

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

VIỆN VỆ SINH DỊCH TỄ TRUNG ƯƠNG

-----\*

**TRẦN HUY HOÀNG**

**MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM DỊCH TỄ HỌC CỦA NHIỄM  
KHUẨN BỆNH VIỆN DO VI KHUẨN KHÁNG  
CARBAPENEM MANG GEN NDM-1 TẠI BỆNH VIỆN  
VIỆT ĐỨC-HÀ NỘI, 2010-2011**

**LUẬN ÁN TIẾN SỸ Y TẾ CÔNG CỘNG**

**Hà Nội - 2014**

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

VIỆN VỆ SINH DỊCH TỄ TRUNG ƯƠNG

-----\*

**TRẦN HUY HOÀNG**

**MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM DỊCH TỄ HỌC CỦA NHIỄM  
KHUẨN BỆNH VIỆN DO VI KHUẨN KHÁNG  
CARBAPENEM MANG GEN NDM-1 TẠI BỆNH VIỆN  
VIỆT ĐỨC-HÀ NỘI, 2010-2011**

**Chuyên ngành: Y TẾ CÔNG CỘNG**

**Mã số : 62 72 03 01**

**LUẬN ÁN TIẾN SỸ Y TẾ CÔNG CỘNG**

**Hướng dẫn khoa học:**

1. PGS.TS. NGUYỄN BÌNH MINH
2. PGS.TS. TRẦN NHƯ DƯƠNG

**Hà Nội– 2014**

## LỜI CẢM ƠN

Lời đầu tiên tôi muốn bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc nhất tới PGS.TS. Nguyễn Bình Minh, nguyên Trưởng khoa Vi khuẩn, trưởng Phòng nghiên cứu Vi khuẩn đường ruột, viện Vệ sinh Dịch tễ Trung ương, là người hướng dẫn khoa học, đã luôn giúp đỡ tôi, tận tình truyền đạt những kiến thức và kinh nghiệm quý báu để tôi có thể hoàn thành luận án.

Tôi xin bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc đến PGS.TS. Trần Như Dương, Phó viện trưởng Viện Vệ sinh Dịch tễ Trung ương, là giáo viên đồng hướng dẫn, đã luôn luôn nhiệt tình giúp đỡ chỉ bảo động viên trong quá trình học tập và thực hiện nghiên cứu để tôi có thể hoàn thành luận án này.

Tôi xin bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc đến TS.BS. Heiman Wertheim, Giám đốc đơn vị nghiên cứu Lâm sàng - Đại học Oxford tại Hà Nội, là cố vấn khoa học trong suốt quá trình nghiên cứu, đã tận tình giúp đỡ, hướng dẫn tôi thực hiện các nghiên cứu, tạo điều kiện cho tôi hoàn thành luận án này.

Tôi xin bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc đến TS.BS. Keigo Shibayama, Trưởng khoa Vi khuẩn 2, viện Nghiên cứu Quốc gia các bệnh Truyền nhiễm Nhật Bản, đã tận tình giúp đỡ, hướng dẫn tôi thực hiện các nghiên cứu và đánh giá các kết quả nghiên cứu, tạo điều kiện cho tôi hoàn thành luận án này.

Tôi xin bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc đến TS.BS. Makoto Kuroda, Giám đốc trung tâm nghiên cứu gen vi khuẩn và các cộng sự, viện Nghiên cứu Quốc gia các bệnh Truyền nhiễm Nhật Bản, đã hợp tác phân tích các plasmid mang gen NDM-1 tại Việt Nam, tạo điều kiện cho tôi hoàn thành luận án này.

Tôi xin bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc đến TS.BS. Marc Choicy, đã chỉnh sửa bản tóm tắt luận án bằng tiếng Anh

*Tôi xin bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc đến Giáo sư Timothy R Walsh, Khoa Vi sinh và Nhiễm khuẩn - viện Nghiên cứu Nhiễm khuẩn và Miễn dịch-trường Y- Đại học Cardiff- Vương quốc Anh, người đầu tiên phát hiện ra vi khuẩn mang gen NDM-1 trên thế giới và là một trong các chuyên gia hàng đầu nghiên vi khuẩn mang gen NDM-1 đã dành thời gian xem xét đánh giá các kết quả nghiên cứu và đưa ra các ý kiến quý báu giúp tôi hoàn thành luận án này.*

