

KHÁNG KHÁNG SINH Ở TRẺ NHIỄM KHUẨN TIẾT NIỆU CÓ BẤT THƯỜNG ĐƯỜNG TIỂU TẠI BỆNH VIỆN NHI TRUNG ƯƠNG

Lương Thị Phương^{1,✉}, Tống Ngọc Huy², Nguyễn Ngọc Huy¹

Vũ Ngọc Bích¹, Nguyễn Thu Hương³

¹Trường Đại học Y Hà Nội

²Trường Đại học Quốc Gia Hà Nội

³Bệnh viện Nhi Trung Ương

Nhiễm khuẩn tiết niệu (NKTN) là một trong những bệnh nhiễm trùng thường gặp ở trẻ em, chỉ đứng sau nhiễm khuẩn hô hấp và tiêu hóa. Các bất thường đường tiểu (UTA) làm tăng nguy cơ NKTN và tỉ lệ kháng kháng sinh, thường phải điều trị bằng kháng sinh đường tĩnh mạch dài ngày hơn NKTN thông thường. Nghiên cứu trên 90 trẻ NKTN cấy ra vi khuẩn niệu có bất thường đường tiểu (54,4% nam và 45,6% nữ). Bất thường đường tiểu hay gặp nhất là trào ngược bàng quang - niệu quản (VUR - 72,2%), trong đó 72,3% trẻ là VUR độ III - V. Các căn nguyên gây NKTN thường gặp là *Escherichia coli* (43,3%), *Klebsiella pneumoniae* (17,8%), nấm (11,1%). 78,9% *Escherichia coli* và 62,5% *Klebsiella pneumoniae* sinh men ESBL. *Escherichia coli* kháng hầu hết nhóm kháng sinh β -lactam như Ampicillin (97,1%), Cefotaxim (79,5%), Quinolon (56,4%), Gentamycin (53,8%). *Escherichia coli* nhạy với Amikacin (92,3%), Fosfomycin (79,5%), Carbapenem (71,8%). *Klebsiella pneumoniae* có tỷ lệ kháng cao với Cephalosporin thế hệ 3 (70,6%), nhạy với Amikacin 82,6%, Carbapenem 75,6%, Fosfomycin 52,9%.

Từ khóa: Nhiễm khuẩn tiết niệu, bất thường đường tiểu, kháng kháng sinh.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Nhiễm khuẩn tiết niệu (NKTN) là một trong những bệnh nhiễm trùng thường gặp ở trẻ em, chỉ đứng sau nhiễm khuẩn hô hấp và tiêu hóa.¹ Các bất thường đường tiểu (UTA) làm tăng nguy cơ NKTN và tỉ lệ kháng kháng sinh, thường phải điều trị bằng kháng sinh đường tĩnh mạch dài ngày hơn NKTN thông thường.²⁻⁴ Ngoài *Escherichia coli* thì *Proteus spp*, *Klebsiella spp*, *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* và *Staphylococcus spp*, *Candida spp*... hay gây NKTN trên các đối tượng có bất thường về giải phẫu đường tiểu với tỉ lệ kháng kháng

sinh cao.⁵⁻⁷ Tình trạng vi khuẩn sinh men Beta-lactamase phổ rộng (ESBL) đang ở mức đáng báo động.⁸⁻¹⁰ Ở Bệnh viện Nhi Trung Ương 37,6% với *Escherichia coli* và 51,3% *Klebsiella pneumoniae* có sinh men ESBL.¹¹ Vì vậy việc xác định căn nguyên và tình trạng kháng kháng sinh của vi khuẩn gây NKTN ở trẻ có bất thường đường tiểu tại Bệnh viện Nhi Trung Ương là rất cần thiết.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

Vi khuẩn niệu ở tất cả các trẻ từ trên 1 tháng tuổi NKTN có dị dạng đường tiểu điều trị nội trú tại khoa Thận - Lọc máu, Bệnh viện Nhi Trung ương.

