

## ĐẶC ĐIỂM ĐỀ KHÁNG KHÁNG SINH TRONG NHIỄM KHUẨN TIẾT NIỆU Ở BỆNH NHI TẠI BỆNH VIỆN NHI ĐỒNG 2 NĂM 2020-2021

Huỳnh Thị Vũ Quỳnh<sup>1,2</sup>, Huỳnh Tuấn An<sup>1</sup>, Lê Nhật Đức<sup>1</sup>, Hà Trung Hiếu<sup>1</sup>, Thái Hoàng Minh<sup>1</sup>, Huỳnh Thị Trâm<sup>1</sup>, Nguyễn Lương Tùng<sup>1</sup>, Võ Thảo Uyên,<sup>1</sup> Ngô Thị Cẩm Vân<sup>1</sup>, Trương Minh Khánh<sup>1</sup>

### TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Mô tả đặc điểm dịch tễ, lâm sàng, cận lâm sàng, yếu tố nguy cơ của trẻ NKTN. Xác định tác nhân gây bệnh và tỉ lệ đề kháng kháng sinh ở trẻ NKTN.

**Phương pháp nghiên cứu:** Cắt ngang.

**Kết quả:** Có 367 bệnh nhi có chẩn đoán NKTN được đưa vào nghiên cứu. Trẻ nữ gấp 1,25 lần nam, tuổi trung bình là 38,2 tháng tuổi. Triệu chứng toàn thân thường gặp nhất là sốt chiếm 78%, trong khi tiểu đục lại là triệu chứng tiết niệu dưới thường gặp nhất chiếm 14,3%. Tổng phân tích nước tiểu có bạch cầu trong 82,3% trường hợp, nitrite dương tính gặp ở 21,5%. CRP tăng trong 83,8% trường hợp. Cây nước tiểu dương tính 1 tác nhân là 80 ca (21,8%). Tác nhân nhiễm khuẩn tiết niệu thường gặp nhất là E.coli, chiếm tỉ lệ 63,8%, kế đến là Klebsiella, chiếm 10%. Tình hình đề kháng chung của các chủng vi khuẩn gây NKTN với Ampicillin hiện đang ở mức 83,1%; kháng cephalosprin thế hệ 3 là 68,8%; chỉ có 5,3% kháng Amikacin. E.coli có tỉ lệ đề kháng kháng sinh cao; 80,4% vi khuẩn kháng cephalosprin thế hệ 1; 78,4% kháng cephalosporin thế hệ 3; còn nhạy cảm cao nhất đối với amikacin đến 92,2%

**Kết luận:** Tỉ lệ vi khuẩn đề kháng cao nhất với nhóm ampicillin, kế đến là nhóm cephalosporin, nhưng đa số còn nhạy amikacin. Trong khi cephalosporin thế hệ 3 hiện đang là kháng sinh đầu tay điều trị NKTN trên. Tuy nhiên, E.coli kháng cephalosporin thế hệ 3 lại chiếm đa số, cảnh báo việc lạm dụng kháng sinh.

**Từ khóa:** Nhiễm khuẩn tiết niệu, E.coli, Klebsiella.

### SUMMARY

#### CHARACTERIZATION AND ANTIMICROBIAL RESISTANCE IN PEDIATRIC URINARY TRACT INFECTION AT CHILDREN'S HOSPITAL 2 IN 2020-2021

**Objective:** To describe the characteristics of epidemiological, clinical, subclinical and risk factors of children with urinary tract infection (UTI). Determine the microbial characteristics and antibiotic resistance in pediatric UTI at Children's Hospital 2.

