

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Murray, C. J., & Lopez, A. D., (2013), Measuring the global burden of disease. New England Journal of Medicine, 369(5), 448-457
2. Jauch EC, Saver JL, Adams HP, Bruno A, and et al, (2013), Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2013; 44:870-947.
3. Thieme H, Mehrholz J, Pohl M, Behrens J, Dohle C., (2013), Mirror therapy for improving motor function after stroke. Stroke. 2013; 44(1):e1-e2.
4. Bộ Y tế, (2017), Hướng dẫn quy trình kỹ thuật phục hồi chức năng Đợt 2. Nhà Xuất bản Y học, 180-182.
5. Lê Đức Hình và nhóm chuyên gia (2008), Tai biến mạch máu não - Hướng dẫn chẩn đoán và xử trí. Nhà xuất bản Y học, Hà Nội. 2008; 7 – 8
6. Hoàng Bảo Châu (2013), Nội khoa học cổ truyền. Nhà xuất bản Y học, Hà Nội; 2006:18-37
7. Bộ Y tế (2013). Hướng dẫn quy trình kỹ thuật chuyên ngành Chăm sóc. Nhà Xuất bản Y học, tr. 321- 323.
8. Fuqi Meyer A.R., Jaasko L., Levman I., et al (1975), The post-stroke hemiplegic patient 1: a method for evaluation of physical performance, Scand J Rehabil Med. 7. 13-31.
9. Lyle R.C. (1981), A performance test for assessment of upper limb function in physical rehabilitation treatment and research. International Journal of Rehabilitation Research 4(4): 483-492
10. Phạm Hồng Vân, Trần Phương Đông, Phạm Quang Khang (2023), Hiệu quả phục hồi chức năng bàn tay ở bệnh nhân liệt nửa người do nhồi máu não được điều trị bằng điện châm kết hợp bài tập CIMT, Tạp chí Y Học cộng đồng số 5/2023, tập 64, tr. 136- 143.

## PHÂN BỐ TYPE HUYẾT THANH, TÌNH HÌNH KHÁNG KHÁNG SINH VÀ ĐẶC ĐIỂM PHÂN TỬ CỦA CÁC CHỦNG STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE GÂY BỆNH PHẾ CẦU KHUẨN XÂM LẤN Ở MỘT SỐ BỆNH VIỆN MIỀN BẮC VIỆT NAM

Đỗ Thị Lê Na<sup>1</sup>, Nguyễn Thu Trang<sup>2</sup>, Nguyễn Thị Ngọc Diệp<sup>2</sup>,  
Lê Thị Hội<sup>3</sup>, Thomas Kesteman<sup>2</sup>, Nguyễn Thị Tâm<sup>2</sup>

## TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Nghiên cứu này nhằm mục tiêu xác định các type huyết thanh của Streptococcus pneumoniae phân lập từ bệnh nhân nhiễm phế cầu khuẩn xâm lấn tại một số bệnh viện miền Bắc Việt Nam từ năm 2014 đến 2023 và xác định một số đặc tính sinh học phân tử, tính kháng kháng sinh của các chủng S. pneumoniae trong nghiên cứu này. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang, thu thập 80 chủng phế cầu khuẩn xâm lấn trong thời gian từ năm 2014 đến năm 2023 tại một số bệnh viện miền Bắc Việt Nam. Độ nhạy cảm với kháng sinh của các chủng S.pneumoniae được thực hiện bằng phương pháp khoanh giấy khuếch tán và E-test. Giải trình tự bộ gen thực hiện bằng công nghệ Illumina Miseq. **Kết quả:** Trong 80 chủng phế cầu xâm lấn, có 22 type huyết thanh được xác định và các type huyết thanh phổ biến nhất là: 9V, 19A, 3, 23F, 19F, 11A, 14, 6B/6E, 15A chiếm 71.3% tổng số chủng. Bảy trong số 9 type huyết thanh này được bao phủ bởi vắc xin PCV13. Chúng tôi cũng tìm thấy 42

trình tự MLST khác nhau, trình tự phổ biến nhất lần lượt là: ST10120, ST320, ST180, ST63, ST271, ST166. Các chủng phế cầu đều nhạy cảm với levofloxacin, tỷ lệ chủng đa kháng cao (90%), tỉ lệ không nhạy cảm cao với: erythromycin (92.5%), clindamycin (92.5%), tetracycline (88.8%), trimethoprim sulfamethoxazole (73.8%). Gen ermB là kiểu gen kháng erythromycin, clindamycin phế cầu phổ biến nhất (91.3%). **Kết luận:** Chủng S. pneumoniae gây phế cầu khuẩn xâm lấn có nhiều type huyết thanh và dòng khác nhau, tỷ lệ đa kháng, kháng erythromycin, clindamycin và tetracycline cao.