Tiêu chuẩn chẩn đoán NKTN:

+ Lâm sàng gợi ý NKTN: Sốt, triệu chứng

Tác giả liên hệ: Lương Thị Phương

Trường Đại học Y Hà Nội

Email: luongphuong2233@gmail.com

Ngày nhận: 13/10/2021

Ngày được chấp nhận: 21/11/2021

tiết niệu (tiểu đục, tiểu buốt, tiểu rắt, tiểu máu, tiểu rặn, tiểu rỉ, nước tiểu hôi...), đau bụng hạ vị, thất lực...

+ Xét nghiệm nước tiểu có hai tiêu chuẩn¹²:

- BC niệu > 10/vi trường ($\geq 2+$, soi cận, độ phóng đại 400) hoặc > 75 BC/ μ l (bằng máy tự động Urised 2).

- VK niệu $\geq 10^5$ CFU/ml (cấy nước tiểu giữa dòng).

Kèm thêm bằng chứng dị dạng đường tiểu trên chẩn đoán hình ảnh.¹³

2. Phương pháp

Nghiên cứu mô tả cắt ngang 90 trẻ (51 hồi cứu và 39 tiến cứu) được chẩn đoán NKTN có bất thường đường tiểu cấy ra vi khuẩn niệu từ tháng 6/2019 đến tháng 6/2021 tại Khoa Thận - lọc máu, Bệnh viện Nhi Trung Ương.

Chọn mẫu thuận tiện.

3. Các biến số, chỉ số nghiên cứu

- Tuổi, giới.

- Số lượng bạch cầu, nồng độ CRP, Bạch cầu niệu, Số lượng vi khuẩn niệu, kháng sinh đồ, bất thường đường tiểu.

4. Xử lý số liệu

Số liệu được nhập và xử lý trên phần mềm SPSS 22.0, sử dụng các thuật toán tính tỷ lệ phần trăm.

5. Đạo đức nghiên cứu

Đề tài đã được thông qua hội đồng khoa học của Bệnh viện Nhi Trung ương. Nghiên cứu chỉ nhằm phục vụ nâng cao hiệu quả khám chữa bệnh cho bệnh nhân.

III. KẾT QUẢ

Trong nghiên cứu của chúng tôi có 90 trẻ NKTN có bất thường đường tiểu (54,4% nam và 45,6% nữ).

Bảng 1. Các bất thường đường tiểu ghi nhận ở trẻ NKTN

Các bất thường đường tiểu	Bệnh nhân (n)	Tỷ lệ (%)
VUR	65	72,2
Thận - niệu quản đôi	12	13,3
Hẹp khúc nối bể thận - niệu quản	11	12,2
Thận lạc chỗ	5	5,6
Giãn đài bể thận - niệu quản đơn thuần	5	5,6
Van niệu đạo sau	5	5,6
Dị dạng khác (bàng quang thần kinh, lỗ đái lệch thấp, rò bàng quang - trực tràng, xoang niệu dục chung, sỏi thận, các phẫu thuật đặt sonde JJ, túi thừa bàng quang...)	13	14,4

Bất thường đường tiểu hay gặp nhất là trào ngược bàng quang - niệu quản chiếm: 72,2%, trong đó trào ngược mức độ nặng từ độ III - V chiếm tỷ lệ cao 52,2% (tỷ lệ chung) và 72,3% (tỷ lệ riêng trong nhóm trào ngược bàng quang - niệu quản).

Vi khuẩn gây NKTN ở trẻ có bất thường đường tiểu hay gặp nhất là *Escherichia coli* chiếm 43,3%. Tiếp theo đó là *Klebsiella pneumoniae* và nấm *Candida* (chủ yếu là *Candida albicans*) chiếm tỷ lệ lần lượt là 17,8% và 11,1%.

