

ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG VÀ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ NHIỄM KHUẨN HUYẾT DO *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* Ở TRẺ SƠ SINH

Lê Đức Quang¹, Nguyễn Thị Quỳnh Nga^{1,2,✉}

¹Trường Đại học Y Hà Nội

²Bệnh viện Nhi Trung ương

Nghiên cứu được thực hiện nhằm mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả điều trị của tình trạng nhiễm khuẩn huyết do *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) ở trẻ sơ sinh tại Trung tâm Sơ sinh, Bệnh viện Nhi Trung ương từ tháng 01/2022 đến tháng 06/2023. Trong 38 trẻ sơ sinh, tỷ lệ nhập viện chủ yếu là bú kém (78,9%), sốt (76,3%), và li bì (34,2%). Biểu hiện hô hấp chiếm 71,1%, đa số là thở nhanh (44,7%) và rales ẩm (44,7%). Tỷ lệ bạch cầu ≥ 20 G/L (39,5%), < 5 G/L (10,6%), giảm bạch cầu hạt $< 1,5$ G/L (7,8%), giảm tiểu cầu < 150 G/L (18,8%), CRP ≥ 15 mg/l (78,9%). Tổn thương X-quang đa dạng như nốt mờ (73,6%), đông đặc (39,5%), tràn dịch màng phổi (21,1%), tràn khí màng phổi (15,8%), bóng khí (7,8%). Có 25/38 (65,8%) bệnh nhân cấy máu dương tính đơn độc, 13/38 (34,2%) kết hợp thêm vị trí khác. *S. aureus* còn nhạy cảm với nhiều kháng sinh như vancomycin (100%), linezolid (100%), ciprofloxacin (92,1%), levofloxacin (92,1%). Thời gian điều trị trung bình $21,2 \pm 11,8$ ngày, tỷ lệ tử vong là 13,2%. Biểu hiện lâm sàng và cận lâm sàng nhiễm khuẩn huyết do *S. aureus* đa dạng, thường gặp tại cơ quan hô hấp. Mặc dù còn nhạy cảm với nhiều kháng sinh, nhiều trường hợp không đáp ứng với điều trị dẫn đến tỷ lệ tử vong còn cao. Điều này đòi hỏi cải thiện trong công tác chẩn đoán sớm và điều trị bệnh kịp thời.

Từ khóa: Nhiễm khuẩn huyết, *Staphylococcus aureus*, trẻ sơ sinh.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Staphylococcus aureus (*S. aureus*) là một vi khuẩn gram dương gây nhiễm trùng sinh mủ phổ biến, thường gặp trong nhiễm khuẩn mắc phải ở cộng đồng cũng như bệnh viện.¹ Nhiễm trùng do *S. aureus* ở trẻ sơ sinh rất đa dạng với biểu hiện bệnh lý ở nhiều cơ quan khác nhau như da và mô mềm, hô hấp, tim mạch... và gây nhiều biến chứng nghiêm trọng. Trong đó, nhiễm khuẩn huyết do *S. aureus* là bệnh lý thường gặp, nguy cơ diễn biến nặng và là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu do nhiễm trùng ở trẻ sơ sinh. Trên toàn thế giới, tỷ lệ nhiễm khuẩn huyết ở trẻ sơ sinh dao động từ

1 - 10 trường hợp trên 1000 trẻ đẻ ra sống, và tỷ lệ tử vong khoảng 15 - 50%.² Bên cạnh các vi khuẩn như *Group B streptococcus*, *E. coli*, *S. coagulase negative*, *S. aureus* là một trong các căn nguyên thường gặp chiếm 19% tổng số các trường hợp nhiễm khuẩn.³ Tỷ lệ gặp khoảng 45 trường hợp/10.000 trẻ và mức độ tử vong còn tương đối cao (10,2%), điều này do còn nhiều khó khăn trong tiếp cận chẩn đoán sớm, biểu hiện triệu chứng không đặc hiệu, bệnh cảnh lâm sàng đa dạng, và xu hướng tổn thương đa cơ quan.⁴ Hơn nữa, có một tỉ lệ không nhỏ không xác định được ổ nhiễm khuẩn tiên phát. Tuy nhiên, đa phần trẻ sơ sinh nhiễm khuẩn huyết do *S. aureus* nhập viện vì triệu chứng tại cơ quan hô hấp và có những tổn thương trên X-quang ngực gợi ý như hình ảnh đông đặc, tràn dịch màng phổi, bóng kén khí rải rác. Điều này góp phần quan trọng giúp định hướng căn

Tác giả liên hệ: Nguyễn Thị Quỳnh Nga

Trường Đại học Y Hà Nội

Email: quynhnnga@hmu.edu.vn

Ngày nhận: 07/08/2023

Ngày được chấp nhận: 19/09/2023

nguyên và sử dụng kháng sinh sớm khi chưa có kết quả kháng sinh đồ.

