

Mối liên quan giữa đặc điểm vi sinh và kết quả điều trị ở bệnh nhân viêm nội tâm mạc nhiễm trùng

Nguyễn Nhật Hoàng, Trần Công Duy, Hoàng Văn Sỹ

Bộ môn Nội tổng quát, Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đặc điểm vi sinh của viêm nội tâm mạc nhiễm trùng (VNTMNT) cũng như sự đề kháng kháng sinh của các tác nhân gây bệnh đang thay đổi dần trong nhiều thập kỉ gần đây và ảnh hưởng đáng kể đến kết quả điều trị. Mục tiêu của nghiên cứu này là khảo sát đặc điểm vi sinh và mối liên quan giữa các tác nhân gây bệnh với kết quả điều trị ở bệnh nhân VNTMNT.

Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu cắt ngang mô tả hồi cứu tất cả bệnh nhân được chẩn đoán xác định hoặc có thể VNTMNT theo tiêu chuẩn Duke cải biên nhập Bệnh viện Chợ Rẫy từ ngày 01/01/2015 đến 31/12/2018.

Kết quả: Trong giai đoạn 4 năm (2015 - 2018), 177 bệnh nhân VNTMNT nhập Bệnh viện Chợ Rẫy. Tỷ lệ cấy máu dương tính là 55,4% (n=98). Trong nhóm cấy máu dương tính, Streptococci chiếm nhiều nhất với 62,2 % (n = 61) và tiếp theo *Staphylococcus aureus* chiếm 22,4% (n=22). Tỷ lệ điều trị thất bại ở bệnh nhân VNTMNT do *Staphylococcus aureus* khác biệt có ý nghĩa thống kê với nhóm không do *Staphylococcus aureus* (P < 0,001).

Kết luận: Tỷ lệ cấy máu dương tính ở bệnh nhân VNTMNT còn thấp so với các nghiên cứu nước ngoài. Streptococci vẫn là tác nhân gây bệnh hàng đầu. *Staphylococcus aureus* có xu hướng tăng dần và liên quan với tỉ lệ điều trị thất bại cao hơn.

Từ khóa: viêm nội tâm mạc nhiễm trùng,

tiêu chuẩn Duke cải biên, cấy máu, Streptococci, *Staphylococcus aureus*.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Viêm nội tâm mạc nhiễm trùng (VNTMNT) là một tình trạng nhiễm trùng tại lớp nội mạc của tim và mạch máu. Tác nhân gây bệnh thường là vi khuẩn hoặc vi nấm. Cấy máu là một trong hai phương tiện cận lâm sàng chính cùng với siêu âm tim giúp chẩn đoán VNTMNT và định hướng việc lựa chọn kháng sinh hợp lý [3],[6]. Trên thế giới, tỉ lệ cấy máu dương tính ở bệnh nhân VNTMNT lên đến 80 – 90% [9] và các tác nhân gây VNTMNT đang thay đổi với xu hướng Streptococci đang giảm dần còn Staphylococci, nhất là *Staphylococcus aureus*, đang tăng dần [4],[5],[7],[9],[13]. Trong khi đó tại Việt Nam, tỉ lệ cấy máu dương tính dao động 68 – 70% và tỉ lệ Streptococci vẫn chiếm ưu thế trong những thập niên trước đây [1],[2].

Ngày nay, mặc dù y khoa đã và đang đạt được nhiều tiến bộ trong chẩn đoán và điều trị nhưng VNTMNT vẫn còn gây nhiều biến chứng, có tử suất cao, làm tiêu tốn nhiều chi phí y tế và giảm sức lao động của xã hội. Qua khảo sát VNTMNT tại Khoa Nội Tim mạch của Bệnh viện Chợ Rẫy, Trần Công Duy phát hiện 225 bệnh nhân VNTMNT thỏa tiêu chuẩn Duke cải biên trong 10 năm (2000-2009) với tỉ lệ tử vong hoặc nặng xin về là 25,33% [1].