Bảng 2. Căn nguyên gây NKTN

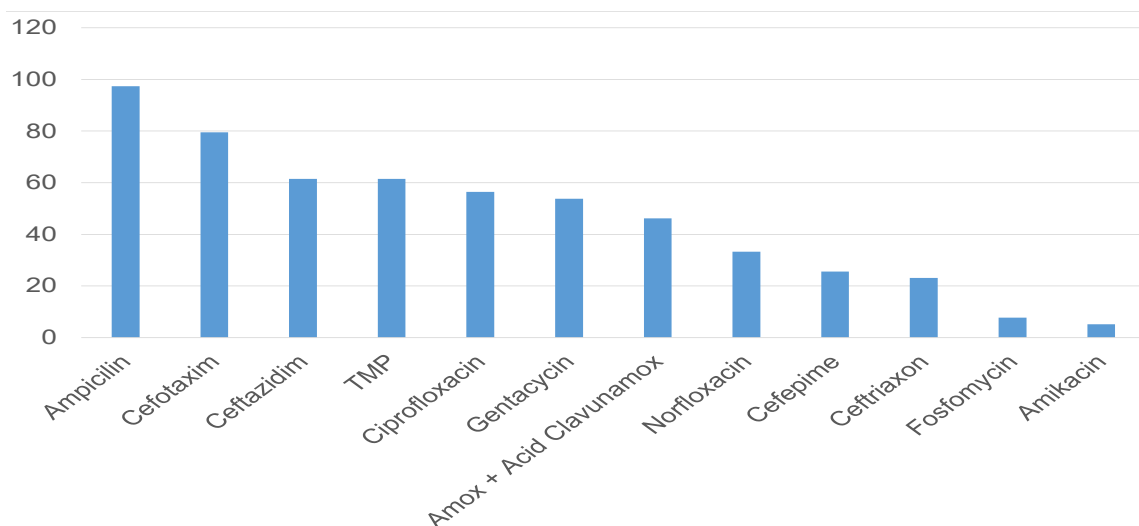
Căn nguyên gây bệnh	Bệnh nhân (n)	Tỉ lệ (%)
<i>Escherichia coli</i>	39	43,3
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	16	17,8
Nấm <i>Candida</i>	10	11,1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3	3,3
Vi khuẩn khác	22	24,4
Tổng	90	100

Bảng 3. Phân bố giới tính ở trẻ NKTN do *Escherichia coli* và *Klebsiella pneumoniae*

	<i>Escherichia coli</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Tổng
Nam	15(57,7%)	11(42,3%)	26(100%)
Nữ	24(82,7%)	5(17,3%)	29(100%)

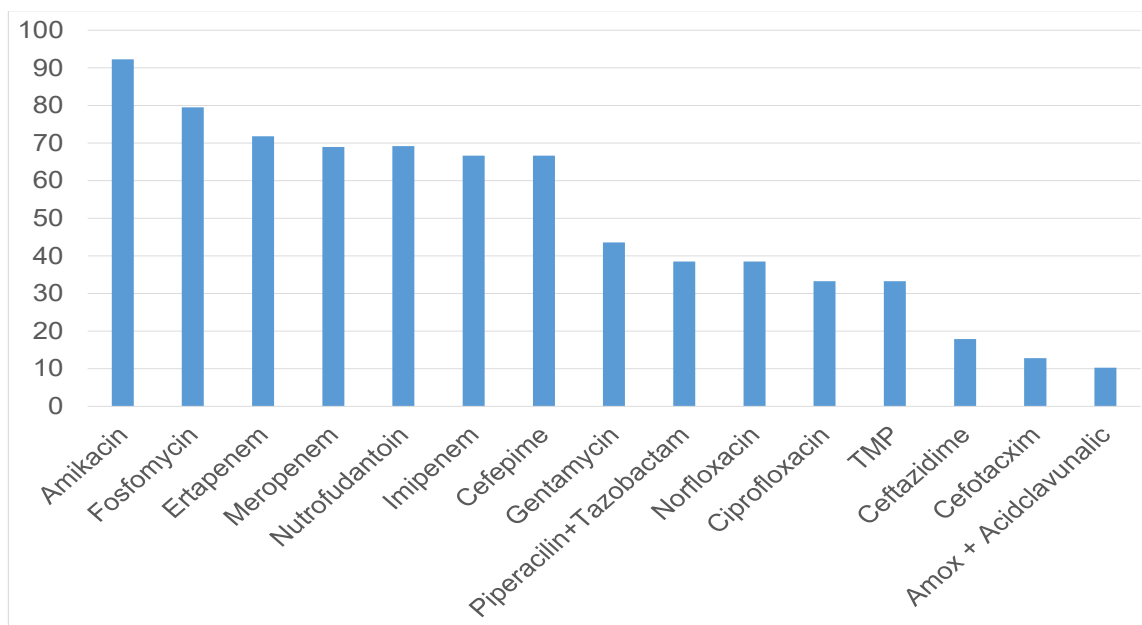
Ở trẻ nữ NKTN thì *Escherichia coli* chiếm tỷ lệ rất cao 82,7%. Trong khi ở trẻ nam, *Escherichia coli* và *Klebsiella pneumoniae* có tỉ lệ mắc gần tương đương nhau.