Hiện nay, tỷ lệ *S. aureus* kháng methicillin trong cộng đồng ngày càng gia tăng và có xu hướng lan rộng trên toàn thế giới.⁵ Điều này ảnh hưởng đáng kể tới kết quả điều trị và làm thay đổi định hướng kháng sinh ban đầu. Gần đây, hằng năm có khoảng 20 - 40 trường hợp nhiễm khuẩn huyết do *S. aureus* điều trị tại Trung tâm Sơ sinh - Bệnh viện Nhi Trung ương với mức độ bệnh nặng, chẩn đoán và điều trị còn gặp nhiều khó khăn. Tuy nhiên, các nghiên cứu ở Việt Nam về vấn đề này còn tương đối hạn chế trên đối tượng trẻ sơ sinh. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu với mục tiêu “Mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và nhận xét kết quả điều trị của nhiễm khuẩn huyết do *Staphylococcus aureus* ở trẻ sơ sinh tại Trung tâm Sơ sinh - Bệnh viện Nhi Trung ương năm 2022 - 2023”.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

Tất cả bệnh nhân sơ sinh từ 0 - 28 ngày tuổi được chẩn đoán nhiễm khuẩn huyết do *S. aureus* điều trị tại Trung tâm Sơ sinh - Bệnh viện Nhi trung ương từ 01/2022 - 06/2023.

Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân

Tất cả bệnh nhân sơ sinh cấy máu dương tính với *S. aureus* thỏa mãn các tiêu chuẩn sau:⁶

Biểu hiện lâm sàng:

Thay đổi nhiệt độ, biểu hiện ở da niêm mạc như da tái, xuất huyết, vàng da sớm, biểu hiện tim mạch như nhịp tim nhanh > 160 lần/phút, chi lạnh, refill kéo dài >3s, biểu hiện thở nhanh, tím tái, kích thích, co giật, thóp phồng, chướng bụng, bỏ bú. Và

Cận lâm sàng:

Cấy máu dương tính với *S. aureus*. Ngoài ra có thể phân lập được *S. aureus* từ dịch màng

phổi, dịch nội khí quản, dịch từ tổn thương da mô mềm, ổ áp xe.

Tiêu chuẩn loại trừ bệnh nhân

Cấy máu hoặc các mẫu bệnh phẩm như dịch màng phổi, dịch nội khí quản, dịch mũ áp xe... đồng nhiễm với vi khuẩn khác.

2. Phương pháp

Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả, chọn mẫu thuận tiện, tất cả bệnh nhân đáp ứng tiêu chuẩn lựa chọn được đưa vào nghiên cứu. Thu thập số liệu bằng mẫu bệnh án nghiên cứu.

Một số tiêu chuẩn áp dụng trong nghiên cứu:

Cấy máu (hoặc cấy dịch khác) và kháng sinh đồ theo quy trình nuôi cấy - định danh - kháng sinh đồ tại Khoa vi sinh, Bệnh viện Nhi Trung ương. Kháng sinh đồ sử dụng kỹ thuật nồng độ ức chế tối thiểu (Minimum Inhibitory Concentration-MIC) bằng kit pha loãng tự động, kết quả được phân loại mức độ nhạy cảm (nhạy, trung gian, kháng) theo tiêu chuẩn của Viện Tiêu chuẩn Lâm sàng và Xét nghiệm (Clinical and Laboratory Standards Institute-CLSI).⁷

Biến số trong nghiên cứu:

Các biến lâm sàng và cận lâm sàng được đánh giá tại thời điểm nhập viện và trong 24 giờ đầu, nếu trong ngày các xét nghiệm được làm nhiều lần thì lấy kết quả xấu nhất.

Biến nghiên cứu lâm sàng:

Thay đổi thân nhiệt, biểu hiện trên da và niêm mạc, biểu hiện tim mạch, biểu hiện hô hấp, biểu hiện thần kinh, biểu hiện tiêu hóa, gan lách to.

Biến nghiên cứu cận lâm sàng:

Các xét nghiệm cơ bản như công thức máu, tiểu cầu, chỉ số viêm CRP, thay đổi trên X-quang ngực, chỉ số khí máu, cấy máu, kháng sinh đồ và các xét nghiệm khác theo hướng dẫn chẩn đoán và điều trị nhiễm khuẩn huyết.

Xử lý số liệu

Bảng phần mềm SPSS 20.0.

Phân tích số liệu:

Mô tả và phân tích số liệu theo mục tiêu đề tài.

Biến số rời:

Tính tỉ lệ phần trăm.

Biến liên tục:

Tính trung bình và độ lệch chuẩn (nếu phân phối chuẩn), tính trung vị (median) với khoảng tứ phân vị thứ 25 và 75 (25th, 75th Interquartile Range – IQR) nếu biến không phân phối chuẩn.

Mô tả biến:

Dưới dạng tỉ lệ phần trăm với các biến định tính, dạng trung bình, trung vị, giá trị lớn nhất, nhỏ nhất với các biến định lượng.

3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu đã được thông qua Hội đồng Đạo đức Bệnh viện Nhi Trung ương (quyết định số 285/BVNTW-HĐĐĐ). Tất cả các thông tin

thu thập chỉ phục vụ cho mục đích nghiên cứu, không phục vụ cho bất kì mục tiêu nào khác. Các số liệu và thông tin trong nghiên cứu thu thập đầy đủ, trung thực, khách quan đảm bảo kết quả có tính khoa học, chính xác và tin cậy.