Do tình hình vi sinh của VNTMNT đang có

khuyh hướng thay đổi trên thế giới và nước ta thiếu các nghiên cứu cập nhật vấn đề này trong những năm gần đây nên chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm mục tiêu: khảo sát đặc điểm vi sinh và mối liên quan giữa các tác nhân gây bệnh với kết quả điều trị để đánh giá xem VNTMNT có thay đổi về phương diện vi sinh hay không, từ đó góp phần cho sự cải thiện chiến lược chẩn đoán và điều trị VNTMNT.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Thiết kế nghiên cứu

Cắt ngang mô tả, hồi cứu.

Dàn số nghiên cứu

Tiêu chuẩn chọn vào

Bệnh nhân được chẩn đoán xác định hoặc có thể VNTMNT theo tiêu chuẩn Duke cải biên [6] từ ngày 01/01/2015 đến 31/12/2018.

Tiêu chuẩn loại trừ

Bệnh nhân không đủ tiêu chuẩn chẩn đoán theo tiêu chuẩn Duke cải biên

Bệnh nhân không được thực hiện cấy máu.

Hồ sơ bệnh án không đủ dữ liệu nghiên cứu.

Phương pháp thu thập

Tất cả các hồ sơ bệnh án được chẩn đoán VNTMNT theo mã ICD bao gồm I33, I38, I39 được thu thập và loại bỏ các hồ sơ không đủ tiêu chuẩn chẩn đoán xác định hoặc có thể VNTMNT

theo tiêu chuẩn Duke cải biên và không được thực hiện cấy máu. Các hồ sơ đủ tiêu chuẩn chọn vào sẽ được ghi nhận dữ liệu: đặc điểm dân số, lâm sàng, vi sinh, siêu âm tim và kết quả điều trị.

Kết quả điều trị là biến nhị giá với: thành công và thất bại. Điều trị thất bại khi bệnh nhân tử vong tại bệnh viện hoặc nặng xin về.

Phân tích số liệu

Nhập dữ liệu bằng phần mềm Microsoft Excel 2016, phân tích bằng phần mềm Stata 14.0. Biến số không liên tục được trình bày dưới dạng tần số và tỉ lệ phần trăm. Các biến độc lập và phụ thuộc dưới dạng nhị giá được so sánh bằng phép kiểm Chi bình phương. Phép kiểm có ý nghĩa thống kê khi trị số $P < 0,05$.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Từ ngày 01/01/2015 đến 31/12/2018, chúng tôi ghi nhận 177 trường hợp được chẩn đoán xác định hoặc có thể VNTMNT theo tiêu chuẩn Duke cải biên có thực hiện cấy máu. Tuổi trung bình của bệnh nhân là $42,6 \pm 17,4$ và tỉ lệ nam/nữ là 1,73/1. Tỉ lệ cấy máu dương tính là 55,4% (98 trường hợp) và âm tính là 44,6% (79 trường hợp).

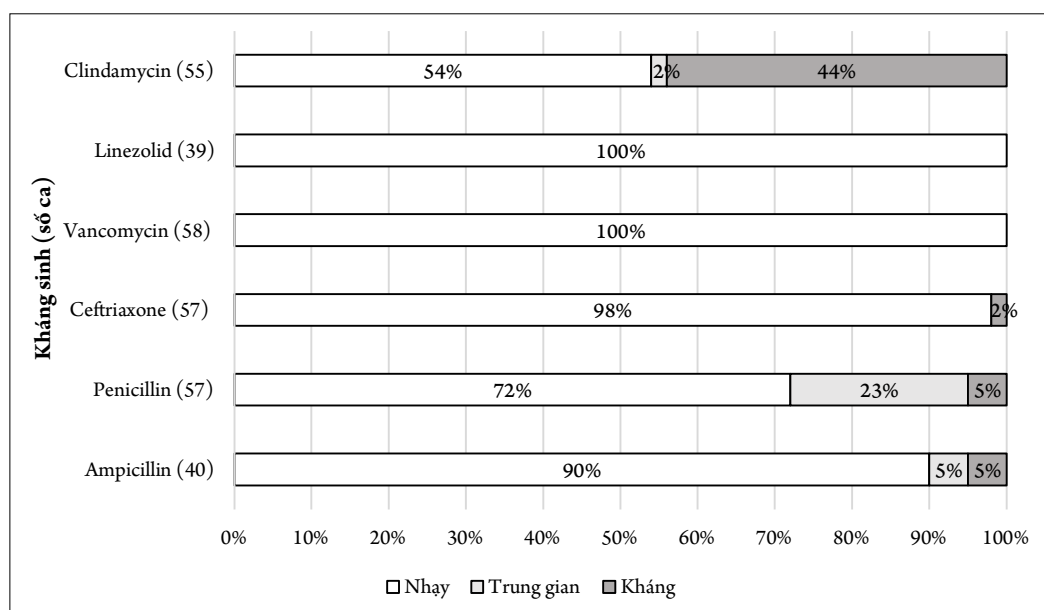
Trong nhóm cấy máu dương tính, Streptococci chiếm ưu thế với 62,2 %, tiếp theo là *Staphylococcus aureus* với 22,4% và các tác nhân còn lại chiếm tỉ lệ tương đối thấp (Bảng 1).

