

# NGHIÊN CỨU SỰ NHẠY CẢM VỚI KHÁNG SINH CỦA MỘT SỐ CHỨNG VI KHUẨN GÂY VIÊM ĐƯỜNG HÔ HẤP CẤP Ở TRẺ EM DƯỚI 6 TUỔI TẠI BỆNH VIỆN NHI THANH HÓA 2009 - 2014

*Đỗ Ngọc Hoài- Khoa Vi sinh- Bệnh viện Nhi Thanh Hóa*

**Tóm tắt:** Nghiên cứu bệnh phẩm từ 43.574 mẫu dịch mũi họng của bệnh nhi viêm đường hô hấp cấp dưới 6 tuổi, chúng tôi đã phân lập được tổng số 21.769 loại vi khuẩn với tỷ lệ phân lập là 49,95%. Trong đó tỷ lệ phân lập cao nhất đối với H. influenza, S. pneumoniae và M. Catarrhalis tương ứng là 13,94%; 7,11%; 1,43%. Xét nghiệm độ nhạy cảm với kháng sinh cho thấy tất cả các loại vi khuẩn H. influenza, S. pneumoniae và M. catarrhalis đều nhạy cảm với Fosfomycine. Trong đó S. pneumoniae và M. catarrhalis nhạy cảm với Imipenem, H. Influenza nhạy cảm với Penicilline và Piperacilline, M. catarrhalis nhạy cảm với Tobramycine và Ofloxacin. Tất cả H. influenza, S. pneumoniae và M. catarrhalis đều kháng với Tri/Sulpha, Cloramphenicol, Erythromycine với tỷ lệ cao.

**Abstract:** From 43.574 fluid nasopharynx specimens of the children inpatient under six we isolated total 21.769 types bacteria with isolation rate : 49.95%. In which the highest isolation rate for H. influenza, S. pneumoniae and M. catarrhalis were 13,94%; 7,11%; 1,43% respectively. Antimicrobial susceptibility testing shown all the types of for H. influenza, S. pneumoniae and M. catarrhalis good susses to Fosfomycine, S. pneumoniae and M. catarrhalis good susses to Imipenem, H. influenza good susses to Azithromycine, S. pneumoniae good susses to Penicilline and Piperacilline, M. catarrhalis good susses to Tobramycine and Ofloxacin. All of H. influenza, S. pneumoniae and M. catarrhalis were reported resistance to Tri/Sulpha, Chloramphenicol, Erythromycine in high rate.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Nhiễm khuẩn hô hấp (NKHH) là nhóm bệnh lý rất phổ biến ở trẻ em. Bệnh có tỷ lệ mắc cao, tần suất mắc nhiều lần trong năm và là nguyên nhân hàng đầu gây tử vong cho trẻ em, đặc biệt là trẻ em dưới 5 tuổi. Căn nguyên

gây NKHH rất phong phú, có thể do virus (cúm, sởi...), vi khuẩn (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus*...) [1], [2]. Đa số NKHH do virus ở trẻ em xảy ra dưới 3 tuổi và khi bội nhiễm vi khuẩn, bệnh trở nên trầm trọng. Vi khuẩn (VK) là căn nguyên chính gây viêm phổi nặng dẫn đến tử vong ở trẻ em.

Các công trình nghiên cứu cho thấy vi khuẩn gây NKHH chủ yếu ở trẻ em là *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* và *Moraxella catarrhalis*. Các vi khuẩn này thường cư trú ở đường hô hấp trên của trẻ em, khi gặp điều kiện thuận lợi, chúng trở thành căn nguyên gây bệnh và có khả năng gây thành dịch. Trong vụ dịch, trẻ lành mang vi khuẩn trong cộng đồng cũng là nguồn lây nhiễm quan trọng. Tại các bệnh viện những trẻ thở máy cũng thường xuyên mắc các bệnh viêm phổi do các vi khuẩn trên. Hơn nữa, trong điều kiện hiện nay, việc phòng bệnh bằng vaccin còn rất hạn chế. Do đó để giảm tỷ lệ NKHH, đặc biệt là giảm tỷ lệ tử vong do viêm phổi, cần phải phát hiện nguồn lây, chẩn đoán sớm và điều trị bằng kháng sinh phù hợp [3], [4], [5].