III. KẾT QUẢ

Trong thời gian nghiên cứu từ 01/2022 đến 06/2023 chúng tôi đã thu thập được 38 trẻ sơ sinh được chẩn đoán và điều trị nhiễm khuẩn huyết do *S. aureus* tại Trung tâm Sơ sinh, Bệnh viện Nhi Trung ương đủ tiêu chuẩn đưa vào phân tích. Trong đó tỷ lệ trẻ trai/gái lần lượt là 52,6% và 47,4%. Có 32/38 (84,2%) trường hợp là trẻ sơ sinh đủ tháng (≥ 37 tuần), tỷ lệ trẻ có cân nặng sơ sinh ≥ 2500 gam chiếm 68,4%. 30/38 trẻ nhập viện sau 3 ngày tuổi (78,9%), 17/38 (44,7%) trẻ nhập viện từ bệnh viện khác chuyển đến, tỷ lệ dùng ít nhất một kháng sinh trước khi nhập viện là 47,4%. Chúng tôi thu được một số kết quả như sau:

Bảng 1. Triệu chứng lâm sàng của tình trạng NKH do *S. aureus* ở trẻ sơ sinh

	Triệu chứng lâm sàng khi nhập viện	Số bệnh nhân (n)	Tỷ lệ (%)
Thân nhiệt	Sốt (nhiệt độ nách $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$)	29	76,3
	Bình thường	6	15,8
	Hạ nhiệt độ (nhiệt độ nách $< 35^{\circ}\text{C}$)	3	7,9
Da - mô mềm	Vàng da	18	47,4
	Viêm mô tế bào	2	5,3
	Mụn mủ - phỏng nước	12	31,6
Hô hấp	Suy hô hấp	27	71,1
	Thở nhanh (≥ 60 lần/phút)	17	44,7
	Rút lõm lồng ngực mạnh	12	31,6
Tim mạch	Suy tuần hoàn	9	23,7
	Mạch nhanh (> 160 lần/phút)	6	15,8
	Refill kéo dài ($> 3\text{s}$)	3	7,9

Triệu chứng lâm sàng khi nhập viện		Số bệnh nhân (n)	Tỷ lệ (%)
Thần kinh	Li bì	13	34,2
	Co giật	2	5,3
Tiêu hóa	Bú kém	30	78,9
	Bụng chướng	7	18,4

Trẻ sơ sinh nhiễm khuẩn huyết do *S. aureus* có triệu chứng đa dạng. Chủ yếu là các biểu hiện không đặc hiệu như bú kém (78,9%) và sốt (76,3%). Tổn thương da mô mềm gồm vàng da (47,4%), mụn mủ và phỏng nước (31,6%), biểu hiện suy hô hấp chiếm 71,1%, đa phần là thờ

nhanh (44,7%), suy tuần hoàn chiếm 23,7%, mạch nhanh (15,8%), biểu hiện suy thần kinh hay gặp là li bì (34,2%). Các dấu hiệu ít gặp như bụng chướng (18,4%), hạ nhiệt độ (7,9%) và co giật (5,3%).

Bảng 2. Đặc điểm cận lâm sàng trong NKH do *S. aureus* ở trẻ sơ sinh

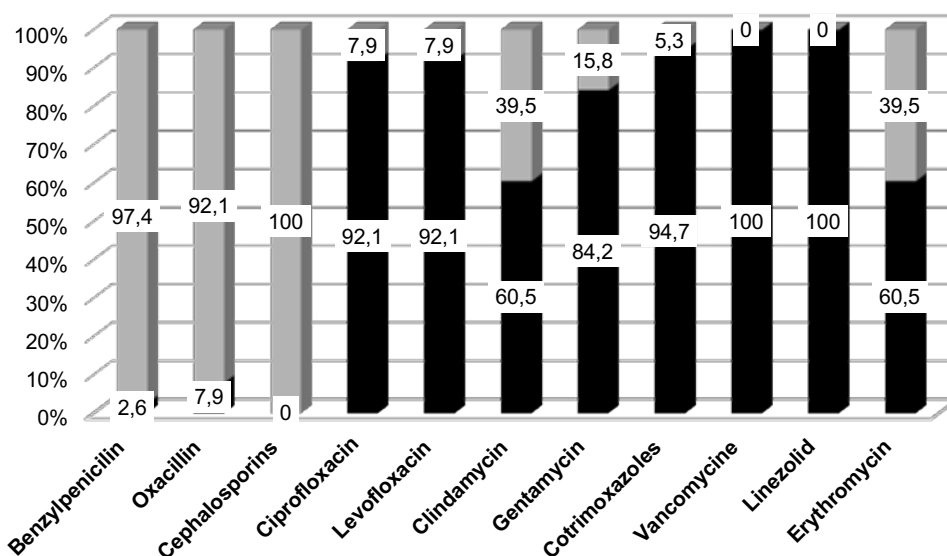
Biểu hiện cận lâm sàng		Số bệnh nhân (n)	Tỷ lệ (%)
Số lượng bạch cầu (G/L)	≥ 20	15	39,5
	5 - 20	19	49,9
	< 5	4	10,6
Số lượng bạch cầu đa nhân trung tính (G/L)	$< 1,5$	3	7,8
	$\geq 1,5$	35	92,2
Số lượng tiểu cầu (G/L)	Giảm (≤ 150)	6	18,8
	Bình thường (> 150)	32	81,2
CRP (mg/l)	≥ 15	30	78,9
	< 15	8	21,1
Tổn thương trên phim X-quang phổi	Nốt mờ	28	73,7
	Bóng hơi	3	7,8
	Tổn thương đồng đặc	15	39,5
	Tràn dịch màng phổi	8	21,1
	Tràn khí màng phổi	6	15,8
Đặc điểm khí máu động mạch	Toan hô hấp	14	36,8
	Toan chuyển hóa	9	23,7
	Giảm oxy máu	18	47,4