**Từ khóa:** Type huyết thanh, phế cầu khuẩn xâm lấn, kháng kháng sinh, Streptococcus pneumoniae

## SUMMARY

### SEROTYPE DISTRIBUTION, ANTIBIOTIC SUSCEPTIBILITY PROFILE AND MOLECULAR CHARACTERISTICS OF STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE CAUSING INVASIVE PNEUMONIAE DISEASE AT SOME HOSPITALS IN NORTHERN VIETNAM

**Objective:** This study aims to identify serotype distribution of Streptococcus pneumoniae isolated from invasive pneumoniae patients at some hospitals in northern Vietnam from 2014 to 2023, and to determine molecular characteristics and antibiotic susceptibility profile of S.pneumoniae isolates. **Materials and methods:** This is a cross-sectional descriptive study, collecting 80 invasive pneumococcal

<sup>1</sup>Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới Trung ương

<sup>2</sup>Đơn vị Nghiên cứu lâm sàng Đại học Oxford, Hà Nội

<sup>3</sup>Đại học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Đỗ Thị Lê Na

Email: dothilena1006@gmail.com

Ngày nhận bài: 21.10.2024

Ngày phản biện khoa học: 22.11.2024

Ngày duyệt bài: 26.12.2024

isolates from 2014 to 2023 at some hospitals in northern Vietnam. Antimicrobial susceptibility testing was performed by disk diffusion method and Etest. Whole genome sequencing was carried out on Illumina Miseq. **Results:** There were 22 serotypes detected in 80 invasive pneumococcal isolates, in which the most ubiquitous serotypes included 9V, 19A, 3, 23F, 19F, 11A, 14, 6B/6E, 15A accounting for 71.3%. Seven out of these 9 serotypes were covered by vaccin PCV13. We detected 42 different MLSTs with the most prevalent sequence types such as ST10120, ST320, ST180, ST63, ST271, ST166. All *S.pneumoniae* isolates still maintained sensitive to levofloxacin, but high multiple drug resistance - MDR proportion (90%), and highly non-sensitive to: erythromycin (92.5%), clindamycin (92.5%), tetracycline (88.8%) and trimethoprim sulfamethoxazole (73.8%). Gene *ermB* mainly conferred for resistance to erythromycin and clindamycin (91.3%). **Conclusions:** *S.pneumoniae* isolates in this study carried many different serotypes and MLSTs, with high rate of MDR strains, and high percentage of resistance to erythromycin, clindamycin and tetracycline. **Keywords:** Serotype, Invasive pneumoniae disease, AMR, *Streptococcus pneumoniae*

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh phổi cầu khuẩn xâm lấn (Invasive Pneumoniae Disease - IPD) là bệnh nhiễm trùng do vi khuẩn *Streptococcus pneumoniae* phân lập hoặc phát hiện ở các vị trí vô trùng như trong máu, dịch não tủy và các dịch cơ thể. Vi khuẩn *S.pneumoniae* là nguyên nhân quan trọng gây tỉ lệ mắc bệnh và tử vong cao trên toàn thế giới [6].

Hiện nay biện pháp chủ yếu để phòng chống bệnh phổi cầu là sử dụng vắc xin liên hợp phổi cầu khuẩn (PCV), vắc xin polysaccharide phổi cầu (PPV). Việc xác định các type huyết thanh của chủng phổi cầu đang lưu hành phổ biến rất có ý nghĩa trong phát triển vắc xin phù hợp. Tuy nhiên, ở Việt Nam chưa có nghiên cứu giám sát chính thức đối với các type huyết thanh của *S. pneumoniae* phân lập từ bệnh phổi cầu khuẩn xâm lấn (IPD). Các kết quả hiện có về chủ đề này ở Việt Nam rất hạn chế.

Hơn nữa, phổi cầu khuẩn kháng thuốc là vấn đề đáng quan tâm của ngành y tế và của toàn xã hội, đặc biệt là sự phát triển của vi khuẩn đa kháng khi việc sử dụng kháng sinh tràn lan ở cộng đồng như hiện nay. Do đó, việc đánh giá tình hình kháng kháng sinh và cơ chế phân tử của tính kháng sẽ giúp cho nhân viên y tế lựa chọn được kháng sinh điều trị thích hợp, hiệu quả và kiểm soát sự phát triển tính kháng.

