

ĐẶC ĐIỂM KHÁNG COLISTIN CỦA CÁC CHỦNG *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* PHÂN LẬP TỪ CÁC HỘ CHĂN NUÔI KHU VỰC NAM ĐỊNH NĂM 2023

Chu Thị Loan¹, Nguyễn Thị Quỳnh Trang²
Nguyễn Thị Hồng Thương², Nguyễn Thị Ngọc Diệp²
Nguyễn Thị Oanh¹, Phạm Hồng Nhung¹, Vũ Thị Quỳnh Giao²
H.Rogier Van Doorn^{2,3}, Thomas Kesteman^{2,3}
Sonia Lewycka^{2,3} và Vũ Thị Ngọc Bích^{2,✉}

¹Trường Đại học Y Hà Nội

²Đơn vị nghiên cứu lâm sàng Đại học Oxford, Việt Nam

³Khoa Y học Nuffield, Trường Đại học Oxford, Vương quốc Anh

Klebsiella pneumoniae là một trong các tác nhân hàng đầu gây nhiễm trùng cơ hội trên người, với khả năng đề kháng nhiều loại kháng sinh, được tìm thấy trong môi trường, hệ đường ruột của người, động vật. Gene đề kháng colistin *mcr-1* và *mcr-3* là hai biến thể lưu hành phổ biến ở Việt Nam. Tuy nhiên, những hiểu biết về đặc điểm kháng colistin của các chủng *K. pneumoniae* được phân lập từ cộng đồng còn nhiều hạn chế. Chúng tôi tiến hành nghiên cứu 200 chủng *K. pneumoniae* phân lập từ 150 mẫu phân động vật, 234 mẫu môi trường, 199 mẫu phân trẻ em để xác định kiểu hình kháng colistin và tỷ lệ mang gene *mcr-1* và *mcr-3*. Tỷ lệ *K. pneumoniae* biểu hiện kiểu hình kháng colistin là 22,9% (phân động vật), 7,6% (môi trường), 0% (phân trẻ em). Giá trị MIC₅₀ và MIC₉₀ của colistin lần lượt là 1µg/ml và 8µg/ml. Tỷ lệ *K. pneumoniae* mang gene *mcr-1* là 6,5%, có đồng thời hai gene *mcr-1* và *mcr-3* là 2,0%, không có chủng mang chỉ một gene *mcr-3*. Nghiên cứu cho thấy các chủng *K. pneumoniae* mang gene *mcr-1*, *mcr-3* lưu hành chủ yếu trong quần thể động vật và môi trường.

Từ khoá: *K. pneumoniae*, đề kháng colistin, *mcr-1*, *mcr-3*.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Klebsiella pneumoniae là trực khuẩn Gram âm thuộc *Enterobacteriales*, một trong các căn nguyên hàng đầu gây nhiễm trùng cơ hội trên người. Tỷ lệ *K. pneumoniae* đa kháng tại các bệnh viện khu vực Đông Nam Á ước tính là 55%. Mặc dù, colistin là kháng sinh thường được sử dụng như “lựa chọn cuối cùng” trong điều trị nhưng các chủng *K. pneumoniae* đã có biểu hiện đề kháng colistin với tỷ lệ khác nhau

giữa các vùng trên thế giới, dao động từ 2,9% đến 20%.^{1,2} *K. pneumoniae* được tìm thấy phổ biến trong tự nhiên và cư trú trong hệ đường ruột của người và động vật. Hệ đường ruột là nơi tập trung nhiều loại vi khuẩn, tạo điều kiện thuận lợi cho sự lan truyền các gene kháng sinh của *K. pneumoniae*.¹ Trong các gene kháng colistin thì gene nằm trên plasmid (plasmid-mediated mobile colistin resistance, *mcr*) đóng vai trò quan trọng do khả năng dễ dàng lan truyền giữa các vi khuẩn cùng loài cũng như các vi khuẩn khác loài. 10 biến thể của *mcr* đã được phát hiện với các tỷ lệ khác nhau giữa các vùng lãnh thổ trên thế giới.^{3,4} Ở Việt Nam, *mcr-1* và *mcr-3* là hai biến thể phổ

