

Đánh giá tình trạng bội nhiễm vi khuẩn và mức độ đề kháng kháng sinh ở người bệnh thở máy tại Trung tâm Hồi sức tích cực, Bệnh viện Dã chiến số 13

Evaluation of bacterial surinfection and antibiotic resistance in patients under mechanical ventilation due to severe COVID-19 at the Field Center of Critical Care Number 13

Lê Thị Thu Huyền*, Phan Thùy Chi*,
Bùi Thị Hạnh**, Lưu Quang Thùy**

*Bệnh viện Đại học Y Hà Nội,
**Bệnh viện Việt Đức

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá tỉ lệ bội nhiễm vi khuẩn ở bệnh nhân thở máy do COVID-19 và tình trạng kháng kháng sinh ở các chủng vi khuẩn phân lập được tại Trung tâm Hồi sức tích cực Dã chiến số 13 trong làn sóng thứ 4 của dịch COVID-19 tại thành phố Hồ Chí Minh. *Đối tượng và phương pháp:* Thống kê trên các mẫu bệnh phẩm được nuôi cấy tìm vi khuẩn và làm kháng sinh đồ tại Trung tâm Hồi sức tích cực Dã chiến số 13 trong làn sóng thứ 4 của dịch COVID-19 tại thành phố Hồ Chí Minh (từ tháng 8 – tháng 10 năm 2021). *Kết quả:* 90,16% bệnh nhân bội nhiễm với các vi khuẩn Gram âm, trong đó *Acinetobacter baumannii* và *Klebsiella pneumoniae* là thường gặp nhất. Với 9,84% bệnh nhân bội nhiễm vi khuẩn gram dương, thường gặp nhất là *Enterococcus*. Hầu hết các chủng vi khuẩn phân lập được đều là vi khuẩn đa kháng. *Kết luận:* Bệnh nhân COVID-19 thở máy có tỷ lệ bội nhiễm cao với vi khuẩn gram âm đa kháng; tình trạng kháng kháng sinh trong cộng đồng tại Việt Nam rất cao và cần được kiểm soát chặt chẽ; khuyến cáo không nên sử dụng kháng sinh cho bệnh nhân COVID-19 chưa có dấu hiệu bội nhiễm để tránh phát triển các chủng vi khuẩn kháng thuốc và phát tán các chủng kháng thuốc ra cộng đồng.

Từ khóa: COVID-19, thở máy, bội nhiễm, vi khuẩn, kháng kháng sinh.

Summary

Objective: To evaluate the rate of bacterial surinfection in mechanically ventilated patients due to COVID-19 and antibiotic resistance in isolates at the Center of severe COVID-19 management (field hospital 13th) in Ho Chi Minh City. *Subject and method:* The study was conducted in a totally new built up center of critical care during the fourth wave of COVID-19 in Ho Chi Minh city in August – October 2021. It analyzed all the positive bacterial cultures and their antibiograms. *Result:* 90.19% of surinfection was due to gram-negative bacteria, mostly *Acinetobacter baumannii* and *Klebsiella pneumoniae*. Among the 9.84% of surinfection due to gram positive bacteria, *Enterococcus* was the most common. Most of the isolated sources were multi-resistant. *Conclusion:* Ventilated COVID-19 patients had a high rate of superinfection with multidrug-resistant gram-negative bacteria; antibiotic resistance in the community in Vietnam was very high and needs to be strictly controlled; we recommend not to use antibiotics for

Ngày nhận bài: 18/10/2022, ngày chấp nhận đăng: 26/10/2022

Người phản hồi: Phan Thùy Chi, Email: thuychiphan@gmail.com - Đại học Y Hà Nội

COVID-19 patients without signs of surinfection to avoid the development of drug-resistant strains of bacteria and the spread of resistant strains to the community.

Keywords: COVID-19, mechanical ventilation, surinfection, bacteria, antibiotic resistant.

