

ĐẶC ĐIỂM KHÁNG KHÁNG SINH CỦA TRỰC KHUẨN GRAM ÂM MANG GEN KHÁNG COLISTIN *mcr* PHÂN LẬP TỪ NGƯỜI BỆNH ĐIỀU TRỊ NỘI TRÚ TẠI BỆNH VIỆN ĐA KHOA TỈNH THÁI BÌNH NĂM 2023

Khổng Thị Điệp^{1*}, Nguyễn Quốc Khánh²,
Bùi Thị Thu Hương², Nguyễn Quang Huy³,
Trần Trọng Kiềm⁴, Nguyễn Nam Thắng¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Nghiên cứu nhằm phân tích đặc điểm kháng kháng sinh của trực khuẩn Gram âm mang gen kháng colistin *mcr* phân lập từ các mẫu bệnh phẩm thu thập tại Bệnh viện Đa khoa tỉnh Thái Bình trong năm 2023.

Phương pháp: Hai mươi hai mẫu bệnh phẩm có kết quả xét nghiệm gen *mcr* dương tính được nuôi cấy trên môi trường đặc hiệu để phân lập trực khuẩn Gram âm. Các chủng Gram âm sau khi phân lập được định danh trên hệ thống Vitek-2 và sử dụng để làm kháng sinh đồ theo phương pháp khoan giấy khuếch tán, xác định nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) đối với colistin bằng phương pháp pha loãng trên thạch theo hướng dẫn của CLSI và phát hiện gen kháng colistin *mcr* bằng kỹ thuật Multiplex Real-time PCR do Le Viet Ha và cộng sự đề xuất [1].

Kết quả: Trong số 22 chủng trực khuẩn Gram âm gây bệnh thì *E. coli* là phổ biến nhất (54,5%), tiếp đó là *Klebsiella* spp. (13,6%), *P. aeruginosa* (9,1%) và *C. freundii* (9,1%). Tỷ lệ trực khuẩn Gram âm gây bệnh mang gen kháng colistin *mcr* là 27,3% (6/22) với 2 nhóm gen được phát hiện là *mcr-1* và *mcr-9*. Tất cả các chủng mang gen *mcr* đều biểu hiện kiểu hình kháng colistin với nồng độ ức chế tối thiểu $\geq 8 \mu\text{g/mL}$. Các chủng này có tỷ lệ kháng rất cao với các kháng sinh ampicillin (83,3%) và tetracycline (83,3%), kháng khá cao với streptomycin (66,7%), cefotaxime (50,0%) và sulfamethoxazol/trimethoprim (50,0%). Tuy nhiên, các chủng này vẫn còn nhạy cảm với fosfomycin và meropenem. Trong số trực khuẩn Gram âm gây bệnh mang gen *mcr*, tỷ lệ kháng đa thuốc (không nhạy cảm với 3 nhóm kháng sinh trở lên) là 83,3%.

1. Trường Đại học Y Dược Thái Bình
2. Bệnh viện Đa khoa tỉnh Thái Bình
3. Sở Y tế Thái Bình
4. Bệnh viện Nhi Thái Bình

* Tác giả chính: Khổng Thị Điệp

Email: diepkhongtbmu@gmail.com

Ngày nhận bài: 9/7/2024

Ngày phản biện: 15/7/2024

Ngày duyệt bài: 20/7/2024

Kết luận: Phần lớn các trực khuẩn Gram âm gây bệnh mang gen *mcr* phân lập từ người bệnh tại Bệnh viện Đa khoa Thái Bình là các chủng kháng đa thuốc và có tỷ lệ kháng cao với nhiều loại kháng sinh quan trọng. Vì vậy, cần triển khai các biện pháp can thiệp phù hợp để ngăn chặn sự lan truyền của các trực khuẩn Gram âm kháng đa thuốc trong bệnh viện.

Từ khóa: Trực khuẩn Gram âm, kháng colistin, gen *mcr*, bệnh viện.