Bảng 1. Tỉ lệ các tác nhân gây bệnh VNTMNT

Tác nhân	Số bệnh nhân	Tỉ lệ %
Streptococci	61	62,2
- <i>Streptococcus viridans</i>	52	
- <i>Streptococcus gallolyticus (bovis)</i>	1	
- <i>Streptococcus pseudoporcinus</i>	1	
- Không định danh	7	
<i>Staphylococcus aureus</i>	22	22,4
- Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>	14	
- Methicillin-sensitive <i>Staphylococcus aureus</i>	8	

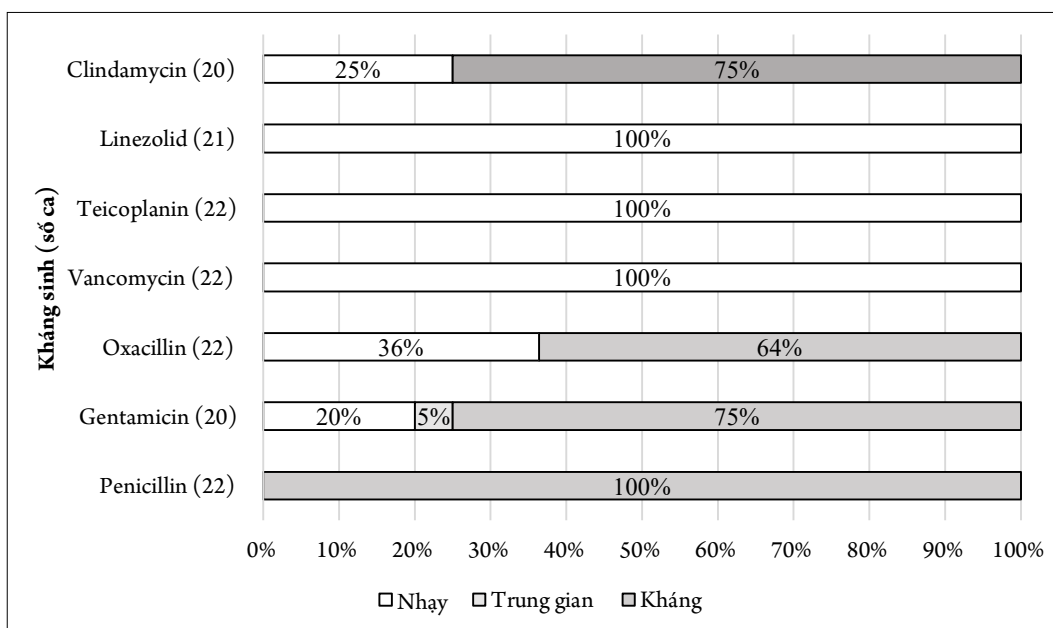
<i>Staphylococcus coagulase</i> âm	3	3,1
- <i>Staphylococcus epidermidis</i>	1	
- <i>Staphylococcus capitis</i>	1	
- <i>Staphylococcus saprophyticus</i>	1	
Enterococci	6	6,1
- <i>Enterococcus faecalis</i>	3	
- <i>Enterococcus faecium</i>	3	
Vi khuẩn Gram âm	4	4,1
- <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	3	
- <i>Pandoraea sputorum</i>	1	
Vi khuẩn khác	1	1
- <i>Corynebacterium jeikeium</i>	1	
Nấm	1	1
- <i>Candida parapsilosis</i>		
Tổng	98	100

Streptococci còn nhạy với khá nhiều kháng sinh như penicillin (73%), ampicillin (90%), ceftriaxone (98%), và tất cả đều nhạy với vancomycin, linezolid (Biểu đồ 1).