Tác giả liên hệ: Vũ Thị Ngọc Bích

Đơn vị nghiên cứu lâm sàng Đại học Oxford, VN

Email: bichvtn@oucru.org

Ngày nhận: 25/12/2024

Ngày được chấp nhận: 31/12/2024

biến nhất trong cộng đồng, trong đó tỉ lệ mang *mcr-1* ở vật nuôi là 91% và ở người là 88%, còn *mcr-3* lần lượt là 55% và 45%.⁵ Việc lạm dụng kháng sinh trong chăn nuôi và trên điều trị lâm sàng đã làm gia tăng tỷ lệ đề kháng kháng sinh, trong đó có colistin.^{6,7} Dữ liệu từ những phân tích tổng hợp đưa ra các mô hình lan truyền vi khuẩn và gene kháng colistin thông qua con đường tiếp xúc trực tiếp giữa người và động vật hoặc qua con đường trung gian như thực phẩm, môi trường.⁸ Tại Việt Nam, colistin sử dụng trong chăn nuôi cao gấp khoảng 6 lần so với các nước Châu Âu, trong đó khoảng 84% là dùng với mục đích kích thích tăng trưởng.^{9,10} Điều này cảnh báo về nguy cơ hình thành vi khuẩn đề kháng colistin và khả năng lan truyền rộng rãi các vi khuẩn này từ động vật sang người, đặc biệt là tại những khu vực có mật độ chăn nuôi lớn. Nam Định là một tỉnh thuộc đồng bằng Bắc Bộ, nơi có đàn gia súc gia cầm lớn trong khu vực và khu vực tập trung chăn nuôi tại các huyện Hải Hậu, Xuân Trường, vì thế đây là nơi có nhiều nhiều yếu tố liên quan đến khả năng lan truyền trên và cần được quan tâm nghiên cứu.^{11,12}

Hiện nay, những hiểu biết về *K. pneumoniae* chủ yếu là đặc điểm kháng kháng sinh trên lâm sàng mà có rất ít nghiên cứu về các chủng *K. pneumoniae* phân lập từ cộng đồng, đặc biệt là các chủng kháng colistin. Điều này gây khó khăn trong việc tìm ra căn nguyên và các yếu tố liên quan đến khả năng đề kháng kháng sinh và sự lan truyền của vi sinh vật kháng thuốc giữa các nhánh sinh thái trong cùng một môi trường sống.¹³ Vì vậy, nghiên cứu này được thực hiện với mục tiêu: Xác định mức độ nhạy cảm với kháng sinh colistin và tỷ lệ mang gene *mcr-1*, *mcr-3* của các chủng *K. pneumoniae* phân lập trong hệ vi khuẩn chí của trẻ em, động vật và ngoài môi trường (đất, nước) tại các hộ chăn nuôi ở hai huyện Xuân Trường, Hải Hậu

của tỉnh Nam Định năm 2023.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

Nghiên cứu được tiến hành trên toàn bộ 200 chủng *K. pneumoniae* của đề tài 50HN, phân lập được từ 583 mẫu, trong đó có 234 mẫu môi trường (40 mẫu đất, 194 mẫu nước thải), 150 mẫu phân động vật và 108 mẫu phân trẻ em (≤ 5 tuổi) tại các hộ chăn nuôi (quy mô dưới 300 con vật nuôi) và 91 mẫu phân trẻ em (≤ 5 tuổi) tại các hộ không chăn nuôi từ tháng 04/2023 đến tháng 12/2023 tại các huyện Hải Hậu, Xuân Trường, tỉnh Nam Định.

2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu: mô tả cắt ngang thực hiện tại phòng xét nghiệm của Đơn vị nghiên cứu lâm sàng Đại học Oxford (Oxford University Clinical Research Unit, OUCRU) từ tháng 04/2023 đến tháng 10/2024.

Quy trình nghiên cứu

Nồng độ ức chế tối thiểu của 200 chủng *K. pneumoniae* được xác định bằng kỹ thuật kháng sinh đồ vi pha loãng, gene kháng colistin *mcr-1* và *mcr-3* được phát hiện bằng kỹ thuật Real-time PCR.^{5,14,15}

Kỹ thuật xác định nồng độ ức chế tối thiểu (Minimum Inhibitory Concentration, MIC)

Môi trường canh thang Mueller Hinton (Oxoid, CM0405B), khay nhựa (Cornig Costar, #3894) và kháng sinh colistin sulfate (Sigma-Aldrich, C4461) pha loãng bậc hai từ nồng độ 32 $\mu\text{g/ml}$ xuống 0,25 $\mu\text{g/ml}$. Sử dụng các chủng *Escherichia coli* ATCC 25922, *E. coli* NCTC 13846 để kiểm tra chất lượng mỗi lần thực hiện.^{14,15} Kết quả được phiên giải trung gian (I) với MIC ≤ 2 $\mu\text{g/ml}$ và đề kháng (R) với MIC ≥ 4 $\mu\text{g/ml}$ theo hướng dẫn của CLSI M100.¹⁵