Do đó chúng tôi tiến hành thu thập các chủng *S.pneumoniae* phân lập từ bệnh nhân IPD tại một số bệnh viện miền Bắc Việt Nam từ năm 2014 đến 2023 để: 1. Xác định type huyết thanh của các chủng *S.pneumoniae* lưu hành tại Việt Nam trong 10 năm qua; 2. Xác định một số đặc tính sinh học

phân tử và tính kháng kháng sinh của các chủng *S. pneumoniae* trong nghiên cứu này.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

**2.1. Đối tượng nghiên cứu:** 80 chủng *Streptococcus pneumoniae* phân lập từ các mẫu bệnh phẩm xâm lấn của 80 bệnh nhân ở mọi lứa tuổi, giới tính tại 8 bệnh viện miền Bắc Việt Nam (Bệnh viện Bệnh nhiệt đới Trung ương, Bệnh viện Quân y 103, Bệnh viện Phổi Trung ương, Bệnh viện Đa khoa tỉnh Thái Nguyên, Bệnh viện Đa khoa tỉnh Phú Thọ, Bệnh viện Đa khoa Xanh Pôn, Bệnh viện Nhi Thanh Hóa, Bệnh viện Đa khoa tỉnh Thanh Hóa) sẽ được thu thập trong nghiên cứu này từ năm 2014 đến 2023. Các mẫu bệnh phẩm xâm lấn gồm bệnh phẩm máu, dịch não tủy và các dịch vô trùng khác (ví dụ: dịch khớp, dịch màng tim, dịch màng bụng...).

**2.2. Phương pháp nghiên cứu.** Đây là nghiên cứu mô tả cắt ngang, lấy mẫu thuận tiện. Các chủng vi khuẩn *S. pneumoniae* lưu giữ đông lạnh tại các bệnh viện sẽ được chuyển đến phòng xét nghiệm tham chiếu kháng kháng sinh, Bệnh viện Bệnh nhiệt đới Trung ương, sau đó được nuôi cấy trên thạch máu. Các chủng mọc khuẩn lạc nghi ngờ sẽ được định danh bằng cách sử dụng phép đo khối phổ protein MALDI-TOF MS và độ nhạy cảm với optochin.

Các chủng được khẳng định là *S.pneumoniae* sẽ đánh giá độ nhạy cảm với kháng sinh bằng phương pháp khoan giấy khuếch tán đối với kháng sinh: Tetracycline, levofloxacin, chloramphenicol, clindamycin, erythromycin và trimethoprim/sulfamethoxazole (khoanh kháng sinh sử dụng của hãng Oxoid); hoặc phương pháp Etest đối với penicillin và ceftriaxone (Etest của hãng bioMérieux). Phương pháp khuếch tán đĩa kép với đĩa erythromycin (15µg) và clindamycin (2µg) để phát hiện kháng Clindamycin cảm ứng. Tính nhạy cảm sẽ được phiên giải theo tài liệu CLSI-M100 năm 2024 [7]. Chủng *S. pneumoniae* ATCC 49619 được sử dụng làm chủng chuẩn tham chiếu. Vi khuẩn đa kháng (MDR- Multi Drug Resistant) là vi khuẩn không nhạy cảm với ít nhất 1 kháng sinh trong ≥ 3 nhóm kháng sinh được thử [1].

DNeasy blood & tissue kit (Qiagen) được sử dụng để tách DNA tổng số của các chủng *S.pneumoniae* phân lập. Giải trình tự bộ gen (WGS) sẽ được thực hiện bằng công nghệ Illumina MiSeq với bộ kit làm thư viện bộ gen Nextera XT library preparation (Illumina) và kit giải trình tự Miseq reagent 600 cycle V3 (Illumina).

**2.3. Xử lý số liệu.** Các số liệu về dịch tễ và kháng sinh đồ sau khi thu thập được phân tích

thống kê bằng phần mềm Excel và R.

Dữ liệu về trình tự bộ gen được phân tích bằng chuỗi tổ hợp các phần mềm phân tích tin sinh học (GPS pipeline: <https://github.com/sanger-bentley-group/gps-pipeline>), trong đó các đoạn trình tự ngắn (raw read) được đánh giá chất lượng bằng phần mềm fastqc. Các đoạn raw read đảm bảo chất lượng sẽ lắp ráp thành đoạn trình tự dài gọi là contig, sử dụng phần mềm Spades và xác định loài bằng phần mềm Kraken2. Các mẫu đạt chất lượng ở các bước lắp ráp (assembly) và xác định loài sẽ được phân tích theo các cơ sở dữ liệu (database) để xác định loại type huyết thanh (database là SeroBA), loại trình tự (Multiple Locus Sequence Type -MLST) và các gen kháng kháng sinh và đột biến tương ứng. Tỷ lệ các type huyết thanh, MLST và gen kháng sau đó được xử lý bằng phần mềm Excel.

