

TỶ LỆ PHÂN LẬP, ĐỀ KHÁNG KHÁNG SINH CỦA *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE* GÂY VIÊM PHỔI NẶNG Ở TRẺ EM CẦN THƠ

Trần Quang Khải^{1,2,✉}, Nguyễn Thị Diệu Thúy², Trần Đỗ Hùng¹

¹Trường Đại học Y Dược Cần Thơ

²Trường Đại học Y Hà Nội

Streptococcus pneumoniae là vi khuẩn phổ biến nhất gây viêm phổi mắc phải tại cộng đồng (CAP) ở trẻ em. Tỷ lệ *S. pneumoniae* đề kháng kháng sinh ngày càng tăng, đặc biệt trong CAP nặng. Tỷ lệ phân lập và mức độ kháng kháng sinh của *S. pneumonniae* gây CAP nặng ở trẻ em tại Cần Thơ cần được cập nhật. Bệnh phẩm dịch tỵ hầu ở trẻ em được nuôi cấy, phân lập xác định *S. pneumoniae*, đánh giá kháng sinh đồ và xác định MIC. Kết quả 89 chủng *S. pneumoniae* được phân lập từ 239 bệnh nhi CAP nặng. Vi khuẩn hoàn toàn không nhạy penicillin với MIC90 là 64 mg/L, gấp 8 lần so với ngưỡng kháng theo CLSI (2017); đề kháng cao với erythromycin (96,6%), trimethoprim/sulfamethoxazole (89,9%), clindamycin và clarithromycin (cùng 88,8%); nhạy với chloramphenicol, levofloxacin, ciprofloxacin, ceftriaxone với tỷ lệ lần lượt là 94,4%, 80,9%, 59,6%, 46,1%; 100% các chủng nhạy cảm với vancomycin và linezolid. Vì vậy, lựa chọn kháng sinh đầu tay nên là ceftriaxone. Kháng sinh thay thế có thể là levofloxacin, vancomycin hoặc linezolid.

Từ khóa: *Streptococcus pneumoniae*, đề kháng kháng sinh, viêm phổi nặng, trẻ em, Cần Thơ.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Streptococcus pneumoniae là vi khuẩn phổ biến nhất gây viêm phổi mắc phải tại cộng đồng CAP (Community - acquired pneumonia) ở trẻ em.^{1,2} Gánh nặng do *S. pneumoniae* gây ra liên quan rất lớn đến tỷ lệ mắc bệnh và tỷ lệ tử vong cao ở trẻ em dưới 5 tuổi.³ Theo báo cáo từ Nghiên cứu Gánh nặng Bệnh tật, Thương tích và Yếu tố Nguy cơ Toàn cầu GBD (Global Burden of Disease, Injuries, and Risk Factors Study), trong các trường hợp nhiễm trùng đường hô hấp dưới ở 195 quốc gia năm 2016, *S. pneumoniae* là nguyên nhân gây ra hơn 341.000 trường hợp tử vong ở trẻ dưới 5 tuổi.¹

Kháng sinh nhóm β - lactam được khuyến cáo để điều trị chính cho các nhiễm trùng do

S. pneumoniae. Tuy nhiên, nhiều chủng *S. pneumoniae* giảm nhạy cảm với penicillin đã được phát hiện vào năm 1967 tại Úc; sau đó tỷ lệ *S. pneumoniae* kháng nhóm β - lactam tiếp tục tăng một cách đáng lo ngại và trở thành mối quan tâm trên toàn thế giới. Tỷ lệ *S. pneumoniae* giảm nhạy cảm với penicillin ở một số nước có thể đến 97,8%.⁴ Tương tự, sự xuất hiện của các chủng *S. pneumoniae* đa kháng cũng khiến việc điều trị bệnh do *S. pneumoniae* trở nên khó khăn hơn.⁵ Đa số các trường hợp viêm phổi nặng dễ thất bại điều trị với kháng sinh kinh nghiệm ban đầu. Dữ liệu về vai trò gây bệnh và mức độ kháng kháng sinh của *S. pneumoniae* gây viêm phổi nặng ở trẻ em tại Cần Thơ, trung tâm Đồng Bằng Sông Cửu Long, đã cũ và không nhiều. Nghiên cứu này nhằm mục đích đánh giá tỷ lệ phân lập và mức độ kháng kháng sinh qua việc xác định nồng độ ức chế tối thiểu MIC (Minimum Inhibitory Concentration) đối với *S. pneumoniae* gây CAP nặng ở trẻ em tại Cần Thơ. Từ đó có

Tác giả liên hệ: Trần Quang Khải

Trường Đại học Y Dược Cần Thơ

Email: tqkhai@ctump.edu.vn

Ngày nhận: 04/09/2021

Ngày được chấp nhận: 18/09/2021

những quyết định điều trị kháng sinh thích hợp.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

Nghiên cứu được thực hiện trên 239 trẻ được xác định CAP nặng điều trị nội trú tại khoa Nội Hô Hấp, Nội Tổng Hợp, Cấp Cứu, Hồi Sức Tích Cực - Chống Độc Bệnh viện Nhi Đồng Cần Thơ, một bệnh viện chuyên khoa nhi lớn nhất tại khu vực Đồng bằng Sông Cửu Long, từ tháng 03/2020 đến tháng 02/2021.

