

# NGHIÊN CỨU TÍNH KHÁNG KHÁNG SINH CỦA VI KHUẨN GÂY NHIỄM KHUẨN HÔ HẤP CẤP TÍNH Ở TRẺ EM TẠI BỆNH VIỆN SẢN NHI NGHỆ AN

■ TS. Trần Văn Cương, Ths. Bùi Anh Sơn và cộng sự  
*Bệnh viện Sản Nhi Nghệ An*



## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Nhiễm khuẩn đường hô hấp cấp tính (NKHHCT) là nguyên nhân chính gây ra tỷ lệ mắc bệnh và tử vong ở trẻ em dưới 5 tuổi trên toàn thế giới nói chung và Việt Nam nói riêng. Nghiên cứu mô hình bệnh tật tại Bệnh viện Nhi Trung ương trong giai đoạn từ 1995-2004 cho thấy, bệnh lý hô hấp chiếm tỷ lệ cao nhất (28,3%) và có xu hướng tăng dần [1]. Để điều trị nhiễm khuẩn nói chung và NKHHCT nói riêng, việc sử dụng kháng sinh theo thói quen, theo kinh nghiệm hoặc dùng kháng sinh mà không cần đơn thuốc, không đúng chỉ định là sự thật đang được diễn ra [2].

Có thể nói, kháng kháng sinh đã và đang là vấn đề mang tính toàn cầu, đặc biệt nổi trội ở các nước đang phát triển với gánh nặng của các bệnh nhiễm khuẩn và những chi phí bắt buộc cho việc thay thế các kháng sinh cũ bằng các kháng sinh thế hệ mới đắt tiền. Tại Việt Nam, tình trạng kháng kháng sinh đã ở mức độ cao. Do vậy, nhiều liệu pháp kháng sinh được khuyến cáo trong các tài liệu hướng dẫn điều trị đã không còn hiệu lực và điều đó đã, đang và sẽ gây ra những tác động tiêu cực đối với ngành y tế và kinh tế Việt Nam.

Tại Bệnh viện Sản Nhi Nghệ An, số bệnh nhân khám và điều trị ngày một gia tăng, đặc biệt là tỷ lệ bệnh nhân mắc NKHHCT nhập viện rất cao. Việc sử dụng kháng sinh khá phổ biến trên các bệnh nhi này, tuy nhiên chưa

có đánh giá nào về vi khuẩn gây bệnh và thực trạng kháng kháng sinh của chúng. Chính vì vậy, hiểu rõ được căn nguyên gây nhiễm khuẩn, mức độ nhạy cảm với kháng sinh ra sao là yêu cầu cần thiết.

### **II. ĐỐI TƯỢNG, PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU**

#### **1. Thiết kế nghiên cứu**

Cắt ngang mô tả

#### **2. Đối tượng nghiên cứu**

\* Tiêu chuẩn lựa chọn:

Các bệnh nhi từ 2 tháng đến 5 tuổi được chẩn đoán là NKHHCT với các mức độ khác nhau vào điều trị tại Khoa Hô hấp, Bệnh viện Sản Nhi Nghệ An năm 2017 và 2018 được người giám hộ đồng ý tham gia nghiên cứu.

\* Tiêu chuẩn loại trừ:

- Trẻ bị NKHH thứ phát sau: dị vật đường thở, đuối nước, sặc dầu.

- Từ chối tham gia nghiên cứu.

#### **3. Cỡ mẫu**

Công thức tính cỡ mẫu:

$$N = Z^2_{1-\alpha/2} \cdot P(1-P)$$

Trong đó:

\* p: lấy  $p=0,155$  vì theo nghiên cứu của Lê Thị Minh Hương cho thấy, kết quả nuôi cấy dịch tỵ hầu có 15,5% do tác nhân vi khuẩn.

\*  $\epsilon$ : mức độ chính xác mong muốn từ 0,1-0,4. Chọn 0,2.

\*  $Z^2_{1-\alpha/2}$ : là giá trị tin cậy có ý nghĩa thống kê 95%, Z tương ứng bằng 1,96.

Qua tính toán cỡ mẫu nghiên cứu:  $n=530$ , dự phòng 10%. Tổng số mẫu = 600 mẫu.

#### **4. Thu thập số liệu**

Tất cả bệnh nhân được chọn sẽ được khám lâm sàng và làm các xét nghiệm cận lâm sàng: công thức máu, sinh hóa, X-quang, để chẩn đoán NKHHCT. Các chỉ số này được thu lại bằng bệnh án nghiên cứu.