Vi khuẩn luôn thay đổi sức đề kháng với kháng sinh, làm hạn chế hiệu quả điều trị. Trong những năm gần đây tính nhạy cảm của *S. pneumoniae* với penicillin và *H. influenzae* với Ampicillin ngày càng giảm. Các thế hệ kháng sinh mới ra đời ngày càng nhiều, việc sử dụng kháng sinh không hợp lý càng làm tăng sự đề kháng của vi khuẩn dẫn đến bệnh không khỏi và rất lãng phí. Việc giám sát sự đề kháng kháng sinh của vi khuẩn có khả năng gây NKHH đã trở thành vấn đề cấp thiết. Ở nước ta đã có một số công trình nghiên cứu về tỷ lệ mắc *S.pneumoniae*, *H.influenzae* ở đường hô hấp của trẻ em dưới 5 tuổi và độ nhạy cảm với kháng sinh của vi khuẩn [4],[5],[6]. Tuy nhiên việc theo dõi tỷ lệ phân lập các vi khuẩn cũng như tình hình kháng kháng sinh của vi khuẩn tại tuyến tỉnh còn rất hạn chế, chưa có hệ thống do các khoa vi sinh lâm sàng chưa tiếp cận các trang bị mới và cập nhật chuyên môn. Ngoài ra các cấp lãnh đạo và bác sỹ lâm sàng chưa thực sự quan tâm nhiều đến lĩnh vực này.

Trước tình hình đó, chúng tôi tiến hành nghiên cứu: *Xác định sự nhạy cảm với kháng sinh của một số chủng vi khuẩn gây viêm đường hô hấp cấp ở trẻ dưới 6 tuổi tại Bệnh viện Nhi Thanh Hóa- năm 2009- 2014.*

Mục tiêu của nghiên cứu:

1- *Xác định tỷ lệ phân lập một số vi khuẩn thường gặp gây viêm đường hô hấp cấp ở các trẻ dưới 6 tuổi.*

2- *Đánh giá tình hình nhạy cảm với kháng sinh của các chủng vi khuẩn thường gặp.*

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

### **2.1. Đối tượng nghiên cứu**

#### *2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn*

Các trẻ em dưới 6 tuổi điều trị nội trú được chẩn đoán viêm đường hô hấp cấp tại các khoa lâm sàng từ: 1/2009 đến 10/2014.

#### *2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ*

Loại trừ khỏi nghiên cứu đối tượng là các trẻ sơ sinh

### **2.2. Phương pháp nghiên cứu:**

#### *2.2.1. Thiết kế nghiên cứu*

Phương pháp mô tả, chọn mẫu thuận tiện.

#### *2.2.2. Các bước tiến hành nghiên cứu*

Bệnh phẩm được lấy từ dịch hầu họng của đường hô hấp, nuôi cấy, phân lập, định danh vi khuẩn, kháng sinh đồ Kirby-Bauer theo thường qui của CLSI và WHO. Các vi khuẩn nghiên cứu là: H. influenza, S.pneumoniae, M.catarrhalis.

### **2.3. Địa điểm nghiên cứu:** Khoa Vi sinh - Bệnh viện Nhi Thanh Hóa.

### **2.4. Xử lý số liệu:**

- Dữ liệu kháng thuốc : WHONET 5.6.
- Thống kê Y học: test  $\chi^2$ .

## **III. KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN**

### **3.1. Tỷ lệ các vi khuẩn phân lập được từ đường hô hấp**

*Bảng 3.1. Tỷ lệ vi khuẩn phân lập được từ đường hô hấp*

TT	Loại vi khuẩn	Số chủng Phân lập	Số mẫu nuôi cấy	Tỷ lệ phân lập (%)	Tỷ lệ vi khuẩn (%)	P
1	H.influenzae	6.075	43.574	13,94	27,9	<0,05
2	S.pneumoniae	3.100		7,11	14,24	
3	M.catarrhalis	624		1,43	2,86	
	<b>Tổng số 3 loại VK</b>	<b>9.799</b>		<b>22,48</b>	<b>45,01</b>	<0,05
	Enterobacteriaceae	425		0,97	1,95	
	Các vi khuẩn khác	11.545		26,49	53,03	
	<b>Tất cả các loại VK</b>	<b>21.769</b>		<b>49,84</b>		