Tiêu chuẩn chọn mẫu

- 1) Tuổi: trẻ từ 2 tháng - 15 tuổi.
- 2) Được chẩn đoán viêm phổi nặng trên lâm sàng.

- Chẩn đoán viêm phổi theo tiêu chuẩn Tổ chức Y tế Thế giới WHO (World Health Organization):⁶ ho hoặc khó thở kèm ít nhất một trong các dấu hiệu:

- + Thở nhanh theo tuổi
- 2 - < 12 tháng: ≥ 50 lần/phút
- 12 tháng - 5 tuổi: ≥ 40 lần/phút
- > 5 tuổi: ≥ 30 lần/phút
- + Rút lõm ngực.
- + Khám phổi thấy bất thường: giảm thông khí, phổi có ran.

- Chẩn đoán mức độ nặng theo tiêu chuẩn WHO và Hiệp hội lồng ngực Anh BTS (British Thoracic Society),^{6,7} có ít nhất một trong các dấu hiệu:

- + Sốt $> 38,5^{\circ}\text{C}$
- + Nhịp thở > 70 lần/phút (nhũ nhi), > 50 lần/phút (trẻ lớn)
- + Co lõm ngực, co kéo cơ liên sườn trung bình/nặng
- + Thở rên
- + Ngưng thở
- + Thở nông nhiều
- + Tím tái
- + Tri giác thay đổi
- + Không ăn (nhũ nhi) hoặc mất nước (trẻ lớn)

- + Thời gian phục hồi màu da ≥ 2 giây
- + Độ bão hòa oxy trong máu ngoại vi $\text{SpO}_2 < 92\%$

3) X - quang phổi: có hình ảnh viêm phổi trên phim X - quang là đám mờ ở nhu mô phổi ranh giới không rõ một bên hoặc hai bên phổi.

4) Trẻ nằm viện trong vòng 48 giờ đầu tiên (tính cả thời gian nằm viện tuyến trước nếu có).

Tiêu chuẩn loại trừ

- Bệnh nhi từng nằm viện trong vòng 14 ngày trước khi có biểu hiện triệu chứng.
- Viêm phổi do nguyên nhân hít, sặc, đuối nước.

2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu mô tả cắt ngang.

Cỡ mẫu

$$N = \frac{Z^2_{(1-\alpha/2)} \cdot p(1-p)}{d^2} \approx 196$$

Lấy thêm 10% hao hụt, chọn $N = 216$

Thực tế lấy được 239 mẫu.

Trong đó: N: cỡ mẫu tối thiểu; α : độ tin cậy ($\alpha = 0,05$); $Z_{(1-\alpha/2)}$: hệ số tin cậy ($Z = 1,96$); d: sai số ước lượng ($d = 0,07$); $p = 0,48$: tỷ lệ viêm phổi nặng/viêm phổi, ước tính theo nghiên cứu của Nguyễn Phước Hưng.⁸

Tất cả những trẻ nhập viện tại một trong bốn khoa nghiên cứu thỏa mãn tiêu chuẩn chọn mẫu sẽ được đưa vào nhóm nghiên cứu.

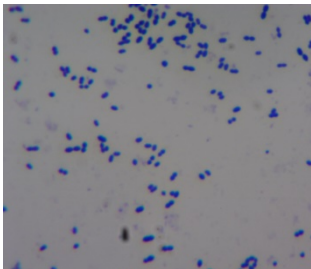
Đầu tiên, các bệnh nhân được điều tra một số thông tin chung, khám lâm sàng, kiểm tra số lượng bạch cầu bằng, định lượng CRP (C - reactive protein). Đồng thời, tất cả bệnh nhân được tiến hành lấy mẫu bệnh phẩm dịch tỵ hầu bằng phương pháp hút dịch khí quản qua ngã mũi NTA (nasotracheal aspiration) bằng một dụng cụ đặc biệt: lọ hút đàm kín Infant Mucus Extractor (Suru International, Ấn Độ) nhằm đảm bảo lấy được bệnh phẩm của đường hô hấp dưới (hạn chế tối đa dịch của đường hô hấp trên, nơi có vi khuẩn thường trú, có thể hiện diện ở người lành).

Trong vòng 4 giờ, mẫu bệnh phẩm dịch ty hầu được gửi đến Phòng xét nghiệm của Viện nghiên cứu Gen và Miễn dịch Quốc tế, Thành phố Hồ Chí Minh, Việt Nam, đây là phòng xét nghiệm đạt tiêu chuẩn ISO 13485:2017, để thực hiện soi, cấy, kháng sinh đồ. Tại phòng xét nghiệm, mẫu sẽ được đánh giá chất lượng trước khi cấy dựa vào đánh giá các tiêu chí qua kết quả soi trên kính hiển vi ở quang trường x100. Mẫu hoàn toàn tin cậy để nuôi cấy phân lập khi có ≥ 25 bạch cầu và ≤ 10 tế

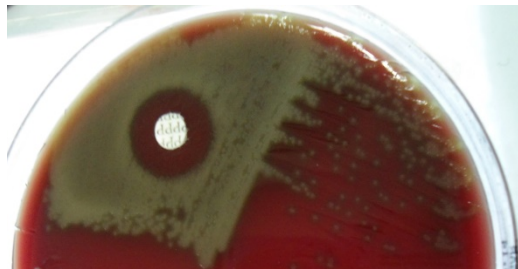
bào vảy; mẫu tin cậy vừa khi có ≥ 25 bạch cầu và > 10 tế bào vảy; mẫu hoàn toàn không tin cậy khi < 25 bạch cầu và > 10 tế bào vảy.⁹