**2.4. Đạo đức nghiên cứu.** Nghiên cứu này đã được chấp thuận của hội đồng đạo đức nghiên cứu Bệnh viện Bệnh nhiệt đới Trung ương (số 03-2023/HĐĐĐ-NĐTƯ, ngày 21/02/2023). Chúng tôi chân thành cảm ơn các bệnh viện đã cung cấp các chủng S.pneumoniae trong nghiên cứu này.

### III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

#### 3.1. Tỷ lệ IPD và đặc điểm bệnh nhân.

Trong 80 bệnh nhân nhiễm chủng S. pneumoniae xâm lấn, số lượng và tỷ lệ bệnh nhân theo độ tuổi như sau: độ tuổi nhỏ hơn hoặc bằng 5 tuổi, 5 (6.3%); từ trên 5 đến 18 tuổi, 4 (5.0%); từ trên 18 đến 65 tuổi, 48 (60.0%); trên 65 tuổi, 9 (11.3%), không xác định tuổi, 14 (17.5%). Các bệnh nhân gồm có 36 nam (45.0%), 21 nữ (26.3%), không xác định giới 23 (28.8%). Chủng phân lập từ máu: 42 (52.5%), từ dịch não tủy: 34 (42.5%), dịch màng tim: 1 (1.3%), dịch màng phổi: 2 (2.5%), mủ áp xe: 1 (1.3%).

**3.2. Phân bố type huyết thanh và mức độ bao phủ của PCV7, PCV10, PCV13.** Trong số 80 chủng IPD S.pneumoniae, có 22 type huyết thanh khác nhau đã được phát hiện. Loại huyết thanh phổ biến nhất trong các chủng phân lập là: 9V (8; 10.0%), 19A (8; 10.0%), 3 (7; 8.8%), 23F (7; 8.8%), 19F (6; 7.5%), 11A (6; 7.5%), 14 (5; 6.3%), 6B/6E (5; 6.3%), 15A (5; 6.3%), 3 chủng phổ biến phân lập không định danh được type huyết thanh (chiếm 3.8%).

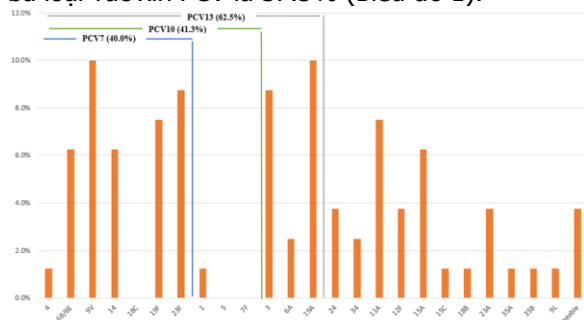
**Bảng 1: Phân bố các type huyết thanh theo nhóm tuổi của các chủng Streptococcus pneumoniae gây bệnh phế cầu khuẩn xâm lấn phân lập từ 2014-2023 tại một số bệnh viện miền Bắc Việt Nam**

SEROTYPE	Tổng	Nhóm 1 [ ≤ 5 tuổi]		Nhóm 2 [ > 5 tuổi và ≤ 18 tuổi]		Nhóm 3 [ > 18 tuổi và ≤ 65 tuổi]		Nhóm 4 [> 65 tuổi]		Nhóm khác [Không xác định tuổi]	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
PCV7											
4	1	0	0.0%	0	0.0%	1	2.1%	0	0.0%	0	0.0%
6B/6E	5	0	0.0%	0	0.0%	4	8.3%	1	11.1%	0	0.0%
9V	8	0	0.0%	0	0.0%	6	12.5%	0	0.0%	2	14.3%
14	5	0	0.0%	0	0.0%	3	6.3%	1	11.1%	1	7.1%
18C	0	0	0.0%		0.0%		0.0%	0	0.0%	0	0.0%
19F	6	0	0.0%	0	0.0%	3	6.3%	2	22.2%	1	7.1%
23F	7	0	0.0%	0	0.0%	7	14.6%	0	0.0%	0	0.0%
PCV10											
1	1	0	0.0%	1	25.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
5	0	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
7F	0	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
PCV13											
3	7	0	0.0%	1	25.0%	4	8.3%	2	22.2%	0	0.0%
6A	2	1	20.0%	1	25.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
19A	8	2	40.0%	1	25.0%	3	6.3%	1	11.1%	1	7.1%
Non-PCV13											
24	3	0	0.0%	0	0.0%	2	4.2%	0	0.0%	1	7.1%
34	2	0	0.0%	0	0.0%	2	4.2%	0	0.0%	0	0.0%
11A	6	0	0.0%	0	0.0%	3	6.3%	0	0.0%	3	21.4%
12F	3	0	0.0%	0	0.0%	3	6.3%	0	0.0%	0	0.0%
15A	5	1	20.0%	0	0.0%	2	4.2%	1	11.1%	1	7.1%
15C	1	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	1	7.1%
18B	1	0	0.0%	0	0.0%	1	2.1%	0	0.0%	0	0.0%
23A	3	1	20.0%	0	0.0%	1	2.1%	0	0.0%	1	7.1%
35A	1	0	0.0%	0	0.0%	1	2.1%	0	0.0%	0	0.0%
35B	1	0	0.0%	0	0.0%	1	2.1%	0	0.0%	0	0.0%
9L	1	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	1	11.1%	0	0.0%
Nontypeable	3	0	0.0%	0	0.0%	1	2.1%	0	0.0%	2	14.3%
Tổng	80	5	100.0%	4	100.0%	48	100.0%	9	100.0%	14	100.0%

