

# Tỷ lệ kháng colistin của vi khuẩn *Klebsiella pneumoniae* đa kháng và kháng carbapenem phân lập tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 từ tháng 01/2020 đến tháng 09/2020

## Colistin resistance in multidrug and carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae* isolated in the 108 Military Central Hospital from 1/2020 to 9/2020

Bùi Thanh Thuyết\*, Lê Vũ Ngọc Minh\*\*,  
Nguyễn Thị Hồng Nhung\*,  
Nguyễn Lan Hương\*, Bùi Tiến Sỹ\*

\*Bệnh viện Trung ương Quân đội 108,  
\*\*Viện Kinh tế và Công nghệ Y tế

### Tóm tắt

**Mục tiêu:** Xác định tỷ lệ kháng colistin của chủng vi khuẩn *Klebsiella pneumoniae* đa kháng và kháng carbapenem phân lập tại bệnh viện Trung ương Quân đội 108 giai đoạn từ tháng 01/2020 đến tháng 09/2020. **Đối tượng và phương pháp:** Tổng số 86 chủng vi khuẩn *K. pneumoniae* được phân lập từ các mẫu bệnh phẩm lâm sàng được định danh và kháng sinh đồ bằng hệ thống Vitek-2 compact. Tỷ lệ kháng với colistin 86 chủng *K. pneumoniae* đa kháng nhóm carbapenem được xác định bằng phương pháp khoan giấy khuếch tán trong canh thang Muller-Hinton có điều chỉnh cation (CBDE, colistin broth disk elution) và nồng độ ức chế tối thiểu (MIC, Minimum Inhibitory Concentration) được xác định tương ứng. **Kết quả:** Tỷ lệ vi khuẩn *K. pneumoniae* đa kháng kháng carbapenem là 20,05% (86/429). Trong đó, tỷ lệ phân bố các chủng đó tại các khoa: Khoa Hồi sức tích cực, Viện Truyền nhiễm và Khoa Ngoại tiêu hoá lần lượt là 35,0% (30/86), 17,0% (15/86), 8,0% (7/86). *K. pneumoniae* kháng carbapenem chủ yếu được phân lập từ bệnh phẩm hô hấp 55,81% (48/86), bệnh phẩm máu 20,93% (18/86), bệnh phẩm nước tiểu 12,79% (11/86), bệnh phẩm dịch 10,47% (9/86). Tỷ lệ kháng colistin (MIC  $\geq$  4 $\mu$ g/mL) của chủng vi khuẩn *K. pneumoniae* đa kháng và kháng carbapenem là 45,0% (39/86), ngoài ra có 15,0% (13/86) chủng tăng MIC colistin (1 $\mu$ g/mL < MIC  $\leq$  2 $\mu$ g/mL). **Kết luận:** Tình trạng vi khuẩn *K. pneumoniae* đa kháng, kháng carbapenem và colistin đã tăng cao trong bệnh viện, do đó cần có hướng dẫn sử dụng nhóm kháng sinh này tại bệnh viện, cũng như áp dụng các công cụ chẩn đoán phát hiện nhanh các chủng kháng thuốc.

**Từ khoá:** Carbapenem, colistin, *Klebsiella pneumoniae* đa kháng, MIC.

Ngày nhận bài: 20/7/2021, ngày chấp nhận đăng: 18/10/2021

Người phản hồi: Bùi Thanh Thuyết, Email: drthuyetmh108@gmail.com - Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

## Summary

**Objective:** To determine the prevalence of colistin resistance in multidrug and carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae* isolated at the 108 Military Central Hospital during the period from 01/2020 to 09/2020. **Subject and method:** A total of 86 *K. pneumoniae* strains were isolated from different clinical specimens. Bacteria were identified and antibiotic susceptibility testing was performed using Vitek-2 compact system. Multidrug/Carbapenems-resistant *K. pneumoniae* strains were subjected to colistin susceptibility testing using disc diffusion method on Muller-Hinton medium with colistin broth disk elution (CBDE) and the minimum inhibitory concentration (MIC) was determined accordingly. **Result:** Prevalence of multidrug/carbapenem-resistant *K. pneumoniae* (MD/CRKP) was 20.05% (86/429). The rate of MD/CRKP was the highest in Intensive Care Unit (35.0%, 30/86), followed by Infection Institute (17.0%, 15/86) and Department of Gastroenterology (8.0%, 7/86). MD/CRKP strains were mainly recovered from respiratory 55.81% (48/86) and 20.93% (18/86) blood specimens, 12.79% (11/86) urine specimen, 10.47% (9/86) fluid specimen. 45.0% (39/86) of MD/CRKP were resistant to colistin ( $\text{MIC} \geq 4\mu\text{g/mL}$ ) and 15.0% (13/86) others displayed also MIC colistin increased ( $1\mu\text{g/mL} < \text{MIC} \leq 2\mu\text{g/mL}$ ). **Conclusion:** MD/CRKP resistant to colistin has emerged in the clinical setting, therefore, it is necessary to implement a practical guide for ensuring appropriate antimicrobial use in the hospital as well as to introduce diagnostic tools for rapid detection of colistin resistant strains.