*Tôi xin bày tỏ lời cảm ơn chân thành tới các bạn đồng nghiệp của Phòng nghiên cứu kháng sinh Khoa Vi khuẩn, viện Vệ sinh Dịch tễ trung ương đã quan tâm, giúp đỡ, hỗ trợ tôi trong quá trình thực hiện nghiên cứu và hoàn thành luận án.*

*Tôi xin gửi lời cảm ơn trân trọng tới:*

- *Ban giám đốc, Khoa đào tạo và nghiên cứu khoa học viện Vệ sinh Dịch tễ trung ương.*
- *Ban giám đốc cùng toàn thể cán bộ khoa vi sinh bệnh viện Hữu nghị Việt Đức.*
- *Ban lãnh đạo cùng toàn thể các bộ Khoa Vi khuẩn viện Vệ sinh Dịch tễ trung ương.*

*Tôi xin gửi lời cảm ơn tới các đối tượng nghiên cứu đã tình nguyện hợp tác giúp tôi thực hiện nghiên cứu này.*

*Cuối cùng tôi xin ghi nhớ công ơn sinh thành, nuôi dưỡng và tình yêu thương của Cha mẹ tôi, cha mẹ vợ và sự ủng hộ, động viên, thương yêu, chăm sóc, khích lệ của vợ, con và các anh chị em trong gia đình, những người luôn ở bên tôi, là chỗ dựa vững chắc để tôi yên tâm học tập và hoàn thành luận án.*

*Hà Nội, tháng 11 năm 2014*

**Trần Huy Hoàng**

## **LỜI CAM ĐOAN**

**Tôi xin cam đoan:**

Đây là công trình nghiên cứu khoa học của riêng tôi, tất cả các kết quả và số liệu trong luận án do chính tôi thực hiện.

Tất cả các số liệu trình bày trong luận án là trung thực, một phần đã được công bố trên các tạp chí khoa học trong nước và nước ngoài.

Phần còn lại trong luận án chưa được ai công bố trong bất kỳ công trình nghiên cứu nào khác.

*Tác giả luận án*

**Trần Huy Hoàng**

**Nghiên cứu được thực hiện dựa trên các đề tài và dự án:**

- Đề tài nghiên cứu cấp cơ sở viện Vệ sinh Dịch tễ Trung ương “**Xây dựng kỹ thuật PCR phát hiện gen NDM-1 (New Delhi Metallo- $\beta$ -lactamases-1) của các chủng vi khuẩn kháng carbapenem tại một số bệnh viện ở Hà Nội**” do PGS.TS. Nguyễn Bình Minh làm chủ nhiệm.
- Đề tài hợp tác giữa viện viện Vệ sinh Dịch tễ Trung ương và đơn vị nghiên cứu Lâm sàng - Đại học Oxford tại Hà Nội “**Đánh giá mức độ ô nhiễm vi khuẩn mang gen NDM-1 trong môi trường bệnh viện Việt Đức**” do PGS.TS. Trần Như Dương, Phó viện trưởng làm chủ nhiệm.
- Dự án hợp tác giữa viện viện Vệ sinh Dịch tễ Trung ương và viện Nghiên cứu Quốc gia các bệnh Truyền nhiễm Nhật Bản “**Nâng cao năng lực nghiên cứu về một số bệnh truyền nhiễm bị lãng quên**” do GS.TS. Nguyễn Trần Hiển, Viện trưởng làm chủ nhiệm dự án.