1. Đặt vấn đề

Viêm phổi ở người bệnh thở máy là thách thức trong điều trị với tỷ lệ tử vong cao [1, 2]. Bệnh nhân (BN) thở máy do viêm phổi nặng ở BN nhiễm COVID-19 có nguy cơ bội nhiễm cao vì nhiều lí do: Suy giảm miễn dịch, dùng corticoid trong điều trị, thở máy kéo dài, điều kiện chăm sóc chưa tối ưu do tình trạng quá tải hệ thống y tế. Những BN COVID-19 có bội nhiễm nếu không được điều trị nhanh chóng và thích hợp sẽ có nguy cơ tử vong cao [3]. Tuy nhiên nếu dùng kháng sinh mạnh hệ thống cho tất cả các BN nhiễm COVID-19 có thể dẫn đến tăng nguy cơ bội nhiễm các chủng đa kháng trên BN đó tăng chi phí điều trị, tăng tình trạng kháng kháng sinh trong cộng đồng [4, 5]. Với mục tiêu xác định chủng loại vi khuẩn thường gây bội nhiễm ở BN có thở máy do COVID-19 nặng và xác định mức độ kháng khuẩn của các loại vi khuẩn gây bội nhiễm để hướng dẫn điều trị kháng sinh theo kinh nghiệm cho các BN COVID-19 nặng phải thở máy. Chúng tôi tiến hành nghiên cứu với mục tiêu: *Đánh giá tỷ lệ bội nhiễm vi khuẩn ở BN thở máy do COVID-19. Đánh giá tình trạng kháng kháng sinh ở các chủng vi khuẩn phân lập được.*

2. Đối tượng và phương pháp

Nghiên cứu được thực hiện tại Trung tâm Hồi sức tích cực-Bệnh viện dã chiến số 13 thành phố Hồ Chí Minh trong khoảng thời gian từ 11/08/2021 đến 15/10/2021.

BN có chẩn đoán xác định suy hô hấp do COVID-19 (có kết quả PCR +) và phải thở máy.

BN có triệu chứng nghi ngờ tình trạng bội nhiễm (bạch cầu tăng cao hoặc giảm, procalcitonin tăng trên 0,05mcg/L, sốt 2 pha, dịch phế quản không trong, hình ảnh X-quang phổi gợi ý tình trạng bội nhiễm, có dấu hiệu bội nhiễm tại vị trí khác - nước tiểu đục, chân catheter chảy mủ, BN trong trạng thái sốc).

BN được lấy mẫu theo kĩ thuật tiêu chuẩn tùy từng vị trí nhiễm khuẩn. Bệnh phẩm được nuôi cấy trên môi trường thạch máu và thạch Macconkey. Nếu có vi khuẩn mọc sẽ được làm kháng sinh đồ trên máy tự động Vitek của bioMérieux. Để đảm bảo tính chính xác của kết quả nghiên cứu, trong nghiên cứu này chúng tôi chỉ lựa chọn mẫu bệnh phẩm được lấy bởi các bác sĩ và điều dưỡng chuyên khoa hồi sức.

Số liệu về tỷ lệ dương tính và kết quả kháng sinh đồ được nhập liệu và phân tích bởi phần mềm SPSS 16.0 với các test thống kê tương ứng.

3. Kết quả

Trong khoảng thời gian từ 11/08/2021 đến 15/10/2021 có 939 BN được điều trị tại trung tâm hồi sức tích cực bệnh viện dã chiến số 13. Trong đó có 382 BN thở máy. Nghiên cứu thu được 97 mẫu bệnh phẩm đủ tiêu chuẩn lấy từ 61 BN. Tuổi trung bình BN 55,37 +/- 9,34, cao nhất 76 tuổi, thấp nhất 24 tuổi. Nam có 31 BN (51%), nữ có 30 BN (49%). Trong số 97 mẫu bệnh phẩm thu được: 54 mẫu dịch phế quản, 27 mẫu máu, 4 mẫu nước tiểu, 1 mẫu đờm, 10 mẫu catheter, 1 mẫu dịch màng phổi.

Tỷ lệ bội nhiễm vi khuẩn là 30 trên tổng 61 BN (chiếm 49%); 47/97 mẫu bệnh phẩm dương tính.

