

gian tán sỏi với $p < 0,05$. Kết quả này tương tự với nghiên cứu của Karalar¹⁴ khi đánh giá mối liên quan giữa bề dày nhu mô thận và thời gian tán. Nhìn chung, hệ thống đài bể thận càng giãn càng thuận lợi cho quá trình chọc dò đài thận. Tuy nhiên khi thận giãn quá lớn thì sẽ làm cho sỏi không được cố định tốt, gây khó khăn cho quá trình tán, bơm rửa và gắp các mảnh sỏi. Hơn nữa khi thận giãn nhiều, nhu mô thận mỏng thì dễ tuột Amplatz, ảnh hưởng đến quá trình phẫu thuật.

V. KẾT LUẬN

Diện tích bề mặt sỏi và mức độ giãn đài bể thận đo trên CLVT có mối liên quan với thời gian tán sỏi thận qua da với $p < 0,05$. Việc xác định diện tích bề mặt sỏi thận cũng như mức độ giãn đài bể thận trên CLVT trước tán sỏi đóng vai trò quan trọng trong dự báo kết quả tán sỏi qua da.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Viljoen A, Chaudhry R, Bycroft J.** Renal stones. *Ann Clin Biochem.* 2019;56(1):15-27. doi:10.1177/0004563218781672.
2. **Bùi Văn Lệnh.** Chẩn Đoán Hình Ảnh Bộ Máy Tiết Niệu. Nhà xuất bản y học; 2011.

3. **Hoàng Long.** In: Bài Giảng Bệnh Học Ngoại Khoa. 2013:203-204.
4. **Smith RC, Rosenfield AT, Choe KA, et al.** Acute flank pain: comparison of non-contrast-enhanced CT and intravenous urography. *Radiology.* 1995;194(3):789-794. doi:10.1148/radiology.194.3.7862980
5. **Ujwal Kumar et al.** STONE score versus Guy's Stone Score - prospective comparative evaluation for success rate and complications in percutaneous nephrolithotomy. *Urol Ann.* 2018 Jan-Mar; 10(1): 76-81.
6. **Lai WH, Jou YC, Cheng MC, et al.** Tubeless percutaneous nephrolithotomy: Experience of 1000 cases at a single institute. *Urological Science.* 2017;28(1):23-26.
7. **Liu Y, Chen Y, Liao B, et al.** Epidemiology of urolithiasis in Asia. *Asian J Urol.* 2018;5(4):205-214. doi: 10.1016/j.ajur.2018.08.007
8. **Ozgor F, Kucuktopcu O, Sarilar O, et al.** Does previous open renal surgery or percutaneous nephrolithotomy affect the outcomes and complications of percutaneous nephrolithotomy. *Urolithiasis.* 2015; 43(6):541-547. doi:10.1007/s00240-015-0798-9.
9. **Bartoletti R, Cai T, Mondaini N, et al.** Epidemiology and risk factors in urolithiasis. *Urol Int.* 2007;79 Suppl 1:3-7. doi:10.1159/000104434
10. **Segura JW, Patterson DE, LeRoy AJ, et al.** Percutaneous removal of kidney stones: review of 1,000 cases. *J Urol.* 1985;134(6):1077-1081.

MỐI LIÊN QUAN KIỂU GEN METALLO- β -LACTAMASE NDM, IMP, VIM VỚI ĐỀ KHÁNG CARBAPENEM Ở MỘT SỐ TRỰC KHUẨN GRAM ÂM TRÊN BỆNH NHÂN VIÊM PHỔI TẠI BỆNH VIỆN ĐA KHOA THÀNH PHỐ CẦN THƠ NĂM 2022-2023

Hồng Thị Xuân Liễu¹, Trần Đỗ Hùng², Trần Phước Thịnh²,
Trịnh Thị Hồng Cũa², Phạm Thị Ngọc Nga², Nguyễn Thị Cẩm Hồng¹,
Nguyễn Thị Tuyền¹, Lê Thị Mai Thảo¹, Nguyễn Dương Hiền³, Lê Thị Thúy An³

