

VI SINH VẬT BỘI NHIỄM GÂY VIÊM PHỔI, MỨC ĐỘ NHẠY CẢM KHÁNG SINH CỦA CÁC CHỦNG PHÂN LẬP ĐƯỢC Ở BỆNH NHÂN COVID-19 TẠI BỆNH VIỆN BỆNH NHIỆT ĐỐI TRUNG ƯƠNG (3 - 4/2020)

Đào Tuyết Trinh¹; Phạm Ngọc Thạch¹;
Lê Thị Ngọc¹; Lưu Thị Diệu Liên¹; Nguyễn Thị Kiều Trinh¹;
Nguyễn Tiến Quân¹; Trần Thị Vân Dung¹.

Trong số 35 chủng vi sinh vật gây bệnh phân lập được từ bệnh phẩm ở bệnh nhân COVID-19, điều trị tại Bệnh viện Bệnh nhiệt đới Trung ương từ tháng 3 - 2020 đến tháng 4 - 2020. Tỷ lệ *S. aureus*, *S. haemolyticus* là 17,1% tiếp đến *Rothia mucilaginosa* (8,6%). Đặc biệt, *C. albicans* chiếm 14,3%. *S. aureus* không kháng methicillin và tỷ lệ nhạy cảm kháng sinh (100%) như: vancomycin, teicoplanin. *S. haemolyticus* kháng methicillin là 100%, tỷ lệ kháng nhóm fluoroquinolones là 83,3%. Tỷ lệ các chủng nấm *Candida sp.* nhạy 100% với thuốc như: fluconazole, flucytosine. Chỉ có caspofungin trung gian (12,5%).

Từ khóa: COVID-19; SARS-CoV-2; *S. aureus*; *S. haemolyticus*; *C. albicans*.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Sự bùng phát gần đây của vi rút SARS-CoV-2, được gọi là bệnh COVID-19 ở Vũ Hán, Trung Quốc. Cho đến nay đã lây truyền trên toàn cầu. Là một loại vi rút mới gây viêm đường hô hấp cấp tối nguy hiểm. Bệnh đã trở thành đại dịch và hiện nay, chưa có thuốc điều trị đặc hiệu cho bệnh nhân COVID-19^[4]. Do vậy, khi nhiễm vi rút đường hô hấp khiến bệnh nhân bị đồng nhiễm vi khuẩn, nấm dẫn đến bệnh nặng và tỷ lệ tử vong cao. Năm 2008, các nhà khoa học đã xem lại các tài liệu từ bệnh cúm năm 1918 với các mẫu mô đã được lưu trữ từ khám nghiệm tử thi, được thực hiện trong đợt bùng phát đó và kết luận: phần lớn số người tử vong trong số 100 triệu người tử vong (1918 - 1919) có thể không phải do cúm, mà là do nhiễm vi khuẩn. Đặc biệt, *Streptococcus pneumoniae* trong mô phổi khi đã bị tổn thương bởi vi rút cúm. *Coronavirus* gây tổn thương phổi tạo điều kiện để vi khuẩn khác tấn công,

gây bệnh làm bệnh nặng lên. Hầu hết các trường hợp tử vong trong đại dịch cúm năm 1918, 1957 và 1968 là do bội nhiễm vi khuẩn thứ cấp. Viêm phổi do vi khuẩn bội nhiễm vi rút thì tiên lượng nặng. Đặc biệt, ở người cao tuổi trong vụ dịch SARS năm 2003^[8].

COVID-19 là bệnh do vi rút không chịu ảnh hưởng bởi kháng sinh. Tuy nhiên, những nghiên cứu tại Anh từ các bệnh viện cho thấy tỷ lệ hơn 90% các bệnh nhân được điều trị bằng kháng sinh để chữa trị hoặc bảo vệ chống lại nhiễm trùng thứ cấp trong các bệnh về đường hô hấp hoặc nhiễm khuẩn bệnh viện. Tại Anh, hướng dẫn điều trị của Viện Sức khỏe và Chăm sóc Sức khỏe (NICE) Quốc gia cho thấy bệnh viêm phổi mắc phải cộng đồng thường được sử dụng co - amoxiclav kháng sinh phổ rộng phổi hợp với một macrolide để bao phủ các vi khuẩn không điển hình^[5]. Do vậy, việc xác định căn nguyên vi sinh vật gây bội nhiễm phổi cũng như xác định độ nhạy cảm của vi khuẩn với kháng sinh trên bệnh nhân COVID-19 là việc làm cần thiết để giúp các thầy thuốc lâm sàng có phương hướng sử dụng kháng sinh hợp lý trong điều trị, góp phần làm giảm tỷ lệ tử vong, giảm chi phí điều trị.