Qua bảng 3.1 chúng ta thấy: tỷ lệ phân lập của H.influenzae cao nhất so với tất cả các chủng vi khuẩn khác với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê  $p < 0.05$ . Ngoài ra, kết quả cũng cho thấy tổng số 3 loại vi khuẩn trên là có tỷ lệ phân lập lớn nhất. Điều đó giải thích tại sao mọi nỗ lực kiểm soát nhiễm khuẩn hô hấp cấp (ARI) đều tập trung vào 3 căn nguyên này. Kết quả của chúng tôi khác với nghiên cứu của tác giả Trần Đỗ Hùng (2008) [2]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ phân lập H.influenzae / S.pneumoniae của chúng tôi đảo ngược: 13,94/7,11 so với tác giả Trần Đỗ Hùng là: 21,5/41,5 ( $p < 0,05$ ). Sự khác biệt này có thể do cỡ mẫu của chúng tôi lớn hơn nhiều hơn so với tác giả này (43.574) với 246. Mặt khác, nghiên cứu của tác giả Trần Đỗ Hùng chỉ chọn bệnh nhân viêm phổi [2]. Kết quả phân lập vi khuẩn ở bệnh viện đều phụ thuộc rất nhiều vào tình hình sử dụng kháng sinh trước đó. Điều đó giải thích tại sao tỷ lệ phân lập vi khuẩn ở cộng đồng luôn cao hơn và khác biệt so với bệnh viện [1], [2], [5].

### 3.2. Tỷ lệ kháng thuốc kháng sinh của các vi khuẩn phân lập được

#### *Bảng 3.2. Tỷ lệ kháng thuốc kháng sinh của H.influenzae*

Kháng sinh	S		I		R		n	95%CI
	n	%	n	%	n	%		
Penicilline G (PEN)					5200	100	5200	70-100
Ampiciline/cloxacillin (AMC)	2400	39,5			3675	60,5	6075	45-87
Cefuroxime (CXM)	1250	32,2			2632	67,8	3882	46-86
Chloramphenicol (CHL)	1310	33,74	130	3,66	2442	62,9	3882	52-89
Fosphomycine (FOS)	3720	95,8	92	2,37	70	1,8	3882	70-94
Imipenem (IPM)	2610	100					2610	72-100
Azithromycine (AZM)	2764	95,6			128	4,4	2892	56-92
Erythromycine (ERY)	229	5,9	2667	68,7	986	25,4	3882	49-87
Trimethoprim/Sulphamethoxazole (SXT)	209	7,57	34	1,23	2521	91,2	2764	37-89

\*(S: nhạy cảm, I: trung gian, R: đề kháng)

Qua bảng 3.2 chúng ta thấy rằng: chỉ các kháng sinh FOS, IPM, AZM còn đáp ứng tốt với điều trị viêm đường hô hấp do H.influenzae. Kết quả này tương tự với các nghiên cứu trong và ngoài nước [6],[7],[8]. Mặt khác các kháng sinh PEN, AMC, CXM, CHL, ERY, SXT tỷ lệ đề kháng đều ở mức độ nghiêm trọng, mà nguy hiểm là với cả các Cephalosporin thế hệ 3 (C3G). Điều này cũng được ghi nhận ở các tác giả trong và ngoài nước [2],[5],[7],[9]. Nhưng thực tế là các kháng sinh C3G hiện nay vẫn được dùng rộng rãi trong điều trị tại các bệnh viện. Như vậy gia tăng tỷ lệ kháng thuốc với C3G do

H.influenzae có nguy cơ mất kiểm soát, đặc biệt ở các cơ sở Y tế không có Lab vi sinh [10].

**Bảng 3.3. Độ nhạy với thuốc kháng sinh của S.pneumoniae**

Nhóm kháng sinh	S		I		R		n	95% CI
	n	%	n	%	n	%		
Fosphomycine (FOS)	1216	99,3			8	0,7	1224	0,57-0,92
Azithromycine (AZM)	40	4,6			822	95,4	862	0,48-0,89
Ofloxacin(OFX)	1256	83,3	197	13,07	54	3,58	1507	0,42-0,78
Cefixime (CFM)	165	26,52	18	2,88	440	70,6	623	0,27-0,68
Cefoperazone (CFP)	718	88,54	62	7,64	31	3,82	811	0,28-0,54
Clindamycin (CLI)	186	17,28	52	4,82	840	77,9	1078	0,31-0,69
Chloramphenicol (CHL)	602	45,26	216	16,24	512	38,5	1330	0,32-0,71
Erythromycine (ERY)	70	7,8			826	92,2	896	0,56-0,93
Penicilline g (PEN)	3100	100					3100	0,89-0,99
Piperacilline (PIP)	1041	91,7			94	8,3	1135	0,78-0,98