## DANH MỤC CÁC CHỮ VIẾT TẮT

<b>Ký hiệu</b>	<b>Viết đầy đủ tiếng anh</b>	<b>Viết giải nghĩa tiếng việt</b>
aadA1	Adenylyltransferase 1 Enzyme	Enzym Adenylyl transferase ly giải kháng sinh nhóm aminoglycoside
AK	Amikacin	Kháng sinh amikacin
AND	Deoxyribonucleic acid	axít nucleic
ArmA	Aminoglycoside resistance methylase	Enzym methylase kháng kháng sinh nhóm aminoglycoside
ARN	Ribonucleic acid	Axít ribonucleic
arr-2	Arrestin	Gen kháng rifampicin
ATCC	American Type Culture Collection	Bộ sưu tập chủng chuẩn Mỹ
Azr	Sodium azide	Muối azide
bp	Base pair	Đơn vị đo trọng lượng phân tử của ADN
CAZ	Ceftazidime	Kháng sinh Ceftazidime
CDC	Centre for Disease for Control and Prevention	Trung tâm kiểm soát và phòng ngừa dịch bệnh Hoa Kỳ
CF	Cefalothin	Kháng sinh cefalothin
CIP	Ciprofloxacin	Kháng sinh Ciprofloxacin
CLSI	Clinical and Laboratory Standards Institute	Viện Tiêu chuẩn Lâm sàng và phòng xét nghiệm
cmlA7	Chloramphenicol resistant gene	Gen kháng chloramphenicol
CMY-	Cephamecinase-	Enzym ly giải kháng sinh cephamycin
<i>cpn60</i>	60-KDa chaperonin gene	gen 60-KDa chaperonin
CS	Colistin	Kháng sinh Colistin
CTX-M	Cefotaximase	Enzym ly giải kháng sinh cefotaxim
CTX	Cefotaxime	Kháng sinh Cefotaxime
DHA	Dhahran hospital in Saudi Arabia	Bệnh viện Dhahran -Ả Rập Xê Út
ECDC	European Centre for Disease Prevention and Control	Trung tâm kiểm soát bệnh tật châu Âu
EDTA	Ethylene diamine tetra acetic acid	Ethylene diamine tetra acetic acid

<b>Ký hiệu</b>	<b>Viết đầy đủ tiếng anh</b>	<b>Viết giải nghĩa tiếng việt</b>
ereC	Erythromycin gene	Gen kháng erythromycin
ESBL	Extended-spectrum beta-lactamase	Enzym beta-lactamase kháng kháng sinh phổ rộng
GES	Guiana extended-spectrum	Enzyme Guiana kháng kháng sinh phổ rộng
<i>gltA</i>	Citrate synthase gene	Gen citrate synthase
GM	Gentamicin	Kháng sinh Gentamicin
<i>gpi</i>	Glucose phosphate isomerase gene	Gen glucose phosphate isomerase
<i>gyrA</i>	Gyrase A	Enzym gyrase A
<i>gyrB</i>	Gyrase B	Enzym gyrase B
IMI	Imipenem- hydrolysing beta-lactamase	Enzym beta-lactamase ly giải imipenem
IMP	Imipenemase	Enzym ly giải kháng sinh imipenem
<i>Inc</i>	Incompatibility	Tên phân nhóm plasmid
<i>Int</i>	Integron	Tiểu thể ADN di động
kDa	Kilo daton	Đơn vị đo trọng lượng phân tử của ADN
KHM	Kyorin Hospital metallo- $\beta$ -lactamase	Enzym metallo-beta-lactamase kháng carbapenem được phát hiện tại bệnh viện Kyorin
KPC	<i>Klebsiella pneumoniae</i> carbapenemase	Enzym kháng carbapenem phát hiện trên các chủng <i>Klebsiella pneumoniae</i>
LB	Luria-Bertani	Tên môi trường nuôi cấy vi khuẩn
MBL	Metallo beta lactamase	Enzym Metallo beta lactamase ly giải carbapenem
MEM	Meropenem	Kháng sinh Meropenem
MIC	Minimum inhibitory concentration	Nồng độ ức chế tối thiểu
MLST	Multilocus sequence typing	Phân loại dựa trên đa điểm của trình tự gen
NDM-1	New Delhi metallo-beta-lactamase-1	New Delhi metallo-beta-lactamase-1 kháng carbapenem
NMC	Not metallo enzyme carbapenemase	Enzym ly giải carbapenem không phải metallo