Môi trường nuôi cấy

Các mẫu bệnh phẩm được nuôi cấy trên thạch máu Mueller Hilton có 5% máu cừu - MHBA (Mueller Hinton Blood Agar) và ủ trong 20 - 24 giờ ở 35°C với 5% CO₂.¹⁰ Định danh khuẩn lạc khi đủ 3 tính chất là khúm khuẩn tiêu huyết α , nhuộm Gram song cầu Gram (+), và nhạy cảm với optochin.¹¹ (Hình 1)



(A)



(B)

Hình 1. Kết quả cấy định danh vi khuẩn *Streptococcus pneumoniae* (Bệnh nhân T. M. Đ., 7 tháng tuổi, nam, trong nhóm nghiên cứu) (A). Nhuộm Gram, (B). Optochin (+)

Kháng sinh đồ

Xác định MIC bằng phương pháp khuếch tán kháng sinh trong thạch MHBA từ que E - test (Nam Khoa, Việt Nam) dành cho các kháng sinh trimethoprim/sulfamethoxazole, chloramphenicol, clindamycin, erythromycin, oxacillin, penicillin, ceftriaxone, ciprofloxacin, levofloxacin, vancomycin, clarithromycin và linezolid. Điểm gãy MIC để xác định giá trị nhạy, trung gian, đề kháng của kháng sinh áp dụng theo đúng hướng dẫn của nhà sản xuất E - test và Viện tiêu chuẩn xét nghiệm lâm sàng CLSI (Clinical and laboratory standards institute). MIC₅₀ và MIC₉₀ tương ứng là nồng độ mà 50% và 90% chủng vi khuẩn bị ức chế.¹⁰ *S. pneumoniae* đa kháng thuốc MDR (Multi - drug resistance) được xác định là đề kháng ≥ 3 loại kháng sinh.¹²

3. Xử lý số liệu

Theo phương pháp thống kê y học, nhập số liệu và phân tích bằng phần mềm SPSS 18.0. Tính tần suất và tỷ lệ % cho các biến số định tính. Tính giá trị trung bình (hoặc trung vị) và độ lệch chuẩn cho các biến số định lượng. So sánh sự khác biệt giữa 2 tỷ lệ dựa vào test c2. So sánh sự khác biệt 2 giá trị trung bình dựa vào test Student hay còn gọi là test T. Giá trị $p < 0,05$ được xác định có ý nghĩa thống kê.

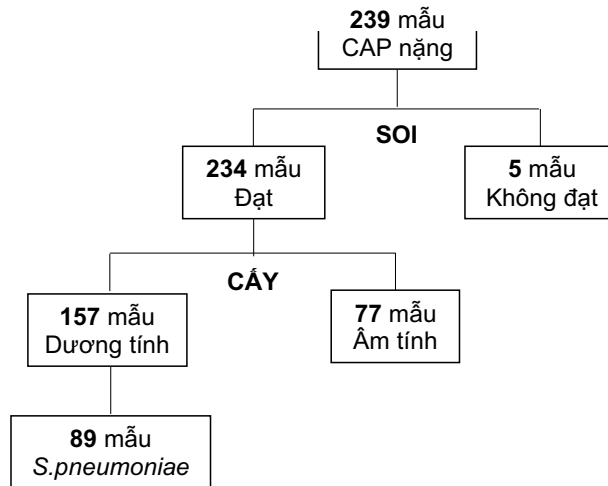
4. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu này đã được chấp thuận bởi Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu Y sinh học của Trường Đại học Y Hà Nội số 89/GCN - HĐĐĐNCYSH - ĐHYHN ngày 16/04/2020.

III. KẾT QUẢ

1. Đặc điểm nhân khẩu học, lâm sàng, cận lâm sàng

Có tổng cộng 239 trẻ bị CAP nặng nhập Bệnh viện Nhi Đồng Cần Thơ được lấy mẫu dịch tỵ hầu. Có 5 mẫu không đạt chuẩn bệnh phẩm đường hô hấp dưới với kết quả >10 tế bào vảy và < 25 bạch cầu, nên không được thực hiện nuôi cấy; còn lại 234 mẫu đủ tiêu chuẩn. Tỷ lệ nuôi cấy dương tính là 157/234 (67,1%); trong đó, tỷ lệ phân lập được *S. pneumoniae* là 89/234 (38,0%) (Hình 2).



Hình 2. Lưu đồ nghiên cứu

Độ tuổi trung vị của trẻ CAP nặng do *S. pneumoniae* là 17 tháng, nhỏ nhất 2 tháng, cao nhất là 5 tuổi 3 tháng. Bệnh thường gặp ở trẻ dưới 2 tuổi (64,0%), kể đến từ 2 - 5 tuổi (33,7%), ít gặp ở trẻ trên 5 tuổi (2,3%). Bé trai mắc CAP nặng do *S. pneumoniae* nhiều hơn bé gái với tỷ lệ nam/nữ là 1,23/1 ($p = 0,032$). Sốt và ho là 2 triệu chứng luôn gặp; đa số trẻ có triệu chứng thực thể tại phổi (91,0% phổi có ran ẩm/nở), thở nhanh (88,8%), rút lõm ngực (58,4%). Khò khè ít gặp ở trẻ nhiễm *S. pneumoniae* hơn các tác nhân khác ($p = 0,037$). 77,5% các trường hợp CAP do *S. pneumoniae* có độ bão hòa oxy máu ngoại vi $SpO_2 \leq 94\%$. Số lượng bạch cầu trung bình là $13,77 \pm 5,85 \times 10^3/mm^3$. Bạch cầu tăng $> 15.000/mm^3$ chiếm 42,7%, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê, ($p = 0,609$). Trung vị của CRP là 19,3 mg/L, thấp nhất là 0,9 mg/L, cao nhất là 255,0 mg/L. Nhiễm *S. pneumoniae* có khuynh hướng gây tăng CRP hơn các tác nhân khác ($p = 0,025$) (Bảng 1).