Ở trẻ em (nhóm 1 và 2) type huyết thanh phổ biến là 19A (3; 33.3%), 6A (2; 22.2%). Ở người lớn nhóm trên 18 đến 65 tuổi type huyết

thanh phổ biến là 23F (7; 14.6%), 9V (6; 12.5%) và 6B/6E (4; 8.3%), 3 (4; 8.3%). Nhóm tuổi trên 65 tuổi phổ biến là type huyết thanh 3

(2; 33,3%), 19F (3; 33.3%) (Bảng 1). Các type huyết thanh phổ biến phân lập từ bệnh phẩm máu là 11A (6, 14.3%), 3 (4; 9.5%), 14 (4; 9.5%), 9V (4; 9.5%), 19A (4; 9.5%). Từ bệnh phẩm dịch não tủy có các huyết thanh phổ biến là 23F (6; 17.6%), 6B/6E (3; 8.8%), 19F (3; 8.8%), 23A (3; 8.8%), 19A (3; 8.8%). Tỷ lệ bao phủ của PCV 7 là: 40%, PCV 10: 41.3%, PCV 13: 62.5%, tỉ lệ type huyết thanh không bao phủ bởi ba loại vắc xin PCV là 37.5% (Biểu đồ 1).



**Biểu đồ 1: Phân bố các type huyết thanh và mức độ bao phủ của PCV7, PCV10, PCV13 của các chủng *Streptococcus pneumoniae* gây bệnh phổi cầu khuẩn xâm lấn tại một số viện miền Bắc Việt Nam năm 2014-2023**

### 3.3. Tính nhạy cảm kháng sinh của chủng *Streptococcus pneumoniae* gây

**Bảng 3: Tình trạng kháng kháng sinh của các chủng *S.pneumoniae* trong số 9 loại type huyết thanh phổ biến nhất**

SEROTYPE	Tổng	KHÁNG SINH															
		CHL		SXT		CLI		ERY		LVX		TET		PEN		CRO	
		I+R	%	I+R	%	I+R	%	I+R	%	I+R	%	I+R	%	I+R	%	I+R	%
9V	8	1	12.5%	8	100.0%	8	100.0%	8	100.0%	0	0.0%	8	100.0%	2	25.0%	0	0.0%
19A	8	0	0.0%	7	87.5%	8	100.0%	8	100.0%	0	0.0%	6	75.0%	5	62.5%	3	37.5%
3	7	1	14.3%	1	14.3%	5	71.4%	5	71.4%	0	0.0%	5	71.4%	0	0.0%	0	0.0%
23F	7	5	71.4%	7	100.0%	7	100.0%	7	100.0%	0	0.0%	6	85.7%	6	85.7%	4	57.1%
19F	6	1	16.7%	6	100.0%	6	100.0%	6	100.0%	0	0.0%	6	100.0%	5	83.3%	3	50.0%
11A	6	0	0.0%	6	100.0%	6	100.0%	6	100.0%	0	0.0%	6	100.0%	0	0.0%	0	0.0%
14	5	1	20.0%	3	60.0%	5	100.0%	5	100.0%	0	0.0%	3	60.0%	1	20.0%	1	20.0%
6B/6E	5	2	40.0%	5	100.0%	5	100.0%	5	100.0%	0	0.0%	5	100.0%	3	60.0%	1	20.0%
15A	5	0	0.0%	3	60.0%	5	100.0%	5	100.0%	0	0.0%	5	100.0%	2	40.0%	0	0.0%
Khác	23	9	39.1%	13	56.5%	19	82.6%	19	82.6%	0	0.0%	21	91.3%	7	30.4%	2	8.7%
<b>Tổng</b>	<b>80</b>	<b>20</b>	<b>25.0%</b>	<b>59</b>	<b>73.8%</b>	<b>74</b>	<b>92.5%</b>	<b>74</b>	<b>92.5%</b>	<b>0</b>	<b>0.0%</b>	<b>71</b>	<b>88.8%</b>	<b>31</b>	<b>38.8%</b>	<b>14</b>	<b>17.5%</b>