#### **5. Xử lý số liệu**

Số liệu sau khi thu thập, được nhập liệu, sau đó được xử lý, phân tích bằng

phần mềm SPSS 20.

### **III. KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN**

#### **1. Tỷ lệ kháng kháng sinh của vi khuẩn gây NKHHCT và các yếu tố liên quan đến kháng kháng sinh**

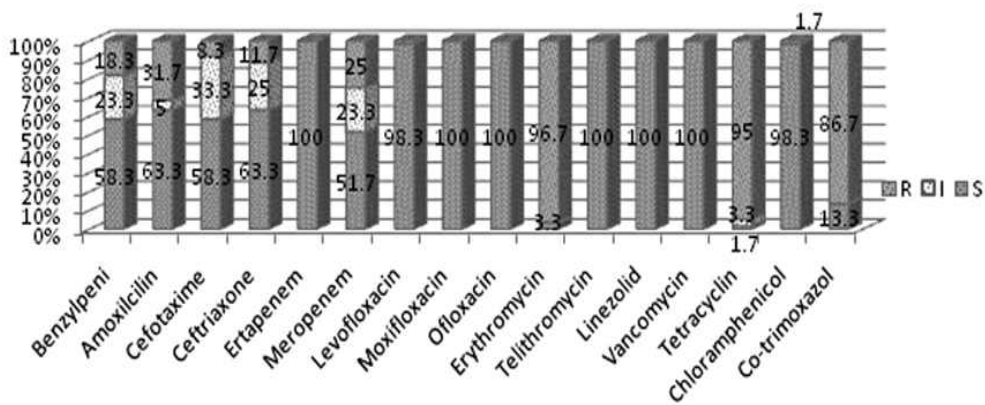
*S.pneumonia* và *H.influenza* là 2 tác nhân gây NKHHCT thường gặp nhất trong cộng đồng, với tỷ lệ tương ứng là 56,6% và 40,6%, không có khác nhau về mức độ viêm phổi do 2 tác nhân này gây ra. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ phân lập được vi khuẩn trong dịch tỵ hầu là 17,7%.

So với nghiên cứu của Hồ Sỹ Công tại Bệnh viện Bạch Mai[3] và Lê Tiến Dũng tại Bệnh viện Đại học Y được Thành phố Hồ Chí Minh [4] có sự chênh lệch. Điều này có thể được lý giải do các nghiên cứu trên thực hiện tại tuyến Trung ương, tập trung nhiều bệnh nhi nặng, điển hình nên tỷ lệ phân lập được cao hơn. Ma Jinghua và cộng sự khi nghiên cứu tác nhân vi khuẩn gây viêm phổi cộng đồng cũng phân lập được tỷ lệ tương tự, 34,91% [5]. Trong nghiên cứu của Xi-aoguang He trên 3.260 trẻ dưới 5 tuổi tại Bệnh viện Đông Quán (Trung Quốc), tỷ lệ phân lập được vi khuẩn là 14,5% [6]. Như vậy, kết quả nghiên cứu của chúng tôi, căn nguyên vi khuẩn gây NKHHCT gần như phù hợp với các nghiên cứu trong nước khác, tuy nhiên cơ cấu của từng loại vi khuẩn có sự khác nhau. Sự khác nhau này có thể giải thích do địa dư và các yếu tố dịch tễ khác như tiêm chủng, độc lực của vi khuẩn và sức đề kháng của bệnh nhân. Mặt khác, việc phân lập vi khuẩn bị ảnh hưởng rất lớn vào tình hình sử dụng kháng sinh trước đó. Điều này cũng giải thích tại sao khi phân lập vi khuẩn ở cộng đồng luôn cao hơn và khác biệt so với bệnh viện. Các tác nhân NKBV đường hô hấp chiếm tỷ lệ cao lại thường là các trực khuẩn Gram (-) như *Klebsiella pneumonia*, *E.coli*.

