

# TÌNH TRẠNG KHÁNG KHÁNG SINH CỦA MỘT SỐ VI KHUẨN GÂY NHIỄM KHUẨN HUYẾT SƠ SINH TẠI BỆNH VIỆN PHỤ SẢN TRUNG ƯƠNG

Hà Đức Dũng<sup>1</sup>, Nguyễn Thị Vân<sup>2</sup>, Lê Minh Trác<sup>1</sup>, Nguyễn Thị Việt Hà<sup>1,✉</sup>

<sup>1</sup>Bệnh viện Phụ sản Trung ương,

<sup>2</sup>Trường Đại học Y Hà Nội,

*Nhiễm khuẩn huyết là nguyên nhân hàng đầu gây bệnh và tử vong ở trẻ sơ sinh. Chẩn đoán và điều trị nhiễm khuẩn huyết sơ sinh là một thách thức với các bác sĩ chuyên khoa sơ sinh. Hiệu quả điều trị ngày càng giảm do tình trạng kháng kháng sinh. Nghiên cứu được tiến hành tại trung tâm chăm sóc và điều trị sơ sinh, bệnh viện Phụ sản Trung ương trên 102 trẻ sơ sinh được chẩn đoán nhiễm khuẩn huyết sơ sinh theo tiêu chuẩn của Y tế quốc gia và chất lượng điều trị Vương Quốc Anh (NICE – UK) năm 2012 và của cơ quan dược phẩm châu Âu EMA năm 2010. Căn nguyên chính gây nhiễm khuẩn huyết sơ sinh sớm và nhiễm khuẩn sơ sinh muộn lần lượt là Coagulase-negative Staphylococcus (CoNS) (28%) và S. marcescens (32,3%). 100% các chủng vi khuẩn S. marcescens, E. coli và K. pneumoniae đều kháng với kháng sinh nhóm Penicillin. Tỷ lệ kháng của S. marcescens và K. pneumoniae với kháng sinh nhóm Carbapenem trên 60%. 90% kháng sinh nhóm penicillin bị kháng bởi các vi khuẩn CoNS 100%. Kháng sinh vancomycin vẫn còn nhạy cảm với các vi khuẩn này.*

**Từ khóa:** nhiễm khuẩn huyết sơ sinh, kháng kháng sinh

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Nhiễm khuẩn huyết sơ sinh là một hội chứng lâm sàng xuất hiện trong vòng 28 ngày đầu sau đẻ với biểu hiện hội chứng nhiễm khuẩn toàn thân và xuất hiện vi khuẩn trong máu. Trong đó, nhiễm khuẩn sơ sinh sớm là nhiễm khuẩn xuất hiện trong vòng 72 giờ sau đẻ và nhiễm khuẩn sơ sinh muộn là nhiễm khuẩn xuất hiện sau 72 giờ. Đây là bệnh lý thường gặp và là nguyên nhân hàng đầu gây bệnh và tử vong ở trẻ sơ sinh.<sup>1</sup> Theo báo cáo của Tổ chức Y tế thế giới, tỷ lệ mắc nhiễm khuẩn huyết sơ sinh ước tính là 2203/100000 trẻ sơ sinh sinh sống với tỷ lệ tử vong dao động từ 11 – 19%.<sup>2</sup> Nguyên nhân gây nhiễm khuẩn huyết sơ sinh có thể là vi khuẩn

gram âm, gram dương hoặc do nấm Candida.<sup>3</sup> Trong một nghiên cứu tại Mỹ, nguyên nhân hàng đầu gây nhiễm khuẩn huyết sơ sinh là E. coli (42%) và Streptococcus nhóm B (GBS) (23%).<sup>4</sup> Tại Việt Nam, theo kết quả nghiên cứu trên 2202 trẻ có chỉ định cấy máu tại Bệnh viện Nhi đồng 1, 17,5% trẻ có kết quả cấy máu dương tính với nguyên nhân chủ yếu là gram âm như Klebsiella (20%), Acinetobacter (15%) và E.coli (5%).<sup>5</sup> Chẩn đoán và điều trị nhiễm khuẩn huyết sơ sinh là một thách thức với các bác sĩ chuyên khoa sơ sinh vì các dấu hiệu, triệu chứng lâm sàng không đặc hiệu và mất nhiều thời gian để có kết quả xét nghiệm khẳng định tình trạng nhiễm khuẩn. Khả năng kiểm soát nhiễm khuẩn khó khăn hơn cũng như hiệu quả điều trị ngày càng giảm do tình trạng kháng kháng sinh có xu hướng gia tăng trên toàn thế giới.<sup>6</sup> Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu với mục tiêu “Mô tả tình trạng kháng kháng sinh