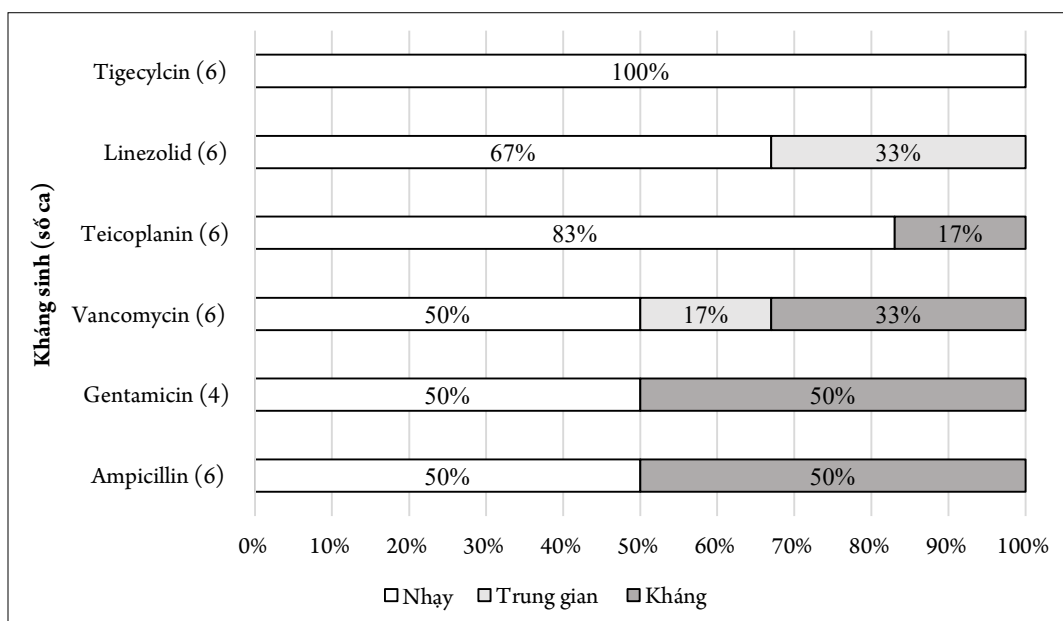
Biểu đồ 1. Kháng sinh đồ của Streptococci

Staphylococcus aureus đã kháng hoàn toàn với penicillin, kháng hầu hết oxacillin với 64% các chủng, và vẫn còn nhạy 100% với các kháng sinh vancomycin, teicoplanin, linezolid (Biểu đồ 2). Trong kháng sinh đồ của vancomycin với *Staphylococcus aureus* phát hiện: 14 trường hợp có MIC *Staphylococcus aureus* của vancomycin là $\leq 0,5$ mg/L, 8 trường hợp có MIC = 1mg/L.



Biểu đồ 2. Kháng sinh đồ của *Staphylococcus aureus*

Enterococcus mặc dù xuất hiện với tần suất không nhiều nhưng tỉ lệ chủng kháng hoặc trung gian với các kháng sinh tương đối nhiều: ampicillin (50%), gentamicin (50%), vancomycin (kháng 33%, trung gian 17%). Các trường hợp mắc VNTMNT do *Enterococcus faecium* kháng hoàn toàn với vancomycin.



Biểu đồ 3. Kháng sinh đồ của *Enterococcus*

Tỉ lệ bệnh nhân được điều trị thành công khá nhiều 79,1% (n=140), các trường hợp điều trị thất bại theo tác nhân thì *Staphylococcus aureus* chiếm nhiều nhất với 54,5% (n=12).