Bảng 1. Đặc điểm nhân khẩu học, lâm sàng, cận lâm sàng của mẫu nghiên cứu

	Đặc điểm	CAP nặng do S. pneumoniae (n = 89) n,(%)	CAP nặng (n = 239) n,(%)	Giá trị p
Tuổi	Trung vị (tháng)	17 (2 - 63)	17 (2 - 176)	0,827
	< 2 tuổi	57 (64,0)	150 (62,8)	0,223
	2 – 5 tuổi	30 (33,7)	76 (31,8)	
	> 5 tuổi	2 (2,3)	13 (5,4)	
Giới tính	Nam	49 (55,1)	153 (64,0)	0,032
Chứng ngưng phế cầu	Đầy đủ	1 (1,1)	7 (2,9)	0,562
	Không đủ/đúng	2 (2,2)	7 (2,9)	
	Không có	76 (85,4)	199 (83,3)	
	Không rõ	10 (11,2)	26 (10,9)	
Lâm sàng	Sốt	89 (100)	239 (100)	NA
	Ho	89 (100)	239 (100)	NA
	Nôn ói	7 (7,9)	30 (12,6)	0,076
	Tiêu chảy	11 (12,4)	38 (15,9)	0,268
	Thở nhanh	79 (88,8)	214 (89,5)	0,830
	Rút lõm ngực	52 (58,4)	142 (59,4)	0,812
	Co kéo cơ hô hấp phụ	31 (34,8)	75 (31,4)	0,475
	Ran ẩm/nở	81 (91,0)	213 (89,1)	0,418
	Khò khè	29 (32,6)	136 (56,9)	0,037
	SpO ₂ ≤94%	55 (77,5) ^a	130 (68,8) ^b	0,040
Bạch cầu	Trung bình (x10 ³ /mm ³)	13,77 ± 5,85	14,03 ± 5,92	0,346
	>15.000/mm ³	38 (42,7)	96 (40,2)	0,609
CRP	Trung vị (mg/l)	19,3 (0,9 - 255)	12,5 (0,5 - 255)	0,025
	>10 mg/l	55 (64,7) ^a	131 (57,2) ^b	0,041

CRP: C - reactive protein

^a: n < 89, ^b: n < 239, mẫu thiếu do không được thu thập ngay lúc nhập viện bởi bác sĩ điều trị hoặc do được thực hiện procalcitonin thay vì CRP

NA: không áp dụng (Not Applicable)

Đề kháng kháng sinh, MIC

Tất cả các chủng *S. pneumoniae* được phân lập là các chủng đa kháng thuốc với kháng ≥ 3 kháng sinh. Các chủng này hoàn toàn không nhạy với penicillin (1,1% trung gian, 98,9% kháng), đề kháng cao với erythromycin (96,6%), trimethoprim/sulfamethoxazole (89,9%), clindamycin và clarithromycin (cùng 88,8%). Tuy nhiên, các chủng *S. pneumoniae* được phân lập vẫn còn nhạy với chloramphenicol, levofloxacin, ciprofloxacin, ceftriaxone với tỷ lệ lần lượt là 94,4%, 80,9%, 59,6%, 46,1%; 100% chủng nhạy hoàn toàn với vancomycin và linezolid (**Bảng 2**).

Bảng 2. Độ nhạy cảm các kháng sinh với *S. pneumoniae* được phân lập (n = 89)

KHÁNG SINH	Độ nhạy cảm			Tổng
	S n, (%)	I n, (%)	R n, (%)	
Trimethoprim/sulfamethoxazole	7 (7,9)	2 (2,2)	80 (89,9)	n = 89
Clindamycin	10 (11,2)	0	79 (88,8)	n = 89
Erythromycin	1 (1,1)	2 (2,2)	86 (96,6)	n = 89
Clarithromycin	5 (5,6)	5 (5,6)	79 (88,8)	n = 89
Penicillin	0	1 (1,1)	88 (98,9)	n = 89
Ceftriaxone	41 (46,1)	4 (4,5)	44 (49,4)	n = 89
Chloramphenicol	84 (94,4)	0	5 (5,6)	n = 89
Ciprofloxacin	53 (59,6)	6 (6,7)	30 (33,7)	n = 89
Levofloxacin	72 (80,9)	4 (4,5)	13 (14,6)	n = 89
Vancomycin	89 (100)	0	0	n = 89
Linezolid	89 (100)	0	0	n = 89

S: nhạy (Susceptible); I: trung gian (Intermediate); R: kháng (Resistant)

Khi so sánh sự nhạy cảm của các kháng sinh giữa 2 chủng *S. pneumoniae* nhạy và không nhạy với ceftriaxone, ghi nhận các chủng không nhạy với ceftriaxone vẫn còn nhạy với vancomycin (100%), linezolid (100%), chloramphenicol (93,8%), levofloxacin (81,3%). Đối với ciprofloxacin, chủng *S. pneumoniae* đã không nhạy với ceftriaxone thì khả năng cao sẽ không nhạy với ciprofloxacin, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p = 0,014$) (**Bảng 3**).

