

BỆNH MELIOIDOSIS Ở VIỆT NAM:

Những nỗ lực trong nâng cao hiệu quả chẩn đoán và dự phòng

ThS Trần Thị Lê Quyên^{1,2}, PGS.TS Phạm Công Hoạt³, PGS.TS Bùi Thị Việt Hà², TS Trịnh Thành Trung¹

¹Viện Vi sinh vật và Công nghệ sinh học, Đại học Quốc gia Hà Nội

²Trường Đại học Khoa học Tự nhiên, Đại học Quốc gia Hà Nội

³Vụ KH&CN các ngành kinh tế - kỹ thuật, Bộ KH&CN

Burkholderia pseudomallei - một loài trực khuẩn Gram âm sống hoại sinh trong đất và nước ở các vùng nhiệt đới - là căn nguyên nhiễm trùng Melioidosis (hay còn gọi là bệnh Whitmore), một bệnh truyền nhiễm cấp tính nguy hiểm gây tử vong cao (30-70%) và tử vong nhanh (trong vòng 48 giờ sau khi nhập viện). Hàng năm, trên thế giới có khoảng 165.000 ca mắc Melioidosis, trong đó có 89.000 ca tử vong. Việt Nam được coi là nước nằm trong tâm điểm lưu hành của Melioidosis ở cấp báo động đỏ (cấp cao nhất) trên bản đồ dịch tễ học toàn cầu với con số dự tính 10.430 ca mắc mỗi năm, trong đó có 4.703 ca tử vong.

Nhằm góp phần phát hiện bệnh nhanh để có phương án điều trị kịp thời, Viện Vi sinh vật và Công nghệ sinh học đã đề xuất và được Bộ Khoa học và Công nghệ (KH&CN) phê duyệt thực hiện đề tài “Nghiên cứu khai thác nguồn gen vi khuẩn *Burkholderia pseudomallei* (*B. pseudomallei*) và đánh giá đặc tính sinh học nhằm nâng cao hiệu quả chẩn đoán, dự phòng và điều trị”. Thông qua việc thực hiện đề tài, các nhà khoa học đã phát triển thành công bộ kit ELISA chẩn đoán bệnh Melioidosis, góp phần giúp phát hiện bệnh sớm và chính xác, từ đó tiếp cận được phác đồ điều trị phù hợp.

Bệnh Melioidosis và những khó khăn trong quá trình xét nghiệm

Melioidosis là bệnh truyền nhiễm có thể gặp ở mọi lứa tuổi, đặc biệt là trong độ tuổi lao động. Do vi khuẩn *B. pseudomallei* sống hoại sinh và cư trú ở trong đất nên

con đường lây nhiễm chủ yếu là do các vị trí da bị tổn thương tiếp xúc trực tiếp với đất nhiễm khuẩn hoặc có thể hít phải các hạt bụi đất nhiễm khuẩn. Vì vậy, đa số người mắc bệnh là nông dân, khi làm việc trên đồng ruộng không có bảo hộ lao động. Bệnh cạnh đó, những người mắc các vấn đề như tiểu đường, nghiện rượu, sử dụng corticoid dài ngày, mắc bệnh phổi và thận mạn tính... sẽ có khả năng nhiễm bệnh cao hơn nhiều lần so với người bình thường.

Biểu hiện lâm sàng của Melioidosis cực kỳ đa dạng và khác nhau, từ nhiễm trùng huyết cấp tính đến bệnh lý mạn tính, nhiễm trùng tiềm ẩn có thể tái nhiễm sau nhiều thập kỷ. Do vậy, bệnh thường bị bỏ sót hoặc chẩn đoán nhầm thành bệnh khác. Trong tất cả các cơ quan có khả năng nhiễm bệnh, phổi là cơ quan bị ảnh hưởng phổ biến nhất, với các biểu hiện như ho, sốt do áp-xe

phổi, viêm phổi hoặc lan truyền thứ phát đến nhiễm khuẩn huyết. Tỷ lệ tử vong ở những người nhiễm *B. pseudomallei* dao động từ 30 đến 70%, tùy thuộc vào việc bệnh nhân có nhiễm trùng huyết hay không. Bệnh nhân nhiễm Melioidosis có thể điều trị được nếu phát hiện sớm, tuy nhiên, việc điều trị sớm bị cản trở bởi hai yếu tố chính: (1) Việc chẩn đoán liên quan đến nuôi cấy và định danh vi khuẩn mất nhiều thời gian, (2) Vi khuẩn *B. pseudomallei* có khả năng đề kháng với nhiều nhóm kháng sinh. Không giống như nhiều bệnh truyền nhiễm khác, điều trị bệnh Melioidosis cần có phác đồ kháng sinh riêng biệt vì vi khuẩn *B. pseudomallei* kháng rất nhiều loại kháng sinh hiện nay đang sử dụng như Cephalosporins thế hệ 3 và 4, Penicillin, Rifamycin và Aminoglycoside. Ngoài ra, vi khuẩn còn có thể kháng với các loại kháng sinh khác như Quinolone và Macrolide. Vì vậy, chẩn đoán bệnh đúng và sử dụng kháng sinh phù



Khuẩn lạc của vi khuẩn *B. pseudomallei*.

hợp là công việc gặp nhiều khó khăn đối với các bác sĩ.