Biểu hiện cận lâm sàng		Số bệnh nhân (n)	Tỷ lệ (%)
Kết quả cấy bệnh phẩm dương tính	Chỉ từ cấy máu	25	65,8
	Cấy máu và một vị trí khác (*)	12	31,6
	Cấy máu và hai vị trí khác	1	2,6
Giá trị MIC Vancomycin	< 1	24	63,2
	≥ 1	14	36,8

Ghi chú: *Vị trí khác bao gồm dịch màng phổi, dịch nội khí quản, dịch mủ da mô mềm

Chỉ số bạch cầu trên 20 G/l chiếm 39,5%. Có 7,8% giảm bạch cầu trung tính dưới 1,5 G/l. Tiểu cầu < 150 G/l chiếm 18,8%. Chỉ số CRP ≥ 15 mg/l chiếm 78,9%. Tổn thương trên X-quang phổi đa dạng chủ yếu là hình ảnh nốt mờ (73,7%), đông đặc (39,5%). Phần lớn

bệnh nhân suy hô hấp giảm oxy máu (47,4%). Có 65,8% mẫu cấy máu dương tính đơn độc, 34,2% trường hợp phân lập được *S. aureus* từ máu và ít nhất một vị trí khác. Giá trị MIC Vancomycin < 1 chiếm 63,2%.



Biểu đồ 1. Tính nhạy cảm với kháng sinh của *S. aureus*

Về tính nhạy cảm kháng sinh, *S. aureus* còn nhạy cảm với nhiều kháng sinh như vancomycin (100%), linezolid (100%), cotrimoxazole (94,7%), ciprofloxacin (92,1%), levofloxacin (92,1%), và gentamycin (84,2%);

tiếp theo là clindamycin (60,5%), erythromycin (60,5%). Mặc khác, *S. aureus* kháng với hầu hết các kháng sinh nhóm betalactam như oxacillin (92,1%), benzyl penicillin (97,4%) và cephalosporin (100%).

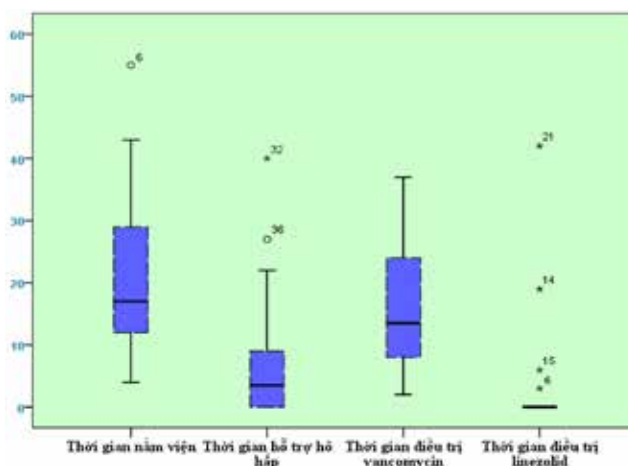
Bảng 3. Kết quả điều trị

Yếu tố	Số bệnh nhân (n)	Tỷ lệ (%)	
Chuyển từ vancomycin sang linezolid	7	18,4	
Can thiệp ngoại khoa	Dẫn lưu khoang màng phổi	9	23,7
	Phẫu thuật bóc tách màng phổi	3	7,9
	Cắt phân thùy phổi	4	10,5
	Lọc máu	3	7,9
Hỗ trợ vận mạch	9	23,7	
Hỗ trợ hô hấp (**)	Phương pháp không xâm nhập	23	60,5
	Phương pháp xâm nhập	18	47,4
Kết quả điều trị	Sống	33	86,8
	Tử vong	5	13,2
Nguyên nhân tử vong	Sốc nhiễm khuẩn	4	80
	Viêm phổi hoại tử	2	40

Ghi chú: ** Hỗ trợ hô hấp gồm thở oxy gọng, oxy mask, thở máy không xâm nhập, thở máy xâm nhập

Có 7/38 trường hợp (18,4%) phải đổi kháng sinh sang linezolid. 31,6% số bệnh nhân cần can thiệp ngoại khoa, phần lớn (23,7%) là dẫn lưu màng phổi, 4/38 (10,5%) phải cắt phân thùy phổi. 60,5% cần hỗ trợ hô hấp bằng các phương pháp không xâm nhập, 47,4% bệnh

nhân thở máy, 23,7% cần hỗ trợ vận mạch. Tỷ lệ tử vong của nhóm nghiên cứu là 13,2% (5/38) với nguyên nhân chính là sốc nhiễm khuẩn (4/5 trường hợp) và viêm phổi hoại tử (2/5 trường hợp).