Trong nghiên cứu của chúng tôi có 78,9% *Escherichia Coli* và 62,5% *Klebsiella pneumoniae* sinh men ESBL.



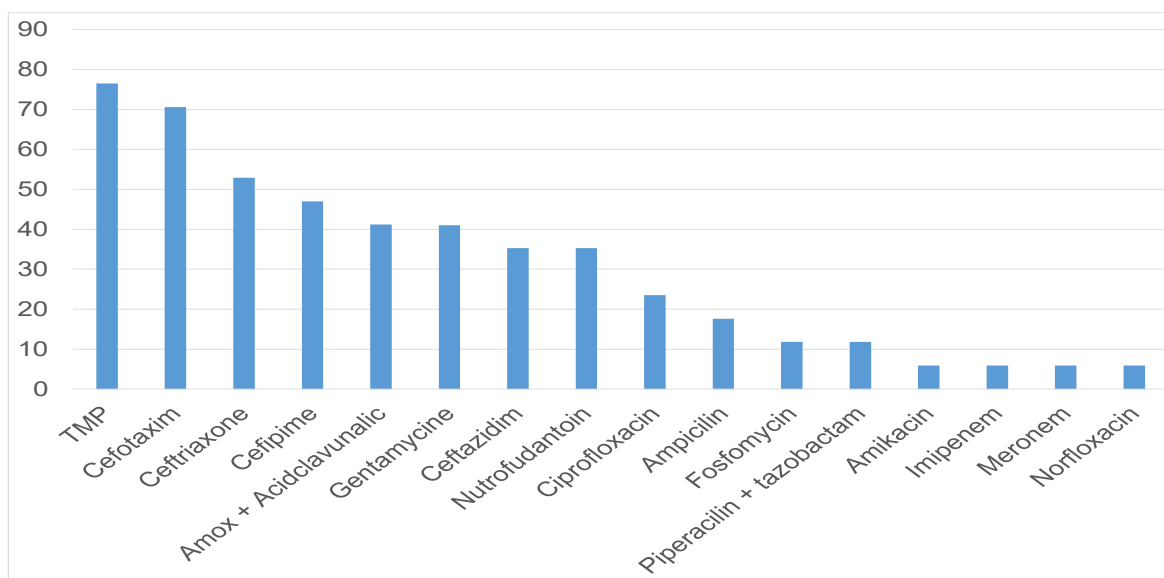
Biểu đồ 1. Tình trạng kháng kháng sinh của *Escherichia coli* ở trẻ NKTN có bất thường đường tiêu tại BV Nhi Trung ương từ tháng 6/2019 - 6/2021

Escherichia coli kháng hầu như hết kháng sinh nhóm β -lactam: Ampicilin 97,4%, nhóm cephalosporin thế hệ 3: ceftazidime, cefotaxime... khoảng từ 61,5 - 79,5%, xu hướng kháng tăng lên nhóm aminoglycoside và Quinolone: Gentamycine 53,8% và ciprofloxacin 56,4%.



