

# ĐÁNH GIÁ TÍNH NHẠY CẢM KHÁNG SINH CỦA CÁC VI KHUẨN GÂY NHIỄM KHUẨN HUYẾT TRÊN CÁC BỆNH NHÂN ĐIỀU TRỊ TẠI BỆNH VIỆN BỆNH NHIỆT ĐỐI TRUNG ƯƠNG GIAI ĐOẠN 2017 - 2020

Tạ Thị Diệu Ngân<sup>1,2</sup>, Bùi Văn Vương<sup>1</sup>, Phạm Ngọc Thạch<sup>2</sup>

## TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Tìm hiểu căn nguyên và đánh giá tính nhạy cảm kháng sinh của các vi khuẩn phân lập từ cấy máu trên bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết tại Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới Trung ương.

**Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang kết hợp hồi cứu và tiền cứu trên 200 bệnh nhân được chẩn đoán nhiễm khuẩn huyết tại Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới Trung ương từ tháng 7/2017 đến tháng 6/2020.

**Kết quả:** Ba căn nguyên gây nhiễm khuẩn huyết phổ biến nhất là *E. coli* (32%), *S. aureus* (28,5%), *K. pneumoniae* (10%); 43,4% các chủng *S. aureus* là MRSA, 46,6% các chủng *E. coli* và 25% các chủng *K. pneumoniae* sinh ESBL; *E. coli* và *K. pneumoniae* còn nhạy cảm cao với carbapenem (92-100%), nhạy cảm tốt với aminoglycosid (65% - 100%) và piperacillin - tazobactam (86% - 96%), đề kháng tương đối với một số cephalosporin thế hệ III (47 - 50%); *K. pneumoniae* còn nhạy cảm tốt với quinolon (75% - 94%) trong khi *E. coli* đề kháng tương đối nhóm này (48 - 50%). *S. aureus* nhạy cảm hoàn toàn với vancomycin, linezolid, teicoplanin và tigecycline, nhạy cảm tốt với quinolon (75 - 93%), đề kháng tương đối với clindamycin (69%), oxacillin (62%).

**Từ khóa:** Nhiễm khuẩn huyết, nhạy cảm kháng sinh, kháng kháng sinh, MRSA, ESBL.

## ĐẶT VẤN ĐỀ

Nhiễm khuẩn huyết là vấn đề sức khỏe cộng đồng nghiêm trọng trên toàn thế giới, với tỷ lệ mắc và tỷ lệ tử vong cao. Mặc dù đã có nhiều tiến bộ về mặt chẩn đoán và điều trị trong những thập kỷ gần đây, nhiễm khuẩn huyết vẫn còn là gánh nặng lớn lên hệ thống y tế, kể cả ở những nước phát triển.

Kháng sinh là liệu pháp điều trị trung tâm trong nhiễm khuẩn huyết. Tuy nhiên trong những năm gần

đây, tình trạng kháng kháng sinh ngày càng gia tăng. Sự gia tăng các vi khuẩn đa kháng thuốc như tụ cầu vàng kháng methicillin (MRSA), các *Enterococci* kháng vancomycin (VRE), các vi khuẩn gram âm sản xuất beta-lactamase mở rộng (ESBL), *Klebsiella* sản xuất carbapenemase (KPC) và các chủng *P. aeruginosa* cũng như *Acinetobacter* đa kháng khiến cho việc lựa chọn kháng sinh ngày càng trở thành thách thức lớn đối với các bác sĩ lâm sàng. Bên cạnh đó, nhiều nghiên cứu được tiến hành đã chỉ ra các vi khuẩn kháng thuốc làm tăng đáng kể tỷ lệ tử vong của bệnh nhân [1]. Do đó, việc đánh giá tình trạng kháng kháng sinh tại từng địa phương, từng cơ sở y tế là điều cần thiết để tối ưu hóa điều trị kháng sinh. Chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm đánh giá tình trạng kháng kháng sinh của các bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết tại Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới Trung ương trong giai đoạn từ năm 2017 đến 2020.