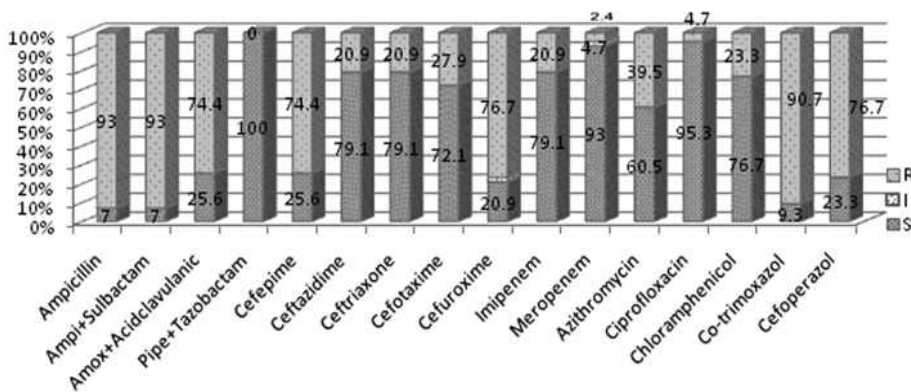
#### **Mức độ nhạy cảm với kháng sinh của các vi khuẩn:**

*S.pneumonia* có tỷ lệ đề kháng cao với kháng sinh Erythromycin, Tetracyclin (95-96,7%) nhưng nhạy cảm tốt với Quinolon, Ertapenem và Vancomycin (100%). Đáng chú ý, đã có 25% kháng lại kháng sinh Meropenem.

*H.influenzae* đã đề kháng với Ampicillin và Ampicillin kết hợp Sulbactam với tỷ lệ 93%, Co-trimoxazol (90,7%), Amoxicillin/acidclavulanic (74,4%). Vi khuẩn này cũng kháng tốt với một số Cephalos-



**Biểu đồ 1: Mức độ nhạy cảm của *Streptococcus pneumoniae***



**Biểu đồ 2: Mức độ nhạy cảm của *H. influenzae***

porin thế hệ 2, 3 như Cefuroxime (76,7%), Cefoperazol (76,7%) và Cefepime (74,4%), nhạy cảm với Ciprofloxacin, nhóm Carbapenem, Chloramphenicol và kháng sinh phối hợp Piperacillin/Tazobactam (79,1-100%). Ngoài ra, trong nghiên cứu này, chúng tôi phát hiện thêm 2 tác nhân khác gây NKHHCT là *Pseudomonas aeruginosa* (2 chủng) và *Klebsiella pneumoniae* (1 chủng). Do số lượng phân lập ít, không có tính đại diện nên các phân tích sâu chúng tôi không đưa các chủng này vào.

Các vi khuẩn phế cầu (*S.pneumoniae*) kháng lại 3-5 loại kháng sinh chiếm tỷ lệ chủ yếu (70%). Ngược lại, tất cả các chủng *H.influenzae* đều là vi khuẩn đa kháng kháng sinh, trong đó, các chủng *H.influenzae* kháng 6-10 loại kháng sinh

phổ biến hơn so với các nhóm khác (53,5%).

Việc sử dụng kháng sinh tại nhà là yếu tố liên quan đến sự xuất hiện khả năng kháng lại nhiều loại kháng sinh của vi khuẩn. Yếu tố sử dụng kháng sinh tại nhà có mối liên quan với sự đề kháng của các kháng sinh Benzylpenicilin, Amoxicillin và Meropenem trên các chủng *S.pneumoniae*. *H.I* không tìm thấy mối liên quan giữa khả năng đề kháng với tình trạng sử dụng kháng sinh ngoại viện, ngoại trừ Azithromycin. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa *S.pneumoniae* và *H.influenzae* về khả năng đề kháng đối với các kháng sinh  $\beta$ lactam, cefotaxime, ceftriaxone, chloramphenicol và meropenem. Nghiên cứu của Lê Tiến Dũng cũng ghi nhận có khoảng 53% là vi khuẩn đa kháng, trong đó, với các vi khuẩn *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* đa số là vi khuẩn đa kháng. Ngược lại, các vi khuẩn Gram âm như *P. aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* và *Enterobacteriaceae* thì đa số lại là vi khuẩn không đa kháng [4], lý do có thể bởi các vi

## HOẠT ĐỘNG KH-CN

khuẩn Gram âm này là những chủng phân lập từ cộng đồng.