**Method:** Cross-sectional study

**Results:** There were 367 patients diagnosed with UTI in the study. Female children are 1.25 times more than boys, the average age is 38.2 months. The most common systemic symptom was fever accounting for 78%, while cloudy urine was the most common lower urinary symptom accounting for 14.3%. In urine analysis, positive leukocytes in 82.3% of cases, and nitrite was positive in 21.5%. CRP increased in 83.8% of cases. Urine culture was positive for 1 agent in 80 cases (21.8%). The most common urinary tract infection agent is E.coli, accounting

<sup>1</sup>Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh

<sup>2</sup>Bệnh viện Nhi Đồng 2

Chịu trách nhiệm chính: Huỳnh Thị Vũ Quỳnh

Email: quynh.huynh@ump.edu.vn

Ngày nhận bài: 25.8.2022

Ngày phản biện khoa học: 23.9.2022

Ngày duyệt bài: 10.10.2022

for 63.8%, followed by Klebsiella, accounting for 10%. The general resistance of bacterial strains causing UTIs to Ampicillin is currently at 83.1%, resistance to cephalosporin<sup>3th</sup> is 68.8%; only 5.3% were resistant to amikacin. E.coli has a high rate of antibiotic resistance; 80.4% of bacteria were resistant to cephalosporin<sup>1st</sup>; 78.4% were resistant to cephalosporin<sup>3th</sup>; The highest sensitivity to amikacin is 92.2%.

**Conclusion:** The highest rate of antimicrobial resistance is to ampicillin, followed by cephalosporins, but most are still sensitive to amikacin. While the cephalosporin<sup>3th</sup> is currently the first-line antibiotic to treat upper UTI. However, E.coli resistance to cephalosporin<sup>3th</sup> accounts for the majority, warning of the abuse of antibiotics.

**Keywords:** Urinary tract infection, E.coli, Klebsiella.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Nhiễm khuẩn tiết niệu (NKTN) là một trong những nguyên nhân phổ biến nhất ở trẻ em sốt trong thực hành lâm sàng. NKTN được xếp hạng thứ ba sau nhiễm trùng đường tiêu hóa và đường hô hấp. Tỷ lệ lưu hành NKTN ở trẻ dao động từ 6% đến 37% ở các nước đang phát triển. Tại Việt Nam, sự đề kháng kháng sinh của các vi khuẩn NKTN ngày càng gia tăng dẫn đến rất khó khăn trong chọn lựa kháng sinh. Trong một nghiên cứu của tác giả Trần Thị Kim Ngân đã công bố trên tạp chí Y học Thành phố Hồ Chí Minh năm 2019 nghiên cứu trên trẻ NKTN điều trị nội trú tại bệnh viện Nhi Đồng 2 năm 2017-2018 cho thấy nguyên nhân gây NKTN phổ biến nhất ở trẻ em là E. Coli (62,6%). Ngoài ra còn có các chủng vi khuẩn khác được phân lập như Enterococcus sp, Klebsiella sp. Enterobacter, Pseudomonas, Acinetobacter, Proteus. Trong đó có 71,4% vi khuẩn kháng cephalosporin thế hệ 2,

67,0% kháng Cephalosporin thế hệ 3, chỉ có 4,4% kháng amikacin. E.coli có tỉ lệ đề kháng kháng sinh cao: 89,5% đề kháng Cephalosporin thế hệ 2, 87,7% đề kháng Cephalosporin thế hệ 3 nhưng 94,7% E.coli còn nhạy với amikacin<sup>[1]</sup>. Tuy nhiên, tác nhân gây bệnh và tình hình đề kháng kháng sinh có thể thay đổi theo thời gian. Vì vậy, cần cập nhật nghiên cứu, khảo sát về tình hình đề kháng kháng sinh ban đầu để phục vụ việc điều trị. Đó là lý do chúng tôi thực hiện nghiên cứu “Đặc điểm và tình hình đề kháng sinh trong nhiễm khuẩn tiết niệu ở trẻ em tại Bệnh viện Nhi Đồng 2 năm 2020-2021”.

### Mục tiêu nghiên cứu

*Mô tả đặc điểm dịch tễ, lâm sàng, cận lâm sàng, yếu tố nguy cơ của trẻ NKTN*

*Xác định tác nhân gây bệnh và tỉ lệ đề kháng kháng sinh ban đầu ở trẻ NKTN*

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### (a) Thiết kế nghiên cứu

Cắt ngang phân tích

### (b) Dân số chọn mẫu

(c) Tất cả trẻ từ 1 tháng đến 16 tuổi được chẩn đoán NKTN điều trị nội trú tại các khoa phòng tại bệnh viện Nhi Đồng 2 từ tháng 6/2020 đến tháng 12/2021