Bảng 3. Kết quả điều trị theo tác nhân gây bệnh

Tác nhân	Thành công		Thất bại	
	Số bệnh nhân	Tỉ lệ trong nhóm (%)	Số bệnh nhân	Tỉ lệ trong nhóm (%)
Cấy máu dương tính	75	76,8	23	23,2
Streptococci	53	86,9	8	13,1
<i>Staphylococcus aureus</i>	10	45,5	12	54,5
<i>Staphylococcus coagulase</i> âm tính	3	100	0	0
Enterococci	5	83,3	1	16,7
Vi khuẩn Gram âm	4	100	0	0
Vi khuẩn khác	0	0	1	100
Nấm	0	0	1	100
Cấy máu âm tính	65	82,3	14	17,7
Tổng	140	79,2	37	20,8

Bảng 4. Liên quan giữa cấy máu với kết quả điều trị

	Thành công	Thất bại	Tổng	Trị số P
Cấy máu dương tính	75 (76,5%)	23 (23,5%)	98	0,35
Cấy máu âm tính	65(82,3%)	14 (17,7%)	79	
Tổng	140	37	177	

Tỉ lệ điều trị thất bại không khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nhóm cấy máu dương tính và âm tính.

Bảng 5. Liên quan giữa *Staphylococcus aureus* và kết quả điều trị

Tác nhân	Thành công	Thất bại	Tổng	Trị số P
<i>Staphylococcus aureus</i>	10 (45,5 %)	12 (55,5 %)	22	< 0,001
Không do <i>Staphylococcus aureus</i>	65 (85,5%)	11 (14,5%)	76	
Tổng	75	23	98	

Trong nhóm bệnh nhân cấy máu dương tính, tỉ lệ điều trị thất bại khác nhau có ý nghĩa thống kê giữa nhóm do *Staphylococcus aureus* và nhóm không do *Staphylococcus aureus* (55,5 % so với 14,5%; P<0,001).

BÀN LUẬN

Cấy máu dương tính từ các nghiên cứu ở các nước phát triển có tỉ lệ rất cao từ 80% đến 90% [9], trong khi đó tại Việt Nam tỉ lệ này chỉ đạt từ 68,4%

[1] đến 70,4% [2]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỉ lệ cấy máu dương tính khá khiêm tốn (55,4%). Sự khác nhau giữa tỉ lệ cấy máu dương tính ở Việt Nam so với các nước phát triển đến từ hệ thống quản lý y tế khác nhau giữa các quốc gia, việc kiểm soát sử dụng thuốc chặt chẽ nhất là thuốc kháng sinh góp phần tăng cao tỉ lệ cấy máu dương tính ở các quốc gia phát triển. Ngay tại các nước phát triển, Murdoch và cộng sự ghi nhận có đến 62% số bệnh nhân mắc VNTMNT cấy máu âm tính được điều trị bằng kháng sinh trong vòng 7 ngày trước khi được cấy máu [9].

Bệnh nhân VNTMNT do Streptococci vẫn chiếm tỉ lệ nhiều nhất và tương tự các nghiên cứu trong nước (62,2% so với 54,3% [1] và 57,1% [2]), tuy nhiên có sự gia tăng khá nhiều về tỉ lệ xuất hiện Staphylococci nhất là *Staphylococcus aureus* (22,4% so với 11,6% [1] và 10,1% [2]).

Tại Việt Nam, tỉ lệ Streptococci vẫn còn ưu thế, chúng tôi ghi nhận trong nghiên cứu này 85,2% trường hợp Streptococci được phân lập là *Streptococcus viridans* – nhóm vi khuẩn có liên quan đến bệnh lý răng miệng [3], điều này khá phù hợp với bệnh cảnh nha chu tại Việt Nam, một báo cáo của Hội Răng hàm mặt Việt Nam công bố vào năm 2015 cho thấy 71,4% trẻ em từ 12 – 14 tuổi có vấn đề về răng miệng, còn với lứa tuổi trên 18 thì tỉ lệ này đến 96,7%.

So sánh với các nghiên cứu trong nước: Tại Viện Tim TP. Hồ Chí Minh và Bệnh viện Tim Tâm Đức trong giai đoạn 2005 – 2014, tỉ lệ nhạy cảm penicillin của Streptococci có xu hướng giảm dần theo thời gian từ 100% còn 84% [2]. Tại bệnh viện Chợ Rẫy, trong giai đoạn 2000 – 2009, tỉ lệ nhạy và kháng penicillin của Streptococci lần lượt là 81,25% và 14,29% [1]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỉ lệ nhạy này chỉ còn 72%. Có lẽ tại Việt Nam, Streptococci vẫn còn góp phần nhiều trong bệnh nguyên của VNTMNT nên việc sử

dụng kháng sinh bừa bãi tạo điều kiện cho vi khuẩn này sinh ra nhiều tổ hợp kháng thuốc.