ANTIBIOTIC RESISTANCE CHARACTERISTICS OF GRAM-NEGATIVE BACILLI CARRYING COLISTIN-RESISTANT GENE *mcr* ISOLATED FROM INPATIENTS AT THAI BINH PROVINCIAL GENERAL HOSPITAL IN 2023

ABSTRACT

Objective: The study aims to analyze the antibiotic resistance characteristics of Gram-negative bacilli carrying colistin-resistant gene *mcr* isolated from inpatients at Thai Binh Provincial General Hospital in 2023.

Method: Twenty-two patient samples with positive *mcr* gene test results were cultured on specific media to isolate Gram-negative bacilli. These strains were identified on a Vitek-2 system and used to perform antibiotic susceptibility tests using disk diffusion method, determining minimum inhibitory concentration (MIC) to colistin using colistin agar test according to CLSI guidelines and detecting colistin-resistant gene *mcr* using the Multiplex Real-time PCR assay proposed by Le Viet Ha et al.

Results: Among the 22 pathogenic strains of Gram-negative bacilli, *E. coli* is the most common (54.5%), followed by *Klebsiella* spp. (13.6%), *P. aeruginosa* (9.1%), and *C. freundii* (9.1%). The prevalence of pathogenic Gram-negative bacilli carrying colistin-resistant gene *mcr* was 27.3% (6/22) with 2 variants detected including *mcr-1* and *mcr-9*. All strains carrying *mcr* gene showed a colistin-resistant phenotype with a minimum

inhibitory concentration $\geq 8 \mu\text{g/mL}$. These strains had very high rates of resistance to ampicillin (83.3%) and tetracycline (83.3%), and quite high rates of resistance to streptomycin (66.7%), cefotaxime (50.0%) and sulfamethoxazole/trimethoprim (50.0%). However, they were still sensitive to fosfomycin and meropenem. Among pathogenic Gram-negative bacilli carrying *mcr* gene strains, the rate of multidrug resistance strains (not sensitive to 3 or more groups of antibiotics) was 83.3%.

Conclusion: The majority of pathogenic Gram-negative bacilli carrying the *mcr* gene isolated from patients at Thai Binh Provincial General Hospital were multidrug-resistant strains and had high rates of resistance to many important antibiotics. Therefore, appropriate interventions are needed to prevent the spread of multidrug-resistant Gram-negative bacilli in hospitals.

Keywords: Gram-negative bacilli, antibiotic resistance, *mcr* gene, hospital.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Từ trước đến nay thuốc kháng sinh luôn là một giải pháp hữu hiệu trong điều trị các bệnh nhiễm khuẩn. Tuy nhiên trong những năm gần đây, tình trạng kháng thuốc kháng sinh ngày càng gia tăng trên toàn thế giới và trở thành một thách thức lớn đối với sức khỏe cộng đồng toàn cầu. Các nghiên cứu cho thấy các vi khuẩn, đặc biệt là các trực khuẩn Gram âm có tỷ lệ kháng cao với các thuốc kháng sinh thông thường để điều trị các bệnh nhiễm khuẩn. Hơn nữa, trong những năm gần đây sự xuất hiện tình trạng kháng carbapenem của các trực khuẩn Gram âm đang là một thách thức lớn trong điều trị [2]. Colistin là kháng sinh được coi là kháng sinh cuối cùng được lựa chọn trong điều trị các trực khuẩn Gram âm kháng đa thuốc, đặc biệt là các vi khuẩn kháng carbapenem.

Ở Việt Nam, colistin được sử dụng phổ biến trong thức ăn chăn nuôi để kích thích tăng trưởng, phòng và chữa bệnh cho vật nuôi. Vi khuẩn kháng colistin có thể được hình thành do chịu áp lực chọn lọc khi tiếp xúc với colistin ở nồng độ thấp trong một thời gian dài hoặc do đột biến. Nhiều nghiên cứu gần đây cho thấy các gen *mcr* kháng colistin được phát hiện với tỷ lệ cao ở trong các mẫu phân người khỏe mạnh, mẫu phân vật nuôi tại Thái Bình [3, 4]. Mặt khác một số nghiên cứu cho thấy các gen *mcr* kháng colistin có thể lan truyền từ vi khuẩn này sang vi khuẩn khác, thậm chí từ vi khuẩn không