### (d) Kỹ thuật chọn mẫu

Công thức tính cỡ mẫu:

$$n = \frac{Z_1^2 \times p(1-p)}{d^2}$$

Trong đó:

n: cỡ mẫu cho nghiên cứu

Z: trị số phân phối chuẩn, với mức độ tin cậy 95% thì  $Z = 1,96$ ; d: Độ chính xác của ước lượng, chọn  $d = 0,05$ ; p: tỉ lệ ước lượng cỡ mẫu, chọn  $p = 0,5$  để tích số  $p(1-p)$  lớn nhất. Từ đó tính được  $n = 384$

Mẫu nước tiểu được lấy giữa dòng, lấy qua sonde tiểu trong trường hợp có đặt sonde tiểu hay nghi ngờ ngoại nhiễm.

Xét nghiệm vi khuẩn E.coli tiết men ESBL: thực hiện tại khoa vi sinh bệnh viện Nhi Đồng 2, trên máy Phoenix 100 của hãng Becton Dickinson. ESBL dương tính khi nồng độ ức chế tối thiểu của cefotaxime  $\geq 3$  lần cefotaxime-clavulanate hoặc ceftazidime  $\geq 3$  lần ceftazidime-clavulanate.

### III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Từ 6/2020 đến 12/2021, đã thu thập được 367 hồ sơ bệnh án thỏa tiêu chuẩn chọn mẫu, trong đó có 80 ca cấy nước tiểu dương tính 1 chủng vi khuẩn chiếm 21,8% số trường hợp. Đặc điểm dân số học

Tỉ lệ phân bố theo nhóm tuổi: dưới 12 tháng: 42,5%, từ 12-60 tháng: 35,7% và trên 60 tháng: 21,8%. 34% TP. Hồ Chí Minh, 64% tỉnh. Tuổi trung vị: 38,2 tháng

#### Triệu chứng lâm sàng

Triệu chứng toàn thân: Sốt là biểu hiện lâm sàng thường gặp nhất (77,7%), ói (18,3%), tiêu chảy (12%), lừ đừ (1,6%) và không triệu chứng (8,7%)

Triệu chứng đường tiết niệu: Tiểu đục (14,3%), tiểu đau (11,5%), tiểu lắt nhắt (7,9%), đau hông lưng (5,8%), tiểu đỏ (4,4%), tiểu rặn (3,8%), tiểu gấp (2,2%), tiểu không tự chủ (2,2%), bí tiểu (0,5%)

#### Đặc điểm cận lâm sàng

TPTNT: Bạch cầu niệu dương tính trong 82,3% trường hợp bệnh nhi NKTN, nitrite dương tính 21,3% và hồng cầu dương tính trong 32,7% trường hợp. Bạch cầu máu tăng gặp ở 2/3 số bệnh nhi, tăng cao  $>15K/uL$  gặp ở 1/3 bệnh nhi, chỉ số CRP tăng  $> 10$  mg/dL chiếm đa số (233 trường hợp, chiếm 83,8%). CRP trung bình là 88,2 mg/dL.

#### Bệnh nền đường tiết niệu

Có 163 ca (44,4%) trẻ nhiễm khuẩn tiết niệu được khảo sát bệnh nền đường tiết niệu bằng siêu âm và VCUg. Có 36,2% trẻ có bệnh nền đường tiết niệu đi kèm. Loại bệnh nền thường gặp nhất là thận ứ nước (18,8%), kế đến là dẫn bể thận và dày thành bàng quang có cùng tỉ lệ (6,5%); trào ngược bàng quang-niệu quản (1,1%), niệu quản và dị dạng tiết niệu, thận đôi, thận độc nhất gặp ở 4% số trẻ. Còn lại là các nguyên nhân khác.