Kỹ thuật Real-time PCR phát hiện gene *mcr-1*, *mcr-3*

Vật liệu di truyền ADN của các chủng *K.*

pneumoniae được tách chiết bằng phương pháp tách nhiệt (95°C trong 15 phút, 0°C trong 05 phút, ly tâm với tốc độ 13.000 vòng/phút, trong 05 phút thu dung dịch nổi và pha loãng 1:100 để sử dụng).⁵ Nghiên cứu sử dụng cặp mồi có trình tự: 5'-CGGTCAGTCCGTTTGTTC-3' và 5'-CTTGGTCGGTCTGTAGGG-3' với probe có trình tự 5'-3'FAM TTGACCGCGACCGCCAATCTTA BHQ-1 để phát hiện gene *mcr-1*; cặp mồi có trình tự: 5'-GGTGAATCACTGGGAGCATTAG-3' và 5'-GCTGCAAACACGCCATATC-3' với probe có trình tự 5'-3'FAM ACACCGTACCAGTTTGCACCGGAT BHQ-1 để phát hiện gene *mcr-3*.⁵ Chủng *E. coli* 50HN413391 mang gene *mcr-1*, chủng *E. coli* 50HN404332 mang gene *mcr-3* từ nghiên cứu 50HN được sử dụng làm chứng dương kiểm soát chất lượng và nước cất được sử dụng làm chứng âm. Các mẫu có giá trị tín hiệu huỳnh quang là Ct \geq 37 được xác định là mẫu âm tính. Các phản ứng Real-time PCR được thực hiện trên hệ thống máy Roche LightCycler 480II (Thụy Sĩ).

Xử lý số liệu

Dữ liệu được phân tích bằng phần mềm SPSS phiên bản IBM SPSS Statistics 27.0.1 để tính toán tần suất, tỷ lệ và đánh giá tương quan giữa các biến (sử dụng kiểm định Chi-square và Fisher's Exact test).

3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu này là một phần của đề tài 50HN đã được thông qua hội đồng đạo đức với số IRB: OxtREC528-19 được chấp thuận ngày 01 tháng 10 năm 2020. Nghiên cứu tuân thủ các quy định về đạo đức nghiên cứu y học, các thông tin từ đối tượng nghiên cứu thu thập được chỉ sử dụng phục vụ nghiên cứu và được bảo mật.

III. KẾT QUẢ

Nghiên cứu được tiến hành trên 200 chủng *K. pneumoniae* phân lập được từ 234 mẫu môi trường (40 mẫu đất, 194 mẫu nước thải), 150 mẫu phân động vật, 108 mẫu phân trẻ em (\leq 5 tuổi) từ các hộ chăn nuôi và 91 mẫu phân trẻ em (\leq 5 tuổi) từ các hộ không chăn nuôi.

Bảng 1. Tỷ lệ *K. pneumoniae* phân lập được theo nhóm bệnh phẩm

| | Phân động vật ^a | Phân trẻ em từ hộ chăn nuôi ^{a,b} | Phân trẻ em từ hộ không chăn nuôi ^{a,b} | Môi trường ^{a,b} | Chung |
|----------------------|----------------------------|--|--|---------------------------|-------------|
| <i>K. pneumoniae</i> | 46,7% (70) | 26,9% (29) | 38,5% (35) | 28,2% (66) | 34,3% (200) |
| Vi khuẩn khác | 53,3% (80) | 73,1% (79) | 61,5% (56) | 71,8% (168) | 65,7% (383) |
| Tổng | 100% (150) | 100% (108) | 100% (91) | 100% (234) | 100% (583) |

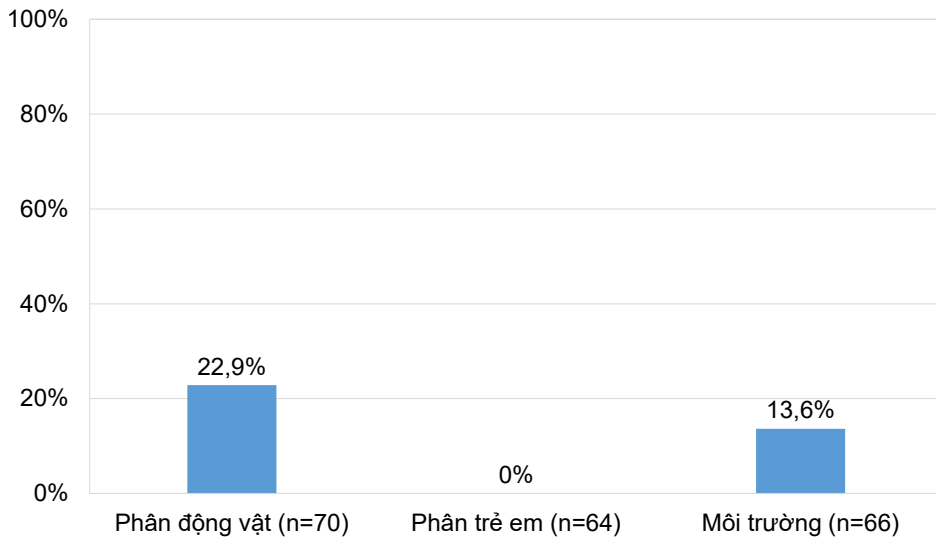
a: kiểm định sự khác biệt giữa nhóm phân động vật và phân trẻ em ($p < 0,05$); kiểm định sự khác biệt giữa nhóm phân động vật và môi trường ($p < 0,05$).