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: trong những năm gần đây, trực khuẩn gram âm sản xuất men metallo- β -lactamase (MBL) với các gen NDM, IMP, VIM có khả năng đề kháng kháng sinh nhóm carbapenem trên bệnh nhân viêm phổi ngày càng gia tăng. **Mục tiêu nghiên cứu:** xác định tỷ lệ kiểu gen và mối liên quan giữa kiểu gen metallo - β - lactamase NDM, IMP, VIM với đề kháng kháng sinh nhóm carbapenem của trực khuẩn gram âm *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*,

Acinebacter baumannii và *Pseudomonas aeruginosa* trên bệnh nhân viêm phổi tại Bệnh viện Đa khoa thành phố Cần Thơ năm 2022-2023. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** nghiên cứu mô tả cắt ngang được thực hiện ở 92 trực khuẩn gram âm trên bệnh nhân viêm phổi. **Kết quả:** tỷ lệ kiểu gen NDM chiếm 96,8%, kiểu gen IMP chiếm 32,3% và kiểu gen VIM chiếm 1,6% trên nhóm trực khuẩn gram âm nghiên cứu. Tổ hợp đơn gen NDM, hai gen NDM+IMP, tổ hợp ba gen NDM+IMP+VIM của *Klebsiella pneumoniae* có tỷ lệ lần lượt là 63,6%, 6,1%, 3,0%. Tổ hợp đơn gen NDM, hai gen NDM+IMP của *Escherichia coli* có tỷ lệ lần lượt là 15,0% và 5,0%. Tổ hợp đơn gen NDM, đơn gen IMP và tổ hợp hai gen NDM+IMP của *Acinebacter baumannii* có tỷ lệ lần lượt là 40,0%, 7,1%, 25,0%. Tổ hợp đơn gen NDM và tổ hợp hai gen NDM+IMP của *Pseudomonas aeruginosa* có tỷ lệ lần lượt là 36,4% và 63,6%. Chúng tôi tìm thấy mối liên quan giữa kiểu gen NDM trên trực khuẩn gram âm với đề kháng carbapenem ($p < 0,001$), OR

¹Trường Cao đẳng Y tế Cần Thơ

²Trường Đại học Y Dược Cần Thơ

³Bệnh viện Đa Khoa Thành phố Cần Thơ

Chịu trách nhiệm chính: Hồng Thị Xuân Liễu

Email: hongthixuanlieu@gmail.com

Ngày nhận bài: 22.01.2024

Ngày phản biện khoa học: 8.3.2024

Ngày duyệt bài: 29.3.2024

=22,56 (KTC 95%: 4,68 - 108,76). **Kết luận:** phân bố các kiểu tổ hợp gen của từng loại trực khuẩn gram âm trong nhóm nghiên cứu đa dạng. Có một chủng *Klebsiella pneumoniae* mang tổ hợp ba gen. Kiểu gen NDM và tổ hợp đơn gen NDM được ghi nhận có mối liên quan với đề kháng carbapenem ($p < 0,05$).

Từ khóa: viêm phổi, trực khuẩn gram âm, metallo- β -lactamase NDM, IMP, VIM, đề kháng kháng sinh.

SUMMARY

ASSOCIATION BETWEEN OF METALLO-B-LACTAMASE NDM, IMP, VIM GENOTYPES AND CARBAPENEM ANTIBIOTIC RESISTANCE SOME OF GRAM-NEGATIVE BACTERIA FROM PNEUMONIA PATIENTS AT CAN THO CITY GENERAL HOSPITAL IN 2022-2023

Background: In recent years, there has been an increase in the number of gram-negative bacilli that produce metallo- β -lactamase (MBL) with NDM, IMP, and VIM genes, resulting in increased resistance to carbapenem antibiotics among pneumonia patients.

Objective: Determine the genotype rate and association between of metallo- β -lactamase NDM, IMP, and VIM genotypes with carbapenem antibiotic resistance of gram-negative bacilli *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, and *Pseudomonas aeruginosa* in pneumonia patients at Can Tho City General Hospital in 2022-2023.