Bảng 1. Phân bố tỷ lệ dương tính theo loại bệnh phẩm

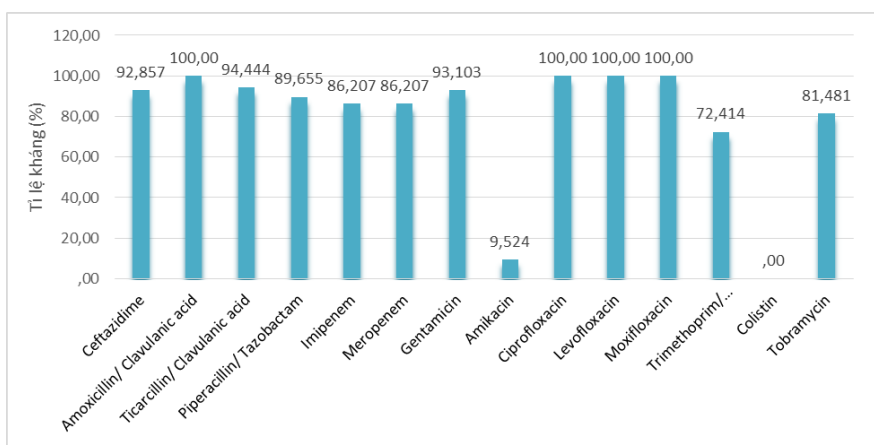
Loại bệnh phẩm	Số mẫu lấy được (n)	Số mẫu dương tính (n)	Tỷ lệ dương tính (%)
Máu	27	5	18,5
Nước tiểu	4	1	25
Đờm	1	0	0
Dịch màng phổi	1	1	100
Dịch phế quản	54	36	66,7
Catheter	10	4	40

Trong 47 mẫu bệnh phẩm dương tính, phân lập được 87 chủng vi khuẩn trong đó 90, 16% là vi khuẩn gram âm, 9,84% là vi khuẩn gram dương. Hầu hết các mẫu bệnh phẩm đều nhiễm 2 loại vi khuẩn.

Bảng 2. Phân bố theo chủng loại vi khuẩn

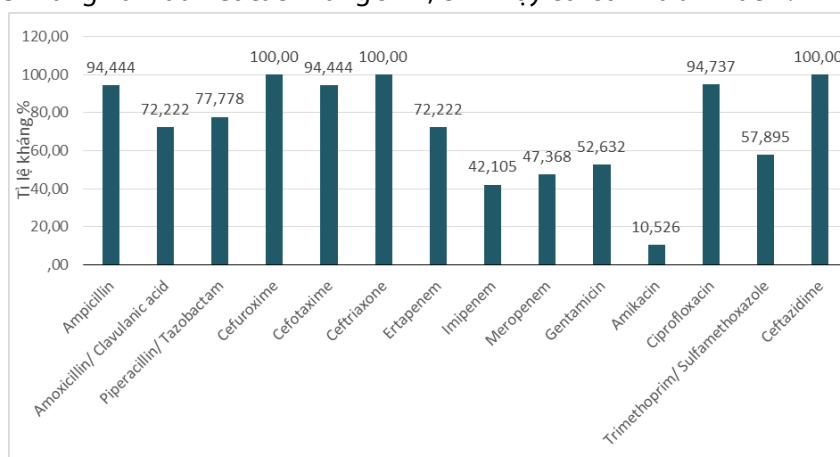
Gram	Tên vi khuẩn	Số chủng phân lập được (n)	Tỷ lệ (%)
Dương	<i>Staphylococcus aureus</i>	2	3,28
	<i>Enterococcus faecium</i>	2	3,28
	<i>Enterococcus faecalis</i>	2	3,28
Âm	<i>Enterobacteries</i>	26	42,62
	<i>Acinetobacter baumannii</i>	29	47,54
	<i>Klebsiella pneumonia</i>	19	31,15
	<i>Klebsiella aerogenes</i>	1	1,64
	<i>Enterobacter cloacae</i>	1	1,64
	<i>Escherichia coli</i>	5	8,20
Tổng		87	

Nhận xét: Tỷ lệ cao nhất là bội nhiễm các vi khuẩn Gram âm, trong đó thường gặp nhất là *E. coli*, *Enterobacteries* và *Acinetobacter baumannii*.