**Keywords:** Carbapenem, colistin, antibiotic resistance, multidrug resistant *Klebsiella pneumoniae*, minimum inhibitory concentration, Intensive Care Unit.

## 1. Đặt vấn đề

Nhiều nghiên cứu về tình hình kháng kháng sinh tại Việt Nam cho thấy hiện nay đã xuất hiện một trong những vi khuẩn đa kháng thuốc hàng đầu đó là trực khuẩn Gram âm - *Klebsiella pneumoniae*. Sự kháng thuốc của nhóm vi khuẩn này nguy hiểm do vi khuẩn Gram âm có cơ chế sinh ra hai loại enzym: Beta-lactamase phổ rộng ESBL (Extended Spectrum Beta-lactamase) và carbapenemase (*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase - KPC) đa kháng kháng sinh. Colistin là kháng sinh cuối cùng trong việc lựa chọn kháng sinh để điều trị cho các chủng vi khuẩn Gram âm đa kháng (MDR, Multi Drug Resistant). Để tránh tình trạng đa kháng kháng sinh

trên lâm sàng, điều cấp thiết nhất Khoa Vi sinh phải phát hiện nhanh, chính xác được vi khuẩn *Klebsiella pneumoniae* sinh Beta-lactamase phổ rộng và carbapenemase giúp các bác sĩ lựa chọn kháng sinh phù hợp nhất để điều trị cho bệnh nhân. Nhiễm trùng *Klebsiella pneumoniae* là thách thức lớn đối với các bác sĩ lâm sàng.

Do đó, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với mục tiêu: *Xác định tỷ lệ kháng carbapenem và colistin của chủng vi khuẩn Klebsiella pneumoniae đa kháng phân lập tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 giai đoạn từ tháng 01/2020 đến tháng 09/2020.*

## 2. Đối tượng và phương pháp

### 2.1. Đối tượng

Nghiên cứu được thực hiện trên 86 chủng *Klebsiella pneumoniae* đa kháng và kháng carbapenem được phân lập từ các mẫu bệnh phẩm tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 từ tháng 01/2020 đến tháng 09/2020.

**Tiêu chuẩn chọn mẫu nghiên cứu:** Chỉ lựa chọn các chủng *K. pneumoniae* có kết quả kháng sinh đồ đa kháng và kháng carbapenem.

**Tiêu chuẩn loại khỏi nhóm nghiên cứu:** Các chủng *K. pneumoniae* không đa kháng và không kháng carbapenem.

## 2.2. Phương pháp

### 2.2.1. Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả về tính kháng kháng sinh kết hợp với phân tích Labo.

### 2.2.2. Các kỹ thuật sử dụng

Các chủng vi khuẩn *K. pneumoniae* được định danh và xác định tính kháng kháng sinh của vi khuẩn bằng hệ thống tự động Vitek-2-compact, đánh giá tính nhạy cảm colistin bằng phương pháp khoan giấy khuếch tán trong canh thang Muller-Hinton có điều chỉnh cation (CBDE, colistin broth disk elution) để xác định nồng độ ức chế tối thiểu của vi khuẩn (Minimum Inhibitor Concentration - MIC) theo quy trình chuẩn của Khoa Vi sinh vật - Bệnh viện Trung ương Quân đội 108.

## 2.3. Xử lý số liệu

Số liệu được xử lý qua tỷ lệ phần trăm và so sánh 2 tỷ lệ trên phần mềm SPSS 10.0.

## 3. Kết quả

### 3.1. Tỷ lệ *K. pneumoniae* đa kháng

**Bảng 1. Tỷ lệ *K. pneumoniae* đa kháng và kháng carbapenem**

Chủng	Số	Tỷ lệ %
-------	----	---------

	lượng	
Kháng carbapenem	86	20,05
Không kháng carbapenem	343	79,95
<b>Tổng</b>	<b>429</b>	<b>100</b>

Tỷ lệ vi khuẩn *K. pneumoniae* đa kháng kháng carbapenem là 20,05% (86/429).