Tiêu chuẩn vàng hiện nay trong chẩn đoán nhiễm khuẩn *B. pseudomallei* là nuôi cấy phân lập vi khuẩn từ các mẫu bệnh phẩm lâm sàng, sau đó định danh bằng các thiết bị tự động. Tuy nhiên, phương pháp nuôi cấy thường mất 2-7 ngày với độ nhạy thấp, chỉ khoảng 60%. Theo nghiên cứu trên môi trường nuôi cấy, vi khuẩn *B. pseudomallei* biểu hiện ít nhất 7 dạng khuẩn lạc khác nhau, từ trơn nhẵn đến nhăn nheo và khô ráp, đòi hỏi người xét nghiệm phải có nhiều kinh nghiệm và được đào tạo trong việc nhận dạng khuẩn lạc này. Ngoài ra, do quy trình nuôi cấy thường quy đang áp dụng tại các bệnh viện là đọc kết quả sau 1 ngày nuôi cấy, chỉ một số phòng xét nghiệm lưu trữ tới ngày thứ 2. Do đó, xét nghiệm nuôi cấy vi sinh theo quy trình thường dẫn đến bỏ sót ca bệnh.

Đối với các phương pháp định danh được sử dụng tại các bệnh viện, nhiều bằng chứng cho thấy phương pháp phân loại sinh hóa API 20 NE có thể phân loại nhầm *B. pseudomallei* thành các loài vi khuẩn khác như là *B. cepacia*, *Pseudomonas aeruginosa* và *Pseudomonas fluorescens*. Các máy phân loại tự động như Vitek hoặc Phoenix cũng có thể phân loại nhầm *B. pseudomallei* thành *B. cepacia*. Thậm chí máy định danh dựa trên kỹ thuật khối phổ Protein MALDI-TOF thường trả sai kết quả định danh vi khuẩn *B. pseudomallei* thành những loài vi khuẩn khác.

Hiện tại, kỹ thuật real-time PCR nhằm phát hiện nhanh gen của vi khuẩn *B. pseudomallei* trong các mẫu bệnh phẩm cũng đã được các nhóm nghiên cứu trên thế giới phát triển cho độ chính xác cao. Tuy nhiên, kỹ thuật này hiện nay vẫn chưa có điều kiện để triển khai tại

khoa vi sinh của các bệnh viện ở Việt Nam. Hơn nữa, các bệnh viện cũng chưa có điều kiện tổ chức các lớp đào tạo chuyên sâu nhằm nâng cao cảnh báo, khả năng chẩn đoán sớm và điều trị bệnh Melioidosis trong các khối lâm sàng, nên bác sĩ lâm sàng chưa có nhiều kinh nghiệm trong chẩn đoán và nghi ngờ bệnh nhân mắc Melioidosis.

Theo điều tra của nhóm nghiên cứu, từ tháng 6/2018 đến 12/2020 ở 44 bệnh viện thuộc 37 tỉnh/thành phố trong cả nước ghi nhận được 412 ca mắc, con số này chỉ bằng 1,55% so với dự đoán. Điều này đặt ra nhiều giả thiết như: i) Giáo trình dạy cho sinh viên y khoa tại các trường đại học chưa đề cập nhiều đến bệnh; ii) Sinh viên và các kỹ thuật viên không được thực hành xét nghiệm nuôi cấy vi khuẩn; iii) Các thiết bị xét nghiệm tại các bệnh viện như kỹ thuật định danh vi khuẩn (sử dụng máy định danh vi khuẩn tự động) thường trả sai kết quả vi khuẩn *B. pseudomallei* thành những loài vi khuẩn khác, dẫn đến chẩn đoán nhầm và bỏ sót ca bệnh.

Đóng góp mang ý nghĩa khoa học và xã hội về bệnh Melioidosis tại Việt Nam

Trong quá trình chứng kiến xét nghiệm Melioidosis của các bệnh viện tuyến tỉnh, nhóm nghiên cứu nhận thấy các phương pháp xét nghiệm vi khuẩn *B. pseudomallei* tại đây gặp rất nhiều khó khăn và tốn thời gian, dẫn đến không đáp ứng kịp thời yêu cầu chẩn đoán cũng như điều trị. Điều này đặt ra yêu cầu cần phải có các công cụ phát hiện nhanh vi khuẩn *B. pseudomallei* - căn nguyên gây bệnh Melioidosis, để giúp bệnh nhân tiếp cận sớm với phác đồ



Bộ kit ELISA.