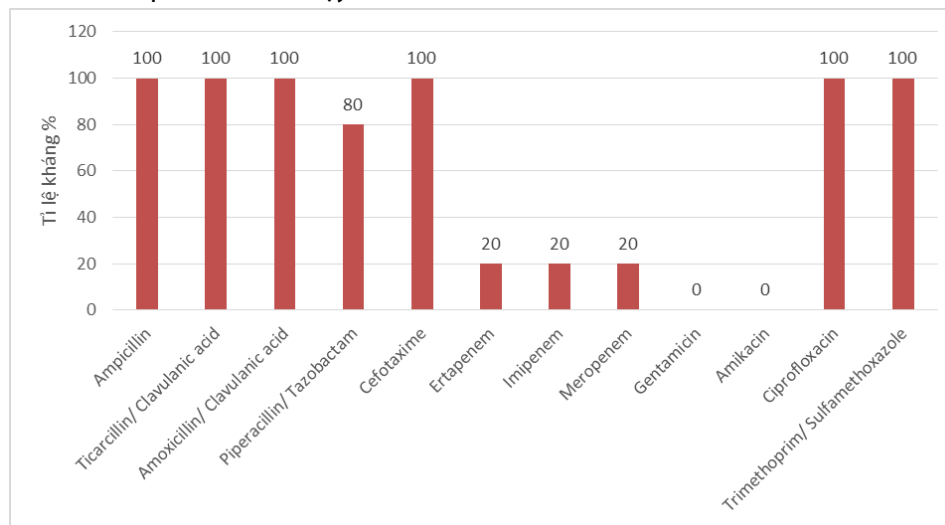
Biểu đồ 1. Tình trạng đề kháng của các chủng *Acinetobacter baumannii* phân lập được (n = 29)

A. baumannii đề kháng với hầu hết các kháng sinh, chỉ nhạy colistin và amikacin.



Biểu đồ 2. Tình trạng đề kháng kháng sinh của các chủng *Klebsiella pneumoniae* phân lập được (n = 19)

Nhận xét: *K. pneumoniae* có mức độ đề kháng thấp hơn so với *A. baumannii*, tuy nhiên cũng chỉ còn nhạy trung bình với nhóm carbapenems và nhạy với amikacin.



Biểu đồ 3. Tình trạng đề kháng kháng sinh của các chủng *Escherichia coli* phân lập được (n = 26)

Các chủng *E. coli* phân lập được đề kháng với hầu hết các kháng sinh thuộc nhóm cephalosporines nhưng còn nhạy với kháng sinh nhóm carbapenems.

Bảng 3. Tình trạng đề kháng của *Klebsiella aerogenes* và *Enterobacter cloacae*

Kháng sinh	<i>Klebsiella aerogenes</i> (n = 1)	<i>Enterobacter cloacae</i> (n = 1)
Ampicillin	R (Resistant)	R
Amoxicillin/Clavulanic acid	R	R
Piperacillin/Tazobactam	R	R
Ertapenem	R	R
Ciprofloxacin	R	R
Gentamicin	R	R
Cefotaxime	I (Intermediate)	R
Imipenem	S (Sensitive)	R
Meropenem	S	R
Amikacin	S	R
Trimethoprim/Sulfamethoxazole	S	S

Bảng 4. Tình trạng đề kháng ở các chủng vi khuẩn Gram dương phân lập được

Kháng sinh	<i>Staphylococcus aureus</i> (n = 2)	<i>Enterococcus faecium</i>	<i>Enterococcus faecalis</i>
Ampicillin		R: 2/2	S: 2/2
Amoxicillin/Clavulanic acid	R: 2/2	R: 2/2	S: 2/2
Piperacillin/Tazobactam	R: 2/2		
Cefuroxime	R: 2/2		
Cefotaxime	R: 2/2		