Bảng 3. So sánh độ nhạy cảm các kháng sinh giữa 2 chủng *S. pneumoniae* nhạy ceftriaxone (n = 41) và không nhạy ceftriaxone (n = 48)

KHÁNG SINH	S. pneumoniae nhạy ceftriaxone (n = 41)			S. pneumoniae không nhạy ceftriaxone (n = 48)			p
	S	I	R	S	I	R	
	n, (%)	n, (%)	n, (%)	n, (%)	n, (%)	n, (%)	
Trimethoprim/ sulfamethoxazole	4 (9,8)	1 (2,4)	36 (87,8)	3 (6,3)	1 (2,1)	44 (91,7)	0,821
Clindamycin	4 (9,8)	0	37 (90,2)	6 (12,5)	0	42 (87,5)	0,683
Erythromycin	0	0	41 (100)	1 (2,1)	2 (4,2)	45 (93,8)	0,266
Clarithromycin	0	2 (4,9)	39 (95,1)	5 (10,4)	3 (6,3)	40 (83,3)	0,096
Chloramphenicol	39 (95,1)	0	2 (4,9)	45 (93,8)	0	3 (6,3)	0,779
Ciprofloxacin	31 (75,6)	1 (2,4)	9 (22,0)	22 (45,8)	5 (10,4)	21 (43,8)	0,014
Levofloxacin	33 (80,5)	3 (7,3)	5 (12,2)	39 (81,3)	1 (2,1)	8 (16,7)	0,438
Vancomycin	41 (100)	0	0	48 (100)	0	0	NA
Linezolid	41 (100)	0	0	48 (100)	0	0	NA

S: nhạy (Susceptible); I: trung gian (Intermediate); R: kháng (Resistant)

NA: không áp dụng (Not Applicable)

Các kháng sinh trimethoprim/sulfamethoxazole, clindamycin, erythromycin, clarithromycin, vancomycin và linezolid có MIC₅₀ trùng với MIC₉₀ và bằng với ngưỡng kháng theo CLSI. Tuy nhiên, penicillin có MIC₉₀ là 64 mg/L, gấp 8 lần so với ngưỡng kháng theo CLSI; ceftriaxone có MIC₅₀ là 2 mg/L, bằng ngưỡng trung gian theo CLSI, MIC₉₀ là 6 mg/L, gấp 1,5 lần ngưỡng kháng theo CLSI (**Bảng 4**).

Bảng 4. MIC₅₀ và MIC₉₀ của các kháng sinh đối với *S. pneumoniae* được phân lập

KHÁNG SINH	MIC (mg/L) theo CLSI			MIC ₅₀ (mg/L)	MIC ₉₀ (mg/L)
	S	I	R		
Trimethoprim/sulfamethoxazole	≤ 0,5/9,5	1/19 - 2/38	≥ 4/76	4/76	4/76
Clindamycin	≤ 0,25	0,5	≥ 1	1	1
Erythromycin	≤ 0,25	0,5	≥ 1	1	1
Clarithromycin	≤ 0,25	0,5	≥ 1	1	1
Penicillin (không phải viêm màng não)	≤ 2	4	≥ 8	64	64
Ceftriaxone (không phải viêm màng não)	≤ 1	2	≥ 4	2	6

KHÁNG SINH	MIC (mg/L) theo CLSI			MIC ₅₀ (mg/L)	MIC ₉₀ (mg/L)
	S	I	R		
Chloramphenicol	≤ 4	-	≥ 8	4	8
Ciprofloxacin	NT	NT	NT	1,5	12
Levofloxacin	≤2	4	≥8	0,75	8
Vancomycin	≤1	-	-	1	1
Linezolid	≤2	-	-	2	2

MIC: nồng độ ức chế tối thiểu (Minimal Inhibitory Concentration)

MIC₅₀: nồng độ mà 50% chủng vi khuẩn bị ức chế

MIC₉₀: nồng độ mà 90% chủng vi khuẩn bị ức chế

CLSI: Viện tiêu chuẩn xét nghiệm lâm sàng (Clinical and laboratory standards institute)

S: nhạy (Susceptible); I: trung gian (Intermediate); R: kháng (Resistant)

NT: không kiểm tra (Not tested)