### **2. Liên quan giữa số lượng kháng sinh bị đề kháng và một số yếu tố**

Trong 3 yếu tố: sử dụng kháng sinh tại nhà, tuổi và địa dư, thấy rằng sử dụng kháng sinh tại nhà là yếu tố liên quan đến sự xuất hiện khả năng kháng lại nhiều loại kháng sinh của vi khuẩn. Yếu tố này làm tăng nguy cơ xuất hiện vi khuẩn kháng nhiều loại lên 2,73 lần (95%CI 1,21- 6,16) so với việc không dùng ( $p = 0,014$ ;  $p < 0,05$ ). Các yếu tố còn lại (tuổi, địa dư, mức độ bệnh) không liên quan. Sử dụng kháng sinh tại nhà cũng là yếu tố kích thích sự đề kháng các kháng sinh Benzylpenicillin (OR=8,25; 95%CI:1,09-77,5;  $p < 0,05$ ), Cefoperazol (OR=9,842; 95%CI: 2,0-48,2;  $p < 0,05$ ), Meropenem (OR=6,217; 95%CI: 1,26-30,77;  $p < 0,05$ ) ở *S.pneumonia*, Azithromycin (OR=5,2; 95%CI: 1,32-20,48;  $p < 0,05$ ) ở *H.influenzae*. Có thể nói, đây là một vấn nạn đang diễn ra hằng ngày tại nơi dễ dàng mua thuốc kháng sinh như Việt Nam. Yếu tố sử dụng kháng sinh tại nhà có mối liên quan với sự đề kháng của các kháng sinh Benzylpenicilin, Amoxicillin và Meropenem trên các chủng *S.pneumonia*. Không có sự liên quan giữa việc

dùng kháng sinh tại nhà và sự đề kháng của những kháng sinh còn lại. *H.influenzae* đề kháng được với nhiều loại kháng sinh, tuy nhiên không tìm thấy mối liên quan giữa khả năng đề kháng này với tình trạng sử dụng kháng sinh ngoại viện ngoại trừ Azithromycin (OR=5,2 (95%CI:1,32-20,48,  $p = 0,015$ )). Phần lớn kháng sinh được bán mà không có đơn hoặc bán kháng sinh theo yêu cầu của người dân [75]. Một nghiên cứu thí điểm tại Bệnh viện Nhiệt đới Trung ương (2008-2009); đánh giá mức độ sử dụng kháng sinh thông qua liều xác định hàng ngày trên 100 giường - ngày (DDD/100 giường - ngày), số liệu của Khoa Dược cho thấy, lượng kháng sinh sử dụng trong năm này cao gấp đôi năm 2008 [7]. Như vậy, không chỉ trong cộng đồng, tỷ lệ tự ý sử dụng kháng sinh theo nhu cầu cao mà ngay cả trong bệnh viện, mức tiêu thụ kháng sinh cũng rất lớn là yếu tố kích thích sự đề kháng. Đặc biệt, các bệnh viện tuyến dưới, các xét nghiệm phân lập vi khuẩn và kháng sinh đồ hầu như chưa có, do đó lựa chọn an toàn cho bác sỹ là kháng sinh hoạt phổ rộng để điều trị. Chính vì vậy, trong nghiên cứu này, chúng tôi đã nhận thấy có mối liên quan giữa sự đề kháng kháng sinh với tiền sử có tự ý sử dụng kháng sinh tại nhà. Yếu tố này làm gia tăng tần số xuất hiện vi khuẩn đa kháng, kháng nhiều loại kháng sinh. “Báo cáo sử dụng kháng sinh và kháng kháng sinh tại 15 bệnh viện Việt Nam năm 2008-2009” cho thấy, có mối liên hệ giữa việc sử dụng kháng sinh này kích thích sự xuất hiện đề kháng của vi khuẩn đối với kháng sinh khác [8]. Như vậy, có thể nói, việc lạm dụng kháng sinh không chỉ kích thích sự đề kháng



Sử dụng kháng sinh hiện khá phổ biến trên các bệnh nhi mắc NKHHCT

đôi với chính kháng sinh đó mà còn ảnh hưởng tới tính nhạy cảm của vi khuẩn đối với các kháng sinh khác.

### **3. Đặc điểm dịch tễ, lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh NKHHCT do vi khuẩn**

NKHHCT là bệnh gặp chủ yếu ở trẻ dưới 5 tuổi. Trong nghiên cứu này, có 70,7% bệnh nhi phải nhập viện điều trị ở lứa tuổi từ 12 tháng đến 5 tuổi. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi khác với kết quả của Đào Minh Tuấn về các yếu tố nguy cơ trong viêm phổi nặng và rất nặng, cho thấy nguy cơ mắc bệnh có thể xảy ra với bất kỳ lứa tuổi nào [9].

Tỷ lệ nam, nữ trong nghiên cứu của chúng tôi gần tương đương nhau.