1. Trường Đại học Y Hà Nội

2. Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới Trung ương

Ngày nhận bài: 11/02/2022

Ngày phản biện xong: 16/02/2022

Ngày duyệt đăng: 25/02/2022

Người chịu trách nhiệm nội dung khoa học: Tạ Thị Diệu Ngân, Bộ môn Truyền nhiễm, Trường Đại học Y Hà Nội

Điện thoại: 0936436088. E-mail: dr.dieungan@gmail.com

## ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

**Đối tượng nghiên cứu:** 200 bệnh nhân được chẩn đoán nhiễm khuẩn huyết tại Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới Trung ương từ tháng 7/2017 đến tháng 6/2020.

**Tiêu chuẩn lựa chọn:** Các bệnh nhân được lựa chọn vào nghiên cứu phải thỏa mãn cả hai tiêu chuẩn sau:

### Lâm sàng

- Có ít nhất 2/4 tiêu chuẩn của hội chứng đáp ứng viêm hệ thống: (1) Nhiệt độ > 38°C hoặc < 36°C; (2) Nhịp tim > 90 lần/phút; (3) Nhịp thở > 20 lần/phút hoặc PaCO<sub>2</sub> < 32 mmHg (không có hỗ trợ oxy); (4) Bạch cầu máu > 12000 hoặc < 4000/mm<sup>3</sup>, hoặc bạch cầu non > 10%

- Hoặc các dấu hiệu lâm sàng gợi ý nhiễm khuẩn huyết như sốt, có nhiều hơn một ổ nhiễm trùng, phản ứng của hệ liên võng nội mô như gan to, lách to, hạch to.

**Cấy máu:** Cấy máu trong 48 giờ đầu nhập viện phân lập và định danh vi khuẩn.

**Tiêu chuẩn loại trừ:** Bệnh nhân có kết quả cấy máu dương tính sau khi đã nằm điều trị tại bệnh viện trên 48 giờ; bệnh nhân dưới 18 tuổi, nhiễm HIV/AIDS, phụ nữ có thai; bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu (giai đoạn tiến cứu).

## Phương pháp nghiên cứu

### Thiết kế nghiên cứu và chọn mẫu

Nghiên cứu mô tả cắt ngang kết hợp hồi cứu (7/2017 - 6/2019) và tiến cứu (7/2019 - 6/2020). Chọn mẫu thuận tiện, tất cả bệnh nhân đủ tiêu chuẩn đều được chọn vào nghiên cứu.

### Phương tiện nghiên cứu

**Cấy máu:** Bệnh phẩm máu được lấy theo đúng hướng dẫn của Bộ Y tế, nuôi cấy vi khuẩn sử dụng máy BACTEC FX top và BACTEC virtuo.

- Định danh vi khuẩn bằng phương pháp Malditof hoặc Vitek.

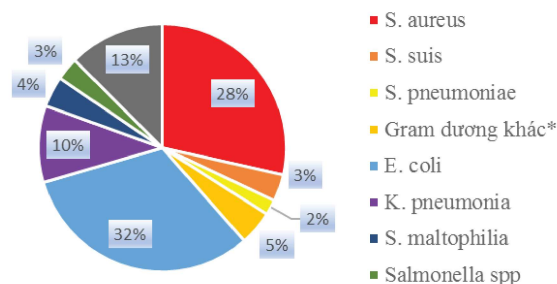
- Xác định mức độ nhạy cảm bằng phương pháp Kirby-Bauer hoặc E-test.

- Dựa vào đường kính vùng ức chế và điểm gãy trong tài liệu hướng dẫn phiên giải kết quả kháng sinh đồ (cơ sở CLSI theo từng năm), mức độ nhạy cảm có thể phân chia thành phân loại S (susceptible - nhạy cảm), I (intermediate - trung gian), R (resistant - đề kháng).

### Thu thập và xử lý số liệu

Các số liệu được thu thập dựa trên mẫu bệnh án nghiên cứu chung, sau đó được nhập liệu bằng phần mềm Epidata 3.1 và xử lý bằng phần mềm SPSS 20.0.

## KẾT QUẢ



**Biểu đồ 1.** Tỷ lệ các loại vi khuẩn phân lập và định danh từ bệnh phẩm máu

\* Các vi khuẩn gram dương khác gồm *E. faecalis*, *S. pyogenes*, *S. oralis*, *Lactococcus garvieae*, *N. meningitidis*, *S. equorum*, *S. haemolyticus*, *S. dysgalactiae*. \*\* Các vi khuẩn gram âm khác gồm *A. xylosoxydans*, *B. cepacia*, *B. pseudomallei*, *B. seminalis*, *C. freundii*, *E. asburiae*, *E. cloacae*, *E. kobei*, *M. osloensis*, *P. aeruginosa*, *Proteus mirabilis*, *S. marcescens*.