gây bệnh sang vi khuẩn gây bệnh thông qua các yếu tố di truyền động như plasmid, transposon [5]. Sự lan truyền rộng rãi của vi khuẩn mang gen *mcr* kháng colistin trong bệnh viện, đặc biệt là ở các chủng Gram âm kháng đa thuốc có thể làm cho việc điều trị bằng kháng sinh không còn hiệu quả nữa, dẫn đến kéo dài thời gian điều trị, tăng nguy cơ tử vong ở người bệnh. Tuy nhiên tại Thái Bình vẫn chưa có các báo cáo về đặc điểm kháng kháng sinh của các vi khuẩn Gram âm mang gen kháng colistin *mcr* trong bệnh viện. Vì vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm phân tích đặc điểm kháng kháng sinh của các chủng vi khuẩn Gram âm mang gen *mcr* kháng colistin phân lập từ các mẫu bệnh phẩm tại Bệnh viện Đa khoa tỉnh Thái Bình năm 2023.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng, địa điểm và thời gian nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu

Gồm 22 mẫu bệnh phẩm của các bệnh nhân được điều trị tại Bệnh viện Đa khoa tỉnh Thái Bình từ tháng 02 đến tháng 06/2023. Các mẫu bệnh phẩm này đã được xác định là dương tính với gen kháng colistin *mcr* bằng kỹ thuật Multiplex Real-time PCR trong một nghiên cứu trước đó [1].

Địa điểm và thời gian nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện tại Trung tâm Dịch vụ Khoa học kỹ thuật Y Dược, Trường Đại học Y Dược Thái Bình trong thời gian từ tháng 02 đến tháng 06 năm 2023.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu được thiết kế theo phương pháp nghiên cứu mô tả dựa trên phân tích mẫu trong phòng thí nghiệm.

2.2.2. Biến số nghiên cứu

Loài vi khuẩn; tính chất kháng kháng sinh; nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) với colistin và tình trạng mang các gen kháng colistin *mcr* của trực khuẩn Gram âm.

2.2.3. Phương pháp nghiên cứu

Nuôi cấy và định danh vi khuẩn

Các mẫu bệnh phẩm có kết quả xét nghiệm phát hiện gen kháng colistin *mcr* dương tính được nuôi cấy trên môi trường đặc hiệu cho từng loại bệnh để phân lập trực khuẩn Gram âm. Đối với các mẫu nuôi cấy có vi khuẩn mọc, lựa chọn một chủng vi khuẩn đại diện để định danh vi khuẩn trên hệ thống

máy Vitek 2 Compact (BioMérieux, Pháp) và phân lập để thực hiện các thí nghiệm tiếp theo.

Xác định các gen *mcr* kháng colistin bằng kỹ thuật Multiplex Real-time PCR

Tách chiết DNA của các trực khuẩn Gram âm từ khuẩn lạc hoặc canh khuẩn bằng phương pháp đun sôi cận tế bào vi khuẩn trong 200 μ L TE (Tris-HCl/EDTA) ở 95°C trong 10 phút. DNA sau khi tách chiết được bảo quản ở -20°C cho đến khi tiến hành xét nghiệm. Các gen kháng colistin *mcr* (từ *mcr*-1 đến *mcr*-10) được xét nghiệm bằng kỹ thuật Multiplex Realtime PCR với bộ sinh phẩm QuantiNova Multiplex PCR Kit (Qiagen, Đức) theo phương pháp do Lê Việt Hà và cộng sự đề xuất [1]. Phản ứng Multiplex Real-time PCR được thực hiện trên hệ thống LightCycler 480 II (Roche). Kết quả xét nghiệm được phân tích trên hệ thống LightCycler 480 II bằng phần mềm LC 1.5.2 (Roche) và các mẫu thử có số chu kỳ ngưỡng (CT) từ 35 trở xuống được coi là mẫu dương tính.