Chúng tôi tiến hành nghiên cứu các chủng vi sinh vật gây bệnh phân lập được ở bệnh nhân COVID-19 nhằm điều

¹Bệnh viện Bệnh nhiệt đới Trung ương.

Ngày nhận bài: 19/5/2020.

Ngày phản biện xong: 25/5/2020.

Ngày duyệt đăng: 16/6/2020.

Người chịu trách nhiệm nội dung khoa học: Đào Tuyết Trinh, Bệnh viện Bệnh nhiệt đới Trung ương.

Điện thoại: 0903210422. E-mail: tuyettrinhxn@gmail.com

trị tại Bệnh viện Bệnh nhiệt đới Trung ương nhằm: 1/ Tìm hiểu căn nguyên vi sinh vật gây bội nhiễm phổi ở bệnh nhân COVID-19. 2/ Tìm hiểu tình hình kháng thuốc của các chủng vi sinh vật gây bệnh phân lập được ở bệnh nhân COVID-19.

ĐỐI TƯỢNG, VẬT LIỆU VÀ PHƯƠNG PHÁP

Đối tượng: chủng vi sinh vật gây bệnh phân lập từ các mẫu bệnh phẩm như: máu, đờm, mũi... ở bệnh nhân COVID-19 điều trị tại Bệnh viện Bệnh nhiệt đới Trung ương từ tháng 3/2020 đến 4/2020.

Vật liệu nghiên cứu

- Môi trường phân lập vi khuẩn: thạch máu, Sô cô la và Mac conkey của hãng bioMérieux, Pháp.
- Môi trường phân lập nấm: thạch Sabouraud của hãng bioMérieux, Pháp.
- Định danh Maltidof hoặc card định danh của hãng bioMérieux, Pháp.
- Môi trường làm kháng sinh đồ: thạch Mueller - Hinton của hãng bioMérieux, Pháp.
- Card kháng sinh đồ của hãng bioMérieux, Pháp.
- Khoanh giấy kháng sinh của hãng Oxoid, Anh.
- Thanh kháng sinh đồ định lượng Etest của hãng bioMérieux, Pháp.

Phương pháp nghiên cứu

- Định danh vi khuẩn (VK), nấm theo thường quy kỹ thuật vi sinh vật^[1].
- Làm kháng sinh đồ vi sinh vật theo phương pháp Kirby - Bauer và máy tự động Vitek 2 Compact để xác định mức độ kháng thuốc của các chủng vi sinh vật phân lập được. Đọc kết quả theo tiêu chuẩn CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute)^[2].

KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

Tình hình phân bố vi sinh vật phân lập được trong các mẫu bệnh phẩm

Bảng 1. Tỷ lệ vi sinh vật gây bệnh phân lập được từ các loại bệnh phẩm khác nhau

STT	Chủng vi sinh vật	Số lượng	Tỷ lệ %
1	<i>Staphylococcus aureus</i>	6	17,1
2	<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	6	17,1
3	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	4	11,4
4	<i>Rothia mucilaginosa</i>	3	8,6
5	<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	1	2,9

STT	Chủng vi sinh vật	Số lượng	Tỷ lệ %
6	<i>Haemophilus parahaemolyticus</i>	1	2,9
7	<i>Acinetobacter baumannii</i>	2	5,7
8	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2	5,7
9	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	2	5,7
10	<i>Candida albicans</i>	5	14,3
11	<i>Candida tropicalis</i>	2	5,7
12	<i>Candida glabrata</i>	1	2,9
	Tổng cộng	35	100

Tỷ lệ bệnh nhân COVID-19 bội nhiễm chủ yếu là vi khuẩn Gram dương, cao nhất: *S. aureus* và *S. haemolyticus* đều chiếm 17,1%, tiếp đến nấm men là *C. albicans* (14,3%). Ở Paris, 33% bệnh nhân COVID-19 bị nhiễm *aspergillus*, một loại nấm kháng thuốc thường xuyên có ở những người có hệ thống miễn dịch bị suy giảm. Tuy nhiên, một nghiên cứu khác cũng tại Pháp cho thấy bội nhiễm vi khuẩn và nấm chiếm tỷ lệ một phần năm trong các căn nguyên về bệnh phổi^[7]. Kết quả nghiên cứu này các vi sinh vật gây bệnh phổ biến: *S. aureus*, *S. haemolyticus*, *S. epidermidis* và *C. albicans*... khác hơn so với nghiên cứu tại Anh chủ yếu *Streptococcus pneumoniae* và *Mycoplasma pneumonia* gây bội nhiễm vi khuẩn ở bệnh nhân COVID-19^[5].

Mức độ kháng thuốc của các chủng vi sinh vật gây bệnh phân lập được từ bệnh nhân COVID-19.