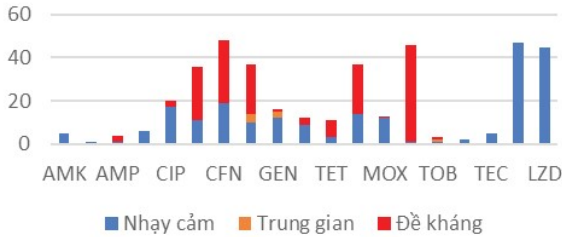
Các vi khuẩn gram âm là căn nguyên chính gây nhiễm khuẩn huyết (chiếm 61,5%), chiếm tỷ lệ vượt trội so với các vi khuẩn gram dương (38,5%). Căn nguyên phổ biến nhất là *E. coli* (32%), sau đó là *S. aureus* (28,5%), *K. pneumoniae* (10%), *S. maltophilia* (4%), *S. suis* (3,5%), *Salmonella spp.* (3%) và *S. pneumoniae* (2%).

**Bảng 1.** Tỷ lệ MRSA và các vi khuẩn sinh ESBL

Vi khuẩn	Số lượng	Tỷ lệ (%)
MRSA	23/53	43,4%
<i>E. coli</i> ESBL (+)	27/58	46,6%
<i>K. pneumoniae</i> ESBL (+)	5/20	25%



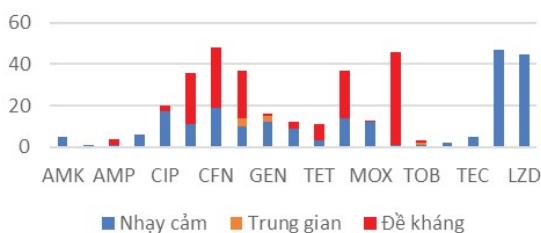
Loại trừ các mẫu cấy không có kháng sinh đồ của ba loại vi khuẩn gây bệnh phổ biến nhất, chúng tôi xác định được 23/53 mẫu (43,4%) *S. aureus* là MRSA, 23/53 mẫu (46,6%) *E. coli* sinh ESBL và 5/20 mẫu (25%) *K. pneumoniae* sinh ESBL.



**Biểu đồ 2.** Tính nhạy cảm kháng sinh của *E. coli* (n = 58)

Trong 58 chủng *E. coli* được làm kháng sinh đồ có 100% nhạy với meronem (53/53) và amikacin (54/54); 98% nhạy với ertapenem (49/50) và imipenem (52/53); 96% nhạy với piperacillin - tazobactam (46/48); 71% nhạy với ceftazidime (12/17); 72% nhạy với amoxicillin - a. clavulanic (21/29); 73% nhạy với tobramycin (32/46); 67% nhạy với ampicillin - sulbactam (28/42); 65% nhạy với gentamicin (36/55); 62% nhạy với ceftazidime (31/50); 56% nhạy với cefepime (23/41).

Tỷ lệ đề kháng: 95% kháng với ampicillin (35/37); 77% kháng với cotrimoxazole (37/48); 48% kháng với ceftriaxone (27/56); 50% kháng với levofloxacin (27/54); 47% kháng với cefotaxime (23/49); 48% kháng với ciprofloxacin (25/52).

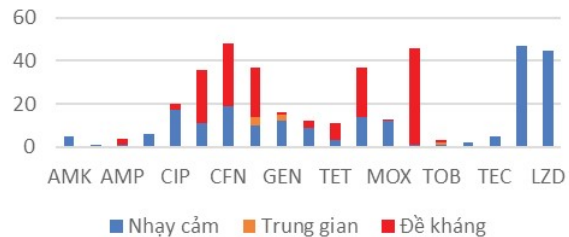


**Biểu đồ 3.** Tính nhạy cảm kháng sinh của *K. pneumoniae* (n = 20)

Trong 20 chủng *K. pneumoniae* được làm kháng sinh đồ có 94% nhạy với gentamicin (16/17), levofloxacin (16/17), imipenem (15/16) và meropenem (15/16); 92% nhạy với ertapenem (12/13); 91% nhạy với tobramycin (10/11); 88% nhạy với amikacin (14/16); 86% nhạy với piperacillin - tazobactam (12/14); 82% nhạy với cefepime (9/11);