Phân tích đặc điểm kháng kháng sinh của các chủng vi khuẩn Gram âm mang gen *mcr*

Độ nhạy cảm kháng sinh của các chủng trực khuẩn Gram âm mang gen *mcr* được thực hiện

theo phương pháp khoan giấy khuếch tán trên đĩa thạch Muller Hilton với 9 nhóm kháng sinh, bao gồm 14 loại kháng sinh là: ampicillin (AMP) 10 μ g, ceftazidime 30 μ g (CAZ), cefotaxime 30 μ g (CTX), cefoxitin (FOX) 30 μ g, meropenem (MEM) 10 μ g, streptomycin (STR) 10 μ g, kanamycin (KAN) 30 μ g, gentamycin (GEN) 10 μ g, ciprofloxacin (CIP) 5 μ g, nalidixic acid (NA) 30 μ g, tetracycline (TET) 30 μ g, chloramphenicol (CHL) 30 μ g, sulfamethoxazol-trimethoprim (SXT) 1,25/23,75 μ g và fosfomycin (FOF) 200 μ g theo hướng dẫn của CLSI [6]. Nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) của các chủng trực khuẩn Gram âm với colistin được xác định bằng kỹ thuật pha loãng trên thạch (colistin agar test - CAT) theo hướng dẫn của CLSI [6]. Các chủng vi khuẩn được coi là kháng đa thuốc khi không nhạy cảm với 3 nhóm kháng sinh thử nghiệm trở lên.

2.2.4. Xử lý và phân tích số liệu

Số liệu được xử lý và phân tích bằng phần mềm Excel.

2.3. Vấn đề đạo đức trong nghiên cứu

Nghiên cứu đã được thẩm định và phê duyệt theo quyết định số 2320/QĐ-UBND ngày 23/9/2021 của Ủy ban nhân dân tỉnh Thái Bình.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1. Kết quả nuôi cấy, định danh, xác định nồng độ ức chế tối thiểu và phát hiện gen *mcr* của các chủng trực khuẩn Gram âm mang gen *mcr*

Mã mẫu	Kết quả phát hiện các gen <i>mcr</i> trực tiếp từ mẫu bệnh phẩm (*)	Kết quả xét nghiệm từ các chủng trực khuẩn Gram âm		
		Kết quả nuôi cấy phân lập và định danh vi khuẩn	Kết quả phát hiện các gen <i>mcr</i> từ các chủng Gram âm đã phân lập	MIC với colistin
P1	<i>mcr</i> -9	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Không phát hiện	2
P2	<i>mcr</i> -1	<i>Citrobacter freundii</i>	<i>mcr</i> -1	>8
P3	<i>mcr</i> -6	<i>Escherichia coli</i>	Không phát hiện	2
P4	<i>mcr</i> -9	<i>Sphingomonas paucimobilis</i>	Không phát hiện	>8
P5	<i>mcr</i> -10	<i>Escherichia coli</i>	Không phát hiện	2
P6	<i>mcr</i> -1	<i>Escherichia coli</i>	<i>mcr</i> -1	>8
P7	<i>mcr</i> -6	<i>Klebsiella oxytoca</i>	Không phát hiện	2
P8	<i>mcr</i> -9	<i>Escherichia coli</i>	Không phát hiện	2
P9	<i>mcr</i> -9	<i>Escherichia coli</i>	Không phát hiện	2
P10	<i>mcr</i> -4, -6	<i>Raoultella ornithinolytica</i>	Không phát hiện	2
P11	<i>mcr</i> -1, -2, -4, -6	<i>Proteus mirabilis</i>	<i>mcr</i> -9	>8
P12	<i>mcr</i> -1, -4, -6, -9	<i>Escherichia coli</i>	Không phát hiện	2
P13	<i>mcr</i> -1, -4, -9	<i>Escherichia coli</i>	Không phát hiện	2
P14	<i>mcr</i> -1, -2, -4, -5, -6, -9	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Không phát hiện	2
P15	<i>mcr</i> -1, -2, -4, -5, -6, -9	<i>Escherichia coli</i>	Không phát hiện	2
P16	<i>mcr</i> -1, -2, -4, -6, -9	<i>Escherichia coli</i>	Không phát hiện	2