Materials and methods: a cross-sectional descriptive study on 92 gram-negative bacilli in pneumonia patients. **Results:** In the study group of gram-negative bacilli, NDM genotype accounted for 96.8%, IMP genotype accounted for 32.3%, and VIM genotype accounted for 1.6%. The prevalence rates of *Klebsiella pneumoniae* carrying the NDM gene were 63.6%, 6.1% for NDM+IMP genes, and 3.0% for NDM+IMP+VIM genes. The rates of single NDM gene and two NDM+IMP genes combination in *Escherichia coli* were 15.0% and 5.0%, respectively. In *Acinetobacter baumannii*, the rates of single gene NDM, single gene IMP, and the combination of two NDM+IMP genes were 40.0%, 7.1%, and 25.0%, respectively. For *Pseudomonas aeruginosa*, the rates of the single NDM gene combination and the two NDM+IMP gene combination were 36.4% and 63.6%, respectively. We observed a significant association between carbapenem resistance and NDM genotype in gram-negative bacilli ($p < 0.001$), with an OR=22.56 (95% CI: 4.68 - 108.76). **Conclusions:** In a study group, the distribution of gene combinations for each type of gram-negative bacilli was examined. One strain of *Klebsiella pneumoniae* was found to carry a combination of three genes. The NDM genotype and NDM monogene combination were found to be associated with carbapenem resistance ($p < 0.05$).

Keywords: pneumonia, gram-negative bacteria, metallo- β -lactamase NDM, IMP, VIM, carbapenem antibiotic resistance.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Trong những năm gần đây, trực khuẩn gram âm gây bệnh viêm phổi với mức độ đề kháng

kháng sinh nhóm carbapenem ngày càng cao do sự gia tăng khả năng sản sinh men metallo- β -lactamase (MBL) [6], [7]. Các gen kháng thuốc MBL bao gồm imipenemase (IMP), Verona integron-encoded MBLs (VIM), New Delhi metallo- β -lactamase (NDM) thường nằm trên nhiễm sắc thể, tuy nhiên cũng có thể nằm trên yếu tố di truyền (plasmid, transposon) có thể truyền được [4]. Cùng với sự phát triển của công nghệ phân tử, việc xác định kiểu gen cho kết quả nhanh và chính xác. Nhóm nghiên cứu chúng tôi luôn trăn trở với sự xuất hiện các gen trên có mối liên quan nào với sự đề kháng kháng sinh nhóm carbapenem hay không? Để trả lời câu hỏi trên, chúng tôi tiến hành nghiên cứu với hai mục tiêu: tỷ lệ gen kháng thuốc metallo- β -lactamase NDM, IMP, VIM và tìm hiểu mối liên quan giữa kiểu gen trên với đề kháng kháng sinh nhóm carbapenem của trực khuẩn gram âm *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* và *Pseudomonas aeruginosa* trên bệnh nhân viêm phổi tại Bệnh viện Đa khoa thành phố Cần Thơ năm 2022-2023.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu. Một số trực khuẩn gram âm *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* và *Pseudomonas aeruginosa* trên bệnh nhân viêm phổi.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: nghiên cứu mô tả cắt ngang.

Cỡ mẫu: 92 mẫu được thu thập trong thời gian nghiên cứu.

Phương pháp nghiên cứu: chọn mẫu thuận tiện theo tiêu chuẩn chọn mẫu và tiêu chuẩn loại trừ đến khi đủ số lượng mẫu cần nghiên cứu.

Nội dung nghiên cứu: Tỷ lệ gen kháng thuốc metallo- β -lactamase NDM, IMP, VIM và tìm hiểu mối liên quan giữa kiểu gen trên với đề kháng kháng sinh nhóm carbapenem của trực khuẩn gram âm *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* và *Pseudomonas aeruginosa* trên bệnh nhân viêm phổi tại Bệnh viện Đa khoa thành phố Cần Thơ năm 2022-2023.

- **Phương pháp thu thập số liệu:** Thực hiện kỹ thuật nuôi cấy, định danh, kháng sinh đồ và realtime PCR trên mẫu bệnh phẩm đường hô hấp dưới.

+ Thiết bị: nuôi cấy định danh và kháng sinh đồ bằng hệ thống tự động Vitek 2 compact. Realtime PCR trên thiết bị máy Biorad CFX 96.

+ Hóa chất, sinh phẩm: Vitek2 GN ID card,

AST-GN67 card, kit MDR MBL (VIM, IMP, NDM) của hãng Saccace.

- **Phương pháp xử lý số liệu:** dữ liệu được quản lý, lưu trữ và phân tích bằng phần mềm thống kê SPSS phiên bản 22.0 và Excel 2013.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong 92 mẫu chúng tôi thu thập, Escherichia coli chiếm 21,7% (n= 20), Klebsiella pneumoniae chiếm 35,9% (n=33), Acinebacter baumannii chiếm 30,4% (n=28), Pseudomonas aeruginosa chiếm 12,0% (n=11).