Biểu đồ 2. Nhạy cảm kháng sinh của *Escherichia coli* trên trẻ NKTN có bất thường đường tiêu

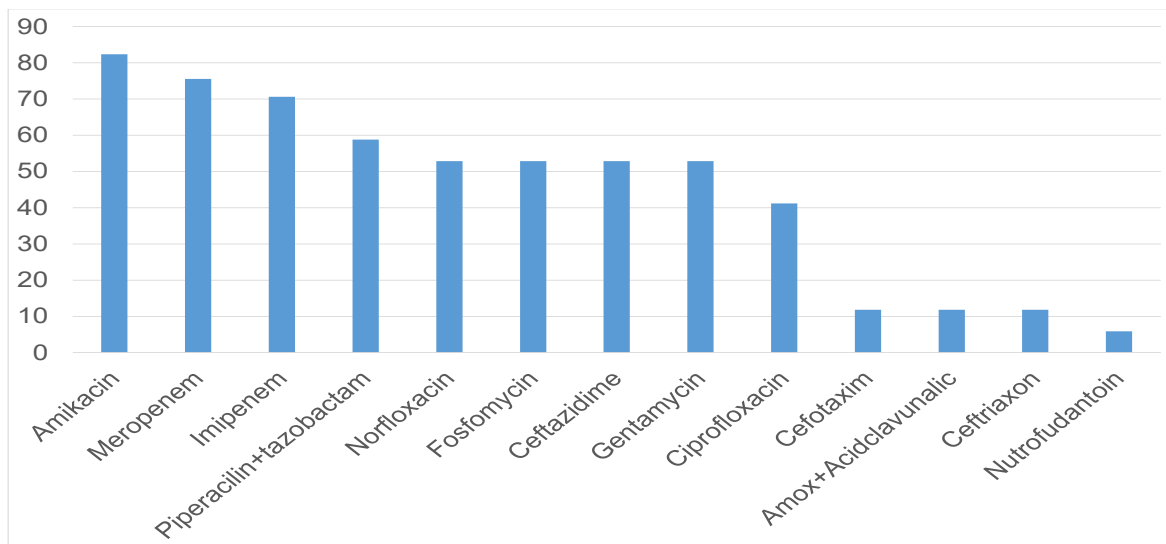
Escherichia coli còn nhạy với Amikacin 92,3%, cephalosporin thế hệ 4 (cefepime): 66,7%, carbapenem: 66,7 - 71,8%, nitrofurantoin 69,2%, fosfomicin 79,5%.



Biểu đồ 3. Tình trạng kháng kháng sinh của *Klebsiella pneumoniae* ở trẻ NKTN có bất thường đường tiêu tại BV Nhi Trung ương từ tháng 6/2019 - 6/2021

Klebsiella pneumoniae có tỷ lệ kháng cao với nhóm β -lactam: Ampicilin kháng ở tất cả các KSD được làm, cephalosporin thế hệ 3: cefotaxime; ceftriaxone và ceftazidime: 70,6%; 52,9% và 35,3%.

Klebsiella pneumoniae còn nhạy với Amikacin 82,4%, nhóm carbapenem: 70,6 - 75,6%, fosfomycin: 52,9%



Biểu đồ 4. Tính nhạy cảm kháng sinh của *Klebsiella pneumoniae* ở trẻ NKTN có bất thường đường tiêu

IV. BÀN LUẬN

Bất thường đường tiêu gây tắc nghẽn, ứ đọng nước tiểu là yếu tố nguy cơ cao gây NKTN ở trẻ. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, bất thường đường tiêu hay gặp nhất là trào ngược bàng quang - niệu quản (VUR) chiếm: 72,2%, trong đó có 55,7% chỉ có trào ngược bàng quang - niệu quản đơn thuần (chẩn đoán bằng chụp bàng quang - niệu quản ngược dòng - VCUG), 52,2% các trường hợp rơi vào nhóm có mức độ trào ngược nặng từ độ III - V (chiếm 72,3% trong nhóm VUR). Ngoài ra, có tới 23,3% trẻ có kết hợp từ 2 bất thường đường tiêu trở lên. Kết quả này cũng gần tương đồng với các nghiên cứu của Naseri và cộng sự thì, VUR là bất thường hay gặp nhất chiếm 20 - 60% các trường hợp NKTN ở trẻ châu Á, các bất thường khác về tắc nghẽn 2,3 - 9,3%.¹⁴