Mã mẫu	Kết quả phát hiện các gen <i>mcr</i> trực tiếp từ mẫu bệnh phẩm (*)	Kết quả xét nghiệm từ các chủng trực khuẩn Gram âm		
		Kết quả nuôi cấy phân lập và định danh vi khuẩn	Kết quả phát hiện các gen <i>mcr</i> từ các chủng Gram âm đã phân lập	MIC với colistin
P17	<i>mcr</i> -1, -2, -4, -6, -9	<i>Escherichia coli</i>	Không phát hiện	>8
P18	<i>mcr</i> -1	<i>Escherichia coli</i>	<i>mcr</i> -1	8
P19	<i>mcr</i> -1	<i>Escherichia coli</i>	<i>mcr</i> -1	>8
P20	<i>mcr</i> -1	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>mcr</i> -1	8
P21	<i>mcr</i> -1	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Không phát hiện	2
P22	<i>mcr</i> -1	<i>Citrobacter freundii</i>	Không phát hiện	2

Chú thích: (*): Kết quả này đã được trình bày trong một nghiên cứu trước [1].

Kết quả xét nghiệm phát hiện gen *mcr* trực tiếp từ 22 mẫu bệnh phẩm cho thấy có 6 nhóm gen *mcr* được phát hiện gồm *mcr*-1, *mcr*-2, *mcr*-4, *mcr*-5, *mcr*-6 và *mcr*-9 và mỗi mẫu bệnh phẩm có thể mang từ 1 đến 6 gen *mcr* khác nhau (bảng 1). Kết quả phân lập và định danh vi khuẩn ở 22 mẫu bệnh phẩm này cho thấy *Escherichia coli* là trực khuẩn Gram âm phổ biến nhất chiếm 54,5% (12/22), tiếp đó là *Klebsiella spp.* chiếm 13,6% (3/22), *P. aeruginosa* chiếm 9,1% (2/22), *C. freundii* chiếm 9,1% (2/22), các chủng Gram khác chiếm tỷ lệ thấp. Tuy nhiên, kết quả xét nghiệm bằng kỹ thuật Multiplex Real-time PCR với 22 chủng trực khuẩn Gram âm này cho thấy chỉ có 6 chủng (27,3%) được phát hiện mang gen *mcr*, trong đó có 5 chủng mang gen *mcr*-1 (83,3%) và một chủng mang gen *mcr*-9 (16,7%) - bảng 1.

Kết quả xác định nồng độ ức chế tối thiểu với colistin cho thấy tất cả 6 chủng mang gen *mcr* đều biểu hiện kiểu hình kháng colistin (MIC $\geq$ 8 μ g/mL). Tuy nhiên có 2 chủng trực khuẩn Gram âm (một chủng là *E. coli* và một chủng là *Sphingomonas paucimobilis*) mặc dù có kiểu hình kháng colistin nhưng không phát hiện gen kháng colistin *mcr* (Bảng 1).

Bảng 2. Đặc điểm kháng kháng sinh của các chủng vi khuẩn Gram âm mang gen *mcr*

Mã mẫu	Tên vi khuẩn	Kết quả kháng sinh đồ														Số nhóm KS không nhạy cảm
		AMP	CTX	CAZ	FOX	MEM	STR	KAN	GEN	CIP	NAL	TET	CHL	SXT	FOF	
P2	<i>C. freundii</i>	R	R	R	R	I	R	S	S	R	I	R	I	R	S	8
P6	<i>E. coli</i>	S	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	1
P9	<i>E. coli</i>	R	S	S	S	S	R	S	S	R	R	R	R	R	S	6
P18	<i>E. coli</i>	R	S	S	S	S	R	R	R	S	S	R	R	R	S	5
P19	<i>E. coli</i>	R	R	R	S	S	S	S	S	S	R	R	S	S	S	4
P20	<i>K. pneumoniae</i>	R	S	S	R	S	R	S	S	I	S	R	S	S	S	5

