



NGHIÊN CỨU TÍNH KHÁNG KHÁNG SINH CỦA CÁC CHỦNG VI KHUẨN GÂY NHIỄM KHUẨN HUYẾT (SEPSIS) TẠI BỆNH VIỆN HỮU NGHỊ ĐA KHOA NGHỆ AN

■ Trịnh Xuân Nam, Nguyễn Văn Thủy, Nguyễn Hữu Tân
Bệnh viện Hữu nghị Đa khoa Nghệ An

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Nhiễm khuẩn huyết (sepsis) là cấp cứu nội khoa thường gặp, tỷ lệ bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết và sốc nhiễm khuẩn ngày càng tăng cao, biểu hiện nặng nề, tỷ lệ tử vong cao đứng hàng đầu ở các khoa hồi sức. Trong những thập kỉ qua, với sự xuất hiện của các chủng vi khuẩn kháng thuốc, đa kháng thuốc, thậm chí toàn kháng thuốc, tỷ lệ nhiễm căn nguyên do gram âm không giảm, tỷ lệ do gram dương tăng mạnh, sự xâm nhiễm nầm. Đồng thời các kháng sinh mới được tạo ra không nhiều làm bệnh lý nhiễm khuẩn ngày càng khó điều trị. Thêm vào đó, tính kháng thuốc của

vi khuẩn luôn thay đổi theo thời gian và vùng địa lý. Hiện nay, việc sử dụng quá nhiều và không phù hợp kháng sinh trong cộng đồng và bệnh viện đã làm cho mức độ đề kháng của vi khuẩn gia tăng tới mức báo động, hậu quả gây nhiều khó khăn cho công tác điều trị, đặc biệt là lựa chọn kháng sinh kinh nghiệm.

Tại Nghệ An, tình trạng dùng kháng sinh không theo đơn đáng báo động dẫn đến số lượng bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết luôn ở mức cao. Những hiểu biết về vi sinh vật và hiện trạng kháng kháng sinh đóng một vai trò quan trọng quyết định trong điều trị. Tuy nhiên, các nghiên cứu trước đây chỉ tập trung vào các phần riêng lẻ như viêm phổi, nhiễm khuẩn tiết niệu hoặc với tác nhân đặc thù, chưa có nghiên cứu nào tổng hợp một cách đầy đủ về kháng kháng sinh

của các chủng vi khuẩn phân lập từ bệnh phẩm máu ở bệnh nhân có sepsis.

II. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong thời gian nghiên cứu có 2.082 bệnh nhân vào viện được chẩn đoán sepsis và được cấy máu 2 mẫu với mỗi bệnh nhân. Trong đó 246 bệnh nhân có kết quả cấy máu dương tính. Phần lớn bệnh nhân là nam giới (63,4%), độ tuổi trung bình là 64,2 ± 16,6 tuổi.

1. Đặc điểm vi khuẩn phân lập

- Phân bố của vi khuẩn thường gặp: Gram âm chiếm 75,6%, trong đó là *E. coli* 42,7%, *K. pneumoniae* 17,1%, ít hơn là *Salmonella* sp. 2,8%, *Burkholderia pseudomallei* 4,9%, *Proteus mirabilis* 2,0%, *Pseudomonas aeruginosa* 1,6%, *Acineobacter baumannii* 2,8%. Gram dương chiếm 24,4%, chủ yếu là *S. aureus* 20,7%.

- Đặc điểm tác nhân gây bệnh theo nguồn nhiễm khuẩn:

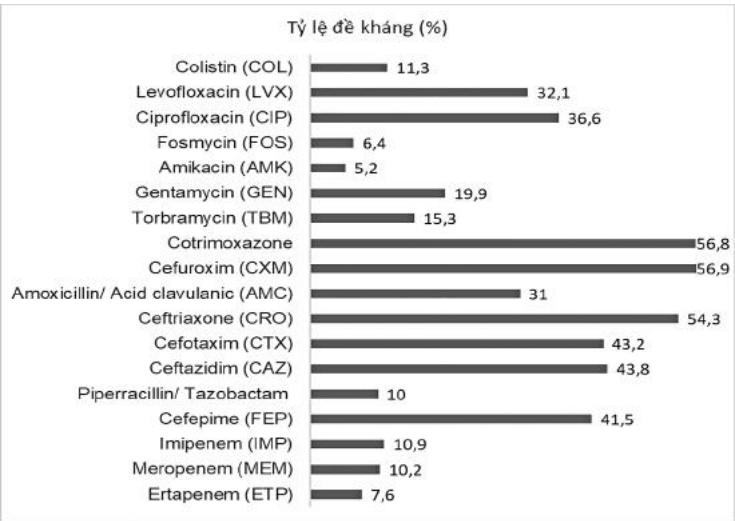
Bảng 1. Đặc điểm tác nhân gây bệnh theo nguồn nhiễm khuẩn (n=246)