### **4. Phân bố theo địa dư sinh sống**

Chủ yếu bệnh nhi nhập viện là vùng nông thôn, chiếm tỷ lệ 63,2% ở nhóm NKHHCT phân lập được vi khuẩn.

Trong nhóm NKHHCT do vi khuẩn có 67/106 số bệnh nhi sống ở nông thôn, chiếm 63,2% và 39/151 bệnh nhi sống ở thành thị, chiếm 36,2%. Điều này hoàn toàn phù hợp vì Nghệ An là một tỉnh thuần nông, chủ yếu sinh sống ở nông thôn, ngoài ra cũng có thể do vùng thành thị có hệ thống y tế tư nhân phát triển cũng như nhận thức của các bậc phụ huynh về chăm sóc trẻ tốt hơn nên tỷ lệ trẻ nhập viện để điều trị thấp hơn.

Phân tích hồi quy đa biến logistic cho thấy, không có sự liên quan giữa các yếu tố dịch tễ học với mức độ bệnh lý.

### **5. Triệu chứng cơ năng lúc vào viện**

Các triệu chứng cơ năng của NKHHCT là ho, sốt, bú kém..., trong đó ho là triệu chứng gặp ở tất cả các bệnh nhân (100%), 69,8% trẻ có triệu chứng sốt khi vào viện. Tiêu chảy và tím tái ít gặp nhất.

Như vậy, ho, sốt là triệu chứng nổi bật, dễ nhận diện và đây là lý do chủ yếu khiến trẻ phải đến viện.

### **6. Triệu chứng thực thể:**

Qua kết quả nghiên cứu cho thấy, thở nhanh (93,4%), khò khè, ran phổi (99,1%) là ba triệu chứng gặp ở hầu hết các trường

hợp viêm đường hô hấp cấp tính. Rút lõm lồng ngực và tím ít khi gặp hơn (7,5% và 2,8%).

### **7. Đặc điểm cận lâm sàng của NKHHCT do vi khuẩn**

Có 4,7% trẻ NKHHCT kèm theo thiếu máu, 70,7% trẻ có tăng số lượng bạch cầu, CRP tăng trong 65,1% trường hợp, cá biệt có trường hợp tăng tới 229,9 đơn vị. Chỉ số creatinine không thay đổi nhiều. Đậm rón phổi 2 bên và tổn thương rải rác là hình ảnh thường gặp trong NKHHCT do vi khuẩn. X-quang tim phổi giúp ích rất nhiều cho những trường hợp triệu chứng lâm sàng không rõ ràng, định khu tổn thương, đánh giá mức độ nặng của bệnh và theo dõi điều trị. Phế quản, phổi là vị trí tổn thương thường gặp. Có 69,6% trẻ viêm đường hô hấp dưới, đường hô hấp trên là 30,4% theo nghiên cứu của Thành Minh Hùng [10]. Nghiên cứu này của chúng tôi không gặp các nhiễm trùng đường hô hấp trên. Có thể do đối tượng nghiên cứu của chúng tôi được lấy tại Khoa Hô hấp, nơi điều trị các bệnh lý chủ yếu liên quan đến đường hô hấp dưới.

### **8. Thực trạng sử dụng kháng sinh**

Trước khi nhập viện đợt này, có 58,5% đã dùng kháng sinh, trong đó chủ yếu dùng tại nhà và khi không đỡ mới nhập viện.

Kết quả nghiên cứu cho thấy, có 56,6% bệnh nhi có tiền sử được cho sử dụng kháng sinh tại nhà bởi quyết định của bố mẹ, 63,3% người được hỏi cho biết họ mua kháng sinh nhờ các dược sỹ tại quầy thuốc sau khi nghe triệu chứng bệnh, 26,7% lấy đơn cũ để mua và 10% dùng kháng sinh như những lần điều trị trước, khi con mình có các biểu hiện tương tự. Trong số những người có tiền sử dùng thuốc trước khi nhập viện tại thời điểm nghiên cứu, có 82% đã cho con mình điều trị kháng sinh tại nhà. Điều này sẽ làm gia tăng tình trạng kháng thuốc, ảnh hưởng đến người bệnh và cộng đồng bởi tình trạng lây lan vi khuẩn kháng kháng sinh.

## **IV. KẾT LUẬN**

### **1. Tỷ lệ kháng kháng sinh và các yếu tố liên quan đến tình trạng kháng kháng sinh của các vi khuẩn gây NKHHCT**

- Tỷ lệ NKHHCT do vi khuẩn là 17,7%, chủ yếu gây ra bởi *S.pneumonia* (56,6%) và *H.influenzae* (40,6%).