điều trị phù hợp là một việc làm vô cùng cấp thiết và ý nghĩa.

Từ thực tiễn trên, Viện Vi sinh vật và Công nghệ sinh học đã đề xuất và được Bộ KH&CN phê duyệt thực hiện đề tài “Nghiên cứu khai thác nguồn gen vi khuẩn *B. pseudomallei* và đánh giá đặc tính sinh học nhằm nâng cao hiệu quả chẩn đoán, dự phòng và điều trị”. Sau 3 năm nghiên cứu (2017-2020), kit ELISA chẩn đoán nhanh bệnh Melioidosis đã được hoàn thiện và đưa vào thử nghiệm thực tế, đúng thời điểm bệnh Melioidosis bùng phát sau trận lũ tháng 10/2020 tại các tỉnh Trung Trung Bộ. Có 1.000 mẫu bệnh phẩm từ các bệnh nhân có biểu hiện nghi nhiễm Melioidosis (như sốt kéo dài nhưng chưa rõ nguyên nhân; sốt kéo dài kèm theo một số dấu hiệu viêm phổi, đau tức ở các vùng nội tạng, viêm tấy cơ xương khớp) đến từ vùng lũ ở Bệnh viện Đa khoa tỉnh Hà Tĩnh và Bệnh viện Trung ương Huế. Kết quả cho thấy, có 85 ca dương tính trên tổng số 1.000 ca nghi ngờ được xác định bằng kit ELISA. Trong số 85 ca dương tính, có 28 ca được xét nghiệm khẳng định dương tính

bằng phương pháp nuôi cấy. Như vậy, nếu chỉ dựa vào phương pháp nuôi cấy, có đến 57 ca dương tính với Melioidosis có thể bị bỏ sót. Kết quả trên cho thấy, kit ELISA đã hỗ trợ chẩn đoán xét nghiệm Melioidosis sớm hơn, nhanh hơn và chính xác hơn một cách đáng kể so với phương pháp nuôi cấy. Từ đó giúp bệnh nhân được điều trị với phác đồ kháng sinh đặc hiệu cho nhiễm trùng Melioidosis.

Hiện tại sản phẩm kit ELISA tiếp tục được sử dụng miễn phí nhằm hỗ trợ cho các bệnh nhân có biểu hiện nhiễm trùng Melioidosis. Trong thời gian tới, nhóm nghiên cứu tiếp tục phát triển kit ELISA thành que test nhanh nhằm giảm thời gian làm xét nghiệm từ 3 giờ xuống còn 15 phút và không đòi hỏi hệ thống thiết bị ELISA đi kèm, do vậy các bệnh viện tuyến dưới có thể chủ động triển khai xét nghiệm.

Bên cạnh đó, sản phẩm của đề tài còn có bộ giống 1.095 chủng vi khuẩn *B. pseudomallei* phân lập từ môi trường và lâm sàng tại Việt Nam. Với nguồn gen này, các nhà nghiên cứu có thể sử dụng để đánh giá độ chính xác của các thiết

bị phân loại vi sinh thường quy đang được sử dụng tại các bệnh viện trong định danh vi khuẩn *B. pseudomallei*. Kết quả thu được là tài liệu tham khảo có ý nghĩa lớn về xét nghiệm, chẩn đoán cũng như điều trị bệnh tại Việt Nam. Ngoài ra, căn cứ vào nguồn gen này, các nhà khoa học có thể phát triển thêm các kit chẩn đoán nhanh Melioidosis khác như kit phát hiện kháng nguyên, kit ngưng kết miễn dịch latex...

Thay lời kết

Melioidosis là bệnh nhiễm trùng cấp tính nguy hiểm. Với sự nỗ lực, miệt mài, sự phối hợp của các bác sĩ tại hơn 40 bệnh viện trong cả nước, cũng như sự ủng hộ của Bộ KH&CN, chúng ta có thể sàng lọc nhanh về bệnh Melioidosis tại Việt Nam. Kết quả của nghiên cứu không những đóng góp tri thức hiểu biết về dịch tễ học, mà còn giúp cho các nhà khoa học và các bác sĩ lâm sàng hiểu được đặc tính các chủng vi khuẩn *B. pseudomallei*, từ đó có định hướng nghiên cứu cũng như điều trị bệnh. Sản phẩm kit ELISA xét nghiệm nhanh Melioidosis sẽ giúp nhiều bệnh viện tiếp cận với các kỹ thuật mới trong xét nghiệm và chẩn đoán nhanh bệnh Melioidosis, qua đó giảm tình trạng diễn tiến nặng của bệnh, giảm tỷ lệ tử vong, giảm thời gian nằm viện cũng như giảm chi phí điều trị; đưa y tế chất lượng cao đến mọi người dân, đồng thời làm giảm tải cho các bệnh viện tuyến trung ương thông qua chuyển giao kỹ thuật cho các bệnh viện tuyến dưới.