b: kiểm định sự khác biệt giữa nhóm phân trẻ em và môi trường ($p > 0,05$).

Bảng 1 cho thấy, tỷ lệ phân lập được *K. pneumoniae* từ các mẫu bệnh phẩm đã thu được là 34,3% (200/583). Trong các mẫu nghiên cứu thu thập được, tỷ lệ mẫu phân động vật phân lập được *K. pneumoniae* là 46,7% (n

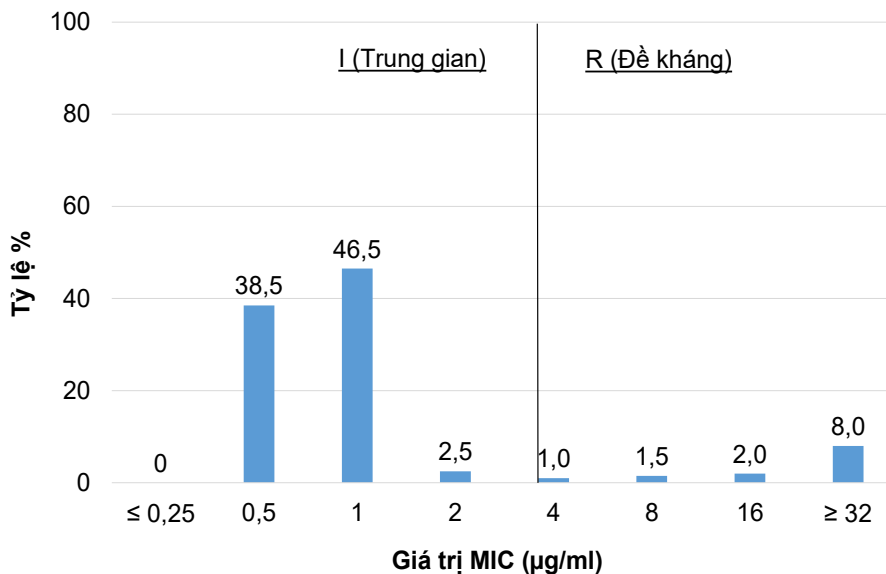
= 70/150) cao hơn tỷ lệ này ở các loại mẫu môi trường (n = 66/234; 28,2%), phân trẻ em từ hộ chăn nuôi (n = 29/108; 26,9%) và phân trẻ em từ hộ không chăn nuôi (n = 35/91; 38,5%), sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

1. Nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) của kháng sinh colistin với các chủng *K. pneumoniae*



Biểu đồ 1. Tỷ lệ đề kháng với kháng sinh colistin của các chủng *K. pneumoniae* theo nhóm bệnh phẩm

Các chủng *K. pneumoniae* phân lập được từ nhóm phân động vật có tỷ lệ biểu hiện kiểu hình kháng với kháng sinh colistin là cao nhất (n = 16/70; 22,9%). Trong khi đó, không có chủng nào được phân lập từ phân trẻ em là đề kháng với colistin (n = 0/64; 0%) (Biểu đồ 1).



Biểu đồ 2. Phân bố các chủng *K. pneumoniae* phân lập được theo giá trị nồng độ ức chế tối thiểu của kháng sinh colistin

Chúng tôi tiến hành phân tích mức độ đề kháng với colistin của các chủng *K. pneumoniae* trong nghiên cứu này dựa trên sự phân bố nồng

độ ức chế tối thiểu của chúng. Kết quả cho thấy, nồng độ ức chế tối thiểu của các chủng tập chung ở MIC 1 µg/ml (n = 93/200; 46,5%),

và giá trị MIC 0,5 µg/ml (n = 77/200; 38,5%). Không có chủng nào có giá trị MIC ≤ 0,25 µg/ml (n = 0/200; 0%). Các chủng có giá trị MIC cao từ trên 32 µg/ml chiếm tỷ lệ 8,0% (n = 16/200).