Bảng 2. Tỷ lệ nhạy cảm kháng sinh của chủng *S. aureus*

Kháng sinh	Tỷ lệ (%) kháng	Tỷ lệ (%) trung gian	Tỷ lệ (%) nhạy cảm
Penicillin G	100	0	0
Oxacillin	0	0	100
Cefoxitin	0	0	100
Amikacin	0	0	100
Gentamicin	0	0	100
Tobramycin	0	0	100
Rifampin	0	0	100
Ciprofloxacin	0	0	100
Levofloxacin	0	0	100
Moxifloxacin	0	0	100
Trimethoprim/Sulfamethoxazole	0	0	100
Clindamycin	60	0	40
Azithromycin	50	0	50
Erythromycin	50	0	50
Linezolid	0	0	100

Kháng sinh	Tỷ lệ (%) kháng	Tỷ lệ (%) trung gian	Tỷ lệ (%) nhạy cảm
Vancomycin	0	0	100
Teicoplanin	0	0	100
Chloramphenicol	0	0	100
Doxycycline	0	0	100
Tetracycline	0	0	100

Trong nghiên cứu *S. aureus* có tỷ lệ nhạy cảm kháng sinh (100%) như: vancomycin, teicoplanin, linezolid và các kháng sinh thuộc phân nhóm aminoglycosides, fluoroquinolones... Không có chủng *S. aureus* kháng methicillin. Trong đó penicillin G tỷ lệ đề kháng kháng sinh (100%), các kháng sinh erythromycin, azithromycin tỷ lệ kháng (50%). Theo Cennet Rağbetli ở Thổ Nhĩ Kỳ từ năm 2009 - 2014 kháng methicillin (21%). Trong khi tỷ lệ kháng với penicillin, erythromycin, rifampicin, gentamicin và clindamycin được xác định tương ứng là 100%, 18%, 14%, 14% và 11%^[6].

Bảng 3. Tỷ lệ nhạy cảm kháng sinh của chủng *S. haemolyticus*

Kháng sinh	Tỷ lệ (%) kháng	Tỷ lệ (%) trung gian	Tỷ lệ (%) nhạy cảm
Penicillin G	100	0	0
Oxacillin	100	0	0
Cefoxitin	100	0	0
Amikacin	0	0	100
Gentamicin	83,3	16,7	0
Tobramycin	0	75	25
Rifampin	80	0	20
Ciprofloxacin	83,3	16,7	0
Levofloxacin	83,3	0	16,7
Moxifloxacin	80	0	20
Trimethoprim/ Sulfamethoxazole	100	0	0
Clindamycin	83,3	0	16,7
Azithromycin	100	0	0
Erythromycin	100	0	0
Nitrofurantoin	0	0	100
Linezolid	0	0	100
Vancomycin	0	0	100
Teicoplanin	0	0	100
Chloramphenicol	50	0	50
Doxycycline	50	0	50
Tetracycline	0	0	100

Nghiên cứu này *S. haemolyticus* tỷ lệ nhạy cảm kháng sinh (100%) như: vancomycin, teicoplanin, linezolid. Kháng methicillin là 100%, các kháng sinh thuộc phân

nhóm macrolides tỷ lệ kháng kháng sinh (100%) và nhóm fluoroquinolones là 83,3%. Theo Barros E. M., Ceotto H. ở Brazil từ năm 2006 - 2008 kháng methicillin là 87%. Trong khi tỷ lệ kháng với penicillin, gentamicin, ciprofloxacin, erythromycin được xác định tương ứng là 100%, 73%, 72%, 64%^[3].

Bảng 4. Tỷ lệ nhạy cảm của thuốc kháng nấm *Candida sp.*

Kháng sinh	Tỷ lệ (%) kháng	Tỷ lệ (%) trung gian	Tỷ lệ (%) nhạy cảm
Fluconazole	0%	0	100
Voriconazole	0%	0	100
Caspofungin	0%	12,5	87,5
Micafugin	0%	0	100
Amphotericin B	0%	0	100
Flucytosine	0%	0	100

Tỷ lệ các chủng nấm *Candida sp.* đều nhạy 100% với thuốc như: fluconazole, flucytosine... Chỉ có caspofungin là trung gian (12,5%). Theo Rengaraj A. và Bharathidasa R. tại Ấn Độ từ tháng 01 năm 2018 đến tháng 12 năm 2018, độ nhạy của *Candida albicans* với amphotericin - b, flucytosine và echinocandin là 100%, với fluconazole (94%) và voriconazole (91%)^[9].