Biểu đồ 2. Nhận xét thời gian điều trị NKH do *S. aureus*

Thời gian điều trị nhiễm khuẩn huyết do *S. aureus* trung bình là $21,2 \pm 11,8$ ngày, dài nhất là 55 ngày, ngắn nhất là 4 ngày, 50% bệnh nhân điều trị khoảng từ 12 - 28 ngày. 50% bệnh nhân can thiệp hỗ trợ hô hấp dưới 1 tuần, thời gian thở oxy dài nhất là 40 ngày. 50% bệnh nhân điều trị vancomycin từ 7 - 24 ngày, thời gian dài nhất là 37 ngày. Có 7 trường hợp (18,4%) đổi kháng sinh sang linezolid với thời gian dài nhất là 42 ngày.

IV. BÀN LUẬN

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tỷ lệ nhiễm khuẩn huyết do *S. aureus* chủ yếu ở đối tượng trẻ sơ sinh đủ tháng (84,2%), được nuôi dưỡng sữa mẹ hoàn toàn (52,6%), và có cân nặng sơ sinh ≥ 2500 gam (64,8%). Theo nghiên cứu của Jessica E. Ericson, nhiễm khuẩn huyết do *S. aureus* thường phổ biến hơn ở nhóm trẻ sơ sinh nhẹ cân, đẻ non, có bệnh lý nền.⁴ Một nghiên cứu khác thực hiện ở Tây Úc tại đơn vị hồi sức tích cực sơ sinh từ năm 2001 đến 2020 cho thấy 90% nhiễm khuẩn huyết do *S. aureus* xảy ra ở trẻ sinh non (< 37 tuần) và 87% ở trẻ có cân nặng thấp (< 2500 gam).⁸ Điểm khác biệt này có thể do trong nghiên cứu của chúng tôi, 21/38 (55,3%) trẻ nhập viện khi có triệu chứng tại nhà, 17/38 (44,7%) trẻ nhập viện từ bệnh viện khác chuyển đến, 78,9% trẻ nhập viện sau 3 ngày tuổi với tỷ lệ dùng kháng sinh trước khi nhập viện là 47,4%. Trong khi đó nghiên cứu của Rachel Shadbolt ở Tây Úc tiến hành trên đối tượng trẻ sơ sinh đang điều trị tại đơn vị hồi sức sơ sinh. Điều này cho thấy, nhiễm khuẩn huyết do *S. aureus* có nguồn gốc cộng đồng đa phần là nhiễm khuẩn sơ sinh muộn, liên quan chủ yếu do vấn đề vệ sinh, chăm sóc với các tổn thương da mô mềm, ngược lại nhiễm khuẩn huyết do *S. aureus* có nguồn gốc từ bệnh viện thường liên quan tới các can thiệp xâm lấn như catheter tĩnh mạch trung tâm, thở máy trên đối tượng trẻ sơ sinh

đẻ non, nhẹ cân, sức đề kháng kém, và điều trị kháng sinh, nuôi dưỡng tĩnh mạch dài ngày tại đơn vị điều trị tích cực.

Các biểu hiện lâm sàng khi nhập viện rất đa dạng và không đặc hiệu. Trong nghiên cứu của chúng tôi, biểu hiện chiếm tỷ lệ cao nhất là bú kém (78,9%) và sốt (76,3%). Triệu chứng suy hô hấp gặp phổ biến (71,1%), trong đó thở nhanh (44,7%) và rút lõm lồng ngực mạnh (31,6%), biểu hiện ở da mô mềm chủ yếu là vàng da (47,4%), mụn mủ và phỏng nước (31,6%), biểu hiện suy tuần hoàn chiếm 23,7%, dấu hiệu mạch nhanh là biểu hiện sớm chiếm 15,8%. Triệu chứng thần kinh chủ yếu là li bì chiếm 34,2%. Điều này cũng tương đồng với kết quả nghiên cứu của Rachel Shadbolt và cộng sự trên 62 trẻ sơ sinh nhập viện, cho thấy 79% các biểu hiện lâm sàng là không đặc hiệu, biểu hiện nhiều cơ quan bao gồm khó thở, chủ yếu là thở nhanh, thay đổi thân nhiệt, bú kém và kích thích, quấy khóc, nhịp tim nhanh, tím tái, giảm SpO_2 .⁸