Trong các type huyết thanh thường gặp gây bệnh phổi cầu khuẩn xâm lấn của nghiên cứu này, type huyết thanh 23F có tỉ lệ kháng kháng sinh cao nhất (57.1% - 100%), các type huyết thanh khác có tỉ lệ không còn nhạy cảm với kháng sinh khá cao: 19A (37.5%-100%), 19F

### bệnh phổi cầu khuẩn xâm lấn

**Bảng 2: Tính nhạy cảm kháng sinh của chủng *S. pneumoniae* gây bệnh phổi cầu khuẩn xâm lấn**

STT	KHÁNG SINH	TỔNG	S		I		R		I+R (%)
			N	%	N	%	N	%	
1	Chloramphenicol	80	60	75.0%	0	0.0%	20	25.0%	25.0%
2	Trimethoprim sulfamethoxazole		21	26.2%	4	5.0%	55	68.8%	73.8%
3	Clindamycin		6	7.5%	0	0.0%	74	92.5%	92.5%
4	Erythromycin		6	7.5%	1	1.3%	73	91.3%	92.5%
5	Levofloxacin		80	100.0%	0	0.0%	0	0.0%	0.0%
6	Tetracycline		9	11.2%	4	5.0%	67	83.8%	88.8%
7	Penicillin		49	61.2%	4	5.0%	27	33.8%	38.8%
8	Ceftriaxone		66	82.5%	11	13.8%	3	3.8%	17.5%

Từ kết quả bảng 2 cho thấy các chủng có tỉ lệ nhạy cảm cao với levofloxacin-LEV (100%), tiếp đó là ceftriaxone-CRO (82.5%), chloramphenicol-CHL (75.0%), penicillin-PEN (61.2%). Tỷ lệ không còn nhạy cảm cao với kháng sinh erythromycin-ERY (92.5%), clindamycin-CLI (92.5%), tetracycline-TET (88.8%), trimethoprim sulfamethoxazole-SXT (73.8%). Đáng chú ý, có 3 chủng (3.8%) kháng và 11 chủng (13.8%) kháng trung gian với ceftriaxone.

(16.7%-100%), 6B/6E (20%-100%), 9V (12.5%-100%) (Bảng 3). Tỉ lệ các chủng đa kháng MDR cao chiếm 90%.

### 3.4. Đặc điểm di truyền của các chủng *S.pneumoniae* và tính kháng kháng sinh

**Bảng 4. Tỷ lệ các gen kháng thuốc của các chủng *S.pneumoniae* gây bệnh phổi cầu khuẩn xâm lấn**

STT	Kháng sinh	Gene kháng thuốc	N	%
1	Clindamycin Erythromycin	<i>ermB</i>	73	91.3%
2	Erythromycin	<i>mefA_10</i>	12	15.0%
3	Trimethoprim	<i>folA_I100L</i>	56	70.0%
		<i>folP_aa_insert_57.70</i>	57	71.3%
4	Chloramphenicol	<i>cat_pC194</i>	12	15.0%
5	Tetracycline	<i>tetM_1</i>	2	2.5%
		<i>tetM_12</i>	48	60.0%
		<i>tetM_13</i>	2	2.5%
		<i>tetM_2</i>	15	18.8%
		<i>tetM_8</i>	2	2.5%

Trong 80 mẫu phổi cầu trong nghiên cứu này, chúng tôi xác định có 2 gen mã hóa tính kháng với clindamycin và erythromycin là *ermB* và *mefA\_10*, trong đó có 73 mẫu (91.3%) mang gen *ermB*, 12 mẫu (15%) đồng thời tồn tại gen *ermB* và *mefA\_10*. Tổng số 69 chủng mang gen *tetM* gây tính kháng với tetracycline, mỗi chủng chỉ mang 1 loại gen *tetM* trong số 5 loại *tetM* được phát hiện, đáng chú ý là gen *tetM\_12* có tỉ lệ phổ biến nhất (48; 60%). Gen *folA* bị đột biến thay thế axit amin ở vị trí 100 (*folA-I100L*) hoặc đột biến thêm axit amin ở vị trí 57, 70 (*folA-aa-insert-57.70*) gây ra tính kháng với SXT. Chúng tôi xác định được 56/80 (70%) chủng mang đồng thời hai đột biến nêu trên ở gen *folA*, và 1 chủng chỉ mang đột biến *folA-aa-insert-57.70*. Đối với tính kháng chloramphenicol, 15% số chủng mang gen *cat\_pC194* gây ra tính kháng này (Bảng 4). Mặc dù có tỉ lệ nhất định các chủng có kiểu hình kháng với penicillin hoặc ceftriaxone, nhưng chúng tôi chưa xác định được gen gây ra tính kháng này. Như vậy, tỉ lệ chủng mang gen kháng liên quan đến erythromycin, clindamycin, SXT, tetracycline và chloramphenicol khá tương đồng với tỉ lệ chủng mang kiểu hình kháng tương ứng.