#### Tác nhân vi khuẩn gây nhiễm khuẩn tiết niệu

**Bảng 1. Tác nhân NKTN dựa trên kết quả cấy nước tiểu (N=80)**

Vi khuẩn Gram âm		
	Số lượng	Tỉ lệ (%)
E.coli	51	63,8
Klebsiella spp.	8	10
Pseudomonas spp.	6	7,5
Enterobacter spp.	1	1,2
Proteus spp.	6	7,5
Acinetobacter spp.	1	1,2
Vi khuẩn Gram dương		
Staphylococcus spp.	2	2,5
Enterococcus spp.	5	6,3

**Sự đề kháng kháng sinh****Bảng 2 Tình hình đề kháng và nhạy cảm kháng sinh của E.coli (N=51)**

Tên kháng sinh	Nhạy cảm		Đề kháng	
	Số lượng	Tỷ lệ	Số lượng	Tỷ lệ
Amikacin	47	92,2	3	5,9
Ampicillin	2	3,9	47	92,2
Ampicillin-Sulbactam	21	41,2	24	47,1
Cefazolin	2	3,9	41	80,4
Cefepime	12	23,5	36	70,6
Ceftazidime	7	13,7	43	84,3
Ceftazidime-Avibactam	41	80,4	9	17,6
Ceftriaxone	7	13,7	40	78,4
Ciprofloxacin	14	27,5	31	60,8
Colistin	50	98	0	0
Ertapenem	35	68,6	13	25,5
Gentamicin	23	45,1	25	49
Imipenem	36	70,6	10	19,6
Meropenem	36	70,6	8	15,7
Piperacillin/Tazobactam	41	80,4	7	13,7
Tetracycline	49	96,1	0	0
Tigecyclin	49	96,1	0	0
Trimethoprim-Sulfamethoxazole	26	51	20	39,2

Tình hình đề kháng chung vi khuẩn gây NKTN với Ampicillin 83,1%, Cephalosporin thế hệ 3 68,8%, Imipenem và Meropenem cùng 19,5%, Amikacin 5,3%, Bactrim 39%.

Đối với Ecoli, có 92,2% vi khuẩn kháng với Ampicillin; hơn 80% vi khuẩn kháng Cephalosporin thế hệ 3; 5,9% kháng Amikacin

Có 8 trường hợp cấy nước tiểu với tác nhân là Klebsiella (10%), 87,5% vi khuẩn kháng với Ampicillin và Cephalosporin thế hệ 3

6 trường hợp tác nhân là Pseudomonas, chỉ 16,7% kháng Ciprofloxacin, các kháng sinh khác không có sự đề kháng. 6 trường hợp Proteus, tỉ lệ vi khuẩn kháng cao với tất

cả kháng sinh, nhạy với Ceftazidime-avibactam và Imipenem

**IV. BÀN LUẬN****(e) Đặc điểm nhiễm khuẩn tiết niệu**

Trong nghiên cứu của chúng tôi, bệnh nhi thường đến với triệu chứng toàn thân như: sốt (78,1%), ói (18,4%), tiêu chảy (12,1%) hay các triệu chứng tại đường tiết niệu như: tiểu đục (14,3%) tiểu đau (11,5%), tiểu lắt nhắt (7,9%), tiểu rặn (3,8%). Triệu chứng sốt và ói phù hợp với đặc điểm lâm sàng của nghiên cứu về NKTN ở trẻ em của Victor Daniel Miron và cộng sự năm 2021 trên 264 bệnh nhi, thì sốt chiếm 79,9%, ói 19,7%, tiêu chảy 24%, tiểu đục 21,6%, tiểu đau

32,6%, tiêu lắt nhất 13,6%, tiêu khó 23,9%<sup>[5]</sup>.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, bệnh nhi được làm xét nghiệm tổng phân tích nước tiểu với kết quả: bạch cầu dương tính (82,3%), nitrit niệu dương tính (21,3%), hồng cầu dương tính (32,7%). So với nghiên cứu NKTN ở trẻ em của Gabrielle J Williams và cộng sự từ 95 nghiên cứu ở 95703 bệnh nhi, thì bạch cầu dương tính chiếm 88%, nitrite dương chiếm 49%. Trong nghiên cứu NKTN ở trẻ em của Hilal Unsal và cộng sự vào năm 2019 ở 705 bệnh nhi, bạch cầu dương với tỉ lệ 67,9%, nitrit dương với tỉ lệ 31,3%<sup>[4]</sup>. Có sự chênh lệch với kết quả của chúng tôi nghiên cứu, có lẽ là do phổ vi khuẩn của nước ta có sự khác biệt. Nitrit dương tính trong nước tiểu ở bệnh nhân NKTN do vi khuẩn tiết được men nitrate reductase, có thể khác biệt về chủng vi khuẩn giữa các nơi nên tạo ra sự chênh lệch này.