Sự gia tăng tỉ lệ mắc *Staphylococcus aureus* được cho rằng có liên quan đến tiêm chích ma túy, các thủ thuật xâm lấn [9], tồn tại van tim nhân tạo [8], các thiết bị điện tử cấy trong tim [11],[12]. Khảo sát đặc điểm vi sinh của Staphylococci, chúng tôi nhận thấy có nhiều sự thay đổi so với các nghiên cứu trước đây tại Việt Nam: tỉ lệ đề kháng của *Staphylococcus aureus* với penicillin trước đây lần lượt là 67,9% [1] và 70% [2], trong nghiên cứu chúng tôi ghi nhận *Staphylococcus aureus* đã hoàn toàn đề kháng với penicillin; thứ hai tỉ lệ *Staphylococcus aureus* đề kháng methicillin trong nghiên cứu chúng tôi cũng tăng đáng kể hơn so với hai nghiên cứu trên (63,6% so với 42,9% [1] và 40% [2]). Về đặc điểm kháng sinh đồ của vancomycin đối với *Staphylococcus aureus*, tất cả các trường hợp mắc vi khuẩn này được xác định MIC, trong đó 14 trường hợp có MIC 0,5 mg/L và 8 trường hợp có MIC 1 mg/L. Chúng tôi chưa đánh giá được xu hướng thay đổi MIC của vancomycin đối với *Staphylococcus aureus* tại Việt Nam do thiếu dữ liệu so sánh từ các nghiên cứu trước. Tuy nhiên, sự tăng dần MIC của vancomycin đối với *Staphylococcus aureus* đã được ghi nhận trong một số nghiên cứu nước ngoài [10].

Mối liên quan giữa kết quả cấy máu dương tính và âm tính với kết quả điều trị thành công hay thất bại chưa có ý nghĩa thống kê ($P = 0,35$). Dựa vào kết quả bảng 5, chúng tôi nhận thấy tỉ lệ điều trị thất bại bệnh nhân VNTMNT do *Staphylococcus aureus* khá cao. Phép kiểm Chi bình phương cho thấy nhiễm *Staphylococcus aureus* có liên quan với kết quả điều trị thất bại cao hơn một cách có ý nghĩa thống kê ($P < 0,001$).

Tỉ lệ mắc Enterococci trong nghiên cứu không nhiều 6,1% ($n=98$), tỉ lệ đề kháng ampicillin và gentamicin lên đến 50%, bên cạnh đó tỉ lệ nhạy vancomycin chỉ còn 50%, các trường hợp nhiễm

Enterococcus faecium thì kháng hoàn toàn vancomycin.

KẾT LUẬN

Qua khảo sát đặc điểm vi sinh của 177 trường hợp VNTMNT tại Bệnh viện Chợ Rẫy trong giai đoạn 2015 – 2018, chúng tôi nhận thấy tỉ lệ cấy máu

dương tính còn thấp. Streptococci vẫn đóng vai trò chính trong tác nhân gây VNTMNT. Trong khi đó, tỉ lệ nhiễm Staphylococcos xu hướng tăng dần nhất là *Staphylococcus aureus* đi cùng với tỉ lệ thất bại trong điều trị VNTMNT cao hơn các tác nhân gây bệnh khác.

ABSTRACT

Association between microbiological features and treatment results in patients with infective endocarditis

Objective: Microbiological features of infective endocarditis (IE) and the antibiotic resistance of etiologic agents have gradually changed for the past decades and significantly affected treatment results. The aim of this study is to investigate microbiological features and the association between pathogens and treatment results in patients with IE.

Methods: A retrospective, cross – sectional and descriptive study was carried out on patients with definite or possible IE according to the modified Duke criteria who were admitted to Cho Ray Hospital from January 1, 2015 to December 31, 2018.