76% nhạy với ceftriaxone (13/15) và cefotaxime (13/17); 75% nhạy với ceftazidime (6/8) và ciprofloxacin (12/16); 67% nhạy với ceftazidime (8/12);

Tỷ lệ đề kháng: 100% kháng với ampicillin (6/6); 50% kháng với cefuroxim (2/4) và cefoperazon (1/2); 44% kháng với cotrimoxazole (4/9); 40% kháng với amoxicillin - acid clavulanic (2/5).



**Biểu đồ 4.** Tính nhạy cảm kháng sinh của *S. aureus* (n=53)

Trong 53 chủng *S. aureus* được làm kháng sinh đồ, có 100% nhạy với vancomycin (47/47), linezolid (45/45), teicoplanin (5/5), tigecycline (2/2), chloramphenicol (6/6), amikacin (5/5); 93% nhạy với moxifloxacin (12/13); 85% với ciprofloxacin (17/20); 75% nhạy với gentamicin (12/16) và levofloxacin (9/12).

Tỷ lệ kháng: 98% kháng penicillin (45/46); 75% kháng với ampicillin (3/4); 73% kháng với tetracyclin (8/11); 69% kháng với clindamycin (25/36); 67% kháng với azithromycin (25/36); 62% kháng với oxacillin (23/37) và erythromycin (23/37); 60% kháng với ceftazidime (29/48).

## BÀN LUẬN

### Tìm hiểu căn nguyên gây nhiễm khuẩn huyết

Kết quả nghiên cứu cho thấy vi khuẩn gram âm gây nhiễm khuẩn huyết chiếm 61,5%, cao hơn nhiều so với vi khuẩn gram dương (38,5%). Nghiên cứu của N.T.M. Khanh (2013 - 2014) trên 103 bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết điều trị tại Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới Trung ương cho kết quả tương tự: 62,1% vi khuẩn gram âm và 37,9% vi khuẩn gram dương [2]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, 3 căn nguyên vi khuẩn thường gặp nhất là *E. coli* (32%), *S. aureus* (28,5%) và *K. pneumoniae* (10%). Tuy tỷ lệ từng loại căn nguyên có khác biệt với nhiều nghiên cứu khác cả trên thế giới và Việt Nam (Bảng 3) nhưng nhìn chung, *E. coli*, *K. pneumoniae* và *S. aureus* là các căn nguyên vi khuẩn thường gặp nhất gây nhiễm khuẩn huyết ở nhiều nơi trên thế giới.

**Bảng 3.** Tỷ lệ căn nguyên nhiễm khuẩn huyết giữa các nghiên cứu

Tác giả	Năm - địa điểm	Vi khuẩn thường gặp nhất		
		1	2	3
Brian C. Pien	2010 Mỹ	<i>S. aureus</i> (23%)	<i>E. coli</i> (12%)	<i>Enterococcus spp.</i> (10,3%)
Santwana Pandey	2010 Nepal	<i>Salmonella spp</i> (42,8%)	<i>K. pneumoniae</i> (19,6%)	<i>S. aureus</i> (15,9%)
K. C. Lie	2013 - 2015 Đông Nam Á	<i>Leptospira</i> (29,5%)	<i>E. coli</i> (18,8%)	<i>Rickettsia</i> (10,2%)
V. Q. Đạt	2011 - 2013 Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới Trung ương	<i>K. pneumoniae</i> (22%)	<i>E. coli</i> (16%)	<i>S. maltophilia</i> (9,8%)
Chúng tôi	2017 - 2020 Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới Trung ương	<i>E. coli</i> (32%)	<i>S. aureus</i> (28,5%)	<i>K. pneumoniae</i> (10%)