Qua bảng 3.3 cho chúng ta thấy các kháng sinh đang còn nhạy cảm tốt với S.pneumoniae là FOS, PIP và PEN. Đồng thời các kháng sinh, OFX đã gia tăng tỷ lệ đề kháng gần tới mức phải loại khỏi danh mục điều trị S.pneumoniae (Khuyến cáo của WHO và Trung tâm dự phòng và kiểm soát bệnh tật Hoa Kỳ mọi kháng sinh có tỷ lệ nhạy cảm dưới 70% cần phải loại

khởi danh mục các bệnh nhiễm trùng do vi khuẩn căn nguyên) [11]. Vấn đề kinh điển S.pneumoniae hoàn toàn nhạy cảm với Penicillin G, còn trong nghiên cứu của chúng tôi không gặp trường hợp đề kháng nào.

**Bảng 3.4. Độ nhạy cảm với thuốc kháng sinh của M.catarrhalis**

Nhóm kháng sinh	S		I		R		n	95% CI
	n	%	n	%	n	%		
Tobramycin (TOB)	624	100					624	0,82-0,99
Fosphomycine (FOS)	568	91,03			56	8,97	624	0,76-0,92
Cefuroxime (CXM)	550	88,05	54	8,7	20	3,25	624	0,61-0,79
Ofloxacin (OFX)	597	95,68			27	4,32	624	0,65-0,80
Imipenem(IPM)	564	90,4	29	4,64	31	4,96	624	0,46-0,79
Erythromycine (ERY)	310	49,6	236	37,9	78	12,5	624	0,41-0,68
Trim/sulpha (SXT)	203	32,51			421	67,49	624	0,65-0,79
Azithromycin (AZM)	567	90,87			57	9,13	624	0,68-0,87

M.catarrhalis là căn nguyên gây nhiễm khuẩn hô hấp cấp (ARI) đứng hàng thứ 3 sau S.pneumoniae và H.influenzae. Đến những năm 90 của thế kỷ trước người ta mới quan tâm đến căn nguyên này.

Trong nghiên cứu của chúng tôi các kháng sinh ERY, SXT đều giảm tỷ lệ nhạy cảm đã đến mức loại khỏi danh mục điều trị căn nguyên tương ứng (49,6% và 32,51%). Việc tiến hành phương pháp kháng sinh đồ MIC hiện nay với vi khuẩn này để phân loại chính xác sự đề kháng và nhạy cảm còn gặp nhiều khó khăn. Đáng chú ý là AZM một kháng sinh mới có tỷ lệ nhạy cảm là

90,87%. Chúng tôi ghi nhận các kháng sinh TOB, FOS, CXM, OFX, IPM đều đang còn nhạy cảm tốt. Tất cả các điều này phù hợp với nghiên cứu trong và ngoài nước [1],[2],[9],[12].

Qua bảng 3.2, 3.3, 3.4 và 3.5, chúng tôi nhận thấy rằng: với cả 3 căn nguyên vi khuẩn, Fosfomycin là kháng sinh lựa chọn tốt cho điều trị nhiễm trùng hô hấp cấp tính, còn với *S.pneumoniae* và *M.catarrhalis* thì Imipenem là lựa chọn tốt. Trong khi đó, tất cả các kháng sinh SXT, CHL, ERY đều đề kháng với tỷ lệ cao và không nên là lựa chọn cho điều trị.