IV. BÀN LUẬN

Mặc dù với sự phát triển mạnh mẽ của sinh học phân tử nhưng đến hiện tại, kỹ thuật nuôi cấy truyền thống bệnh phẩm đường hô hấp dưới là “tiêu chuẩn vàng” trong việc xác định tác nhân vi khuẩn gây bệnh viêm phổi. Trong nghiên cứu này, có 5 mẫu bệnh phẩm không đạt chất lượng (> 10 tế bào vảy và < 25 bạch cầu), nên không được thực hiện nuôi cấy; còn lại 234 mẫu đủ tiêu chuẩn để nuôi cấy, phân lập xác định vi khuẩn. Tỷ lệ mẫu có vi khuẩn mọc là 67,1%, trong đó, tỷ lệ phân lập được *S. pneumoniae* là 38,0%. Kết quả này tương đương với tỷ lệ phân lập *S. pneumoniae* trong nghiên cứu của Larsson và cộng sự tại Việt Nam (40,0%);¹³ nhưng cao hơn so với nghiên cứu của Lee JK và cộng sự tại Hàn Quốc (10,4%).⁴ Rõ ràng, tỷ lệ cấy phân lập vi khuẩn dao động rất khác nhau giữa các đối tượng nghiên cứu, các quốc gia, từng thời kỳ; và phụ thuộc vào nhiều yếu tố như kỹ thuật lấy mẫu bệnh phẩm, lưu trữ, môi trường cấy, ủ, nhiệt độ... Điều này càng cho thấy nhu cầu cần thiết phối hợp giữa nghiên cứu về vi sinh và lâm sàng; cũng như

tính nghiêm ngặt của các phòng xét nghiệm, kỹ thuật viên lấy mẫu, xử lý, đọc kết quả.

CAP nặng do *S. pneumoniae* (và cả do tác nhân khác) thường gặp chủ yếu ở trẻ dưới 2 tuổi (64,0%), kể đến từ 2 – 5 tuổi (33,7%), ít gặp ở trẻ >5 tuổi (2,3%). Kết quả này phù hợp với y văn và nhiều nghiên cứu khi ghi nhận trẻ dưới 5 tuổi dễ mắc viêm phổi hơn trẻ lớn, và dễ trở nặng hơn.¹⁴ Trẻ trai có khuynh hướng dễ mắc bệnh nhiều hơn trẻ gái với tỷ lệ nam/nữ là 1,23/1. Williams DJ và cộng sự cũng ghi nhận tương tự với tỷ lệ nam/nữ là 1,44/1.¹⁵

Trẻ mắc CAP nặng do *S. pneumoniae* luôn có triệu chứng sốt và ho. Triệu chứng lâm sàng thường gặp là thở nhanh (91,0%), ran ẩm/nổ (88,8%), rút lõm ngực (58,4%). Nhiều nghiên cứu gần đây ghi nhận, không có triệu chứng hoặc dấu hiệu đơn lẻ nào có thể giúp chẩn đoán chính xác viêm phổi ở trẻ em; độ đặc hiệu sẽ được cải thiện khi các yếu tố lâm sàng riêng lẻ như thở nhanh, sốt và giảm oxy máu được kết hợp.¹⁴ Giá trị của giảm SpO₂ ngày càng được quan tâm trong chẩn đoán viêm phổi. Giảm

oxy máu là dấu hiệu của bệnh nặng và là chỉ định nhập viện.⁷ $SpO_2 \leq 94\%$ được xem xét là ngưỡng phân biệt mức độ nặng của viêm phổi, xem xét chỉ định nhập viện tại các cơ sở điều trị ngoại trú. Nghiên cứu này cũng lấy ngưỡng SpO_2 là 94% để phân tích, kết quả, 77,5% trẻ có độ bão hòa oxy máu ngoại vi $SpO_2 \leq 94\%$. Trong nghiên cứu này, khô khè ít gặp ở bệnh nhân nhiễm *S. pneumoniae* hơn các tác nhân khác ($p = 0,037$). Khô khè thường gặp ở viêm phổi do vi khuẩn không điển hình hoặc siêu vi hơn là viêm phổi do vi khuẩn điển hình.

Nghiên cứu này được thực hiện trên đối tượng CAP nặng nhưng số lượng bạch cầu trung bình là $13,77 \pm 5,85$ ($\times 10^3/\text{mm}^3$) và bạch cầu tăng $> 15.000/\text{mm}^3$ chỉ chiếm 42,7%. Điều đó chứng tỏ không thể dựa vào bạch cầu tăng để đánh giá mức độ nặng của bệnh. Kết quả này thống nhất với nhận định của nhiều nghiên cứu khi cho rằng, tăng bạch cầu đơn thuần là một yếu tố dự báo kém về căn nguyên cũng như mức độ nghiêm trọng của bệnh viêm phổi; thay vào đó, procalcitonin và CRP có giá trị tiên đoán dương cao hơn.¹⁵ Trong nghiên cứu này cũng ghi nhận nhiễm *S. pneumoniae* có khuynh hướng gây tăng CRP hơn các tác nhân khác ($p = 0,025$).

Tất cả các chủng *S. pneumoniae* kháng ≥ 3 kháng sinh và là các chủng đa kháng thuốc. Các chủng này không nhạy với penicillin (1,1% trung gian, 98,9% kháng), đề kháng cao với erythromycin (96,6%), trimethoprim/sulfamethoxazole (89,9%), clindamycin và clarithromycin (cùng 88,8%). Trong các năm gần đây, *S. pneumoniae* không nhạy với penicillin ngày càng được ghi nhận với tỷ lệ ngày càng cao, trên 60%.⁴ Điều này ảnh hưởng đến việc penicillin ít được lựa chọn là kháng sinh đầu tay để điều trị CAP nặng ở trẻ em ở nhiều nơi; thay vào đó là các kháng sinh thuộc nhóm cephalosporin thế hệ thứ 3, đường tiêm truyền, như cefotaxime, ceftriaxone. Tuy nhiên, trong