Kháng sinh	<i>Staphylococcus aureus</i> (n = 2)	<i>Enterococcus faecium</i>	<i>Enterococcus faecalis</i>
Ceftriaxone	R: 2/2		
Ciprofloxacin	R: 2/2		
Trimethoprim/ Sulfamethoxazole	R: 2/2		
Oxacillin	R: 2/2		
Cefazolin	R: 2/2		
Levofloxacin	R: ½	R: 2/2	R: 2/2
Moxifloxacin	R: ½		
Vancomycin	S: 2/2 MIC ≤ 0,5	S: 2/2	S: 2/2
Linezolid	S: 2/2	S: 2/2	R: 2/2
Clindamycin	R: 2/2		
Erythromycin	R: 2/2	R: 2/2	R: 2/2
Tetracyclin	R: 2/2	R: 1/2	R: 2/2

4. Bàn luận

Tỷ lệ bội nhiễm vi khuẩn ở BN có thở máy do tổn thương phổi nặng ở BN COVID-19 cao (49%). Tỷ lệ cao này cũng tương tự như trong nghiên cứu của tác giả Vincenzo De S, tỷ lệ bội nhiễm lên đến 36,3%. Trong đó, vị trí bội nhiễm dễ xảy ra nhất là tại phổi 66,77% số mẫu, sau đó đến catheter trung ương. Kết quả này cũng giống với kết quả của tác giả Sameneh Pourajam, trong đó tỷ lệ mẫu dịch rửa phế quản dương tính lên đến 88,6% [6]. Hầu hết các mẫu bệnh phẩm đều là đồng nhiễm nhiều loại vi khuẩn khác nhau (có 47 mẫu dương tính nhưng phân lập được đến 87 chủng vi khuẩn) tương tự với báo cáo của tác giả Louise Lansbury và cộng sự [7]. Với xác suất bội nhiễm lên đến gần 50% ở những BN có dấu hiệu lâm sàng gợi ý, chúng tôi cho rằng việc sử dụng kháng sinh cho những BN này là cần thiết. Tuy nhiên cần chú ý kháng sinh theo kinh nghiệm chỉ được sử dụng sau khi đã lấy được bệnh phẩm để định danh vi khuẩn và làm kháng sinh đồ.

Bệnh nhân bội nhiễm chủ yếu là vi khuẩn Gram âm với tỷ lệ lên đến 90,16%, trong đó các loại phổ biến nhất là *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, tỷ lệ nhiễm vi khuẩn gram dương nhỏ, chỉ có 9,84%, tương đương với

công bố của tác giả Nasir N [8]. Do đó, kháng sinh theo kinh nghiệm ban đầu phải là những nhóm kháng sinh tác động nhiều lên các chủng vi khuẩn gram âm, chúng tôi cho rằng có thể không cần sử dụng kháng sinh phủ trên gram dương nếu BN không có tình trạng sốc do xác suất nhiễm thấp. Nếu BN có tình trạng sốc, nên sử dụng kháng sinh phủ cả vi khuẩn Gram âm và Gram dương càng sớm càng tốt.

Bệnh viện đã chiến số 13 và trung tâm hồi sức tích cực là bệnh viện được xây mới hoàn toàn. Trước khi tiến hành phân lập được vi khuẩn, chúng tôi đã cho rằng bội nhiễm vi khuẩn nếu có tại trung tâm này sẽ là các chủng vi khuẩn hoang dại, ít có tình trạng đề kháng kháng sinh. Tuy nhiên, kết quả lại không hề đúng như vậy. Tất cả các loại vi khuẩn phân lập được đều là các chủng đa kháng (kể cả vi khuẩn Gram âm và Gram dương). Trong đó *Acinetobacter baumannii* kháng với gần như tất cả các kháng sinh ngoại trừ amikacin và colistin. *Klebsiella pneumoniae* còn nhạy với Amikacin và nhạy trung bình với nhóm carbapenems. *Escherichia coli* nhạy với nhóm carbapenems và amikacin, Gentamicin. Các chủng vi khuẩn Gram dương kháng tất cả kháng sinh ngoại trừ vancomycine và linezolid. Như vậy, nếu BN có tình trạng bội nhiễm