Trong số 6 chủng trực khuẩn Gram âm mang gen *mcr* được phát hiện thì *E. coli* chiếm đa số (66,7%, 4/6 chủng), tiếp đó là *K. pneumoniae* (16,7%, 1/6 chủng) và *C. freundii* (16,7%, 1/6 chủng) - bảng 2. Phân tích đặc điểm kháng kháng sinh của 6 chủng trực khuẩn Gram âm mang gen *mcr* chúng tôi nhận thấy: các chủng này có tỷ lệ kháng cao nhất với ampicillin và tetracycline (5/6 chủng, chiếm 83,3%), tiếp đó là tỷ lệ kháng với một số kháng sinh khác như streptomycin (4/6 chủng, chiếm 66,7%). Cefotaxime và sulfamethoxazol/trimethoprim cũng bị kháng với tỷ lệ 50% (3/6 chủng). Mặc dù vậy, phần lớn các chủng này vẫn còn nhạy cảm với các kháng sinh như meropenem và fosfomycin. Riêng chủng *C. freundii* là chủng không nhạy cảm với 8/9 nhóm kháng sinh thử nghiệm, chỉ còn nhạy cảm với fosfomycin (Bảng 2). Kết quả phân tích mức độ kháng đa thuốc của các chủng Gram âm mang gen *mcr* cho thấy 5/6 chủng (83,3%) là các chủng kháng đa thuốc.

IV. BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu này chúng tôi tiến hành phân tích đặc điểm kháng kháng sinh của các chủng vi khuẩn Gram âm mang gen *mcr* được phân lập từ các loại mẫu bệnh phẩm của bệnh nhân điều trị tại

Bệnh viện Đa khoa tỉnh Thái Bình. Kết quả nghiên cứu ở bảng 1 cho thấy các chủng trực khuẩn Gram âm phân lập từ 22 mẫu bệnh phẩm dương tính với gen *mcr* khá đa dạng, bao gồm *Escherichia coli*,

Klebsiella spp., và một số loài vi khuẩn Gram âm khác, trong đó các chủng *Escherichia coli* là phổ biến nhất với tỷ lệ 54,5% (Bảng 1).

Kết quả xét nghiệm phát hiện gen *mcr* trực tiếp từ các mẫu bệnh phẩm cho thấy có 6 nhóm gen được phát hiện bao gồm *mcr-1*, *mcr-2*, *mcr-4*, *mcr-5*, *mcr-6*, *mcr-9* và mỗi mẫu bệnh phẩm có thể mang từ 1 đến 6 nhóm gen *mcr* khác nhau (Bảng 1). Tuy nhiên kết quả xét nghiệm đối với 22 chủng trực khuẩn Gram âm phân lập từ 22 mẫu bệnh phẩm này cho thấy chỉ có 6/22 chủng có mang gen *mcr*, trong đó có 5 chủng mang gen *mcr-1* và một chủng mang gen *mcr-9*. Điều này chứng tỏ trong các mẫu bệnh phẩm ngoài các trực khuẩn Gram âm gây bệnh còn có các vi khuẩn không gây bệnh cũng mang gen kháng colistin *mcr*. Các vi khuẩn này chính là ổ chứa các gen kháng colistin *mcr* và là nguồn lây nhiễm các gen *mcr* cho các vi khuẩn gây bệnh. Do đó cần phải thực hiện các biện pháp nhằm ngăn chặn sự lan truyền của các gen kháng colistin *mcr* ở cả các vi khuẩn gây bệnh và vi khuẩn không gây bệnh.