**Tình trạng kháng kháng sinh của các vi khuẩn gây nhiễm khuẩn huyết**

Nghiên cứu cho thấy có 43,4% các chủng *S. aureus* là MRSA, kết quả này tương đồng với nghiên cứu hồi cứu 5 năm của Feifei Gu và cộng sự tại Thượng Hải [3], cao hơn so với nghiên cứu của Vũ Quốc Đạt tại Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới Trung ương trong giai đoạn 2011 - 2013 [4] và thấp hơn nghiên cứu của Đỗ Văn Đông tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 từ 2016 - 2018 [5]. Chưa ghi nhận chủng *S. aureus* nào đề kháng với vancomycin, linezolid, teicoplanin và tigecycline. Ngoài ra, *S. aureus* còn khá nhạy cảm với quinolon (75% - 93%). Tỷ lệ cao MRSA và sự đề kháng với các kháng sinh thường dùng điều trị các nhiễm trùng cộng đồng do *S. aureus* như clindamycin (69%), oxacillin (62%). Như vậy, đối với nhiễm khuẩn huyết do *S. aureus*, các kháng sinh vancomycin, linezolid nên được cân nhắc trong điều trị kinh nghiệm.

Tỷ lệ 46,6% các chủng *E. coli* và 25% các chủng *K. pneumoniae* sinh ESBL cũng tương đồng so với các nghiên cứu khác trên thế giới

cũng như Việt Nam trước đây [6-8]. Điều này cho thấy tình trạng vi khuẩn gram âm sinh ESBL và MRSA đang tăng lên ở địa phương. *E. coli* và *K. pneumoniae* còn nhạy cảm tốt với carbapenem (92% - 100%), aminoglycosid (65% - 100%) và piperacillin - tazobactam (86% - 96%), tuy nhiên lại đề kháng tương đối với một số cephalosporin thế hệ III (47% - 50%), kháng nhiều với ampicillin, trimethoprim/sulfamethoxazole. *K. pneumoniae* còn nhạy cảm tốt với quinolon (75% - 94%) trong khi *E. coli* đề kháng tương đối nhóm này (48% - 50%). Các nghiên cứu khác trên thế giới cũng cho thấy tình trạng kháng kháng sinh tương tự: Tại Áo từ 1998 - 2013 A. Badura và cộng sự cho thấy, *E. coli* kháng thuốc tăng theo thời gian, đặc biệt với ampicillin, trimethoprim/sulfamethoxazole và một số kháng sinh cephalosporin như cefuroxime, ceftazidime và cả ciprofloxacin; nghiên cứu SENTRY trong 20 năm cho thấy tình trạng gia tăng đề kháng của các *Enterobacteriaceae* (bao gồm cả *E. coli* và *K. pneumoniae*) đối với các kháng sinh cephalosporin thế hệ III, IV và gia tăng tỷ lệ MRSA [9, 10].

## KẾT LUẬN

Kết quả nghiên cứu cho thấy, vi khuẩn gram âm là căn nguyên gây nhiễm khuẩn huyết chủ yếu nhất. Ba loại vi khuẩn gây nhiễm khuẩn huyết chủ yếu là *E. coli* (32%), *S. aureus* (28,5%), *K. pneumoniae* (10%). Tỷ lệ MRSA và vi khuẩn gram âm sinh ESBL là cao và đang có xu hướng tăng. *E. coli* và *K. pneumoniae* còn nhạy cảm tốt với carbapenem