<b>Ký hiệu</b>	<b>Viết đầy đủ tiếng anh</b>	<b>Viết giải nghĩa tiếng việt</b>
OXA-	Oxacillinase-	Enzym oxacillinase ly giải carbapenem
<i>ParC</i>	Topoisomerase IV	Enzym Topoisomerase IV
PCR	Polymerase chain reaction	Phản ứng chuỗi
PFGE	Pulsed field gel electrophoresis	Điện di xung trường
<i>qacED</i>	Sulphonamide resistant gene	Gen kháng sulphonamide
RAPD-PCR	Random amplified polymorphic DNA fingerprinting	Khuếch đại ngẫu nhiên đa hình các đoạn ADN
<i>recA</i>	Recombination factor gene A	Gen tái tổ hợp yếu tố A
RFLP	Restriction fragment length polymorphism	Phân tích đa hình chiều dài giới hạn
rpoB	RNA polymerase subunit B	Tiểu đơn vị B của chuỗi ARN thông tin
SHV	Sulphydryl variable	Enzym sulphydryl ly giải kháng sinh phổ rộng
SIM	Seoul imipenemase	Enzym ly giải imipenem đặt theo tên thủ đô Seoul
SMA	Sodium mercapto acetic acid	Muối mercapto acetic acid
SME	<i>Serratia marcescens</i> enzyme	Enzym <i>Serratia marcescens</i> ly giải carbapenem
SPM	Sao Paulo metallo-beta-lactamase	Enzym metallo-beta-lactamase-1 được đặt theo tên của thủ đô Sao Paulo
ST	Sequence type	Phân loại trình tự gen
TEM	A $\beta$ -lactamase named after a Greek patient Temoneira	Tên enzym beta-lactamase được đặt theo tên của bệnh nhân người Hy Lạp
VIM	Verona integron-encoded metallo- $\beta$ -lactamase	Tiểu thể Verona mang gen mã hóa enzyme metallo- $\beta$ -lactamase

## ĐẶT VẤN ĐỀ

Nhiễm khuẩn bệnh viện (Hospital-Acquired Infections - HAI) (NKBV) là nhiễm khuẩn mà bệnh nhân mắc phải trong thời gian nằm viện là một trong những nguyên nhân chính gây ra tỷ lệ mắc, tử vong cao cho các bệnh nhân tại các bệnh viện trên thế giới [137]. NKBV thường gây nên do các vi khuẩn kháng đa kháng sinh, gây rất nhiều khó khăn cho công tác điều trị, kéo dài thời gian mắc bệnh, nguy cơ tử vong cao [112]. Khi vi khuẩn kháng lại 1 kháng sinh phải thay thế bằng những kháng sinh thế hệ mới có giá thành cao hơn gây nên những thiệt hại lớn về kinh tế. Tại liên minh châu Âu, tỷ lệ tử vong hàng năm do bị nhiễm các chủng vi khuẩn kháng thuốc là 25.000 ca và tại Mỹ là hơn 63.000 ca, và gây thiệt hại cho nền kinh tế bao gồm chi phí điều trị và tạo ra ít sản phẩm lao động. Mỗi năm tại châu Âu là 1,5 tỉ Euro và Mỹ là 1,87 tỉ đô la, cao hơn rất nhiều chi phí cho công tác phòng chống bệnh cúm [43].

Từ năm 2000, sự lây lan nhanh chóng của các chủng vi khuẩn Gram âm là căn nguyên quan trọng gây nhiễm khuẩn bệnh viện có khả năng sinh ra các enzyme (extended-spectrum beta-lactamases; ESBLs) ly giải hầu hết các kháng sinh phổ rộng thuộc nhóm cephalosporin đã được ghi nhận trên toàn thế giới [103]. Carbapenem là nhóm kháng sinh mạnh nhất **“thuộc nhóm lựa chọn cuối cùng”** được sử dụng để điều trị cho các trường hợp bị nhiễm khuẩn bệnh viện nặng do các chủng vi khuẩn Gram âm sinh enzym ESBLs. Tuy nhiên do sử dụng rộng rãi loại kháng sinh này đã tạo áp lực cho vi khuẩn kháng lại carbapenem [89]. Enzym ly giải carbapenem mã hóa bởi gen KPC, IMP và VIM được phát hiện ở khắp nơi trên thế giới [89;108]. Enzym OXA-48 ly giải carbapenem tập trung chủ yếu ở các quốc gia vùng Địa Trung Hải, châu Âu và Ấn Độ [82;101;102]. Đặc biệt gần đây nhất vào năm 2008, giới khoa học đã công bố thông tin chấn động, gây quan ngại lớn cho toàn thế giới về việc phát hiện ra các chủng vi khuẩn kháng carbapenem mang gen New Delhi metallo-beta-lactamase-1 (NDM-1) ở bệnh nhân người Thụy Điển có tiền sử chữa bệnh tại Ấn