## HOẠT ĐỘNG KH-CN

- *S.pneumonia* kháng Erythromycin (96,7%), Tetracyclin(95%), Trimethoprim/sulphamethiazol (86,7%); Nhạy 100% với các kháng sinh nhóm Quinolon, Ertapenem, Linezolid, Telithromycin và Vancomycin.

- *H.influenzae* kháng Amoxicillin, Benzylpenicillin (93%), cephalosporin các thế hệ (20,9-76,2%) Trimethoprim/sulphamethoxazol (90,5%); Nhạy với piperacillin/tazobactam (100%), ciprofloxacin (97,6%) và meropenem (95,2%).

- Sử dụng kháng sinh tại nhà (56,6%) là yếu tố liên quan đến sự đề kháng kháng sinh của vi khuẩn.

### **2. Đặc điểm lâm sàng NKHHCT do vi khuẩn**

- NKHHCT gặp chủ yếu ở trẻ từ 12 tháng - 5 tuổi, tỷ lệ nam, nữ tương đương, nông thôn nhiều hơn thành phố.

- Ho, sốt, thở nhanh, khô khè, ran phổi là triệu chứng hay gặp với các tỷ lệ 100%, 69,8%, 93,4%, 99,1% và 99,1%.

- Số lượng bạch cầu, CRP tăng cao.

- Các chỉ số sinh hóa creatinine, Hb không thay đổi nhiều. XQ tổn thương rải rác (88,7%) và đậm rón phổi hai bên (74, 5%).

- Không có mối liên quan giữa mức độ viêm phổi và các yếu tố tuổi, giới, địa dư, sử dụng kháng sinh trước vào viện.

### **3. Giải pháp hạn chế vi khuẩn kháng kháng sinh**

- Tuyên truyền, hội thảo nâng cao nhận thức và thay đổi hành động.

- Xây dựng chương trình quản lý kháng sinh tại bệnh viện./.

### **Tài liệu tham khảo:**

1. Nguyễn Văn Lộc (2007), Tìm hiểu mô hình bệnh tật trẻ em giai đoạn 1995-2004 tại Bệnh viện Nhi Trung ương, *Hội thảo một số tiến bộ mới trong bệnh lý hô hấp trẻ em*, tr.13-17.
2. Trần Quy, *Nhiễm khuẩn hô hấp cấp tính*, <http://bacsy.net.vn/Default.aspx?Mod=ViewArticles&ArticlesID=8108>, ngày 01/12/2019.
3. Hồ Sỹ Công (2011), Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng viêm phổi do vi khuẩn ở trẻ em dưới 5 tuổi tại Khoa Nhi, Bệnh viện Bạch Mai, *Luận văn tốt nghiệp thạc sỹ y học*.
4. Lê Tiến Dũng (2017), Viêm phổi cộng đồng: đặc điểm vi khuẩn và đề kháng kháng sinh invitro tại Bệnh viện Đại học Y dược Thành phố Hồ Chí Minh. Thời sự y học 10/2017, pp:64-68.
5. Ma Jinghua, Liu Gaizhuang, Chai Qiaoli (2017), Pathogens and antibiotic resistance of children with community-acquired pneumonia, *Biomedical Research*; 28 (20): 8839-8843.
6. Xiaoguang He et al, (2017). Antimicrobial resistance in bacterial pathogens among hospitalized children with community acquired lower respiratory tract infections in Dongguan, China., *BMC Infectious Diseases* 17:614.
7. GARP - Việt Nam (2010), *Phân tích thực trạng sử dụng kháng sinh và kháng kháng sinh tại Việt Nam, (Situation Analysis on Antibiotic Use and Resistance in Vietnam, 2010)*.
8. SMART-VN 2011.
9. Đào Minh Tuấn (2002), Viêm phế quản phổi tái nhiễm ở trẻ em: Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng và một số nguyên nhân qua nội soi phế quản, *Luận án Tiến sỹ y học*, Trường Đại học Y Hà Nội.
10. Thành Minh Hùng và cs (2017), Đặc điểm nhiễm khuẩn hô hấp cấp tính ở trẻ em dưới 5 tuổi điều trị tại Khoa Nhi, Bệnh viện Đa khoa khu vực Ngọc Hồi năm 2016.