Giá trị MIC₅₀ của colistin là 1 µg/ml; giá trị MIC₉₀ của colistin là 8 µg/ml (Biểu đồ 2).

2. Tỷ lệ mang gene *mcr-1*, *mcr-3* của các chủng *K. pneumoniae*

Bảng 2. Tỷ lệ *K. pneumoniae* mang gene *mcr-1*, *mcr-3* theo nhóm bệnh phẩm

| | Phân động vật | Phân trẻ em | Môi trường | Chung |
|---|---------------|-------------|------------|------------|
| <i>K. pneumoniae</i> mang gene <i>mcr-1</i> | 5,7% (4) | 0% (0) | 7,6% (5) | 4,5% (9) |
| <i>K. pneumoniae</i> mang gene <i>mcr-1</i> và <i>mcr-3</i> | 5,7% (4) | 0% (0) | 0% (0) | 2,0% (4) |
| Tổng | 100% (70) | 100% (64) | 100% (66) | 100% (200) |

Khi tiến hành xác định sự có mặt của các gen *mcr-1* và *mcr-3* bằng phương pháp Real-time PCR chúng tôi xác định được, trong tổng số 200 chủng *K. pneumoniae* có 13 chủng có mang một trong hai gene này, chiếm tỷ lệ 6,5%. Chúng tôi cũng xác định được 4/200 chủng mang đồng thời hai gene *mcr-1* và *mcr-*

3, không có chủng nào chỉ mang gene *mcr-3*. *K. pneumoniae* phân lập từ nhóm phân trẻ em không mang gene *mcr-1* hoặc *mcr-3*. Chúng tôi chỉ phát hiện được các chủng *K. pneumoniae* ở nhóm phân động vật là mang cả hai gene *mcr-1* và *mcr-3* với tỷ lệ 5,7% (n = 4/70) (Bảng 2).

Bảng 3. Tỷ lệ đề kháng với kháng sinh colistin của các chủng *K. pneumoniae* mang gene *mcr-1*, *mcr-3*

| | Có mang gene <i>mcr-1</i> , <i>mcr-3</i> | Không mang gene <i>mcr-1</i> , <i>mcr-3</i> | Chung | p |
|---|--|---|-------------|--------|
| <i>K. pneumoniae</i> có kiểu hình đề kháng với colistin | 69,2% (09) | 6,4% (12) | 10,5% (21) | |
| <i>K. pneumoniae</i> có kiểu hình trung gian với colistin | 30,8% (4) | 93,6% (175) | 89,5% (179) | < 0,05 |
| Tổng | 100% (13) | 100% (187) | 100% (200) | |

Bảng 3 cho thấy, nhóm chủng *K. pneumoniae* có mang gene *mcr-1* hoặc *mcr-3*, hoặc mang đồng thời hai gene này có xu hướng biểu hiện kiểu hình đề kháng với colistin (MIC ≥ 4 µg/ml) cao hơn so với nhóm không mang gene, với các tỷ lệ đề kháng colistin lần lượt là 69,2% (09/13) và 6,4% (12/187), sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với p < 0,05.

IV. BÀN LUẬN

K. pneumoniae được coi là vi khuẩn gây bệnh cơ hội do được tìm thấy cư trú trên các bề mặt niêm mạc màng nhày trên cơ thể người, đặc biệt tại đường tiêu hoá và có xu hướng tăng cao hơn ở các bệnh nhân nằm viện. Đường tiêu hoá đóng vai trò quan trọng là ổ chứa vi khuẩn phát tán ra môi trường và sang