Cấy nước tiểu là tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán NKTN giúp định hướng điều trị. Vi khuẩn gây NKTN ở trẻ có bất thường đường tiêu

hay gặp nhất là *Escherichia coli* chiếm 43,3%. *Klebsiella pneumoniae* và nấm *Candida* (chủ yếu là *Candida albicans*) lần lượt là 17,8% và 11,1%. Bên cạnh đó có còn gặp các vi khuẩn khác hiếm gặp trên trẻ NKTN thông thường như *P.aeruginosa*, *K.Oxytoxa*, *K.aerogenes*, *Enterococcus sp*, *Enterobacter sp*, *S.aerius*, *S.saprophyticus*, *S.heamalytics*, *Proteus mirabilis*, *Acinetobacter spp...* Kết quả của chúng tôi cũng tương tự như nghiên cứu mới nhất (2021) của R.Isac và cs về mô hình kháng thuốc của vi sinh vật gây NKTN ở trẻ bị dị tật bẩm sinh thận và đường tiết niệu trên 252 trẻ ở miền tây Romania trong vòng 5 năm: *Escherichia coli* (38,84%), *Klebsiella spp* (21,15%), *Enterococcus spp* (15,76%), *Proteus spp* (8,07%), *Pseudomonas spp* (8,07%), *Enterobacter spp* (2,3%), vi khuẩn Gram âm khác (2,3%) và vi khuẩn Gram dương khác (3,45%).² Trong nghiên cứu này, *Escherichia coli* gây NKTN hay gặp hơn ở nữ

chiếm 82,7%. Trong khi ở trẻ nam, *Escherichia coli* và *Klebsiella pneumoniae* có tỉ lệ mắc gần tương đương nhau lần lượt là: 57,7% và 42,3%. Kết quả nghiên cứu này gần giống phân bố giới tính ở trong nhóm *Escherichia coli* và *Klebsiella pneumoniae* của Isaac và cs.² Sự đa dạng và phân bố vi khuẩn thay đổi giữa các giới là do sự khác biệt về mặt giải phẫu và liên quan đến sự xâm nhập của các chủng vi khuẩn tự nhiên ở vùng bao quy đầu ở trẻ nam chưa cắt bao quy đầu với vi khuẩn Gram âm không phải *Escherichia coli*.¹⁵

Trong nghiên cứu của chúng tôi tỉ lệ sinh men ESBL ngày càng tăng, trong đó có 78,9% *Escherichia Coli* và 62,5% *Klebsiella pneumoniae* sinh men ESBL, tăng tỉ lệ kháng kháng sinh nhóm β -lactam. Có mối liên quan giữa vi khuẩn sinh men ESBL và việc điều trị kháng sinh trước đó với $p < 0,05$. M.Mahony và cs nghiên cứu về vi khuẩn đa kháng thuốc trong NKTN ở trẻ cho rằng các yếu tố nguy cơ làm tăng đáng kể tỉ lệ kháng thuốc và sinh men ESBL là: sử dụng kháng sinh trước đó, dị dạng đường tiểu và nhập viện điều trị trước đó.¹⁶ *Escherichia coli* sinh men ESBL chiếm 78,9%, do vậy kháng hầu như hết kháng sinh nhóm β -lactam: Ampicilin kháng 97,4%, nhóm cephalosporin thế hệ 3 có tỉ lệ kháng khá cao: ceftazidime, cefotaxime... khoảng từ 61,5 - 79,5%, xu hướng kháng tăng lên nhóm aminoglycoside và Quinilone: Gentamycine là 53,8% và ciprofloxacin là 56,4%. Chủng *Escherichia coli* ở những trẻ này còn khá nhạy với: Amikacin 92,3%, cephalosporin thế hệ 4 (cefepime): 66,7%, carbapenem: 66,7 - 71,8% (chưa ghi nhận kháng), nitrofurantoin 69,2%, fosfomycin 79,5%. Trimethoprim-sulfamethoxazol là kháng sinh điều trị dự phòng trong NKTN nhưng hiện nay ghi nhận kháng tăng: 61,5%. Kết quả này tương tự như nghiên cứu về trẻ NKTN của Nguyễn Thị Quỳnh Hương

và Nguyễn Thị Yến.¹⁷ Hiện tại, *Escherichia coli* còn khá nhạy với nhóm carbapenem, amikacin, fosfomycin, nitrofurantoin.