#### **(f) Đặc điểm tác nhân và sự đề kháng kháng sinh**

Cây nước tiểu là tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán NKTN<sup>[4]</sup>. Ở đây, chúng tôi ghi nhận 21,8% tổng số ca NKTN cây dương. Vi khuẩn thường mọc trong môi trường cây khoảng 24 giờ và kết quả độ nhạy thường có trong vòng 48 giờ.

Phổ vi khuẩn gây nhiễm khuẩn tiết niệu tại bệnh viện Nhi Đồng 2 không có nhiều khác biệt so với nghiên cứu trước đây của tác giả Trần Thị Kim Ngân; Ecoli chiếm 63,8% trên tổng số 80 trường hợp cây dương, Klebsiella spp. chiếm 10%, Pseudomonas spp chiếm 7,5%, Proteus spp. chiếm 7,5%, Enterobacter spp. chiếm 1,2%, Acinetobacter spp. chiếm 1,2%. Mặc dù NKTN trên hay dưới, tác nhân gây bệnh vẫn đa phần là vi khuẩn Gram âm, trong đó E. coli là tác nhân gây bệnh thường gặp nhất. Và không có sự

khác biệt giữa tác nhân gây bệnh giữa NKTN trên và dưới do NKTN đa số là con đường ngược dòng.

Tỉ lệ đề kháng chung các tác nhân gây NKTN có sự tương đồng với nghiên cứu của Trần Thị Kim Ngân thực hiện trước đây tại bệnh viện Nhi Đồng 2 về tỉ lệ đề kháng kháng sinh ở các nhóm cephalosporin thế hệ 3 (67,0%), kháng amikacin (4,4) do thời điểm nghiên cứu gần nhau nên phổ kháng khuẩn ít thay đổi. Ampicillin vẫn là kháng sinh có tình hình đề kháng cao nhất (83,1%) tương đồng với nghiên cứu của của tác giả Mahmut Demir được tiến hành trên 842 bệnh nhi với chẩn đoán NKTN từ 0 - 18 tuổi nằm nội trú ở khoa Nhi, Bệnh viện Đại học Harran, Sanliurfa, Thổ Nhĩ Kỳ từ 5/2015 - 5/2017 là (87,3%)<sup>[3]</sup>. Ở nghiên cứu của chúng tôi, các kháng sinh có tỉ lệ đề kháng cao hơn so với nghiên cứu của tác giả Demir gặp ở nhóm Carbapenem do kháng sinh nhóm Beta-lactam thường được sử dụng tại Việt Nam. Tuy nhiên, nhóm Trimethoprim-Sulfamethoxazole lại có tỉ lệ kháng thấp hơn (39% so với 60,8%) do có nhiều bằng chứng cho thấy Bactrim không được sử dụng phổ biến trên cộng đồng tại Việt Nam sau một thời gian dài báo cáo về tình hình kháng của các vi khuẩn Gram âm đường ruột với Bactrim. Nitrofurantoin hiện nay rất khó kiếm trên thị trường Việt Nam nên kháng sinh này ít được sử dụng dẫn đến tình trạng vẫn còn nhạy cảm. Kháng sinh Amikacin và Piperacillin/Tazabactam là 2 loại kháng sinh đường chích nên cũng không được sử dụng rộng rãi trong cộng đồng, cũng không phải là kháng sinh đầu tay của điều trị các bệnh lý nhiễm trùng tiết niệu, tiêu hóa, hô hấp ...tại bệnh viện, do đó dẫn đến tỉ lệ nhạy cảm cao hơn.