Bảng 1. Kết quả realtime PCR và tỉ lệ kiểu gen NDM, IMP, VIM trên trực khuẩn

gram âm ở bệnh nhân viêm phổi (n=92)

	Tần số (n)	Tỷ lệ (%)
Kết quả realtime PCR		
Phát hiện gen đích	62	67,4
Chưa phát hiện gen đích	30	32,6
Kiểu gen		
NDM	60	96,8
IMP	20	32,3
VIM	01	1,6

Nhận xét: tỷ lệ phát hiện gen đích khá cao chiếm 67,4%. Kiểu gen NDM của nhóm trực khuẩn gram âm trong nhóm nghiên cứu có tỷ lệ cao nhất chiếm 96,8%.

Bảng 2. Phân bố tổ hợp kiểu gen NDM, IMP, VIM trên từng loại trực khuẩn gram âm trong nhóm nghiên cứu (n=92)

Loại vi khuẩn	Đơn gen NDM (n,%)	Đơn gen IMP (n,%)	Tổ hợp 2 gen (NDM+IMP) (n,%)	Tổ hợp 3 gen (NDM+IMP+VIM) (n,%)	Chưa phát hiện gen đích (n,%)
Klebsiella pneumoniae (n=33)	21 (63,6)	0	2 (6,1)	1 (3,0)	9 (27,3)
Escherichia coli (n=20)	3 (15,0)	0,0	1 (5,0)	0,0	16 (80,0)
Acinebacter baumannii (n=28)	14 (40,0)	2 (7,1)	7 (25,0)	0,0	5 (17,9)
Pseudomonas aeruginosa (n=11)	4 (36,4)	0,0	7 (63,6)	0,0	0,0

Nhận xét: các chủng trực khuẩn gram âm trong nhóm nghiên cứu đều xuất hiện đơn gen NDM và tổ hợp 2 gen (NDM+IMP). Có 01 chủng Klebsiella pneumoniae xuất hiện tổ hợp 03 gen (NDM+IMP+VIM). Mười một chủng Pseudomonas aeruginosa đều mang gen metallo-β-lactamase.

Bảng 3. Mối liên quan giữa kiểu gen NDM, IMP, VIM với đề kháng kháng sinh carbapenem nhóm trực khuẩn gram âm nghiên cứu

Kiểu gen	Đề kháng carbapenem		OR KTC 95%	p
	Có n (%)	Không n (%)		
NDM	Có	58 (96,7)	22,56 (4,68 - 108,76)	<0,001
	Không	18 (56,3)		
IMP	Có	19 (95,0)	5,0 (0,62 - 40,42)	0,179
	Không	57 (79,2)		
VIM	Có	01 (100,0)	-	1,000
	Không	75 (82,4)		

Ghi chú: kiểm định Fisher's Exact Test

Nhận xét: chúng tôi tìm thấy mối liên quan giữa kiểu gen NDM với đề kháng carbapenem (p<0,001). Trên nhóm trực khuẩn gram âm có mang kiểu gen NDM có đề kháng carbapenem với OR =22,56 (KTC 95%: 4,68 - 108,76) so với nhóm trực khuẩn gram âm không mang kiểu gen NDM. Chưa ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa kiểu gen IMP và VIM với đề kháng carbapenem (p>0,05).

Bảng 4. Mối liên quan giữa tổ hợp kiểu gen NDM, IMP, VIM với đề kháng kháng sinh carbapenem nhóm trực khuẩn gram âm nghiên cứu

Tổ hợp kiểu gen	Đề kháng carbapenem		OR KTC 95%	p
	Có n (%)	Không n (%)		
Đơn gen NDM	Có	41 (97,6)	17,57 (2,21 - 139,79)	<0,001
	Không	35 (70,0)		
Đơn gen IMP	Có	02 (100,0)	-	1,000
	Không	74 (82,2)		
Đơn gen VIM	Có	01 (100,0)	-	1,000
	Không	75 (82,4)		