Tác giả liên hệ: Nguyễn Thị Việt Hà,

Trường Đại học Y Hà Nội

Email: vietha@hmu.edu.vn

Ngày nhận: 05/03/2020

Ngày được chấp nhận: 10/07/2020

của một số vi khuẩn gây nhiễm khuẩn huyết sơ sinh tại Trung tâm chăm sóc và điều trị sơ sinh bệnh viện Phụ sản Trung ương”

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

### 1. Đối tượng

Tất cả trẻ sơ sinh đẻ ra sống được điều trị tại Trung tâm chăm sóc và Điều trị sơ sinh bệnh viện Phụ sản Trung ương được chẩn đoán nhiễm khuẩn huyết sơ sinh dựa vào tiêu chuẩn chẩn đoán theo viện Y tế quốc gia và chất lượng điều trị Vương Quốc Anh (NICE – UK) năm 2012 và của cơ quan dược phẩm châu Âu EMA năm 2010: Có ít nhất một dấu hiệu lâm sàng hoặc cận lâm sàng của nhiễm khuẩn huyết sơ sinh và ít nhất một lần cấy máu dương tính hoặc cấy dịch não tủy dương tính.

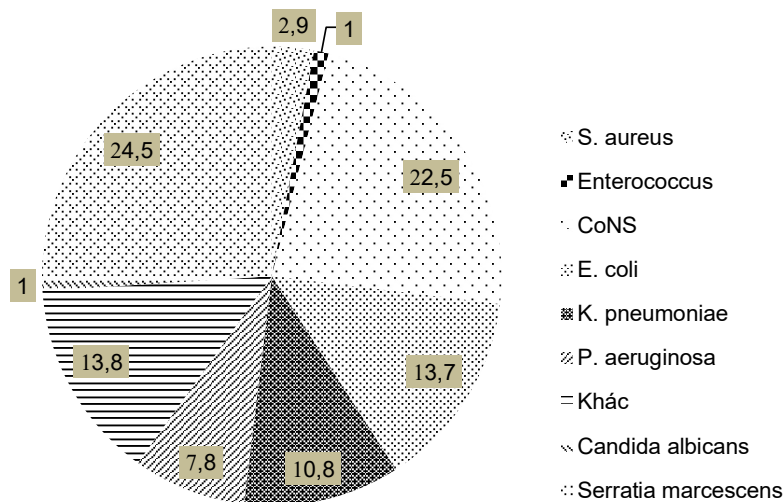
### 2. Phương pháp

Nghiên cứu mô tả loạt ca bệnh trên 102 bệnh nhân được chẩn đoán nhiễm khuẩn huyết sơ sinh có kết quả cấy máu, cấy dịch não tủy, dương tính trong khoảng thời gian từ 01/1/2018 đến 30/8/2019. Số liệu được nhập và xử lý bằng phần mềm SPSS 20.0. Tỷ lệ phần trăm được sử dụng để tính tỷ lệ kháng kháng sinh của vi khuẩn được cấy ra.

Nghiên cứu được tiến hành sau khi đề cương nghiên cứu được thông qua Hội đồng Khoa học của Trường Đại học Y Hà Nội và được sự đồng ý của Hội đồng Khoa học – Y đức của bệnh viện Phụ sản Trung ương và các phòng ban liên quan. Nghiên cứu không gây ảnh hưởng đến sức khỏe và quyền lợi của bệnh nhân cũng như của bệnh viện và cộng đồng.

## III. KẾT QUẢ

Trong thời gian nghiên cứu, chúng tôi thu thập được 102 bệnh nhân được chẩn đoán nhiễm khuẩn huyết sơ sinh và có kết quả cấy máu dương tính.