Trong 90 bệnh nhân nghiên cứu thì *Klebsiella pneumoniae* đứng hàng thứ 2 chiếm 17,8%, tỉ lệ sinh men ESBL chiếm 62,5%. Tỉ lệ kháng cao với nhóm β -lactam: Ampicilin kháng ở tất cả các kháng sinh đồ được làm, cephalosporin thế hệ 3 tỉ lệ kháng đối với cefotaxime; ceftriaxone và ceftazidime lần lượt là 70,6%; 52,9% và 35,3%. *Klebsiella pneumoniae* còn khá nhạy với Amikacin 82,4%, nhóm carbapenem: 70,6 - 75,6% (tuy nhiên đã có chủng kháng với imipenem/meropenem: 5,9%), fosmycin: 52,9%. Nitrofurantoin và sulfamethoxazol-trimethoprim bị kháng với tỉ lệ khá cao: 35,3% và 76,5%.

Có 11,1% trẻ NKTN có bất thường đường tiểu cấy nước tiểu có nấm Candida (đặc biệt là *Candida albicans*, trong đó chủ yếu là *Candida albicans* (chiếm 70%)). Trong nghiên cứu này, chúng nhạy gần như hoàn toàn với các kháng sinh chống nấm: Amphotericin B, micafungin, voriconazole, caspofungin đều 100%, riêng Fluconazol là 90%. Tuy nhạy nhưng điều trị nấm vẫn là vấn đề đáng lo ngại.

V. KẾT LUẬN

Dị dạng đường tiểu hay gặp nhất là trào ngược bàng quang niệu quản chiếm 72,2% và có 52,2% trào ngược mức độ nặng từ độ III - V. Căn nguyên gây bệnh: hay gặp nhất là *Escherichia coli* chiếm 43,3%, tiếp đến là *Klebsiella pneumoniae* 17,8% và Nấm Candida 11,1%. Có 78,9% *Escherichia coli* và 62,5% *Klebsiella pneumoniae* sinh men ESBL. *Escherichia coli* kháng cao nhất với Ampicillin 97,4% và sau đó là nhóm cephalosporin thế hệ 3 với 79,5%, còn nhạy cảm cao với nhóm carbapenem, amikacin, fosfomycin và nitrofurantoin.