Các cơ quan tổn thương, di bệnh trong bệnh cảnh nhiễm khuẩn huyết do *S. aureus* đa dạng, nghiên cứu của chúng tôi chủ yếu ghi nhận từ phổi và màng phổi với tỷ lệ 71,1%, da mô mềm là 36,8%, không phát hiện tổn thương di bệnh tại tim mạch và cơ xương khớp. Một nghiên cứu khác được thực hiện trên trẻ ngoài độ tuổi sơ sinh nhiễm khuẩn huyết do *S. aureus* tại Bệnh viện Nhi Trung ương của Đỗ Trọng Đạt cũng cho thấy tổn thương hay gặp nhất là phổi - màng phổi chiếm 70,3%, da mô mềm chiếm 52,7%, tổn thương ở tim chiếm 22%.⁹ Với diễn biến bệnh nặng, nhiễm khuẩn huyết do *S. aureus* chủ yếu gây suy hô hấp (71,1%) và suy tuần hoàn (23,7%), chúng tôi ít gặp tỷ lệ suy thận phải lọc máu (7,9%). Điều này có thể giải thích bởi cơ quan tổn thương chính trong bệnh cảnh nhiễm khuẩn huyết do *S. aureus* là phổi - màng phổi. Trên thế giới, Hamdy và cộng sự lại cho thấy ổ nhiễm khuẩn do *S. aureus* liên quan đến catheter mạch máu chiếm 22,4%, da mô

mềm 15,5%, xương khớp 40,5%, phổi màng phổi 9%, không xác định chiếm 4,7%, thần kinh trung ương 2,6%.¹⁰ Điều này cho thấy, hiện nay *S. aureus* là tác nhân ngày càng trở nên phổ biến hơn trong bệnh cảnh nhiễm trùng như viêm phổi - màng phổi, và nhiễm khuẩn huyết ở trẻ sơ sinh. Đồng thời có sự khác biệt rõ về vị trí nhiễm khuẩn ban đầu của *S. aureus* ở nhóm trẻ nằm viện và nhóm trẻ trong cộng đồng.

Các chỉ số đánh giá tình trạng nhiễm khuẩn cũng thay đổi đáng kể trong bệnh cảnh nhiễm khuẩn huyết do *S. aureus*. Đa phần là nhiễm khuẩn sơ sinh muộn, với tỷ lệ bạch cầu tăng trên 20 G/l chiếm 39,5% hoặc dưới 5 G/l chiếm 10,6%. Với 50% bệnh nhân có số lượng bạch cầu bình thường khi nhập viện, chứng tỏ sự thay đổi bạch cầu có độ nhạy và độ đặc hiệu không cao khi phản ánh tình trạng nhiễm khuẩn huyết ở trẻ sơ sinh. Chỉ số CRP tăng có ý nghĩa ≥ 15 mg/l chiếm 78,9%, có giá trị cao hơn chỉ số bạch cầu trong đánh giá tình trạng nhiễm khuẩn. Theo các nghiên cứu trên thế giới, chỉ số CRP có độ nhạy 81% và độ đặc hiệu 82%, trong khi đó giảm bạch cầu (< 5 G/L) có độ nhạy thấp (29%) nhưng độ đặc hiệu cao (91%) và 2 chỉ số này có giá trị dự đoán nhiễm khuẩn huyết cao hơn là tăng bạch cầu (> 20 G/L).¹¹ Các tổn thương phổi do *S. aureus* trên phim X-quang khá đa dạng, trong số đó có một số tổn thương gợi ý định hướng căn nguyên do *S. aureus* như tràn dịch - tràn khí màng phổi, bóng kén khí lan tỏa rải rác. Điều này góp phần định hướng lâm sàng về chỉ định dùng kháng sinh sớm bao phủ tác nhân *S. aureus*. Có 65,8% trường hợp chỉ cấy máu dương tính, 34,2% phân lập được *S. aureus* từ các bệnh phẩm như dịch màng phổi, nội khí quản, và dịch mủ trên da. Kết quả này cho thấy không ít trường hợp nhiễm khuẩn huyết trên lâm sàng khó xác định được ổ nhiễm khuẩn tiên phát, gây khó khăn trong tiếp cận chẩn đoán. Việc chỉ định cấy máu đôi khi dựa vào những biểu hiện toàn thân bất thường khi

nhập viện như sốt, bú kém, thậm chí ngay cả khi biểu hiện nhiễm trùng không rõ ràng, đây là điểm khác biệt quan trọng về nhiễm khuẩn huyết ở nhóm trẻ sơ sinh. Theo một nghiên cứu của Rachel Shadbolt trong số 62 trường hợp nhiễm khuẩn huyết do *S. aureus*, phần lớn bệnh phẩm dương tính là cấy máu đơn thuần (72,6%), chỉ có 12,9% bệnh phẩm dương tính ở dịch nội khí quản, dịch mủ tai (6,5%), dịch hút dạ dày (3,2%), dịch mủ trên da (4,8%) và dịch mủ mắt (8,1%).⁸