các đối tượng khác. Trong nghiên cứu này, tỷ lệ phân lập được *K. pneumoniae* từ phân động vật (lợn, gà) là lớn nhất (46,7%), tiếp theo là phân trẻ em (32,2%) và thấp nhất là mẫu môi trường (đất, nước thải) là 28,2%. Số liệu này gợi ý rằng nguồn chứa phổ biến của các chủng *K. pneumoniae* là phân động vật. Đây là một nguồn chứa có khả năng lây lan sang quần thể người qua các sản phẩm động vật nhiễm bẩn như thịt, sữa, trứng và phát tán ra môi trường qua nước thải hoặc thấm vào đất. Mặt khác, các tỷ lệ này đều cao hơn so với nghiên cứu của các tác giả tại Pakistan được công bố năm 2022 tiến hành trên 775 mẫu thu được từ bệnh viện, cộng đồng và trang trại trong thời gian hai năm từ tháng 9/2017 đến tháng 8/2019 cho kết quả: tỷ lệ *K. pneumoniae* được phân lập từ người, môi trường và động vật lần lượt là 17,1%, 12,38% và 10%.¹⁶ Sự khác biệt này có thể do các điều kiện về môi trường khí hậu, vùng địa lý, dịch tễ tiếp xúc với nguồn lây và bệnh lý nền khác nhau. Trong nghiên cứu của chúng tôi, nhóm phân động vật không chỉ có tỷ lệ mang *K. pneumoniae* cao hơn các nhóm khác mà còn kèm theo xu hướng có kiểu hình kháng colistin nhiều hơn các nhóm còn lại, với tỷ lệ *K. pneumoniae* có MIC $\geq 4 \mu\text{g/ml}$ là 22,9%. Thực trạng này cũng đưa ra cảnh báo về khả năng lan truyền các chủng *K. pneumoniae* có kiểu hình kháng colistin với giá trị MIC cao sang các quần thể khác, đặc biệt là người.

Colistin (polymyxin E) được coi là “kháng sinh lựa chọn cuối cùng” để điều trị các nhiễm trùng do vi khuẩn Gram âm đa kháng kháng sinh, trong đó có *K. pneumoniae*. Vì vậy, hiện nay, việc sử dụng colistin trên lâm sàng được giám sát chặt chẽ với việc sử dụng liều lượng được tính toán dựa trên chức năng thận của bệnh nhân và nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) của colistin. Theo hướng dẫn của CLSI và EUCAST thì MIC của colistin được phiên giải

thành 2 mức là trung gian (I) với ngưỡng giá trị MIC $\leq 2 \mu\text{g/ml}$ và đề kháng (R) với giá trị MIC $\geq 4 \mu\text{g/ml}$. Với các giá trị MIC càng cao thì khả năng thành công trong điều trị trên lâm sàng càng thấp, yêu cầu tăng liều điều trị dẫn đến tác dụng phụ lên thận, thần kinh và toàn thân tăng lên. Trong nghiên cứu của chúng tôi, giá trị MIC colistin của các chủng *K. pneumoniae* phân lập trong cộng đồng có phân bố chủ yếu ở mức MIC $\leq 2 \mu\text{g/ml}$ với tỷ lệ 87,5%. Trong khi đó, mức MIC $\geq 4 \mu\text{g/ml}$ chỉ chiếm tỷ lệ nhỏ là 12,5%. Tuy nhiên, ở mức giá trị này thì các chủng *K. pneumoniae* lại có xu hướng MIC tăng cao $\geq 32 \mu\text{g/ml}$ (8,0%). Xu hướng này tương đồng với dữ liệu đã được công bố trong các báo cáo hàng năm về “Giám sát sử dụng và kháng kháng sinh toàn cầu (GLASS)” của WHO. Mặt khác, xu thế này của *K. pneumoniae* lại khác biệt so với các một số vi khuẩn khác như *Escherichia coli* (*E. coli*). Trong nghiên cứu của tác giả Vũ Thị Ngọc Bích công bố năm 2022, tác giả đã tiến hành sàng lọc các chủng *E. coli* mang gene *mcr-1* từ 1290 chủng *E. coli* được phân lập từ cộng đồng và bệnh viện tại Việt Nam, kết quả cho thấy: có 101/165 (61,2%) chủng có mức MIC colistin $\leq 2 \mu\text{g/ml}$, còn lại 38,8% (64/165) số chủng có mức phân bố MIC tập trung tại các giá trị MIC trải dài từ $4 \mu\text{g/ml}$ đến $\geq 16 \mu\text{g/ml}$ mà không phân bố lệch sang mức $\geq 32 \mu\text{g/ml}$.¹⁷ Mô hình này còn thấy ở các vi khuẩn Gram âm khác như *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*), *Enterobacter* spp. (theo dữ liệu của chương trình GLASS-WHO).