Kiến nghị

Trên trẻ có dị dạng đường tiểu có NKTN thì phải cấy nước tiểu, sau đó điều trị theo phác đồ. Khi có kết quả cấy thì điều chỉnh kháng sinh theo KSD.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Najjar MS, Saldanha CL, Banday KA. Approach to urinary tract infections. *Indian J Nephrol.* 2009;19(4):129-139. doi: 10.4103/0971-4065.59333.
2. Isac R, Basaca DG, Olariu IC, et al. Antibiotic Resistance Patterns of Uropathogens Causing Urinary Tract Infections in Children with Congenital Anomalies of Kidney and Urinary Tract. *Child Basel Switz.* 2021;8(7):585. doi: 10.3390/children8070585.
3. Sabih A, Leslie SW. *Complicated Urinary Tract Infections.* In: StatPearls. StatPearls Publishing; 2020. Accessed March 16, 2020. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK436013/>.
4. Robinson JL, Finlay JC, Lang ME, Bortolussi R. Urinary tract infections in infants and children: Diagnosis and management. *Paediatr Child Health.* 2014;19(6):315-319.
5. Urinary tract infections in children - Symptoms, diagnosis and treatment. *BMJ Best Practice.* Accessed March 16, 2020. <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/789/>.
6. Alsammani MA, Ahmed MI, Abdelatif NF. Bacterial uropathogens isolates and antibiograms in children under 5 years of age. *Med Arch Sarajevo Bosnia Herzeg.* 2014;68(4):239-243. doi: 10.5455/medarh.2014.68.239-243.
7. Megged O. Staphylococcus aureus urinary tract infections in children are associated with urinary tract abnormalities and vesico-ureteral reflux. *Pediatr Nephrol Berl Ger.* 2014;29(2):269-272. doi: 10.1007/s00467-013-2655-9.
8. Flokas ME, Detsis M, Alevizakos M, Mylonakis E. Prevalence of ESBL-producing Enterobacteriaceae in paediatric urinary tract infections: A systematic review and meta-analysis. *J Infect.* 2016;73(6):547-557. doi: 10.1016/j.jinf.2016.07.014.
9. Tratselas A, Iosifidis E, Ioannidou M, et al. Outcome of urinary tract infections caused by extended spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae in children. *Pediatr Infect Dis J.* 2011;30(8):707-710. doi: 10.1097/INF.0b013e31820d7ec4.
10. Dalgic N, Sancar M, Bayraktar B, Dincer E, Pelit S. Ertapenem for the treatment of urinary tract infections caused by extended-spectrum β -lactamase-producing bacteria in children. *Scand J Infect Dis.* 2011;43(5):339-343. doi: 10.3109/00365548.2011.553241.
11. BYT và GARP-Vietnam. Báo cáo sử dụng kháng sinh và kháng kháng sinh tại 15 bệnh viện Việt Nam năm 2008-2009. Published online 2009.
12. Tsai JD, Lin CC, Yang SS. Diagnosis of pediatric urinary tract infections. *Urol Sci.* 2016;27(3):131-134. doi: 10.1016/j.urols.2016.10.001.
13. Kliegman R, Behrman RE, Nelson WE, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics.* Edition 20. Elsevier; 2016.
14. Naseri M. Urinary Tract Infection in Children: Role of Urological Anomalies. In: Urinary Tract Infection; 2016:(In press 2016).
15. Kutasy B, Coyle D, Fossum M. Urinary Tract Infection in Children: Management in the Era of Antibiotic Resistance-A Pediatric Urologist's View. *Eur Urol Focus.* 2017;3(2-3):207-211. doi: 10.1016/j.euf.2017.09.013.
16. Mahony M, McMullan B, Brown J, Kennedy SE. Multidrug-resistant organisms

in urinary tract infections in children. *Pediatr Nephrol.* 2020;35(9):1563-1573. doi: 10.1007/s00467-019-04316-5.

17. Nguyễn Thị Yến, Nguyễn Thị Quỳnh

Hương. Căn nguyên gây nhiễm khuẩn tiết niệu ở trẻ em phải nhập viện tại khoa Thận - Tiết niệu Bệnh viện Nhi Trung ương. *Tạp chí Y học Việt Nam.* 62-65.

Summary

ANTIBIOTIC RESISTANCE IN CHILDREN WITH URINARY TRACT INFECTIONS AND URINARY TRACT ABNORMALITIES IN VIETNAM NATIONAL CHILDREN'S HOSPITAL

Urinary tract infection (UTI) is one of the most common infections in children, second only to respiratory and digestive infections. Urinary tract abnormalities (UTA) increase the risk of UTIs and the incidence of antibiotic resistance, often requiring longer intravenous antibiotic therapy than conventional UTIs. This study assessed the prevalence of antibiotic resistance among 90 children who had both UTI caused by positive bacteriuria and urinary tract abnormalities (54.4% male and 45.6% female). The most common urinary tract abnormality was vesicoureteral reflux (VUR-72.2%), of which 72.3% were VUR grade III - V. Common causes of UTIs were *Escherichia coli* (43.3%), *Klebsiella pneumoniae* (17.8%), and fungi (11.1%). The majority of *Escherichia coli* (78.9%) and *Klebsiella pneumoniae* (62.5%) produced ESBL. *Escherichia coli* was resistant to most β -lactam antibiotics such as Ampicillin (97.1%), Cefotaxime (79.5%), and Quinolone (56.4%), Gentamycin (53.8%). *Escherichia coli* was sensitive to Amikacin (92.3%), Fosfomycin (79.5%), Carbapenem (71.8%). *Klebsiella pneumoniae* had a high rate of resistance to 3rd generation Cephalosporins (70.6%), and was sensitive to Amikacin (82.6%), Carbapenem (75.6%), and Fosfomycin (52.9%).

Keywords: Urinary tract infection, urinary tract abnormalities, antibiotic resistance.