### 3.2. Phân bố của *K. pneumoniae* kháng carbapenem

**Bảng 2. Tỷ lệ phân bố *K. pneumoniae* đa kháng, kháng carbapenem theo bệnh phẩm**

Bệnh phẩm	Số lượng	Tỷ lệ %
Hô hấp	48	55,81
Máu	18	20,93
Nước tiểu	11	12,79
Dịch	9	10,47
<b>Tổng</b>	<b>86</b>	<b>100</b>

**Bảng 3. Tỷ lệ phân bố *K. pneumoniae* đa kháng, kháng carbapenem tại các khoa**

Khoa	Số lượng	Tỷ lệ %
Hồi sức	30	30
Truyền nhiễm	15	17
Hô hấp	6	7
Tim mạch	6	7
Ung thư	6	7
Nội Cán bộ	4	5
Nội Tiêu hoá	6	6
Ngoại Tiêu hoá	7	8
Khác	6	7
<b>Tổng</b>	<b>86</b>	<b>100</b>

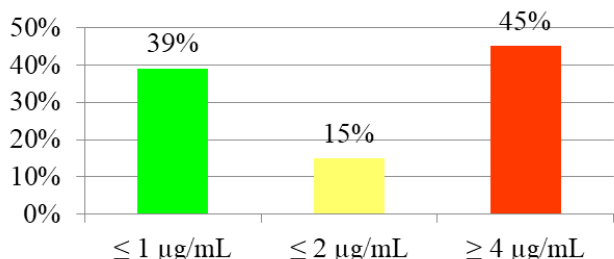
*K. pneumoniae* kháng nhóm carbapenem được phân lập ở hầu hết các loại bệnh phẩm. Cụ thể, chiếm tỷ lệ cao nhất trong bệnh phẩm đường hô hấp là 48%, đứng thứ 2 là bệnh phẩm máu chiếm tỷ lệ 20,93%, tiếp theo là bệnh phẩm nước

tiểu chiếm tỷ lệ 12,79% và thấp nhất là trong bệnh phẩm dịch chỉ chiếm 10,47% (Bảng 1). *K. pneumoniae* kháng nhóm carbapenem cũng được phát hiện ở tất cả các Khoa điều trị của bệnh viện. Tỷ lệ nhiều nhất là Khoa Hồi sức (30%), sau đó đến Viện Truyền nhiễm (17%), trong khi ở các Khoa còn lại chiếm tỉ lệ thấp (5 - 8%) (Bảng 2).

**3.3. Tỷ lệ kháng colistin của chủng vi khuẩn *Klebsiella pneumoniae* đa kháng và kháng carbapenem**

**Bảng 4. Tỷ lệ kháng colistin của chủng vi khuẩn *Klebsiella pneumoniae***

Số chủng MIC	n	Tỷ lệ %
≤ 1 µg/mL	34	39
≤ 2 µg/mL	13	15
≥ 4 µg/mL	39	45
<b>Tổng</b>	<b>86</b>	<b>100</b>



**Biểu đồ 1. Tỷ lệ kháng colistin của chủng vi khuẩn *Klebsiella pneumoniae***

Tỷ lệ kháng colistin của chủng vi khuẩn *K. pneumoniae* đa kháng và kháng carbapenem là 45,0% (39/86) (MIC ≥ 4µg/mL), 15,0% (13/86) chủng tăng MIC colistin (1µg/mL < MIC ≤ 2µg/mL).

**4. Bàn luận**

Sự lây lan của vi khuẩn Gram âm đa kháng thuốc là một trong những vấn đề đáng lo ngại nhất đối với sức khỏe toàn cầu. Theo WHO, tình trạng kháng thuốc kháng sinh là một trong những mối đe dọa y học lớn nhất trong thời đại của chúng ta,