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 35 chủng vi sinh vật gây bệnh phân lập được ở bệnh nhân COVID-19 điều trị tại Bệnh viện Bệnh nhiệt đới Trung ương từ tháng 3 đến 4/2020, chúng tôi rút ra kết luận sau:

- Một số vi sinh vật gây bội nhiễm phổi ở bệnh nhân nhiễm SARS-CoV-2 cho thấy, tỷ lệ *S. aureus*, *S. haemolyticus* là 17,1% tiếp đến *Rothia mucilaginosa* (8,6%). Đặc biệt, *C. albicans* chiếm 14,3%.

- *S. aureus* có tỷ lệ nhạy cảm kháng sinh (100%) như: vancomycin, teicoplanin, linezolid và các kháng sinh thuộc phân nhóm aminoglycosides, fluoroquinolones.

Không có chủng *S. aureus* kháng methicillin. Trong đó, penicillin G có tỷ lệ đề kháng kháng sinh (100%), các kháng sinh erythromycin, azithromycin tỷ lệ kháng (50%).

- *S. haemolyticus* tỷ lệ nhạy cảm kháng sinh (100%) như: vancomycin, teicoplanin, linezolid. Kháng methicillin là 100%, các kháng sinh thuộc phân nhóm macrolides tỷ lệ kháng kháng sinh (100%) và nhóm fluoroquinolones là 83,3%.

- Các chủng nấm *Candida sp.* đều nhạy cảm 100% với các thuốc như: fluconazole, Flucytosine.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Vi sinh vật Y học. (2011), NXB QĐND.
2. CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-Second Informational Supplement, this document provides updated tables for the Clinical and Laboratory Standards Institute antimicrobial susceptibility testing standards M02, M07 and M11. 2019, pp. 40-95.
3. Barro E. M., Ceotto H., Bastos M. C. F. s, et al. "Staphylococcus haemolyticus as an Important Hospital Pathogen and Carrier of Methicillin Resistance Genes". Journal of Clinical Microbiology, p. 166 –168 DOI: 10.1128/JCM.05563-11.
4. Bhupender S. Chhikara, Brijesh Rathi, Jyoti Singh, Poonam. "Corona virus SARS-CoV-2 disease COVID-19: Infection, prevention and clinical advances of the prospective chemical drug therapeutics". Chem. Biol. Lett. 2020, 7(1), 63-72.
5. Carl Heneghan, Jeff Aronson, Richard Hobbs, Kamal Mahtani. "Rapidly managing pneumonia in older people during a pandemic". Updated 20 th March, 3rd April: NICE guidance updated.
6. Cennet Rağbetli, Mehmet Parlak, Yasemin Bayram, Huseyin Guducuoglu and Nesrin Ceylan. "Evaluation of Antimicrobial Resistance in Staphylococcus aureus Isolates by Years". Publishing Corporation Interdisciplinary Perspectives on Infectious Diseases Volume 2016, Article ID 9171395, p4, doi.org/10.1155/2016/ 9171395.
7. Maryn McKenna. "Covid-19 May Worsen the Antibiotic Resistance Crisis". Wired, science 04.23.2020.
8. Michael J Cox, Nicholas Loman, Debby Bogaert, Justin O'Grady. "Co-infections: potentially lethal and unexplored in COVID-19". Lancet Microbe. Published Online April 24, 2020, doi.org/10.1016/ S2666 5247(20)30009-4.
9. Rengaraj A, and Bharathidasan R. "Speciation and Antifungal Susceptibility Testing of *Candida* Isolates in Various Clinical Samples in a Doctors' Diagnostic Centre, Trichy, Tamil Nadu, India". International Journal of Current Microbiology and Applied Sciences ISSN: 2319-7706. Vol 8, No 05 (2019).

SUPERINFECTION MICROORGANISMS CAUSED PNEUMONIA AND THE ANTIBIOTICS SENSITIVITY OF BACTERIAL STRAINS ISOLATES IN COVID-19 PATIENTS TREATED AT NATIONAL HOSPITAL OF TROPICAL DISEASES (3/2020 - 4/2020)

Summary

Among 35 strains of microorganisms isolated from specimens in COVID-19 patients who have been undergone medical treatment in the National Hospital of Tropical Diseases from 3 - 2020 to 4 - 2020. The rate of *S. aureus*, *S. haemolyticus* was 17.1% followed by *Rothia mucilaginosa* (8.6%). Especially in this study, *C. albicans* accounted for 14.3%. *S. aureus* was not resistant to me-

ticillin and the rate of antibiotic sensitivity (100%) such as vancomycin, teicoplanin. *S. haemolyticus* was 100% resistant to methicillin, the resistance rate of fluoroquinolones was 83.3%. Rate of *Candida* sp. 100% sensitivity to drugs such as fluconazole, flucytosine. Only intermediate caspofungin (12.5%).

Key words: virus corona 2019; Severe acute respiratory syndrome corona virus 2; *Staphylococcus aureus*; *Staphylococcus haemolyticus*; *Candida albicans*.