#### **IV. KẾT LUẬN**

Quan nghiên cứu sự nhạy cảm với kháng sinh của 3 vi khuẩn gồm *H.influenza*, *S.pneumoniae* và *M.catarrhalis* ở trẻ dưới 6 tuổi tại Bệnh viện Nhi Thanh Hóa từ năm 2009 đến 2014, chúng tôi nhận thấy:

1. Tỷ lệ phân lập từ 43.574 bệnh phẩm dịch ty hầu của *H.influenza*, *S.pneumoniae* và *M.catarrhalis* lần lượt là: 13,94%, 7,11% và 1,43%.
2. Tỷ lệ kháng thuốc kháng sinh của từng loài vi khuẩn:
  - Cả 3 loại vi khuẩn còn nhạy cảm tốt với Fosfomycin.
  - *S.pneumoniae* và *M.catarrhalis* nhạy cảm tốt với Imipenem.
  - *H.influenza* còn nhạy cảm tốt với Azithromycin.
  - *S.pneumoniae* nhạy cảm tốt với Penicilline, Piperacilline.
  - *M.catarrhalis* nhạy cảm tốt với Tobramycine và Ofloxacin.
  - Các kháng sinh Trime/Sulpha, Chloramphenicol, Erythromycin đề kháng cao với cả 3 vi khuẩn nghiên cứu.

#### **V. KIẾN NGHỊ**

Cần tiếp tục theo dõi tình hình đề kháng với kháng sinh của 3 vi khuẩn *H.influenza*, *S.pneumoniae* và *Moraxella* ở cộng đồng và ở bệnh viện bằng cả 2 phương pháp MIC và KIRBY-BAUER.

Nên loại khỏi danh mục kháng sinh điều trị nhiễm khuẩn hô hấp cấp với các kháng sinh ERY, CHL, SXT.



## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ Y tế (2007). Tài liệu tập huấn vi khuẩn học. *Chương trình phòng chống nhiễm khuẩn hô hấp cấp*, Hà nội, 1-31.
2. Lê Huy Chính và cộng sự (2006). " *Nghiên cứu các vi khuẩn có khả năng gây nhiễm khuẩn hô hấp ở họng mũi trẻ lành dưới 5 tuổi và mức độ kháng kháng sinh của chúng* ". Chương trình nhiễm khuẩn hô hấp cấp (ARI), 28- 38.
3. Trần Đỗ Hùng và cộng sự (2008). " *Nghiên cứu tỷ lệ, mức độ đề kháng kháng sinh của Haemophilus influenza và Streptococcus pneumonia ở trẻ lành và bị viêm phổi tại Cần thơ- 2007* ". Luận án tiến sỹ Y học, Hà nội, 26-70.
4. Vũ Thị Là và cộng sự (2007). " *Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng viêm tiểu phế quản cấp ở trẻ em* ". Tạp chí nhi khoa, 15 (2), 117-123.
5. Hasegawa K, Yamamoto K, Chiba N, et al (2003). " *Diversity of Ampicillin-Resistance Genes in Haemophilus influenzae in Japan and the United States* ". *Microb Drug Resist*, 9(1), 39-46.
- 6 In-Suk Kim, Chang-Seok Ki, Sunjoo Kim, et al (2007). Diversity of Ampicillin-Resistance Genes and Antimicrobial Susceptibility Patterns in Haemophilus influenzae Strains Isolated in Korea. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 51 (2), 453- 460.
7. Gotoh K<sup>1</sup>, Qin L, Watanabe K, Anh DD, et al (2008). Prevalence of Haemophilus influenzae with resistant genes isolated from young children with acute lower respiratory tract infections in Nha Trang, Viet nam. *Journal of infection and Chemotherapy*. 14 (5), 349- 353.
8. Peleg AY, Hooper DC (2020). Hospital-Acquired Infections Due to Gram-Negative Bacteria. *N Engl J Med*, 362(19), 1804-13.
9. Madhi SA, Petersen K, Madhi A, et al (2000). Increased disease burden and antibiotic resistance of bacteria causing severe community-acquired lower

respiratory tract infections in human immunodeficiency virus type 1-infected children. *Clin Infect Dis*. 31(1):170-6.

10. Kenneth Todar (2008). Bacterial Resistance to Antibiotics. *Todar's online textbook of bacteriology*, p 1-4.

11. Grassi GG, Bucci R (1976). Resistance to antibiotics of bacteria involved in respiratory infections (author's transl). *Ann Sclavo*.18(2), 211-22.

12. Costelloe C, Metcalfe C, Lovering A, et al (2010). Effect of antibiotic prescribing in primary care on antimicrobial resistance in individual patients: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, Cite this as: BMJ2010;340:c2096doi:10.1136/bmj.c2096 .