nghiên cứu này, tỷ lệ *S. pneumoniae* còn nhạy với ceftriaxone là 46,1%. Điều này gây nên mối lo ngại rất lớn về khả năng thất bại với kháng sinh đầu tay. Một câu hỏi đặt ra: một khi đã thất bại với kháng sinh ceftriaxone thì lựa chọn tiếp theo nên là gì? Khi so sánh sự nhạy cảm của các kháng sinh giữa 2 chủng *S. pneumoniae* nhạy và không nhạy với ceftriaxone, ghi nhận các chủng không nhạy với ceftriaxone vẫn còn nhạy với vancomycin (100%), linezolid (100%), chloramphenicol (93,8%), levofloxacin (81,3%). Đối với ciprofloxacin, chủng *S. pneumoniae* đã không nhạy với ceftriaxone thì khả năng cao sẽ không nhạy với ciprofloxacin, mặc dù tỷ lệ ciprofloxacin nhạy với *S. pneumoniae* là 59,6%.

Các kháng sinh thuộc nhóm macrolide trở nên ít hiệu quả với *S. pneumoniae* khi tỷ lệ kháng với erythromycin và clarithromycin lần lượt là 96,6% và 88,8%. Nhiều nghiên cứu khác cũng đồng quan điểm khi nhận thấy *S. pneumoniae* kháng macrolide càng nhiều và không ủng hộ việc phối hợp kháng sinh nhóm β -lactam với macrolide một cách thường quy vì không những mang lại lợi ích mà còn chịu những tác dụng phụ không mong muốn.¹⁶ Ngược lại, một số tác giả khác cho rằng việc kết hợp macrolide trở nên hiệu quả hơn so với đơn trị liệu β -lactam, đặc biệt ở những trẻ >5 tuổi hoặc trong các trường hợp có đồng nhiễm vi khuẩn không điển hình như *Mycoplasma pneumoniae*.¹⁷

Một điều khả quan là *S. pneumoniae* được phân lập còn nhạy khá cao với vancomycin (100%), linezolid (100%), chloramphenicol (94,4%) và levofloxacin (80,9%). Tuy nhiên, chloramphenicol ít được sử dụng trên lâm sàng vì độc tính của nó. Theo EI - Kholly A và cộng sự, khi nghiên cứu kháng sinh đồ đối với các chủng *S. pneumoniae* phân lập cho thấy tỷ lệ nhạy cảm thấp với tất cả các loại kháng sinh ngoại trừ vancomycin (100%), linezolid (100%) và levofloxacin (89,5%).¹⁸

Qua phân tích sự phân bố MIC và giá trị MIC₅₀, MIC₉₀ của các kháng sinh đối với *S. pneumoniae* được phân lập ghi nhận, trimethoprim/sulfamethoxazole, clindamycin, erythromycin, clarithromycin, vancomycin và linezolid có MIC₅₀ trùng với MIC₉₀ và bằng với ngưỡng kháng theo CLSI. Tuy nhiên, penicillin có MIC₉₀ là 64 mg/L, gấp 8 lần so với ngưỡng kháng theo CLSI; ceftriaxone có MIC₅₀ là 2 mg/L, bằng ngưỡng trung gian theo CLSI, MIC₉₀ là 6 mg/L, gấp 1,5 lần ngưỡng kháng theo CLSI. Điều này càng khẳng định thêm quyết định lựa chọn ceftriaxone là phù hợp hơn penicillin để điều trị ban đầu CAP nặng do *S. pneumoniae*. Tuy nhiên, cần cân nhắc liều dùng của ceftriaxone khi MIC₉₀ cao gấp 1,5 lần ngưỡng kháng theo CLSI. Trong những năm gần đây, cũng đã có nhiều khuyến cáo tăng liều điều trị ceftriaxone đến 100mg/kg/ngày dành cho các trường hợp nhiễm trùng nặng hoặc nơi kháng penicillin đáng kể ($\geq 25\%$).⁷

V. KẾT LUẬN

S. pneumoniae được phân lập kháng với rất nhiều loại kháng sinh, trong đó kháng penicillin với MIC rất cao. Vì vậy lựa chọn kháng sinh đầu tay nên là ceftriaxone. Kháng sinh thay thế có thể sử dụng là levofloxacin, vancomycin và linezolid.

Lời cảm ơn

Nhóm nghiên cứu xin chân thành cảm ơn Ban giám đốc, đồng nghiệp tại Bệnh viện Nhi Đồng Cần Thơ, gia đình bệnh nhi đồng ý tham gia nghiên cứu. Đặc biệt, vô cùng biết ơn Tiến sĩ Phạm Hùng Vân – Viện nghiên cứu Gen và Miễn dịch Quốc tế đã tài trợ kinh phí một phần cho nghiên cứu này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. GBD 2016 Lower Respiratory Infections Collaborators. Estimates of the global, regional,

and national morbidity, mortality, and aetiologies of lower respiratory infections in 195 countries, 1990 - 2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet Infectious diseases*. 2018;18(11):1191 - 1210.

2. Marangu D, Zar HJ. Childhood pneumonia in low - and - middle - income countries: An update. *Paediatric respiratory reviews*. 2019;32:3 - 9.

3. Wahl B, O'Brien KL, Greenbaum A, et al. Burden of Streptococcus pneumoniae and Haemophilus influenzae type b disease in children in the era of conjugate vaccines: global, regional, and national estimates for 2000 - 15. *The Lancet Global health*. 2018;6(7):e744 - e757.