E.coli có tỉ lệ đề kháng kháng sinh cao, hầu như có sự tương đồng với kết quả nghiên cứu trước của tác giả Trần Thị Kim Ngân, đến 92,2% vi khuẩn kháng với Ampicillin; hơn 80% vi khuẩn kháng Cephalosporin thế hệ 3; 5,9% kháng Amikacin. Hiện nay, theo y văn và phác đồ điều trị NKTN tại bệnh viện Nhi Đồng 2, cephalosporin thế hệ 3 lại là kháng sinh đầu tay trong điều trị NKTN trên. Tuy nhiên, trong khi tỉ lệ đề kháng của E.coli lại lên đến 89,5%. Do đó, chúng tôi khuyến cáo không nên sử dụng Cephalosporin thế hệ thứ 3 trong điều trị đầu tay NKTN trên. Hoặc nếu sử dụng phải phối hợp với Amikacin để tăng tác dụng hợp đồng để hạn chế tình trạng đề kháng kháng sinh.

Klebsiella là vi khuẩn thường gây NKTN trong bệnh viện hoặc trên cơ địa bệnh nhân có dị dạng hệ tiết niệu, NKTN phức tạp. Tuy nhiên, tương tự như E.coli, tỉ lệ đề kháng của Klebsiella với kháng sinh nhóm cephalosporin rất cao. Trong khi kháng sinh sử dụng theo kinh nghiệm đầu tay trong NKTN trên lại vẫn là nhóm cephalosporin. Do đó, việc xem xét lại phác đồ điều trị để lựa chọn kháng sinh theo kinh nghiệm là cần thiết. Điều này quan trọng trong trường hợp bệnh nhân NKTN nhưng cấy nước tiểu âm tính. Hơn nữa, tỉ lệ cấy nước tiểu dương tính trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ có 21,8%, nên việc quyết định kháng sinh theo kinh nghiệm và phổ kháng sinh tại từng bệnh viện, từng địa phương là vô cùng quan trọng.

## V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu đã cung cấp cái nhìn tổng quan về đặc điểm dịch tễ, lâm sàng, cận lâm sàng và yếu tố nguy cơ của trẻ cũng như cung cấp dữ liệu về đặc điểm tác nhân và tình hình đề kháng của những tác nhân gây

NKTN tại BV Nhi Đồng 2.

Tác nhân nhiễm khuẩn tiết niệu trẻ em thường gặp nhất là E.coli chiếm 63,8% tổng số ca cấy nước tiểu dương tính, với tỉ lệ đề kháng cephalosporin thế hệ 3 gần 80% và kháng amikacin chỉ 5,3%. Do đó, khuyến cáo không sử dụng cephalosporin thế hệ 3 trong điều trị đầu tay NKTN trên, nếu cần phải kết hợp amikacin là kháng sinh tĩnh mạch ngay từ đầu để tăng tác dụng hiệp đồng, tránh tình trạng đề kháng kháng sinh. Bác sĩ điều trị cũng nên lưu ý đến tác nhân Klebsiella và tình hình đề kháng với nhóm imipenem và meropenem hiện đang gia tăng.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Trần Thị Kim Ngân, Hoàng Thị Diễm Thúy và Nguyễn Văn Tân Minh (2019)**, "Đặc điểm vi khuẩn và tình hình đề kháng kháng sinh trong nhiễm khuẩn tiết niệu trẻ em tại bệnh viện Nhi đồng 2 năm 2017-2018", Tạp chí Y học Thành phố Hồ Chí Minh. 23(3).
2. **Alexander KC Leung và các cộng sự. (2019)**, "Urinary tract infection in children", Recent patents on inflammation & allergy drug discovery. 13(1), tr. 2-18.
3. **Victor Daniel Miron và các cộng sự. (2021)**, "Urinary tract infections in children: clinical and antimicrobial resistance data from Bucharest area, Romania", Germs. 11(4), tr. 583.
4. **Hilal Ünsal, Ayşe Kaman và Gönül Tanır (2019)**, "Relationship between urinalysis findings and responsible pathogens in children with urinary tract infections", Journal of Pediatric Urology. 15(6), tr. 606. e1-606. e6.
5. **Samuel N Uwaezuoke (2016)**, "The prevalence of urinary tract infection in children with severe acute malnutrition: a narrative review", Pediatric health, medicine and therapeutics. 7, tr. 12