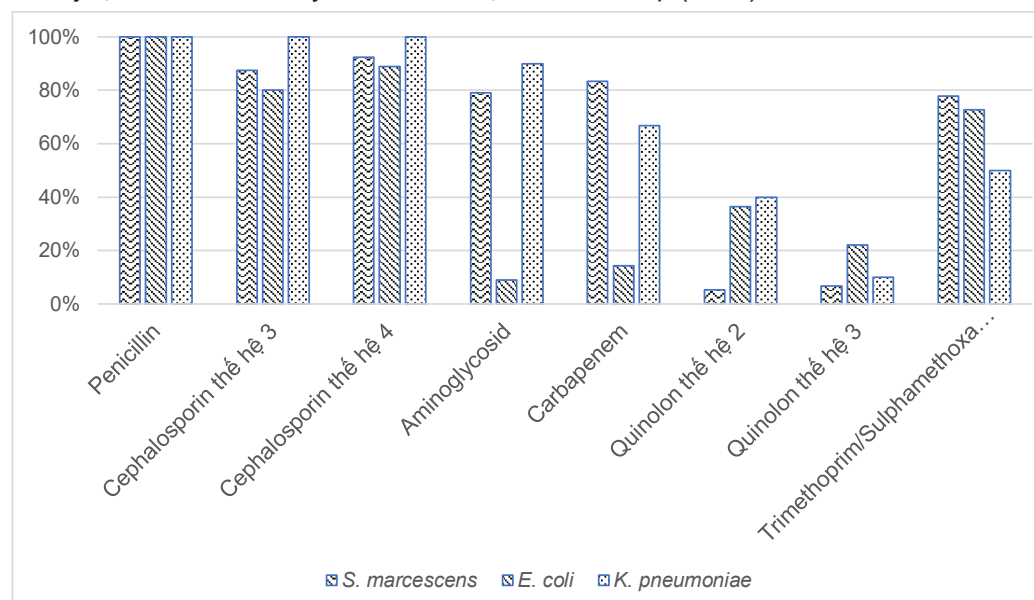
**Biểu đồ 1. Phân bố tỷ lệ căn nguyên gây nhiễm khuẩn huyết sơ sinh**

S. marcescens và Coagulase-negative Staphylococcus (CoNS) là nguyên nhân gây nhiễm khuẩn chiếm tỷ lệ cao nhất, lần lượt là 24,5% và 22,5%. Tỷ lệ nhiễm khuẩn do E. coli và K. pneumoniae lần lượt là 13,7% và 10,8%.

Bảng 1. Căn nguyên gây nhiễm khuẩn huyết sơ sinh sớm và muộn

Nhiễm khuẩn huyết sơ sinh sớm		Nhiễm khuẩn huyết sơ sinh muộn	
Căn nguyên	n (%)	Căn nguyên	n (%)
GBS	2	<i>Enterococcus</i>	1,6
<i>E. coli</i>	12	<i>S. aureus</i>	1,6
<i>S. aureus</i>	5	CoNS	17,7
<i>K. pneumoniae</i>	10	<i>K. pneumoniae</i>	11,3
<i>S. marcescens</i>	13	<i>E. coli</i>	14,5
<i>P. aureginosa</i>	15	<i>S. marcescens</i>	32,3
CoNS	28	Vi khuẩn khác	19,4
Khác	15	<i>Candida albicans</i>	1,6

Căn nguyên gây nhiễm khuẩn huyết sơ sinh sớm thường gặp nhất là CoNS chiếm tỷ lệ 27,5%. Căn nguyên gây nhiễm khuẩn huyết sơ sinh muộn thường gặp nhất là *S. marcescens*, chiếm tỷ lệ 32,3%. Tỷ lệ nhiễm khuẩn huyết sơ sinh muộn do nấm thấp (1,6%).



Biểu đồ 2. Tình hình kháng kháng sinh của một số vi khuẩn Gram âm

100% các chủng vi khuẩn *S. marcescens*, *E. coli* và *K. pneumoniae* đều kháng với kháng sinh nhóm Penicillin. Tỷ lệ vi khuẩn *E. coli* kháng với kháng sinh nhóm Aminoglycosid thấp nhất. Tỷ lệ kháng của *S. marcescens* và *K. pneumoniae* với kháng sinh nhóm Carbapenem trên 60%.