Trong các yếu tố ảnh hưởng đến kiểu hình kháng colistin thì yếu tố gene *mcr* được nhắc đến nhiều và là yếu tố đã được khẳng định. Trong tổng số 200 chủng *K. pneumoniae* trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ chủng mang gene *mcr-1* là 6,5% trong đó 2,0% mang kết hợp gene *mcr-1* và *mcr-3*. Kết quả này tương đồng với các nghiên cứu đã công bố. Trong nghiên

cứu này, trong số các chủng *K. pneumoniae* có giá trị MIC ≥ 32 $\mu\text{g/ml}$ thì có đến 46,7% số chủng mang gene *mcr-1*, *mcr-3*. Trong khi đó, chủng *K. pneumoniae* từ nhóm không có kiểu hình kháng colistin với MIC ≤ 2 $\mu\text{g/ml}$ thì chỉ có 2,2% số chủng mang gene *mcr-1*, *mcr-3*. Từ kết quả nghiên cứu, chúng tôi nhận thấy gene *mcr* có xu hướng làm gia tăng mức độ kháng kháng sinh colistin. Đặc biệt, trong nghiên cứu của chúng tôi, các chủng mang gene kết hợp chỉ tìm thấy trên nhóm đối tượng nghiên cứu là phân động vật. Điều này gợi ý rằng, việc sử dụng colistin một cách thường xuyên và rộng rãi trong chăn nuôi có thể đã tạo áp lực chọn lọc lên các vi sinh vật đường ruột của động vật, làm chúng có xu hướng tiếp nhận các gene kháng colistin để có khả năng chống chịu với môi trường sống có kháng sinh này.

Động vật là nguồn thực phẩm phổ biến và việc chế biến các sản phẩm động vật tại Việt Nam thường trong các cơ sở giết mổ nhỏ lẻ có điều kiện vệ sinh không đảm bảo, dẫn đến các chủng vi khuẩn đề kháng kháng sinh có thể dễ dàng nhiễm vào thực phẩm. Bên cạnh đó, việc chăn nuôi tại Việt Nam thường trong các hộ gia đình, quy mô nhỏ và việc quản lý chất thải từ đường tiêu hoá của động vật không tập trung. Các yếu tố này có thể làm tăng nguy cơ lây lan các chủng vi khuẩn mang gene đề kháng, đặc biệt là các chủng *K. pneumoniae* kháng colistin từ động vật ra môi trường và sang người thông qua các sản phẩm trung gian.

V. KẾT LUẬN

Các chủng *K. pneumoniae* phân lập được từ mẫu phân động vật, môi trường (đất, nước thải), phân trẻ em có tỷ lệ biểu hiện kiểu hình kháng với kháng sinh colistin (MIC ≥ 4 $\mu\text{g/ml}$) lần lượt là 22,9%, 7,6%, 0%. Giá trị MIC₅₀ của colistin là 1 $\mu\text{g/ml}$, giá trị MIC₉₀ của colistin là 8 $\mu\text{g/ml}$. Tỷ lệ *K. pneumoniae* mang gene *mcr-1* là 6,5% (13/200), tỷ lệ có đồng thời hai gene *mcr-*

1 và *mcr-3* là 2,0% (4/200), không có chủng chỉ mang gene *mcr-3*.

Lời cảm ơn

Chúng tôi xin trân trọng cảm ơn tập thể nhân viên phòng xét nghiệm của Đơn vị Nghiên cứu lâm sàng Đại học Oxford, Việt Nam và tập thể thầy cô bộ môn Vi sinh, trường Đại học Y Hà Nội đã giúp đỡ chúng tôi trong thời gian thực hiện nghiên cứu này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Salawudeen A, Raji YE, Jibo GG, et al. Epidemiology of multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection in clinical setting in South-Eastern Asia: a systematic review and meta-analysis. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2023;12(1):142. doi:10.1186/s13756-023-01346-5
2. Ah YM, Kim AJ, Lee JY. Colistin resistance in *Klebsiella pneumoniae*. *Int J Antimicrob Agents*. 2014;44(1):8-15. doi:10.1016/j.ijantimicag.2014.02.016
3. Liu JH, Liu YY, Shen YB, et al. Plasmid-mediated colistin-resistance genes: *mcr*. *Trends Microbiol*. 2024;32(4):365-378. doi:10.1016/j.tim.2023.10.006
4. Dalmolin T V, De Lima-Morales D, Barth AL. *Plasmid-Mediated Colistin Resistance: What Do We Know?* Vol 1.; 2018. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/genbank/>
5. Bich VTN, Thanh LV, Thai PD, et al. An exploration of the gut and environmental resistome in a community in northern Vietnam in relation to antibiotic use. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2019;8(1). doi:10.1186/s13756-019-0645-9
6. ECDC/EFSA/EMA second joint report on the integrated analysis of the consumption of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from humans and food-producing animals: Joint Interagency

Antimicrobial Consumption and Resistance Analysis (JIACRA) Report. *EFSA Journal*. 2017;15(7). doi:10.2903/j.efsa.2017.4872