mà không có sốc, kháng sinh nên lựa chọn là amikacin/colistin và nhóm carbapenems. Sự phối hợp là cần thiết do tác dụng cộng hợp của các nhóm thuốc và do hầu hết mẫu bệnh phẩm đều thấy sự đồng nhiễm của nhiều loại vi khuẩn. Nếu BN có dấu hiệu bội nhiễm và có sốc, cần mở rộng phổ sang cả các kháng sinh chống vi khuẩn Gram dương như vancomycin và linezolid. Các kháng sinh này nên được điều chỉnh về phổ hẹp nhất ngay khi có kết quả kháng sinh đồ.

Các BN tại trung tâm hồi sức tích cực số 13 trước khi nhập viện hầu hết đều điều trị tại nhà hoặc bệnh viện dã chiến khác. Do vậy, tỷ lệ kháng kháng sinh quá lớn ở các chủng vi khuẩn phân lập được cho thấy tỷ lệ kháng kháng sinh rất lớn trong cộng đồng tại Việt Nam. Cần phải có chính sách kiểm soát việc sử dụng kháng sinh chặt chẽ hơn nữa trong cộng đồng. Đại dịch COVID-19 cũng chưa kết thúc, kết quả nghiên cứu này cũng nhằm cảnh báo việc sử dụng kháng sinh bừa bãi ở những BN COVID-19 sẽ góp phần làm tình trạng kháng kháng sinh nặng nề hơn nữa. Do số lượng BN COVID-19 lớn hơn bất kỳ một bệnh nào khác vào thời điểm hiện tại, các BN COVID-19 có mang chủng vi khuẩn đa kháng sẽ là nguồn phát tán rộng các chủng này ra cộng đồng.

5. Kết luận

BN COVID-19 thở máy có tỷ lệ bội nhiễm cao với vi khuẩn gram âm đa kháng. Kháng sinh kinh nghiệm chọn đầu tay nên là nhóm amikacin, hoặc colistin phối hợp carbapenems. Nếu BN có sốc có thể phải mở rộng phổ sang các vi khuẩn gram dương như vancomycin hay linezolid.

Tình trạng kháng kháng sinh trong cộng đồng tại Việt Nam rất cao và cần được kiểm soát chặt chẽ.

Khuyến cáo không nên sử dụng kháng sinh cho BN COVID-19 chưa có dấu hiệu bội nhiễm để tránh phát triển các chủng vi khuẩn kháng thuốc và phát tán các chủng kháng thuốc ra cộng đồng.

Hạn chế của nghiên cứu: Nghiên cứu còn hạn chế là cỡ mẫu nhỏ, thời gian nghiên cứu ngắn.

Tài liệu tham khảo:

1. Joint statement by ILO, FAO, IFAD and WHO (2021) *Impact of COVID-19 on people's livelihoods, their health and our food systems.*
2. 38th WHO regulatory update on COVID-19 (2021).
3. National Institutes of Health (2022) *Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines.*
4. Langford BJ, So M, Raybardhan S et al (2020) *Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: A living rapid review and meta-analysis.* *Clinical Microbiology and Infection* 26(12): 1622-1629.
5. WHO Antimicrobial resistance (2021).
6. Pourajam S, Kalantari E, Talebzadeh H et al (2022) *Secondary bacterial infection and clinical characteristics in patients with COVID-19 admitted to two intensive care units of an academic hospital in iran during the first wave of the pandemic.* *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* 12.
7. Louise Lansbury, Benjamin Lim, Vadsala Baskaran, Wei Shen Lim (2020) *Co-infections in people with COVID-19: A systematic review and meta-analysis.* *Journal of infection* 81(2): 226-275.
8. Nasir N, Rehman F, Omair SF (2021) *Risk factors for bacterial infections in patients with moderate to severe COVID-19: A case-control study.* *Journal of Medical Virology* 93(7): 4564-4569.