có thể khiến loài người không còn khả năng tự bảo vệ trước các bệnh nhiễm trùng mà ngày nay có thể dễ dàng chữa trị. Hàng năm, khoảng 700.000 người tử vong trên toàn cầu vì kháng thuốc kháng sinh, và con số này có thể tăng lên đến 10 triệu người vào năm 2050. Năm 2017, Tổ chức Y tế thế giới (WHO) đã công bố danh sách 12 nhóm vi khuẩn siêu kháng thuốc nguy hiểm nhất thế giới, đang là mối đe dọa lớn nhất đối với sức khỏe con người. Đặc biệt, 3 nhóm vi khuẩn kháng carbapenems gồm *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* và *Enterobacteriaceae* (chủ yếu là *E. coli* và *Klebsiella* sp.) đứng đầu bảng, cần ưu tiên phát triển kháng sinh mới. Tổ chức Y tế Thế giới xếp Việt Nam vào nhóm các nước có tỉ lệ kháng kháng sinh cao nhất thế giới. Do đó, điều tra kháng thuốc, cung cấp thông tin thường xuyên, kịp thời về tình trạng vi khuẩn kháng thuốc nhất là đối với các thuốc lựa chọn cuối cùng ở mỗi khu vực lâm sàng là hết sức cần thiết để quản lý có hiệu quả sự phát tán chủng kháng thuốc trong bệnh viện và cộng đồng ở quy mô toàn quốc.

*K. pneumoniae* là tác nhân phổ biến gây nhiễm trùng bệnh viện trên toàn thế giới. Sự xuất hiện nhanh chóng của các chủng *K. pneumoniae* kháng hầu hết các β-lactam, bao gồm cả carbapenems đặt ra những thách thức rất lớn cho việc điều trị và gây nguy hiểm cho hệ thống y tế toàn cầu. Các nghiên cứu trước đây cho thấy Việt Nam là nước có tỷ lệ vi khuẩn *K. pneumoniae* kháng carbapenem cao hàng đầu trong khu vực. Trong nghiên cứu này, chúng tôi xác định tỷ lệ *K. pneumoniae* đa kháng và kháng carbapenem tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 là 20,05%. Theo nghiên cứu của Bùi Thanh Tuyết và cộng sự tại Bệnh viện Quân y 103 giai đoạn 2014 - 2015, tỷ lệ *K. pneumoniae* kháng carbapenem chiếm tỷ lệ 17,4% [1]. Như

vậy, tỷ lệ *K. pneumoniae* kháng carbapenem đã tăng khá nhanh, nguyên nhân có thể do trong những năm gần đây, tỷ lệ kháng sinh nhóm carbapenem được lựa chọn để điều trị cho các bệnh nhân ngày càng tăng, do đó tạo áp lực chọn lọc cho các vi khuẩn kháng với nhóm kháng sinh này.

Chúng tôi cũng phát hiện tỷ lệ cao *K. pneumoniae* kháng carbapenem ở Khoa Hồi sức tích cực (35%) và Viện Truyền nhiễm (17%). Điều này cũng hoàn toàn phù hợp với thực tế điều trị vì đây là 2 đơn vị có lượng tiêu thụ carbapenem lớn nhất của bệnh viện [2]. Theo nghiên cứu của Phu và cộng sự 2016 thu thập dữ liệu của 3287 bệnh nhân tại 15 Khoa Hồi sức tích cực của các bệnh viện trên toàn quốc cho thấy tỷ lệ *K. pneumoniae* kháng carbapenems là 14,9%. Như vậy, tỷ lệ *K. pneumoniae* kháng carbapenems ghi nhận tại Khoa Hồi sức tích cực của Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 đã cao gấp hơn 2 lần so với đơn vị Hồi sức tích cực tại các cơ sở điều trị khác trong cả nước. Đáng quan ngại hơn, *K. pneumoniae* kháng carbapenem được phát hiện rất phổ biến ở các ca bệnh nhi (chiếm 55%) gây áp lực rất lớn đến hệ thống y tế quốc gia [5]. Nhiễm khuẩn *K. pneumoniae* kháng carbapenem làm tăng nguy cơ tử vong 2,8 lần (CI95%, 2,15 - 3,65) [8]. Đặc biệt, tỷ lệ tử vong do *K. pneumoniae* kháng carbapenem tăng cao trong các trường hợp nhiễm khuẩn huyết (75%). Nghiên cứu của chúng tôi cũng cho thấy, tỷ lệ *K. pneumoniae* kháng carbapenem liên quan đến nhiễm khuẩn huyết đứng hàng thứ 2 (20,3%) chỉ sau nhiễm khuẩn đường hô hấp (55,7%). Do đó công tác giám sát nhiễm khuẩn bệnh viện cần hết sức chú trọng để hạn chế tối đa bùng phát các ổ dịch nhiễm trùng bệnh viện do *K. pneumoniae* kháng carbapenem gây ra.