7. Antimicrobial consumption and resistance in bacteria from humans and food-producing animals: Fourth joint inter-agency report on integrated analysis of antimicrobial agent consumption and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from humans and food-producing animals in the EU/EEA JIACRA IV – 2019–2021. *EFSA Journal*. 2024;22(2). doi:10.2903/j.efsa.2024.8589

8. Binsker U, Käsbohrer A, Hammerl JA. Global colistin use: A review of the emergence of resistant *Enterobacterales* and the impact on their genetic basis. *FEMS Microbiol Rev*. 2022;46(1). doi:10.1093/femsre/fuab049

9. Luu QH, Nguyen TLA, Pham TN, et al. Antimicrobial use in household, semi-industrialized, and industrialized pig and poultry farms in Viet Nam. *Prev Vet Med*. 2021;189:105292. doi:10.1016/j.prevetmed.2021.105292

10. Carrique-Mas JJ, Trung N V, Hoa NT, et al. Antimicrobial Usage in Chicken Production in the Mekong Delta of Vietnam. *Zoonoses Public Health*. 2015;62(s1):70-78. doi:10.1111/zph.12165

11. Sở Nông Nghiệp và Phát triển nông thôn tỉnh Nam Định. Tiềm năng và cơ hội đầu tư vào nông nghiệp – nông thôn Nam Định. [https://sonnptnt.namdingh.gov.vn/xuc-tien-dau-tu/tiem-](https://sonnptnt.namdingh.gov.vn/xuc-tien-dau-tu/tiem-nang-va-co-hoi-dau-tu-va-o-nong-nghiep-nong-thon-nam-dinh-77786)

[nang-va-co-hoi-dau-tu-va-o-nong-nghiep-nong-thon-nam-dinh-77786](https://sonnptnt.namdingh.gov.vn/xuc-tien-dau-tu-va-o-nong-nghiep-nong-thon-nam-dinh-77786).

12. Nguyễn Thị Ngọc. Nam Định: Cải thiện chất lượng môi trường trong chăn nuôi. *Tạp chí Môi trường*, số 11/2018. 2018;1(11).

13. Rhouma M, Beaudry F, Thériault W, et al. Colistin in pig production: Chemistry, mechanism of antibacterial action, microbial resistance emergence, and one health perspectives. *Front Microbiol*. 2016;7(NOV). doi:10.3389/fmicb.2016.01789

14. Clinical and Laboratory Standards Institute, Weinstein MP. *M07, Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically*. 11th ed. CLSI; 2018.

15. Clinical and Laboratory Standards Institute, James S. Lewis II. *CLSI M100, Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing*. 34th ed. CLSI; 2023.

16. Aslam B, Chaudhry TH, Arshad MI, et al. Distribution and genetic diversity of multi-drug-resistant *Klebsiella pneumoniae* at the human–animal–environment interface in Pakistan. *Front Microbiol*. 2022;13. doi:10.3389/fmicb.2022.898248

17. Vu Thi Ngoc B, Le Viet T, Nguyen Thi Tuyet M, et al. Characterization of Genetic Elements Carrying *mcr-1* Gene in *Escherichia coli* from the Community and Hospital Settings in Vietnam. *Microbiol Spectr*. 2022;10(1). doi:10.1128/spectrum.01356-21

Summary

CHARACTERIZATION OF COLISTIN RESISTANCE IN *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* ISOLATED FROM LIVESTOCK HOUSEHOLDS IN NAM DINH 2023

Klebsiella pneumoniae is one of the major opportunistic pathogens in humans, exhibiting resistance to multiple antibiotics and commonly found in the environment, the gastrointestinal tracts of humans and animals. The colistin resistance genes *mcr-1* and *mcr-3* are common variants circulating in Vietnam. However, knowledge regarding the colistin resistance profiles of community-isolated *K. pneumoniae* strains remains limited. This study analyzed 200 *K. pneumoniae* strains isolated from 150 animal fecal samples, 234 environmental samples, and 199 child fecal samples to assess colistin resistance phenotypes and the prevalence of *mcr-1* and *mcr-3* genes. The percentage of colistin resistance phenotypes were 22.9% (animal feces), 7.6% (environmental samples), and 0% (child feces). The MIC₅₀ and MIC₉₀ values of colistin were 1 µg/ml and 8 µg/ml, respectively. The proportion of *K. pneumoniae* harboring the *mcr-1* gene was 6.5%, while 2.0% carried both *mcr-1* and *mcr-3*, with no strain carrying only *mcr-3*. This study indicates that *K. pneumoniae* strains harboring *mcr-1*, *mcr-3* are primarily prevalent in animal populations and the environment.

Keywords: *K. pneumoniae*, colistin resistance, *mcr-1*, *mcr-3*.