Tổ hợp 2 gen NDM+IMP	Có	16 (94,1)	01 (5,9)	4,0 (0,49 - 32,60)	0,288
	Không	60 (80,0)	15 (20,0)		
Tổ hợp 3 gen NDM+IMP+VIM	Có	01 (100,0)	0 (0)	-	1,000
	Không	75 (82,4)	16 (17,6)		

Ghi chú: kiểm định Fisher's Exact Test

Nhận xét: có mối liên quan giữa tổ hợp đơn gen NDM với đề kháng carbapenem ($p < 0,001$). Trên nhóm trực khuẩn gram âm có mang tổ hợp đơn gen NDM có đề kháng carbapenem với OR = 17,57 (KTC 95%: 2,21 - 139,79) so với nhóm trực khuẩn gram âm không mang tổ hợp đơn gen NDM. Chưa ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các tổ hợp kiểu gen khác với đề kháng carbapenem ($p > 0,05$).

Bảng 5. Mối liên quan giữa kiểu gen NDM, IMP, VIM với đề kháng kháng sinh carbapenem ở Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Acinetobacter baumannii và Pseudomonas aeruginosa

Tên vi khuẩn	Kiểu gen	Đề kháng carbapenem		OR KTC 95%	p	
		Có n (%)	Không n (%)			
Klebsiella pneumoniae	NDM	Có	24 (100,0)	0 (0)	-	<0,001
		Không	01 (11,1)	08 (88,9)		
	IMP	Có	03 (100,0)	0 (0)	-	0,560
		Không	22 (73,3)	08 (26,7)		
	VIM	Có	01 (100,0)	0 (0)	-	1,000
		Không	24 (75,0)	08 (25,0)		
Acinetobacter baumannii	NDM	Có	20 (95,2)	01 (4,8)	-	1,000
		Không	07 (100,0)	0 (0)		
	IMP	Có	09 (100,0)	0 (0)	-	1,000
		Không	18 (94,7)	01 (5,3)		
Escherichia coli	NDM	Có	03 (75,0)	01 (25,0)	-	0,639
		Không	10 (62,5)	06 (37,5)		
	IMP	Có	0 (0)	01 (100,0)	-	0,350
		Không	13 (68,4)	06 (31,6)		

Ghi chú: kiểm định Fisher's Exact Test

Nhận xét: chưa ghi nhận mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa kiểu gen với đề kháng carbapenem ($p > 0,05$) trên nhóm trực khuẩn gram âm nghiên cứu

Do Pseudomonas aeruginosa trong nghiên cứu của chúng tôi không có chủng nào nhạy với kháng sinh carbapenem nên chúng tôi không thực hiện được phép tính tìm mối liên quan giữa kiểu gen và đề kháng kháng sinh.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Tỷ lệ phát hiện gen kháng thuốc NDM, IMP, VIM của một số trực khuẩn gram âm Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Acinetobacter baumannii và Pseudomonas aeruginosa trên bệnh nhân viêm phổi. 24/33 (72,7%) chủng Klebsiella pneumoniae có kết quả realtime PCR dương tính với gen mã hóa metallo- β -lactamase. Sự phân bố tổ hợp kiểu gen đơn gen NDM, tổ hợp 2 gen NDM+IMP và tổ hợp 3 gen NDM+IMP+VIM lần lượt là 63,6%, 6,1%, 3,0%. Lần đầu tiên tại bệnh viện Đa khoa thành phố Cần Thơ, chúng tôi ghi nhận có 1 chủng Klebsiella pneumoniae mang cả 3 gen mục tiêu. Theo Kumari.M và cộng

sự (2021) ở Ấn Độ, tỷ lệ đơn gen NDM chiếm ưu thế 48,1%, VIM chiếm 29,6%, tổ hợp gen NDM+VIM chiếm 22,1% [6]. Sự phân bố tổ hợp kiểu gen trên của Klebsiella pneumoniae rất đa dạng không chỉ trong nước mà còn xảy ra ở các quốc gia khác trên thế giới.