Kết quả xác định nồng độ ức chế tối thiểu với colistin cho thấy có 8 chủng có biểu hiện kiểu hình kháng colistin với MIC $\geq 8 \mu\text{g/mL}$, trong đó *Escherichia coli* chiếm ưu thế với tỷ lệ 50% (4/8 chủng - Bảng 1). Điều này hoàn toàn hợp lý vì *Escherichia coli* là vi khuẩn sống cộng sinh trong đường tiêu hóa và có khả năng cho và nhận các gen kháng colistin trên plasmid với các vi khuẩn khác thông qua cơ chế tiếp hợp [5]. Trong nghiên cứu này, 6 chủng trực khuẩn Gram âm mang gen *mcr* đều có biểu hiện kiểu hình kháng colistin cho thấy vai trò quan trọng của gen *mcr* trong sự biểu hiện kiểu hình kháng colistin ở trực khuẩn Gram âm. Tuy nhiên có một chủng *E. coli* và một chủng *Sphingomonas paucimobilis* mặc dù có kiểu hình kháng colistin nhưng không phát hiện gen các gen *mcr*. Có thể cơ chế kháng colistin của các chủng này liên quan đến các gen kháng trên nhiễm sắc thể của vi khuẩn như gen *pmrCAB*, *phoPQ*, *pmrE*... [7].

Hiện tượng vi khuẩn kháng kháng sinh đang ngày một gia tăng ở khắp các châu lục. Đặc biệt các vi khuẩn Gram âm là các tác nhân được báo cáo kháng lại nhiều thuốc kháng sinh với tỷ lệ cao ở nhiều nơi trên thế giới, đặc biệt là khu vực châu Á và châu Mỹ La tinh [8]. Việt Nam là một trong số các nước có tình hình kháng kháng sinh ở mức đáng lo ngại [9]. Nhiều nghiên cứu cho thấy các vi khuẩn

Gram âm được phân lập tại các bệnh viện có tỷ lệ kháng kháng sinh cao. Ngoài khả năng kháng các kháng sinh thuộc họ β -lactam, các vi khuẩn Gram âm, đặc biệt là *Escherichia coli* thường kháng đồng thời với các kháng sinh thuộc các nhóm khác như aminoglycosides, fluoroquinolones, quinolones và tetracycline gây nên hiện tượng đồng kháng nhiều loại kháng sinh [2, 9-11]. Tương tự như các nghiên cứu trên, nghiên cứu của chúng tôi cho thấy các chủng vi khuẩn Gram âm mang gen *mcr* có tỷ lệ kháng rất cao với ampicillin và tetracycline với tỷ lệ kháng đều là 83,3% và kháng khá cao với streptomycin, cefotaxime và sulfamethoxazol/trimethoprim với tỷ lệ kháng lần lượt là 66,7%, 50,0% và 50,0%. Đáng lưu ý là có một chủng *C. freundii* đã không nhạy cảm với 8/9 nhóm kháng sinh thử nghiệm và có MIC với colistin $> 8 \mu\text{g/mL}$ (Bảng 2). Nếu như không kiểm soát nhiễm khuẩn tốt thì có thể xảy ra lan truyền vi khuẩn kháng thuốc từ người bệnh này sang người bệnh khác.

Kết quả đánh giá mức độ kháng đa thuốc cho thấy tất cả các chủng vi khuẩn Gram âm mang gen *mcr* đều không nhạy cảm với ít nhất 1 nhóm kháng sinh trong 9 nhóm kháng sinh thử nghiệm, trong đó 83,3% số chủng là các chủng kháng đa thuốc (không nhạy cảm với 3 nhóm kháng sinh trở lên) - Bảng 2. Tỷ lệ kháng đa thuốc trong nghiên cứu của chúng tôi cũng tương đương với kết quả nghiên cứu của tác giả Lê Hạ Long Hải (2024) về tỷ lệ kháng đa thuốc của các chủng Gram âm phân lập từ bệnh nhân nhiễm khuẩn đường tiết niệu tại Bệnh viện 103 với tỷ lệ kháng đa thuốc ở các chủng *P. aeruginosa* (86,21%), *E. coli* (77,78%) [10]. Từ kết quả này cho thấy thực trạng nhiễm vi khuẩn Gram âm kháng đa thuốc trong bệnh viện ở Việt Nam hiện nay là một vấn đề rất đáng lo ngại. Nguy hiểm hơn nữa là tình trạng kháng đa thuốc xảy ra ở các chủng kháng colistin - loại kháng sinh được coi là lựa chọn cuối cùng trong điều trị các bệnh nhiễm trùng do trực khuẩn Gram âm kháng đa thuốc dẫn tới nguy cơ không còn các kháng sinh phù hợp để điều trị, làm kéo dài thời gian điều trị, tăng chi phí điều trị, tăng tỉ lệ diễn biến nặng và tăng tỉ lệ tử vong. Vì vậy, cần có những biện pháp hiệu quả để giám sát, can thiệp nhằm hạn chế sự gia tăng của các chủng vi khuẩn Gram âm đa kháng thuốc.