(92% - 100%), aminoglycosid (65% - 100%) và piperacillin - tazobactam (86% - 96%); *K. pneumoniae* còn nhạy cảm tốt với quinolon (75% - 94%); *S. aureus* nhạy cảm tốt với vancomycin, linezolid, teicoplanin và tigecycline (100%) và quinolon (75% - 93%). Các kết quả trên gợi ý lựa chọn kháng sinh điều trị theo kinh nghiệm khi bệnh nhân chưa có kết quả vi sinh.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Turnidge J. Impact of antibiotic resistance on the treatment of sepsis. *Scand J Infect Dis.* 2003;35(9):677-682. doi:10.1080/00365540310015953.
2. Khanh NTM. Value of the inflammatory markers in the prognosis of sepsis patients treated at the National hospital of Tropical Diseases (9/2013 - 10/2014). *Vietnam J Infect Dis.* 2017;1(5):36-41.
3. Gu F, He W, Xiao S, et al. Antimicrobial Resistance and Molecular Epidemiology of *Staphylococcus aureus* Causing Bloodstream Infections at Ruijin Hospital in Shanghai from 2013 to 2018. *Sci Rep.* 2020;10(1):6019. doi:10.1038/s41598-020-63248-5.
4. Dat VQ, Vu HN, Nguyen The H, et al. Bacterial bloodstream infections in a tertiary infectious diseases hospital in Northern Vietnam: aetiology, drug resistance, and treatment outcome. *BMC Infect Dis.* 2017;17(1):493. doi:10.1186/s12879-017-2582-7.
5. Đỗ Văn Đông, Nguyễn Sỹ Thấu, Vũ Việt Sáng. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và tính kháng kháng sinh ở bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết do *Staphylococcus aureus* điều trị tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 từ năm 2016 đến năm 2018. *Tạp chí Dược lâm sàng 108.* 2019;14(4).
6. Dat VQ, Vu HN, Nguyen The H, et al. Bacterial bloodstream infections in a tertiary infectious diseases hospital in Northern Vietnam: aetiology, drug resistance, and treatment outcome. *BMC Infect Dis.* 2017;17(1):493. doi:10.1186/s12879-017-2582-7.
7. Abbasi Montazeri E, Khosravi AD, Saki M, Sirous M, Keikhaei B, Seyed-Mohammadi S. Prevalence of Extended-Spectrum Beta-Lactamase-Producing Enterobacteriaceae Causing Bloodstream Infections in Cancer Patients from Southwest of Iran. *Infect Drug Resist.* 2020;13:1319-1326. doi:10.2147/IDR.S254357.
8. Tian L, Sun Z, Zhang Z. Antimicrobial resistance of pathogens causing nosocomial bloodstream infection in Hubei Province, China, from 2014 to 2016: a multicenter retrospective study. *BMC Public Health.* 2018;18(1):1121. doi:10.1186/s12889-018-6013-5.
9. Diekema DJ, Hsueh PR, Mendes RE, et al. The Microbiology of Bloodstream Infection: 20-Year Trends from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. *Antimicrob Agents Chemother.* 2019;63(7). doi:10.1128/AAC.00355-19.
10. Badura A, Feierl G, Pregartner G, Krause R, Grisold AJ. Antibiotic resistance patterns of more than 120 000 clinical *Escherichia coli* isolates in Southeast Austria, 1998-2013. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* 2015;21(6):569.e1-7. doi:10.1016/j.cmi.2015.02.012.

**AETIOLOGY AND ANTIBIOTIC RESISTENCE IN PATIENTS  
WITH BLOOD STREAM INFECTION TREATED AT  
NATIONAL HOSPITAL FOR TROPICAL DISEASE PERIOD 2017 - 2020**

**Summary**

**Background:** Blood stream infection causes high morbidity and mortality rate. Antibiotic resistance of bacteria is a treatment obstacle. Determining aetiology and antibiotic susceptible contribute to optimizing antibiotics selection and improving effectiveness of treatment.

**Objectives:** To determine bacterial aetiologies and assess antibiotic susceptibility of bacteria isolated from patients with blood stream infection treated at National Hospital for Tropical Diseases (NHTD).

**Subjects and methods:** A combined retrospective and prospective cross-sectional study on 200 patients with blood stream infection at NHTD from 7/2017 to 6/2020.

**Results:** Three major bacterial aetiologies are *E. coli* (32%), *S. aureus* (28.5%), *K. pneumoniae* (10%); 43.4% *S. aureus* strains are MRSA, 46.6% *E. coli* strains and 25% *K. pneumoniae* strains produce ESBL; *E. coli* and *K. pneumoniae* are susceptible with carbapenem (92% - 98%), aminoglycosides (65% - 100%) and piperacillin - tazobactam (86% - 96%), resistant to third-generation cephalosporins (47% - 50%); *K. pneumoniae* is still susceptible with quinolones (75% - 94%) while *E. coli* is resistant to quinolones (48% - 50%). *S. aureus* is susceptible to vancomycin, linezolid, teicoplanin và tigecycline (100%), quinolones (75% - 93%), resistant to clindamycin (69%), oxacillin (62%).

**Keywords:** *Blood stream infections, antibiotic susceptibility, MRSA, ESBL.*