Trong 28 chủng Acinetobacter baumannii được thực hiện realtime PCR, chúng tôi ghi nhận có 23 chủng cho kết quả dương tính chiếm tỷ lệ 82,1%. Trong đó, tỷ lệ phân bố tổ hợp các kiểu gen NDM, IMP và NDM+IMP lần lượt là 50,0%, 7,1%, 25,0%. Nghiên cứu của Kumari.M và cộng sự (2021) ở Ấn Độ, tỷ lệ tổ hợp gen NDM, VIM, và NDM+VIM lần lượt là 40,5%, 48,6%, 21,6% [6]. Bên cạnh sự khác biệt đó, chúng tôi ghi nhận một sự nhất quán về tỷ lệ kiểu gen NDM rất cao so với các kiểu gen còn lại trong các nghiên cứu trên. Sự khác biệt trên có thể được lý giải do chúng tôi thực hiện xác định kiểu gen với bộ kit và phương pháp khác nhau. Sự khác biệt trên còn phụ thuộc vào đặc điểm mẫu nghiên cứu. Các gen mã hóa metallo- β -lactamase đặc biệt là gen NDM vừa nằm trên plasmid vừa nằm trên nhiễm sắc thể và dễ dàng lan truyền gen giữa các chủng Acinetobacter baumannii với nhau

nên tỷ lệ gen NDM tăng cao và nhanh.

Tổ hợp kiểu đơn gen NDM chiếm tỷ lệ 15,0%, tổ hợp 2 gen NDM+IMP chiếm 5,0% trên *Escherichia coli*. Trong khi đó, kết quả nghiên cứu của Boukaré Kaboré xuất hiện tổ hợp 2 gen NDM+VIM chiếm 20,0%, đơn gen NDM chiếm 66,7% và đơn gen VIM 13,3% [3]. Mặc dù kết quả các nghiên cứu khác nhau do sự khác biệt về đặc điểm chọn mẫu, kỹ thuật tiến hành nhưng lại cho thấy tốc độ khuếch tán nhanh chóng của gen NDM, bên cạnh đó là sự xuất hiện các tổ hợp gen góp phần làm phong phú phương cách đề kháng kháng sinh của *Escherichia coli*.

Trong 11 chủng *Pseudomonas aeruginosa* được thực hiện realtime PCR, chúng tôi ghi nhận 100,0% đều mang gen mã hóa metallo- β -lactamase, với tỷ lệ xuất hiện đơn gen NDM và tổ hợp 2 gen NDM+IMP lần lượt là 36,4%, 63,6%. Kết quả của tác giả Trương Thiên Phú và cộng sự (2020) tỷ lệ đơn gen NDM chiếm 10,9%, thấp hơn kết quả của chúng tôi [8]. Trong khi đó, kết quả nghiên cứu của tác giả Trương Thiên Phú và cộng sự (2020) và Kumari.M và cộng sự (2021), tổ hợp 2 gen NDM+ VIM xuất hiện với tỷ lệ thấp lần lượt là 4,2%, 4,7% [6], [8]. Sự khác biệt trên có thể do sự biến đổi của dòng luân chuyển địa lý. Gen NDM là gen đầu tiên được công bố có mặt ở Việt Nam tại bệnh viện Việt Đức đã lý giải một phần về sự gia tăng nhanh chóng gen NDM ở các nghiên cứu tại Việt Nam [2].

4.2. Môi liên quan giữa kiểu gen NDM, IMP, VIM với đề kháng kháng sinh carbapenem của *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* và *Pseudomonas aeruginosa*. Trong những năm gần đây, sự xuất hiện các chủng trực khuẩn gram âm sản xuất carbapenemase kháng lại kháng sinh nhóm carbapenem làm tăng tỷ lệ nhiễm khuẩn và tử vong đặc biệt là bệnh viêm phổi [1]. Trong nghiên cứu này, chúng tôi sử dụng kiểm định Fisher's Exact Test để xét mối liên quan giữa tỷ lệ các gen mục tiêu và các tổ hợp gen mã hoá carbapenemase lớp B với đề kháng carbapenem của một số trực khuẩn gram âm *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* kết quả ghi nhận như sau:

Kiểu gen NDM, IMP, VIM ở nhóm đề kháng carbapenem lần lượt có tỷ lệ là 96,7%, 95,0%, 100,0%. Trong 3 gen mục tiêu trên chỉ có kiểu gen NDM có 22,56 lần nguy cơ đề kháng carbapenem so với trực khuẩn gram âm không mang gen này với (KTC 95%: 4,68 - 108,76) và sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$).