**Bảng 2. Tình hình kháng kháng sinh của các vi khuẩn CoNS (n = 22)**

Tên nhóm kháng sinh	Kháng kháng sinh		Nhạy cảm	
	N	%	n	%
Nhóm penicillin (n = 21)	19	90,5	2	9,5
Aminoglycoside (n = 13)	9	69,2	4	30,8
Carbapenem (n = 3)	2	66,7	1	33,3
Quinolon thế hệ 2 (n = 18)	13	72,2	5	27,8
Quinolon thế hệ 3 (n = 18)	13	76,5	4	23,5
Vancomycin (n = 20)	0	0	18	100
Trimethoprim/Sulfamethoxazole (n = 9)	5	55,6	4	44,4%

90% kháng sinh nhóm penicillin bị kháng bởi các vi khuẩn CoNS 100%. Kháng sinh vancomycin vẫn còn nhạy cảm với các vi khuẩn này.

#### IV. BÀN LUẬN

Nguyên nhân thường gặp nhất gây nhiễm khuẩn huyết sơ sinh sớm là vi khuẩn CoNS, chiếm tỷ lệ 27,5%. Các vi khuẩn gram âm gặp với tỷ lệ ít hơn như *E. coli* là 12,5%, *S. marcescens* là 12,5%, *K. pneumoniae* là 10%. Nghiên cứu của chúng tôi tương tự như nghiên cứu của Tehrani khi thấy nguyên nhân gặp nhiều nhất của nhiễm khuẩn huyết sơ sinh sớm là CoNS, chiếm tỷ lệ 33,7%, đứng thứ 2 là *S. aureus* chiếm tỷ lệ 22%, các căn nguyên vi khuẩn gram âm ít gặp hơn.<sup>7</sup> Nghiên cứu tại Australia và New Zealand thấy rằng nguyên nhân gặp nhiều nhất của nhiễm khuẩn huyết sơ sinh sớm là liên cầu nhóm B (39%) và *E. coli* (25%).<sup>8</sup>

Kết quả từ bảng 1 cho thấy căn nguyên gram âm thường gặp nhất gây nhiễm khuẩn huyết sơ sinh muộn là vi khuẩn *S. marcescens* (32,3%), *E. coli* (14,5%), *K. pneumoniae* (11,3%). Căn nguyên gram dương gây nhiễm khuẩn huyết sơ sinh muộn thường gặp nhất là CoNS chiếm tỷ lệ 17,7%. Nghiên cứu của Patel và cộng sự cũng cho kết quả tương tự như nghiên cứu của chúng tôi khi thấy nguyên nhân chủ yếu của nhiễm khuẩn huyết sơ sinh muộn là các gram

âm như *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Enterobacter*.<sup>9</sup> Một nghiên cứu khác tại Anh lại chỉ ra rằng nguyên nhân chủ yếu của nhiễm khuẩn huyết sơ sinh muộn là các vi khuẩn gram dương như CoNS (54%), *Enterobacter* (21%), *S. aureus* (18%).<sup>10</sup> Có thể thấy rằng mô hình vi khuẩn gây bệnh giữa các nước phát triển và đang phát triển là hoàn toàn khác nhau. Sự khác biệt này có thể do đặc điểm môi trường của các nước, sự tồn tại chủng vi khuẩn ở mỗi bệnh viện khác nhau, khả năng kiểm soát nhiễm khuẩn bệnh viện ở mỗi nước, mỗi khu vực là khác nhau.

Tại Trung tâm Chăm sóc và Điều trị Sơ sinh của Bệnh viện Phụ sản Trung ương, các kháng sinh thường được sử dụng để điều trị nhiễm khuẩn huyết sơ sinh là Ampicillin – Sulbactam, kháng sinh nhóm Aminoglycosid: selemycin hoặc amikacin, kháng sinh nhóm Cephalosporin thế hệ 3 như Ceftriaxone, Ceftazidime, Cefotaxim, nhóm Carbapenem như Imipenem và Meropenem, nhóm kháng sinh tổng hợp như Vancomycin. Từ kết quả nghiên cứu, chúng tôi nhận thấy tình hình kháng kháng sinh ngày càng phức tạp.