Tính nhạy cảm kháng sinh của *S. aureus* ở trẻ sơ sinh còn khá cao. Đa phần còn nhạy cảm với nhiều kháng sinh như vancomycin, ciprofloxacin, levofloxacin, gentamycin. Vancomycin là kháng sinh điều trị ban đầu trong đa số trường hợp nhiễm khuẩn huyết do *S. aureus* với giá trị MIC < 1 chiếm 63,2%. Giá trị MIC có vai trò trong việc theo dõi nồng độ vancomycin và kiểm soát đích điều trị AUC/MIC (tỉ số của diện tích dưới đường cong trên nồng độ ức chế tối thiểu), điều này có ý nghĩa quan trọng với các nhiễm khuẩn nặng do *S. aureus*. Trong khi đó, *S. aureus* gần như kháng với các kháng sinh nhóm betalactam như penicillin, oxacillin, và cephalosporin. Chúng tôi nhận thấy sự tương đồng trong kết quả với nghiên cứu của Adebayo O Shittu và cộng sự tại Nigeria.¹² Một nghiên cứu khác của Qian Dong và cộng sự tiến hành trên các trẻ sơ sinh nhiễm khuẩn huyết *S. aureus* ở Trung Quốc, là một nước Châu Á gần Việt Nam cho thấy hầu như tất cả các chủng *S. aureus* đều nhạy cảm với vancomycin, và hầu hết với chloramphenicol và linezolid.¹³ Ngược lại, đa phần đều kháng với penicillin (96,7%), erythromycin (40,2%) và clindamycin (40,2%). Tại Việt Nam, nghiên cứu của Đỗ Trọng Đạt thực hiện trên đối tượng trẻ ngoài độ tuổi sơ sinh nhiễm khuẩn huyết do *S. aureus* tại bệnh viện Nhi trung ương cũng cho kết quả về tính nhạy cảm kháng sinh tương tự.⁹ Điều này góp phần quan trọng giúp định hướng

lựa chọn kháng sinh ban đầu phù hợp cho những bệnh nhân có dấu hiệu nghi ngờ nhiễm *S. aureus*, hoặc khi cấy máu dương tính với *S. aureus* mà chưa có kết quả kháng sinh đồ.

Nhìn chung thời gian điều trị nhiễm khuẩn huyết do *S. aureus* ở trẻ sơ sinh thường kéo dài từ 2 - 4 tuần. Điều này tương đồng với nghiên cứu của Miles và cộng sự.¹⁴ 23/38 (60,5%) bệnh nhân nhập viện với tổn thương phổi cần hỗ trợ hô hấp với thời gian dưới 8 ngày, trong đó có 47,4% số trẻ phải thở máy. 50% số bệnh nhân điều trị vancomycin trong thời gian từ 1 - 3 tuần. Mặc dù trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ nhạy cảm với vancomycin là 100%, nhưng có tới 18,2% (7/38) bệnh nhân không đáp ứng với điều trị, diễn biến nặng với biến chứng áp xe hóa, viêm phổi hoại tử, tràn dịch tràn khí màng phổi cần đổi sang linezolid và can thiệp ngoại khoa hỗ trợ. 23,7% số bệnh nhân cần dẫn lưu khoang màng phổi, 7,9% bóc tách màng phổi, 10,5% phẫu thuật cắt phân thùy phổi. Điều này cho thấy tổn thương phổi do *S. aureus* gây bệnh cảnh rất nặng nề với các tổn thương đặc trưng như viêm mũ màng phổi, viêm phổi hoại tử và rò khí phế mạc kéo dài. Thất bại với vancomycin một phần do diễn biến bệnh nặng, suy đa tạng, đặc biệt là tổn thương phổi gây biến chứng viêm phổi hoại tử, rò khí phế mạc kéo dài, chủng *S. aureus* độc tính cao, và đích AUC/MIC chưa tối ưu. Tỷ lệ tử vong do tình trạng nhiễm khuẩn huyết do *S. aureus* là 13,2% (5/38), gặp ở những bệnh nhân không đáp ứng với điều trị, sốc nhiễm khuẩn, suy đa tạng, biến chứng viêm phổi hoại tử phải can thiệp cắt thùy phổi, thở máy kéo dài, dẫn lưu khoang màng phổi do tràn dịch, tràn khí. So với nghiên cứu của Miles và cộng sự ở Australia trên 58 bệnh nhi nhiễm khuẩn huyết do *S. aureus* cho thấy tỉ lệ tử vong là 8,6%.¹⁴ Điều này đòi hỏi công tác chẩn đoán sớm, tối ưu hóa các đích điều trị trong bệnh cảnh nhiễm khuẩn huyết nhằm giảm tỷ lệ biến chứng và tử vong cho bệnh nhân.