Chúng tôi cũng ghi nhận kết quả tổ hợp đơn gen NDM có 17,57 lần nguy cơ đề kháng carbapenem so với trực khuẩn gram âm không mang gen này với (KTC 95%: 2,21 - 139,79) và sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$). Trên thế giới cũng như Việt Nam, vấn đề đang được quan tâm nhất hiện nay trong lĩnh vực vi sinh đó là sự lan truyền nhanh chóng của các chủng vi khuẩn mang gen New Delhi metallo - β - lactamase (NDM) sinh men đề kháng carbapenem [5]. Do gen NDM có khả năng thủy phân mạnh và rộng đối với tất cả β - lactam (ngoại trừ monobactam) và khả năng lan truyền không chỉ giới hạn trong một loài mà còn lan truyền một cách nhanh chóng của các gen mã hóa NDM thông qua các plasmid sang các loài vi khuẩn gram âm khác sống bình thường trong đường tiêu hóa của con người [4].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy các trực khuẩn gram âm *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* có mang gen NDM, IMP, VIM đều có đề kháng carbapenem, một số ít có đề kháng carbapenem nhưng không có mang các gen mục tiêu trên, không có trường hợp nào các chủng không mang gen có đề kháng carbapenem. Nghiên cứu này chưa tìm ra được mối liên quan giữa ba gen NDM, IMP, VIM với đề kháng carbapenem ($p > 0,005$) trên các trực khuẩn gram âm *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*. Các trực khuẩn gram âm đề kháng carbapenem rất cao được lý giải như sau:

Có thể xuất hiện thêm các tổ hợp gen khác có khả năng đề kháng với carbapenem như KPC, OXA 23, OXA 58, ... mà trong nghiên cứu này chúng tôi không thực hiện.

Cỡ mẫu nghiên cứu của chúng tôi chưa đủ lớn để có cái nhìn đầy đủ hơn về các gen liên quan đề kháng carbapenem.

Đây cũng là tiền đề, là cơ sở cho các nghiên cứu tiếp theo thực hiện thêm một số gen khác đề kháng carbapenem với cỡ mẫu lớn hơn. Góp phần đánh giá bao quát, sau rộng hơn về kiểu gen với đề kháng carbapenem.

V. KẾT LUẬN

Kiểu gen NDM và tổ hợp đơn gen NDM chiếm ưu thế với tỷ lệ lần lượt là 96,8% và 67,7%. Phân bố các kiểu tổ hợp gen của từng loại trực khuẩn gram âm trong nhóm nghiên cứu đa dạng. Có một chủng *Klebsiella pneumoniae* mang tổ hợp ba gen. Kiểu gen NDM và tổ hợp đơn gen NDM được ghi nhận có mối liên quan với đề kháng carbapenem theo kháng sinh đồ (p

< 0,05).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Trang Hồng Thuỳ Dương (2020)**, Tỷ lệ và yếu tố nguy cơ sinh gen carbapenemase ở vi khuẩn gram âm kháng carbapenem trên bệnh nhân hồi sức cấp cứu, Luận văn CKII, Trường Đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh.
2. **Trần Huy Hoàng, cộng sự (2016)**, "Sự xuất hiện vi khuẩn đường ruột mang gen NDM-1 phân lập trên bệnh nhân điều trị tại Bệnh viện Thanh Nhàn, Hà Nội giai đoạn 2010-2014", Tạp chí Y học dự phòng, 10(183), tr.78-85.
3. **Boukaré Kaboré, Henri S.Ouédraogo, Oumarou Zongo, et al. (2023)**, "Emergence of New Delhi Metallo-β-lactamase (NDM) genes detected from clinical strains of Escherichia coli isolated in Ouagadougou, Burkina Faso", International journal of microbiology, pp.679 - 687.
4. **E.boyd S., M.Livermore D., C.Hopper D., et al. (2020)**, "Metallo-β-Lactamases: structure, function, epidemiology, treatment options, and the development pipeline", Antimicrob Agents Chemother, 6 (10), pp.21-40, <https://doi.org/10.1128/AAC.00397-20>.
5. **Exner M., Bhattacharya S., Christiansen B. G. J., et al. (2017)**, "Antibiotic resistance: What is so special about multidrugresistant Gram - negative bacteria", GMS Hygiene and Infection Control, 12, pp 1 - 24.
6. **Kumari M., Verma S., Venkatesh V., et al. (2021)**, "Emergence of blaNDM-1 and blaVIM producing gram-negative bacilli in ventilator-associated pneumonia at AMR Surveillance Regional Reference Laboratory in India", PLoS One, 16(9), pp.256-308, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0256308>.
7. **Mohamed Amira, Daef Enas, Nafie Amany, et al. (2021)**, "Characteristics of carbapenem-resistant gram-negative bacilli in patients with ventilator-associated pneumonia", Antibiotics, 10(11), pp.1325-1335, <https://doi.org/10.3390/antibiotics10111325>.
8. **Truong Thien Phu, Truong Ngoc Huong, Le Phuong Mai, et al. (2020)**, "Carbapenem resistant gene of Pseudomonas aeruginosa", Biomedical Journal of Scientific & Technical Research, 29(1), pp.22055-22057, DOI: 10.26717/BJSTR.2020.29.004730.

HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ CỦA ENZALUTAMIDE TRÊN BỆNH NHÂN UNG THƯ TUYẾN TIỀN LIỆT GIAI ĐOẠN DI CĂN

Đỗ Anh Tú¹, Nguyễn Đình Lợi²

TÓM TẮT

Mục tiêu: Nhận xét một số đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt giai đoạn di căn và hiệu quả của Enzalutamide trên bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt giai đoạn di căn. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Mô tả loạt ca lâm sàng trên 20 bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt giai đoạn di căn điều trị với Enzalutamide, tại bệnh viện K từ 01/2020 đến 5/2023. **Kết quả:** Mười bệnh nhân di căn kháng cắt tinh hoàn (mCRPC) sau thất bại điều trị với Abiraterone và Docetaxel, tuổi trung bình 70,2 (58-77). PSA trung bình trước điều trị là 380,4 ng/ml (7,5-750,8), PSA nadir trung bình 300,4 ng/ml (3,4 - 750,8), 2/10 bệnh nhân đạt PSA response, 6/10 bệnh nhân đáp ứng lâm sàng, PFS sinh học trung bình 3,5 tháng (3-7 tháng), thời gian đến khi thất bại điều trị trung bình (TTF) 4,8 tháng (3-10 tháng). Mười bệnh nhân di căn hạch nội tiết (mHSPC), tuổi trung bình là 75,5 (68-85), 7/10 bệnh nhân có gánh nặng di căn cao, PSA trung bình trước điều trị 80,5 ng/ml (40,3-180,5), PSA nadir trung bình 1,2

ng/ml (0,02 - 10,4), 10/10 bệnh nhân đạt PSA response, 6/6 đáp ứng lâm sàng hoàn toàn. Không có bệnh nhân nào xuất hiện tác dụng phụ. **Kết luận:** PFS sinh học trung bình trên bệnh nhân mCRPC đạt 3,5 tháng (3-7 tháng) và thời gian đến khi thất bại điều trị là 4,8 tháng (3-10 tháng). PSA nadir trung bình ở nhóm mHSPC 1,2 ng/ml (0,02 - 10,4 ng/ml), 10/10 bệnh nhân đạt PSA response.

Từ khóa: ung thư tuyến tiền liệt, giai đoạn di căn, enzalutamide.

SUMMARY

EFFICACY OF ENZALUTAMIDE TREATMENT IN PATIENTS WITH METASTATIC STAGE OF PROSTATE CANCER

Objective: To describe some clinical and subclinical features and the efficacy of enzalutamide in patients with metastatic stage of prostate cancer. **Patients and methods:** Describing a clinical case series of 20 patients with metastatic stage of prostate cancer treated with enzalutamide in Vietnam National Cancer Hospital from 01/2020 through 5/2023. **Results:** - 10 mCRPC patients who failed treatment with ADT combined with abiraterone acetate and/or docetaxel, with mean age of 70,2 (58-77). The mean pre-treatment PSA level was 380.4 ng/ml (7,5-750,8), mean PSA nadir was 300,4 ng/ml (3,4-750,8), PSA response was achieved in 2/10 patients, 6/10 patients had clinical response, mean PFS-PSA was 3,5 months (3-7 months), and mean TTF was 4,8 months (3-10

¹Bệnh viện K

²Trường Đại học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Đỗ Anh Tú

Email: doanhtu.bvk@gmail.com

Ngày nhận bài: 17.01.2024

Ngày phản biện khoa học: 4.3.2024

Ngày duyệt bài: 25.3.2024