Results: During four years (2015 - 2018), there were 177 hospitalized patients with IE. Positive blood culture accounted for 55.4% (n=98). Causative organisms were predominant with Streptococci occupying 62.2 % (n= 61), followed by *Staphylococcus aureus* with 22.4% (n= 22). There was a statistically significant difference of treatment failure between two groups including *Staphylococcus aureus*-induced IE and non-*Staphylococcus aureus*-induced IE (P < 0.001).

Conclusion: The proportion of positive blood culture in our study was lower than ones in developed countries. Streptococci have remained the most common organism of IE. A number of *Staphylococcus aureus*-induced IE patients have had an increasing trend and led to higher treatment failure rate than other groups.

Keywords: Infective endocarditis, modified Duke criteria, blood culture, Streptococci, *Staphylococcus aureus*.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Trần Công Duy.** Khảo sát một số đặc điểm của Viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn tại Bệnh viện Chợ Rẫy trong 10 năm (2000 - 2009). Khóa luận tốt nghiệp bác sĩ đa khoa, Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh. 2010.
2. **Trần Minh Hoàng.** Đặc điểm vi sinh và yếu tố tiên lượng tử vong bệnh viện ở bệnh nhân viêm nội tâm mạc nhiễm trùng. Luận văn bác sĩ nội trú, Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch. 2015.
3. **Baddour L. M., Wilson W. R., Bayer A. S., Fowler V. G., Jr., Tleyjeh I. M., et al.** Infective Endocarditis in Adults: Diagnosis, Antimicrobial Therapy, and Management of Complications: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association. *Circulation* 2015; 132 (15): 1435-86.

4. **Cabell C. H., Jollis J. G., Peterson G. E., Corey G. R., Anderson D. J., et al.** Changing patient characteristics and the effect on mortality in endocarditis. *Arch Intern Med* 2002; 162 (1): 90-4.
5. **Fluit A. C., Jones M. E., Schmitz F. J., Acar J., Gupta R., et al.** Antimicrobial susceptibility and frequency of occurrence of clinical blood isolates in Europe from the SENTRY antimicrobial surveillance program, 1997 and 1998. *Clin Infect Dis* 2000; 30 (3): 454-60.
6. **Habib Gilbert, Lancellotti Patrizio, Antunes Manuel J, Bongiorno Maria Grazia, Casalta Jean-Paul, et al.** 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *European Heart Journal* 2015; 36 (44): 3075-3128.
7. **Heiro M, Helenius H, Mäkilä S, Hohenthal U, Savunen T, et al.** Infective endocarditis in a Finnish teaching hospital: a study on 326 episodes treated during 1980–2004. *Heart* 2006; 92 (10): 1457-62.
8. **Le Moing V., Alla F., Doco-Lecompte T., Delahaye F., Piroth L., et al.** Staphylococcus aureus Bloodstream Infection and Endocarditis--A Prospective Cohort Study. *PLoS One* 2015; 10 (5): e0127385.
9. **Murdoch D. R., Corey G. R., Hoen B., Miro J. M., Fowler V. G., Jr., et al.** Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21st century: the International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study. *Arch Intern Med* 2009; 169 (5): 463-73.
10. **Rybak M. J., Leonard S. N., Rossi K. L., Cheung C. M., Sader H. S., et al.** Characterization of vancomycin-heteroresistant Staphylococcus aureus from the metropolitan area of Detroit, Michigan, over a 22-year period (1986 to 2007). *J Clin Microbiol* 2008; 46 (9): 2950-54.
11. **Sohail M. R., Uslan D. Z., Khan A. H., Friedman P. A., Hayes D. L., et al.** Management and outcome of permanent pacemaker and implantable cardioverter-defibrillator infections. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49 (18): 1851-59.
12. **Uslan D. Z., Sohail M. R., St Sauver J. L., Friedman P. A., Hayes D. L., et al.** Permanent pacemaker and implantable cardioverter defibrillator infection: a population-based study. *Arch Intern Med* 2007; 167 (7): 669-75.
13. **Wisplinghoff H., Bischoff T., Tallent S. M., Seifert H., Wenzel R. P., et al.** Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis* 2007; 39 (3): 309-17.