V. KẾT LUẬN

Nhiễm khuẩn huyết do *S. aureus* ở trẻ sơ sinh chủ yếu nhập viện vì thay đổi thân nhiệt và bú kém. Trong đó, viêm phổi màng phổi là thường gặp nhất với biểu hiện X-quang đặc trưng gợi ý do *S. aureus*. Hiện nay, *S. aureus* còn nhạy cảm với nhiều loại kháng sinh nhưng tỷ lệ thất bại với vancomycin còn khá cao, đòi hỏi nhiều cố gắng và nỗ lực điều trị trong thực hành lâm sàng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Taylor TA, Unakal CG. Staphylococcus aureus Infection. *StatPearls*. June 10, 2023.
2. Vasiljević B, Antonović O, Maglajlić-Djukić S, et al. [The serum level of C-reactive protein in neonatal sepsis]. *Srp Arh Celok Lek*. 2008; 136(5-6): 253-257. doi:10.2298/sarh0806253v.
3. Ortiz de Zárate M, Sáenz C, Cimbaro Canella R, et al. Prevalence of microbiologically confirmed neonatal sepsis at a maternity center in the City of Buenos Aires. *Arch Argent Pediatr*. 2023; 121(3): e202202779. doi:10.5546/aap.2022-02779.eng.
4. Ericson JE, Popoola VO, Smith PB, et al. Burden of Invasive Staphylococcus aureus Infections in Hospitalized Infants. *JAMA Pediatr*. 2015 Dec; 169(12): 1105-11. doi: 10.1001/jamapediatrics.2015.2380.
5. Sattler CA, Mason EO, Kaplan SL. Prospective comparison of risk factors and demographic and clinical characteristics of community-acquired, methicillin-resistant versus methicillin-susceptible Staphylococcus aureus infection in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2002; 21(10): 910-917. doi:10.1097/00006454-200210000-00005.
6. Nguyễn Thị Quỳnh Nga (2020), Nhiễm khuẩn sơ sinh, Bài giảng Nhi khoa, Tập 1, Nhà xuất bản Y học, Trường Đại học Y Hà Nội, trang 119-129.

7. James S. Lewis II, PharmD, et al (2023), Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; *Twenty-Fifth Informational Supplement*. CLSI document M100-S25. Wayne, PA - Z-Library.
8. Shadbolt R, We MLS, Kohan R, et al. Neonatal Staphylococcus Aureus Sepsis: a 20-year Western Australian experience. *J Perinatol*. 2022; 42(11): 1440-1445. doi:10.1038/s41372-022-01440-3.
9. Đỗ Trọng Đạt (2020). Đặc điểm lâm sàng, tính nhạy cảm kháng sinh của vi khuẩn và nhận xét kết quả điều trị nhiễm khuẩn huyết do tụ cầu vàng tại Bệnh viện Nhi trung ương, Luận văn Thạc sĩ y học, Trường Đại Học Y Hà Nội.
10. Hamdy RF, Hsu AJ, Stockmann C, et al. Epidemiology of Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Bacteremia in Children. *Pediatrics*. 2017; 139(6): e20170183. doi:10.1542/peds.2017-0183.
11. Celik IH, Hanna M, Canpolat FE, et al. Diagnosis of Neonatal Sepsis: The Past, Present and Future. *Pediatr Res*. 2022; 91(2): 337-350. doi:10.1038/s41390-021-01696-z.
12. Shittu AO, Okon K, Adesida S, et al. Antibiotic resistance and molecular epidemiology of Staphylococcus aureus in Nigeria. *BMC Microbiol*. 2011 May 5; 11:92. doi: 10.1186/1471-2180-11-92.
13. Dong Q, Liu Y, Li W, et al. Phenotypic and Molecular Characteristics of Community-Associated Staphylococcus aureus Infection in Neonates. *Infect Drug Resist*. 2020; 13:4589-4600. doi:10.2147/IDR.S284781.
14. Miles F, Voss L, Segedin E,. Review of Staphylococcus aureus infections requiring admission to a paediatric intensive care unit. *Arch Dis Child*. 2005; 90(12):1274-1278. doi:10.1136/adc.2005.074229.

Summary

CLINICAL, SUBCLINICAL FEATURES AND RESULTS OF STAPHYLOCOCCUS AUREUS SEPSIS TREATMENT IN NEWBORNS

The study was conducted to describe the clinical, subclinical and therapeutic outcomes of Staphylococcus aureus (S.aureus) sepsis in newborns at the Neonatal Center, National Children's Hospital from January 2022 to June 2023. Among the 38 neonatans, hospitalizations were dominated by poor feeding (78.9%), fever (76.3%), and lethargy (34.2%). Respiratory manifestations accounted for 71.1%, the majority being tachypnea (44.7%) and moist rales (44.7%). Laboratory results shows leukocyte ratio ≥ 20 G/L (39.5%), < 5 G/L (10.6%), granulocytopenia < 1.5 G/L (7.8%), thrombocytopenia < 150 G/L (18.8%), CRP ≥ 15 mg/L (78.9%). X-ray lesions are diverse as faint nodules (73.6%), consolidation (39.5%), pleural effusion (21.1%), pneumothorax (15.8%), air balloons (7.8%). There were 25/38 (65.8%) solitary positive blood culture patients, 13/38 (34.2%) combined with another site. S. aureus is also sensitive to many antibiotics such as vancomycin (100%), linezolid (100%), ciprofloxacin (92.1%), and levofloxacin (92.1%). The average duration of treatment was 21.2 ± 11.8 days, the mortality rate was 13.2%. Clinical and subclinical manifestations of S. aureus in neonates are diverse, often in the respiratory organs. Despite being sensitive to many antibiotics, many cases do not respond to treatment, leading to high mortality. As such, it is important to improve early diagnosis and timely treatment of the disease.

Keywords: Sepsis, *Staphylococcus aureus*, newborn.