TT	Nguồn	Tác nhân phân lập
1	Đường ruột (n=71)	<i>E. coli</i> (59,2%), <i>K. pneumoniae</i> (22,5%), <i>Samonella</i> (8,5%), <i>Enterococcus spp</i> (2,8%), <i>B. pseudomallei</i> (2,8%)
2	Hô hấp (n= 67)	<i>S. aureus</i> (28,4%), <i>E. coli</i> (25,4%), <i>K. pneumoniae</i> (19,4%), <i>B. pseudomallei</i> (7,5%), <i>P. mirabilis</i> (3%), <i>P. aeruginosa</i> (3%)
3	Tiết niệu (n= 33)	<i>E. coli</i> (81,8%), <i>K. pneumoniae</i> (6,1%), <i>B. pseudomallei</i> (6,1%)
4	Da, Mô mềm (n=24)	<i>S. aureus</i> (62,5%), <i>E. coli</i> (16,7%), <i>K. pneumoniae</i> (8,3%), <i>Proteus</i> (8,3%), <i>A. baumanii</i> (4,2%)
5	Đường mật (n=20)	<i>E. coli</i> (70,0%), <i>K. pneumoniae</i> (20,0%), <i>Enterococcus spp</i> (5,0%), <i>Pseudomonas</i> (5,0%)
6	Khác (n=31)	<i>S. aureus</i> (48,4%), <i>K. pneumoniae</i> (16,1%), <i>Enterococcus spp</i> (12,9%), <i>B. pseudomallei</i> (9,7%), <i>E. coli</i> (3,2%), <i>P. aeruginosa</i> (3,2%), <i>S marcescens</i> (3,2%), <i>Salmonella spp</i> (3,2%)

Nhận xét: Đường hô hấp chủ yếu là: *E. coli* 25,4%, *K. pneumoniae* 19,4%, *S. aureus* 28,4%, *Burkholderia pseudomallei* 7,5%. Tiêu hóa chủ yếu là *E. coli* 59,7%, *K. pneumoniae* 22,5%, *Salmonella* sp 8,5%. Tiết niệu chủ yếu là *E. coli* 81,8%, *S. aureus* gặp đa số ở nhiễm khuẩn mô mềm và đường máu 37,5%. Đường mật chủ yếu là *E. coli* 70% và *K. pneumonia* 20%.

2. Kháng kháng sinh

- Mức độ nhạy cảm và kháng kháng sinh:



Biểu đồ 1. Tỷ lệ kháng kháng sinh chung của các chủng vi khuẩn (n=246)

Nhận xét: Kháng sinh có tỷ lệ đề kháng cao là CXM (56,9%), STX (56,8%), CRO (54,4%), CAZ (43,6%), CTX (43,2%), FEP (41,5%). Kháng sinh có tỷ lệ đề kháng thấp gồm nhóm carbapenem (MEM 10,2%, IPM 10,8 %, ETP 7,7%), AMK 6,4%, GEN 19,9%,

TOB 15,3%, FOS 6,4%, PIP 10%. Nhóm Quinolone đã đề ở mức CIP 36,6%, LVX 32,1%. Nhóm Meropenem kháng 10,2%, Colistin 11,3% với vi khuẩn Gram âm.
- Tỷ lệ MDR, ESBL theo từng nhóm vi khuẩn:

Bảng 2. Tỷ lệ MDR, ESBL theo từng nhóm vi khuẩn

Vi khuẩn phân lập	Số BN (N)	Kết quả n	Tỷ lệ (%)
Tỷ lệ MDR vi khuẩn Gram âm	186	98	52,7
<i>E. coli</i> ESBL +	105	54	51,4
MRSA	51	34	66,7
<i>Proteus</i> MDR +	5	2	40,0
<i>K. pneumoniae</i> ESBL +	42	8	19,0
<i>K. pneumoniae</i> MDR+	42	17	40,5
<i>P. aeruginosa</i> MDR +	4	1	25,0
<i>Enterococcus spp</i> MDR+	9	5	55,6
<i>E. coli</i> MDR +	105	69	65,7
<i>S. aureus</i> MDR	51	38	74,5
<i>E. coli</i> ESBL -	105	51	48,6
<i>S. aureus</i> nhạy Methicillin	51	13	33,3
Tỷ lệ MDR+	246	142	57,7
<i>S. aureus</i> MIC Van ≥ 2	51	33	64,7
Gram âm kháng carbapenem	186	19	10,2

Nhận xét: Tỷ lệ MDR chung mẫu nghiên cứu là 57,7%, MDR của VK Gram âm là 52,7%,

MDR của *E. coli*, *K. pneumonia*, *Proteus*, *P. aeruginosa* lần lượt là 65,7%, 40,5%, 40% và

25%. Tỷ lệ ESBL (+) của *E. coli* là 51,4%, *K. pneumoniae* là 19%, tỷ lệ MRSA là 66,7% và chủng *S. aureus* có MIC ≥ 2 là 65,7%. MIC của các chủng vi khuẩn với kháng sinh.

Bảng 3. Giá trị MIC của các vi khuẩn gram âm

MIC	<i>E. coli</i>		<i>K. pneumonia</i>		<i>B. pseudomallei</i>	
	MIC 50	MIC 90	MIC 50	MIC 90	MIC 50	MIC 90
Meropenem	0,032	0,19	0,047	1	0,5	0,75
Ciprofloxacin	0,38	32	0,38	16	32	32
Ceftriaxone	32	256	0,19	256	256	256
Piperacillin/Tazobactam	2	24	4	64	256	256
Colistin	0,125	0,38	0,5	0,75	16	16

Nhận xét: Các vi khuẩn Gram âm có giá trị MIC với meropenem ở mức thấp với MIC50 là $\leq 0,5$ μ g, MIC90 là $\leq 0,75$ μ g. Giá trị MIC50 của ciprofloxacin ở mức 0,38 μ g, MIC90 là 32 μ g.

Giá trị MIC50, MIC90 ở mức cao với giá trị từ 32-256 với nhiều loại vi khuẩn thử nghiệm. Giá trị MIC colistin đang ở mức dưới 0,5 μ g.

Bảng 4. Giá trị MIC của các vi khuẩn Gram dương

KS	<i>S. aureus</i>			<i>Enterococci</i>		
	<1,5 n (%)	1,5 - 2,0 n (%)	>2,0 n (%)	<1,5 n (%)	1,5 - 2,0 n (%)	>2,0 n (%)
MIC Vancomycin (µg/ml)	17 (-33,3)	32 (62,8)	2 (-3,9)	4 (-44,4)	4 (-44,4)	1 (-11,12)

Nhận xét: Không có chủng *S. aureus* kháng Vancomycin, tuy nhiên có 14 chủng có MIC ≥ 2 µg/L.

IV. BÀN LUẬN

Tuổi trung bình trong nghiên cứu chúng tôi là $64,2 \pm 16,6$; nam giới chiếm 63,4%. Nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn Trần Thanh Minh: Tuổi trung bình là 76 tuổi, nam chiếm 61,2 [4]. Đối chiếu với một số nghiên cứu Arturo tổng hợp tuổi trung bình của hầu hết các nghiên cứu là 60-65 tuổi. Nguy cơ bệnh nhân bị nhiễm khuẩn huyết và sốc nhiễm khuẩn ở bệnh nhân từ 65 tuổi trở lên gấp 13 lần so với người trẻ [5].