Về đặc điểm di truyền của các chủng *S.pneumoniae*: chúng tôi xác định loại trình tự di truyền MLST (Multiple Locus Sequence Type) của các chủng dựa vào tổ hợp alen của 7 housekeeping gen (gồm gen *aroE*, *gdh*, *gki*, *recP*, *spi*, *xpt* và *ddl*). Trong số 80 chủng trong nghiên cứu, chúng tôi xác định được 42 loại trình tự MLST khác nhau, trong đó có 10 loại MLST mới. Loại trình tự phổ biến nhất lần lượt là: MLST10120 (7; 8.8%), MLST320 (6; 7.5%), MLST180 (6; 7.7%), MLST63 (6; 7.5%),

MLST271(4; 5%), MLST166 (4; 5%).

#### IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi thu thập 80 chủng *S.pneumoniae* gây bệnh phổi cầu khuẩn xâm lấn - IPD từ 8 bệnh viện ở phía Bắc Việt Nam từ năm 2014 đến 2023, để xác định sự phân bố các type huyết thanh phổ biến trong giai đoạn này, tình hình kháng kháng sinh và đặc điểm di truyền của tính kháng của các chủng phổi cầu khuẩn gây IPD. Các chủng *S.pneumoniae* trong nghiên cứu chủ yếu được phát hiện ở người lớn (71.3%), đặc biệt ở người từ 18 đến 65 tuổi (60%). Kết quả này khác biệt đáng kể với báo cáo của trung tâm phòng ngừa và kiểm soát dịch bệnh châu Âu (ECDC) năm 2018 [8], trong đó tỷ lệ mắc IPD cao nhất ở nhóm tuổi  $\geq 65$  tuổi. Tuy nhiên, tỉ lệ này phù hợp với những phát hiện Opavski và cộng sự trên nhóm mẫu thu thập ở Serbia năm 2010-2018, tỉ lệ người lớn nhiễm IPD là 69.2%, người từ 18 đến 65 tuổi (41.8%) [4]. Hầu hết các nghiên cứu ở Việt Nam về bệnh IPD được báo cáo trên nhóm trẻ em ( $< 5$  tuổi). Một nghiên cứu khác tương tự nghiên cứu của chúng tôi, thu thập 100 chủng *S.pneumoniae* từ bệnh nhân IPD năm 1993-2002 ở Việt Nam, tuy nhiên nghiên cứu này không thu thập được thông tin nhóm tuổi của bệnh nhân [5]. Đa số các chủng *S.pneumoniae* trong nghiên cứu của chúng tôi phân lập từ bệnh phẩm máu (52.5%) và dịch não tủy (41.5%). Kết quả này cũng tương đồng như báo cáo của nghiên cứu tại Việt Nam 1993-2002 [5] và Opavski cùng cộng sự [4] bệnh phẩm máu (59%), dịch não tủy (34.3%).

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy các type huyết thanh phổ biến của các chủng *S.pneumoniae* gây bệnh IPD ở Việt Nam giai

đoạn 2014-2023 là: 9V, 19A, 3, 23F, 19F, 11A, 14, 6B/6E, 15A chiếm tổng số 71.3%. Hầu hết các type huyết thanh phổ biến được bao phủ bởi vắc xin PCV13 ngoại trừ type 15A và 11A. Kết quả này tương tự với nghiên cứu từ mạng lưới giám sát các tác nhân gây bệnh kháng thuốc châu Á (ANSORP) đã báo cáo các type huyết thanh phổ biến năm 2008-2009 là: 19F (13.7%), 14 (12.1%), 19A (8.8%), 3 (8.2%), 6B (7.7%), 23F (6.9%) [3].