4. Lee JK, Yun KW, Choi EH, Kim SJ, Lee SY, Lee HJ. Changes in the Serotype Distribution among Antibiotic Resistant Carriage Streptococcus pneumoniae Isolates in Children after the Introduction of the Extended - Valency Pneumococcal Conjugate Vaccine. *Journal of Korean medical science*. 2017;32(9):1431 - 1439.

5. Beheshti M, Jabalameli F, Feizabadi MM, Hahsemi FB, Beigverdi R, Emaneini M. Molecular characterization, antibiotic resistance pattern and capsular types of invasive *Streptococcus pneumoniae* isolated from clinical samples in Tehran, Iran. *BMC microbiology*. 2020;20(1):167.

6. WHO. *Pocket book of Hospital care for children - Guidelines for the Management of common childhood illnesses*. 2nd ed. Geneva: World Health Organization; 2013.

7. Harris M, Clark J, Coote N, et al. British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011. *Thorax*. 2011;66 Suppl 2:ii1 - 23.

8. Nguyễn Phước Hưng. Khảo sát nồng

độ procalcitonin máu ở trẻ từ 2 tháng đến 15 tuổi bị viêm phổi tại bệnh viện Đa khoa Đồng Tháp. *Tạp chí Y học Thành phố Hồ Chí Minh*. 2016;20(1):31 - 36.

9. Murdoch DR, Morpeth SC, Hammitt LL, et al. Microscopic Analysis and Quality Assessment of Induced Sputum From Children With Pneumonia in the PERCH Study. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2017;64(suppl_3):S271 - s279.

10. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. In: *CLSI supplement M100*. 27th ed. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2017.

11. Nguyễn Thanh Bảo. Phế cầu khuẩn *Streptococcus pneumoniae* (*Pneumococci*). In: *Vi khuẩn y học*. Thành phố Hồ Chí Minh: Nhà xuất bản Y học; 2016:138 - 141.

12. Sweeney MT, Lubbers BV, Schwarz S, Watts JL. Applying definitions for multidrug resistance, extensive drug resistance and pandrug resistance to clinically significant livestock and companion animal bacterial pathogens. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2018;73(6):1460 - 1463.

13. Larsson M, Nguyen HQ, Olson L, Tran TK, Nguyen TV, Nguyen CTK. Multi - drug resistance in *Streptococcus pneumoniae*

among children in rural Vietnam more than doubled from 1999 to 2014. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)*. 2021.

14. Shah SN, Bachur RG, Simel DL, Neuman MI. Does This Child Have Pneumonia?: The Rational Clinical Examination Systematic Review. *Jama*. 2017;318(5):462 - 471.

15. Williams DJ, Zhu Y, Grijalva CG, et al. Predicting Severe Pneumonia Outcomes in Children. *Pediatrics*. 2016;138(4):e20161019. doi: 20161010.20161542/peds.20162016 - 20161019.

16. Williams DJ, Edwards KM, Self WH, et al. Effectiveness of β - Lactam Monotherapy vs Macrolide Combination Therapy for Children Hospitalized With Pneumonia. *JAMA pediatrics*. 2017;171(12):1184 - 1191.

17. Al Saeedy D, Gillani SW, Al - Salloum J, Moosvi A, Eissa M, Gulam SM. Comparative Efficacy of Beta - Lactams and Macrolides in the Treatment of Pediatric Pneumonia: a Systematic Review. *Current pediatric reviews*. 2020.

18. El - Kholy A, Badawy M, Gad M, Soliman M. Serotypes and Antimicrobial Susceptibility of Nasopharyngeal Isolates of *Streptococcus pneumoniae* from Children Less Than 5 Years Old in Egypt. *Infection and drug resistance*. 2020;13:3669 - 3677.

Summary

THE ISOLATION RATE AND THE LEVEL OF ANTIBIOTIC RESISTANCE OF *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE* IN CHILDREN WITH SEVERE PNEUMONIA IN CAN THO

Streptococcus pneumoniae is the most common bacteria causing community - acquired pneumonia (CAP) in children. The rate of *S. pneumoniae* resistant to antibiotics is increasing, especially in severe CAP. The isolation rate and the level of antibiotic resistance of *S. pneumonniae* causing severe CAP in children in Can Tho need updating. Nasopharyngeal aspiration specimens

in children were cultured, isolated and identified for *S. pneumoniae* assessed for antimicrobial susceptibility testing and determined for minimum inhibitory concentration (MIC). 89 strains of *S. pneumoniae* were isolated from 239 severe CAP children. Bacteria were completely non-susceptible to penicillin with MIC₉₀ at 64 mg/L, 8 times higher than the resistance threshold according to CLSI (2017); highly resistant to erythromycin (96.6%), trimethoprim/sulfamethoxazole (89.9%), clindamycin and clarithromycin (together 88.8%); susceptible to chloramphenicol, levofloxacin, ciprofloxacin and ceftriaxone were 94.4%, 80.9%, 59.6% and 46.1%, respectively; 100% of strains were susceptible to vancomycin and linezolid. Therefore, the first choice of antibiotics should be ceftriaxone. Alternative antibiotics could be levofloxacin, vancomycin and linezolid.

Keywords: *Streptococcus pneumoniae*, **antibiotics resistance, severe pneumonia, children, Can Tho.**