Trong số 246 mẫu bệnh phẩm máu được nuôi cấy dương tính với vi khuẩn có 60 mẫu là vi khuẩn gram dương (24,4%) (*S. aureus* 20,7%). Vi khuẩn Gram âm chiếm tỷ lệ 75,6% trong đó chủ yếu là *E. coli* 42,7%, *K. pneumonia* 17,1%, ít hơn là *Salmonella* 2,8%, *Burkholderia pseudomallei* 4,9%, *Proteus mirabilis* 2,0%, *Pseudomonas aeruginosa* 1,6%, *Acinetobacter baumannii* 2,8%. Nghiên cứu của Trần Thị Thu Nga cho thấy trong tổng 8665 chủng vi khuẩn được phân lập, ngoài các vi khuẩn *E. coli* có tỷ lệ trung bình gần 20%, *Staphylococcus aureus* 16%, *Klebsiella* spp 8%, *Acinetobacter baumannii* 7%, *Pseudomonas aeruginosa* 5% [6].

Đường vào hô hấp phân lập được vi khuẩn *E. coli* và *S. aureus* với tỷ lệ tương ứng là 25,9% và 28,4%, tiếp đó là *K. pneumonia* (19,4%). Tỷ lệ do tụ cầu vàng cao làm cơ sở cho việc phối hợp với kháng sinh diệt tụ cầu trong điều trị. Nguồn nhiễm trùng từ tiêu hóa, tiết niệu, đường mật chủ yếu phân lập được vi khuẩn *E. coli* và *Klebsiella*. Nguồn nhiễm trùng từ mô mềm và máu, vi khuẩn phân lập được chủ yếu là *S. aureus* với tỷ lệ tương ứng là 62,5% và 37,5%.

Có 32 kháng sinh được thử trong nghiên cứu chúng tôi, dựa theo kết quả vi sinh, kháng kháng sinh cho thấy các kháng sinh được sử dụng có tỷ lệ đề kháng cao là cefuroxime (56,9%), trimethoprim/sulfamethoxazol (56,8%), ceftriaxon (54,4%), ceftazidime (43,6%), cefotaxim (43,2%), cefepime (41,5%). Các kháng sinh có tỷ lệ đề kháng thấp gồm nhóm carbapenem (meropenem 10,2%, imipenem 10,8 %, ertapenem 7,7%), aminoglycoside (amikacin 6,4%, gentamycin 19,9%, tobramycin 15,3%), fosfomycin 6,4%, piperacillin 10%. Số liệu của nghiên cứu này cũng chỉ ra tỷ lệ kháng nhóm quinolone đã đề kháng kháng sinh ở mức ciprofloxacin 36,6%, levofloxacin 32,1%..

Tỷ lệ MDR chung là 57,7%, MDR của vi khuẩn Gram âm là 52,7%, MDR của *E. coli*, *K. pneumonia*, *Proteus*, *P. aeruginosa* lần lượt là 65,7%, 40,5%, 40% và 25%. Theo Trần Mai Hưng tỷ lệ đa kháng của các chủng vi khuẩn *E. coli* phân lập được chọn để phân tích là 58,7% (61/104) [7]. Trong nghiên cứu này, tỷ lệ MRSA là 66,7% ở tụ cầu vàng. Trong đó số chủng *S. aureus* có MIC ≥ 2 là 27,5% số chủng. Tỷ lệ *Enterococcus* MDR là 55,6%. So với các nghiên cứu tỷ lệ MRSA của các chủng phân lập từ máu được báo cáo lên VARSS dường như tương đối không thay đổi so với dữ liệu của VINARES (tương ứng là 76,5% so với 74%), và tỷ lệ kháng trimethoprim/ sulfamethoxazole cũng không thay đổi (tương ứng là 24,5% so với 26%). Đề kháng vancomycin của các loài *Enterococcus* đang tăng lên, chủng *E. faecium* từ VARSS là 26,2%

trong khi ở VINARES là 12%. Tỷ lệ ESBL (+) của *E. coli* là 51,4%, *K. pneumoniae* là 19%, tỷ lệ Gram âm kháng carbapenem là 10,2%. Cơ chế đề kháng quan trọng của họ vi khuẩn đường ruột sinh men beta-lactamase [9],[10]. Theo Trần Thị Thanh Nga tỷ lệ sinh ESBL tại Chợ Rẫy là 50% đối với *E. coli* và 48% đối với *Klebsiella* và 25% đối với *P. mirabilis* [6].