Các vi khuẩn gram âm là căn nguyên

thường gặp nhất gây nhiễm khuẩn huyết sơ sinh trong nghiên cứu của chúng tôi, có tình trạng kháng kháng sinh rất cao. Gần như toàn bộ các chủng vi khuẩn gram âm thường gặp như *S. mascescen*, *E. coli*, *K. pneumoniae* đều là vi khuẩn đa kháng. Trong nhóm này, 100% các vi khuẩn kháng lại kháng sinh nhóm Beta – lactam, kháng trên 80% với các kháng sinh nhóm Aminoglycosid. 100% các vi khuẩn *K. pneumoniae* kháng lại các kháng sinh nhóm Cephalosporin thế hệ 3, *S. mascescen* cũng kháng với tỷ lệ trên 80%. Ngoài ra, 80% vi khuẩn *S. mascescen* kháng lại kháng sinh nhóm Carbapenem. Các vi khuẩn này vẫn nhạy cảm với kháng sinh nhóm Quinolon với tỷ lệ cao.

Các căn nguyên vi khuẩn gram dương cũng có tình trạng kháng lại các kháng sinh phổ biến trong nhóm Penicillin. 90% vi khuẩn CoNS kháng lại các kháng sinh nhóm Penicillin như Oxacillin và Benzyl penicillin. Trên 2/3 vi khuẩn nhóm này kháng với các kháng sinh nhóm Aminoglycosid, Carbapenem và nhóm Quinolon. Mặc dù vậy, 100% vi khuẩn nhóm này còn nhạy cảm với kháng sinh nhóm Vancomycin.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự như kết quả nghiên cứu của Shehad El – din và cộng sự tại Ai Cập khi thấy rằng 100% vi khuẩn *K. pneumoniae*, *S. mascescen* kháng lại các kháng sinh nhóm Penicillin, Cephalosporin thế hệ 3.<sup>11</sup> Nghiên cứu của Vergnano và cộng sự về nhiễm khuẩn huyết sơ sinh ở Anh cho thấy 95% vi khuẩn gây nhiễm khuẩn huyết sơ sinh sớm còn nhạy cảm với phác đồ phối hợp Penicillin và Gentamycin. 84% vi khuẩn gây nhiễm khuẩn huyết sơ sinh muộn còn nhạy cảm với phác đồ phối hợp Flucloxacillin và Gentamicin.<sup>10</sup> Từ kết quả của các nghiên cứu này, chúng tôi có thể đưa ra kết luận rằng không chỉ mô hình vi khuẩn gây nhiễm khuẩn huyết

sơ sinh khác nhau giữa các nước phát triển và đang phát triển mà tình hình kháng kháng sinh cũng có sự khác biệt giữa các quốc gia có trình độ phát triển khác nhau. Có thể giải thích sự khác biệt này là do việc lạm dụng kháng sinh tại các quốc gia đang và chậm phát triển. Việc mua kháng sinh dễ dàng, không cần đơn của các bác sĩ cũng làm gia tăng mức độ kháng kháng sinh của các vi khuẩn. Tuy nhiên, theo một nghiên cứu tại một bệnh viện ở Việt Nam lại cho thấy *K. pneumoniae* kháng kháng sinh nhóm Cephalosporin và Aminoglycosid lần lượt là 86% và 85% nhưng 90% vi khuẩn này còn nhạy với kháng sinh nhóm Carbapenem.<sup>5</sup> Điều này cho thấy rằng trong một quốc gia, giữa các bệnh viện khác nhau vẫn có sự khác biệt về mô hình vi khuẩn và tình hình kháng kháng sinh của các vi khuẩn. Do vậy, việc sử dụng kháng sinh theo kinh nghiệm khi chưa có kết quả kháng sinh đồ cần căn cứ vào mô hình vi khuẩn và tình hình kháng kháng sinh tại địa phương và bệnh viện cụ thể.

## V. KẾT LUẬN

Căn nguyên chính gây nhiễm khuẩn huyết sơ sinh sớm là CoNS và căn nguyên chính của nhiễm khuẩn huyết sơ sinh muộn là *S. mascescen*. Tình hình kháng kháng sinh diễn biến phức tạp. Hầu hết các vi khuẩn gây nhiễm khuẩn huyết sơ sinh kháng với các kháng sinh thông thường được sử dụng trong điều trị nhiễm khuẩn huyết sơ sinh tại bệnh viện Phụ sản Trung ương.