Colistin là thuốc dự phòng dùng để điều trị nhiễm trùng *Enterobacteriaceae* đa kháng thuốc và kháng carbapenems. Tuy nhiên nghiên cứu tỷ lệ kháng colistin ở quần thể này còn khá hạn chế. Trong nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ các chủng *K. pneumoniae* kháng carbapenem và kháng với colistin chiếm tỷ lệ rất cao 45%. Bên cạnh đó 15% các chủng *K. pneumoniae* kháng carbapenem cũng có MIC colistin tăng lên đáng kể (MIC  $\leq$  2mg/mL). Như vậy, tình trạng *K. pneumoniae* kháng carbapenem và kháng colistin đang hết sức báo động ở nước ta. Một nghiên cứu dịch tễ học đa trung tâm tại châu Âu, Israel và Thổ Nhĩ Kỳ cho thấy tỷ lệ kháng polymyxin của *K. pneumoniae* lên đến từ 5,4% đến 9,7% [7]. Đáng lo ngại là tỷ lệ kháng colistin ở các chủng kháng carbapenem cao hơn nhiều so với các chủng nhạy carbapenem (29% so với 3%) [3]. Trong một báo cáo khác cho thấy tỷ lệ kháng colistin trên các chủng *K. pneumoniae* kháng carbapenem gia tăng nhanh chóng từ 22,4% năm 2011 lên 43% năm 2014 ở Ý, tại Hi Lạp từ 3,5% năm 2008 lên 20,8% năm 2010, tăng từ 13,15% năm 2010 lên 31,7% năm 2012 tại Tây Ban Nha, 17% năm 2012 tại Đài Loan, các vùng khác tỷ lệ này dưới 10% [6]. Báo cáo đa trung tâm tại Mỹ cho thấy từ 13% đến 16% số chủng *K. pneumoniae* kháng carbapenem phân lập được kháng với colistin [10, 11]. Trước thực trạng trên, nghiên cứu dịch tễ học và đặc điểm phân tử các chủng *K. pneumoniae* kháng carbapenem và colistin là hết sức cần thiết để cung cấp những thông tin quan trọng trong phát triển chiến lược quản lý và giám sát nhiễm khuẩn bệnh viện hiệu quả nhất.

## 5. Kết luận

Tình trạng vi khuẩn *K. pneumoniae* kháng carbapenem và colistin đã tăng cao

trong khu vực lâm sàng, ở hầu hết các khoa và các loại bệnh phẩm. *K. pneumoniae* đa kháng và đề kháng với carbapenem ở mức độ cao 20,95%. Trong nghiên cứu này chúng tôi cũng khẳng định có tỷ lệ kháng colistin cao (45%) ở các chủng *K. pneumoniae* đa kháng và kháng với carbapenem. do đó cần có hướng dẫn sử dụng nhóm kháng sinh này tại bệnh viện, cũng như áp dụng các công cụ chẩn đoán phát hiện nhanh các chủng kháng thuốc.

### Tài liệu tham khảo

1. Bùi Thanh Thuyết (2017) *Nghiên cứu tính kháng kháng sinh và kiểu gen sinh carbapenemase của một số chủng Enterobacteriaceae phân lập tại Bệnh viện Quân y 103 (2015-2016)*. Học viện Quân y.
2. Nam N. S. and & Tám N. D (2018) *Phân tích mức độ tiêu thụ kháng sinh carbapenem tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 từ năm 2015 đến năm 2017*. Tạp chí Y Dược lâm sàng 108, 13(8), tr. 78-84.
3. Ah YM, Kim AJ, and Lee JY (2014) *Colistin resistance in Klebsiella pneumoniae*. International journal of antimicrobial agents 44(1): 8-15.
4. Kadri SS et al (2014) *Tracking colistin-treated patients to monitor the incidence and outcome of carbapenem-resistant gram-negative infections*. Clinical Infectious Diseases 60(1): 79-87.
5. Le NK, Hf W, Vu, PD and Khu D et al (2016) *High prevalence of hospital-acquired infections caused by gram-negative carbapenem resistant strains in Vietnamese pediatric ICUs: A multi-centre point prevalence survey*. 95(27): 4099.
6. Poirel L, Jayol A, and Nordmann P (2017) *Polymyxins: Antibacterial activity, susceptibility testing, and resistance mechanisms encoded by plasmids or chromosomes*. Clinical microbiology reviews 30(2): 557-596.
7. Sader HS et al (2014) *Antimicrobial activity of ceftolozane/tazobactam tested against Pseudomonas aeruginosa and Enterobacteriaceae with various resistance patterns isolated in European hospitals (2011-2012)*. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 69(10): 2713-2722.
8. Xu L, X Sun and Ma X (2017) *Systematic review and meta-analysis of mortality of patients infected with carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae*. Annals of clinical microbiology and antimicrobials 16(1): 1-12.