Chỉ có 1 (1%) chủng *E. coli* có MIC >4 mcg/L với meropenem, tuy nhiên có 7 (16,7%) chủng *Klebsiella* MIC > 4 mcg/L và 1 chủng *Klebsiella* > 1 mcg/L. Các vi khuẩn Gram âm có giá trị MIC với meropenem ở mức thấp với MIC₅₀ là ≤0,5 µg, MIC₉₀ là ≤0,75 µg. Giá trị MIC₅₀ của ciprofloxacin ở mức 0,38 µg, MIC₉₀ là 32µg. Giá trị MIC₅₀, MIC₉₀ ở mức cao với giá trị từ 32-256 với nhiều loại vi khuẩn thử nghiệm. Giá trị MIC colistin đang ở mức dưới 1 µg. Không có chủng *S. aureus* kháng vancomycin, tuy nhiên có 14 chủng có MIC ≥2 pg/L.

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu 2.082 bệnh nhân sepsis được điều trị tại Bệnh viện Hữu nghị đa khoa Nghệ An, nhận thấy: Tuổi trung bình trong nghiên cứu là 64,2 ± 16,6; nam giới chiếm 63,4%. Vi khuẩn thường gặp là *Escherichia coli* 42,7%, là *Staphylococcus aureus* (20,7%), *Klebsiella pneumoniae* (17,1%), *Pseudomonas pseudomallei* (4,9%), *Enterococcus spp* (3,7%), *Salmonella* (2,8%), *Acinetobacter baumannii* (2,8%), *Proteus* (2%), *Pseudomonas aeruginosa* (1,6%). Các vi khuẩn Gram âm có MIC với meropenem và colistin ở mức thấp với MIC₅₀ là ≤0,5 µg, MIC₉₀ là ≤0,75 µg. Các vi khuẩn gram âm đã kháng nhiều với các kháng sinh nhóm betalactam, ciprofloxacin, ceftriaxone, piperacillin/ tazobactam. Không có chủng *S. aureus* kháng vancomycin, tuy nhiên đã có 14 chủng có MIC ≥2 pg/L/.

Tài liệu tham khảo:

1. Kristina E (2020). *Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the global burden of disease study*. Lancet. Jan 18; 395 (10219): 200-211.
2. Trần Anh Đào, Nguyễn Văn Thủy, Nguyễn Đức Phúc (2020). *Khảo sát tỷ lệ nhiễm, mức độ kháng kháng sinh của Escheria coli gây nhiễm khuẩn huyết phân lập tại Bệnh viện Hữu nghị Đa khoa Nghệ An* (01/01/2019-31-12/2019).
3. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB et al. *Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance*. Clin Microbiol Infect Dis, 18: 268-281.
4. Trần Thanh Minh, et al., *Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết tại Bệnh viện Thống Nhất TP. Hồ Chí Minh*. Tạp chí Y học TP. Hồ Chí Minh, 2019. 23(3): p. 7.
5. Artero A. Severe Sepsis and Septic Shock - Understanding a Serious Killer. *Epidemiology of Severe*. 2012; 10.
6. Nga, T.n.T.T., *Tác nhân gây nhiễm khuẩn huyết và khuynh hướng đề kháng sinh 5 năm từ 2008-2012 tại bệnh viện Chợ Rẫy*. Tạp chí Y học TP. Hồ Chí Minh, 2014. 18(2): p. 6.
7. Trần Mai Hưng (2022). *Thực trạng kháng kháng sinh của một số chủng vi khuẩn thường gặp ở cộng đồng và một số yếu tố liên quan ở Việt Nam năm 2018-2019*. Luận án tiến sỹ Y tế công cộng. Viện Vệ Sinh Dịch Tễ Trung Ương.
8. Bộ Y Tế (2023). *Báo cáo giám sát kháng kháng sinh tại Việt Nam năm 2020*.
9. Vu Tien Viet Dung, Do Thi Thuy Nga, Ulf Rydell, Lennart E. Nilsson, Linus Olson, et al. *Antimicrobial susceptibility testing and antibiotic consumption results from 16 hospitals in Viet Nam: The VINARES project 2012-2013*. Journal of Global Antimicrobial Resistance; 18 (2019) 269-278.