## Lời cảm ơn

Chúng tôi xin bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc đến bệnh nhân của tôi và người thân của họ. Xin gửi lời cảm ơn đến Ban giám đốc và các phòng ban của Bệnh viện Phụ Sản Trung Ương, các đồng nghiệp và bạn bè đã giúp đỡ chúng tôi trong suốt thời gian nghiên cứu và hoàn thành bài báo.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Krugman S, Gershon AA, Hotez PJ et al. Sepsis in the newborn. Krugman's Infectious Diseases of Children. *Philadelphia, PA: Mosby*; 2004.
2. Fleischmann-Struzek C, Goldfarb DM, Schlattmann P et al. The global burden of paediatric and neonatal sepsis: a systematic review. *Lancet Respir Med*. 2018;6(3), 223–230. PMID: 29508706 DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30063-8
3. Ghotaslou R, Ghorashi Z, Nahaei MR. Klebsiella pneumoniae in neonatal sepsis: a 3-year-study in the pediatric hospital of Tabriz, Iran. *Jpn J Infect Dis*. 2007;60(2-3): p. 126 - 128. PMID: 17515647
4. Biondi E, Evans R, Mischler M et al. Epidemiology of Bacteremia in Febrile Infants in the United States. *Pediatrics*. 2013;132(5): p. 990 - 996. doi:10.1542/peds.2013-1759
5. Kruse AY, Chuong DHT, Phuong CN et al. Neonatal bloodstream infections in a pediatric hospital in Vietnam: A cohort study. *J Trop Pediatr*. 2013; 59(6): p. 483 - 488. <https://academic.oup.com/tropej/article/59/6/483/1660090>
6. Kamalakannan SK. Neonatal Sepsis Past to Present. *Biomedical Journal of Scientific & Technical Research*. 2018; 3(3): p. 3309 - 3314. DOI: 10.26717/BJSTR.2018.03.000909
7. Tehrani FHE, Moradi M, Ghorbani N. Bacterial Etiology and Antibiotic Resistance Patterns in Neonatal Sepsis in Tehran during 2006-2014. *Iran J Pathol*. 2017; 12(4): p. 356 - 361. [http://ijp.iranpath.org/article\\_27992.html](http://ijp.iranpath.org/article_27992.html)
8. Singh T, Barnes EH, Isaacs D. Early-onset neonatal infections in Australia and New Zealand, 2002–2012. *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed*. 2019; 104(3), F248–F252. PMID: 29588295 DOI: 10.1136/archdischild-2017-314671
9. Patel D, Nimbalkar A, Sethi A et al. Blood Culture Isolates in Neonatal Sepsis and their Sensitivity in Anand District of India. *Indian J Pediatr*. 2014; 81(8): p. 785 - 790. PMID: 24408399 DOI: 10.1007/s12098-013-1314-210
10. Vergnano S, Menson E, Kennea N et al. Neonatal infections in England: the Neonatal surveillance network. *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed*. 2011; 96(1): p. F9 - F14. PMID: 20876594 DOI: 10.1136/adc.2009.178798
11. Shehab El-Din EMR, El-Sokkary MMA, Bassiouny MR et al. Epidemiology of Neonatal Sepsis and Implicated Pathogens: A Study from Egypt. *BioMed Research International*. 2015; Volume 2015, 11 pages. <https://doi.org/10.1155/2015/509484>

## Summary

## ANTIMICROBIAL RESISTANT PATTERN OF BACTERIA CAUSING NEONATAL SEPSIS IN THE NATIONAL HOSPITAL OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

Neonatal sepsis is one of the major causes of morbidity and mortality in neonates. Diagnosis and treatment of neonatal sepsis is still challenging for neonatologist. Treatment is less efficient due to antimicrobial resistant. This study was conducted at the Neonatal center of the National hospital of Obstetrics and Gynecology in neonates diagnosed with neonatal sepsis according to NICE – UK 2012 and EMA 2010 criteria. The main cause of early – onset infection was Coagulase-negative Staphylococcus (CoNS) (28%) and that of late – onset infection was *S. marcescens* (32,3%). 100% *S. marcescens*, *E. coli* and *K.pneumoniae* were resistant to Penicillin. The resistant rate of these bacteria groups to Carbapenem was more than 60%. Almost all of CoNS were resistant to Penicillin, however, they were all sensitive to Vancomycin.

**Keywords:** neonatal sepsis, antimicrobial resistant, bacteria