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu cho thấy có 3 loại trực khuẩn Gram âm gây bệnh mang gen *mcr* được phát hiện là *E. coli* (66,7%), *K. pneumoniae* (16,7%) và *C. freundii*

(16,7%) và có hai nhóm gen kháng colistin được phát hiện là *mcr-1* (83,3%) và *mcr-9* (16,7%). Trục khuẩn Gram âm gây bệnh mang gen *mcr* có tỷ lệ kháng đa thuốc rất cao (83,3%), đặc biệt có chủng không nhạy cảm với hầu hết các nhóm kháng sinh thử nghiệm, kể cả nhóm carbapenem. Do đó cần triển khai các biện pháp can thiệp phù hợp để ngăn chặn sự lan truyền của các trục khuẩn Gram âm kháng đa thuốc trong bệnh viện.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Le VH, Khong TD, Phan NQ, Tran TH, et al.** High Prevalence of Colistin-Resistant Encoding Genes Carriage among Patients and Healthy Residents in Vietnam. *Medicina*. 2024; 60(7):1025.
2. **Lưu Vũ Dũng, Nguyễn Thị Thu Phương. (2022).** Một số đặc điểm kháng kháng sinh nhóm carbapenem của vi khuẩn tại Bệnh viện Đa khoa Quốc tế Hải Phòng từ năm 2020 đến năm 2021. *Tạp chí Y học Dự phòng*, 32(1).
3. **Kawahara R, Khong DT, Le HV, et al.** Prevalence Of *mcr-1* Among Cefotaxime-Resistant Commensal *Escherichia coli* In Residents Of Vietnam. *Infect Drug Resist*. 2019;12:3317-3325.
4. **Kawahara R, Fujiya Y, Yamaguchi T, et al.** Most Domestic Livestock Possess Colistin-Resistant Commensal *Escherichia coli* Harboring *mcr* in a Rural Community in Vietnam. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019;63(6):e00594-19.
5. **Hussein NH, Al-Kadmy IMS, Taha BM, et al.** Mobilized colistin resistance (*mcr*) genes from 1 to 10: a comprehensive review. *Mol Biol Rep*. 2021;48(3):2897-2907.
6. **CLSI. (2022).** Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing: Twenty-Fifth Information Supplement, M100 - Edition 30th.
7. **Hamel M, Rolain JM, Baron SA.** The History of Colistin Resistance Mechanisms in Bacteria: Progress and Challenges. *Microorganisms*. 2021 Feb 20;9(2):442.
8. **World Health Organization. (2014).** Antimicrobial Resistance: Global Report on Surveillance.
9. **Phu DH, Wongtawan T, Truong DB, et al.** A systematic review and meta-analysis of integrated studies on antimicrobial resistance in Vietnam, with a focus on Enterobacteriaceae, from a One Health perspective. *One Health*. 2022;15:100465.
10. **Hoàng Văn Kết, Tống Thị Hà, Phạm Duy Thái và cộng sự. (2020).** Kháng kháng sinh và mối liên hệ kiểu gen của một số loài vi khuẩn gây nhiễm khuẩn huyết ở bệnh nhân từ 1 tháng đến dưới 15 tuổi điều trị tại bệnh viện Nhi Trung ương giai đoạn 2019 - 2020. *Tạp chí Y học dự phòng*, 30(10).
11. **Lê Hạ Long Hải, Nguyễn Văn An (2024).** Đặc điểm kháng kháng sinh của một số vi khuẩn gây bệnh phân lập từ bệnh phẩm nước tiểu tại Bệnh viện Quân y 103. *Tạp chí y học Việt Nam*, 539 (3), 58-63.