩn đường ruột kháng kháng sinh nhóm β - lactam phổ rộng có gen mã hóa *CTX-M* chiếm tỷ lệ cao nhất (55,6%).

Đã phát hiện được 14 nhóm kiểu gen của VKĐR KKS nhóm cephalosporin thế hệ 3, trong đó nhóm kiểu gen V là phổ biến nhất.

Phát hiện được sự liên quan về kiểu gen của VKĐR KKS nhóm cephalosporin thế hệ 3 trong các mẫu nghiên cứu: phân người khỏe mạnh, phân động vật nuôi, mẫu thức ăn đã chế biến và mẫu nước ăn uống/sinh hoạt trong các hộ gia đình và cùng địa dư (thôn Mậu Chử) ở nhóm kiểu gen số V.

KIẾN NGHỊ

1. Các cơ quan quản lý và chuyên môn của ngành Y tế, Nông nghiệp và chính quyền các cấp

- Xây dựng chiến lược giám sát sử dụng kháng sinh, thực trạng kháng kháng sinh và phòng chống tình trạng vi khuẩn kháng kháng sinh trong cộng đồng đặc biệt quan tâm tới tình trạng vi khuẩn đường ruột kháng kháng sinh và chủng *E. Coli* kháng kháng sinh.

- Tiếp tục tuyên truyền nâng cao nhận thức cho cộng đồng trong phòng chống bệnh lây truyền theo đường tiêu hóa cũng như quản lý chặt chẽ việc sử dụng kháng sinh theo đúng các quy định đã ban hành.

2. Các cơ sở nghiên cứu

Tiếp tục thực hiện các nghiên cứu chuyên sâu tìm hiểu yếu tố nguy cơ cũng như sự lây truyền của vi khuẩn đường ruột kháng kháng sinh trong cộng đồng dân cư.

3. Người dân tại cộng đồng

- Sử dụng kháng sinh cho người và trong nông nghiệp phải theo đúng hướng dẫn của cán bộ Y tế và cán bộ Thú Y và các hướng dẫn của Bộ Y tế và Bộ Nông nghiệp & Phát triển Nông thôn.

- Thực hiện tốt vệ sinh cá nhân, vệ sinh hộ gia đình, thực hiện an toàn vệ sinh thực phẩm, sử dụng nước sạch để ăn uống/sinh hoạt.