Tỷ lệ type huyết thanh được bao phủ bởi vắc xin PCV7, PCV10, PCV13 trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn so với nghiên cứu khảo sát các chủng ở Đông Nam Á đến tháng 3 năm 2012 có tỷ lệ bao phủ PCV7, PCV10, PCV13 tại Việt Nam lần lượt là 75%, 76%, 79% [2]. Như vậy, đến nghiên cứu của chúng tôi đã xuất hiện 38% các type huyết thanh không được bao phủ bởi vắc xin PCV13 và 4% type huyết thanh mới. Do đó, các chương trình giám sát đánh giá liên tục kiểu huyết thanh hiện hành tại Việt Nam là rất cần thiết để có chiến lược phát triển vắc xin phù hợp.

Hầu hết các chủng phân lập trong nghiên cứu đều kháng hoặc kháng trung gian với erythromycin và clindamycin (92.5%) nhưng vẫn duy trì nhạy cảm với levofloxacin (100%). Tỷ lệ chủng không còn nhạy cảm với penicilline là 39%. Tỷ lệ kháng với erythromycin và clindamycin trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn so với tỷ lệ kháng của các chủng tại Việt Nam trong nghiên cứu ANSORP năm 2008-2009 [3] và liên quan gen kháng ermB là cơ chế chính. Tỷ lệ chủng đa kháng MDR trong nghiên cứu của chúng tôi rất cao so với tỷ lệ MDR phát hiện ở các nước châu Á năm 2008-2009 (59.3%), và ở Việt Nam (75.5%) trong nghiên cứu ANSORP [3]. Qua kết quả này cho thấy tình trạng kháng kháng sinh của các chủng phế cầu ở Việt Nam hiện nay rất đáng báo động. Mức độ đề kháng kháng sinh cao chủ yếu ở các huyết thanh có trong PCV như nhóm type huyết thanh: 23F, 19A, 19F, 6B, 9V. Dữ liệu về các gen liên quan đến kháng thuốc cùng dữ liệu kháng thuốc là căn cứ quan trọng để lựa chọn kháng sinh phù hợp sử dụng trong thực hành lâm sàng điều trị bệnh phế cầu. Tuy nhiên tại Việt Nam, vấn đề này chưa thực sự được quan tâm nên dữ liệu còn rất khiêm tốn. Do đó, việc giám sát liên tục sự phân bố type huyết thanh và tình trạng kháng kháng sinh là cần thiết để có thêm cơ sở đưa ra các khuyến cáo sử dụng kháng sinh trên lâm sàng một cách phù hợp, hiệu quả, đồng thời giúp quan sát sự phát triển trong tương lai của 1

số thay đổi về kiểu huyết thanh trong dân số và theo dõi tình trạng kháng kháng sinh sau khi tiêm vắc xin ở nước ta.

## V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu cho thấy các chủng *S. pneumoniae* gây phế cầu khuẩn xâm lấn có nhiều type huyết thanh và dòng khác nhau, xuất hiện nhiều loại type huyết thanh không được bao phủ bởi vắc xin PCV. Tỷ lệ chủng đa kháng MDR ở mức đáng báo động, đặc biệt tỷ lệ kháng erythromycin, clindamycin và tetracycline cao.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Ap M, A S, Rb C, et al.** Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* 2012;18(3). doi:10.1111/j.1469-0691.2011.03570.
2. **Jauneikaite E, Jefferies JM, Hibberd ML, Clarke SC.** Prevalence of *Streptococcus pneumoniae* serotypes causing invasive and non-invasive disease in South East Asia: a review. *Vaccine.* 2012;30(24):3503-3514. doi:10.1016/j.vaccine.2012.03.066
3. **Kim SH, Song JH, Chung DR, et al.** Changing trends in antimicrobial resistance and serotypes of *Streptococcus pneumoniae* isolates in Asian countries: an Asian Network for Surveillance of Resistant Pathogens (ANSORP) study. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56(3):1418-1426. doi:10.1128/AAC.05658-11
4. **Opavski N, Jovicevic M, Kabic J, et al.** Serotype distribution, antimicrobial susceptibility and molecular epidemiology of invasive *Streptococcus pneumoniae* in the nine-year period in Serbia. *Front Microbiol.* 2023;14:1244366. doi:10.3389/fmicb.2023.1244366
5. **Parry CM, Duong NM, Zhou J, et al.** Emergence in Vietnam of *Streptococcus pneumoniae* Resistant to Multiple Antimicrobial Agents as a Result of Dissemination of the Multiresistant Spain23F-1 Clone. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002;46(11):3512-3517. doi:10.1128/AAC.46.11.3512-3517.2002
6. **Song JY, Nahm MH, Moseley MA.** Clinical Implications of Pneumococcal Serotypes: Invasive Disease Potential, Clinical Presentations, and Antibiotic Resistance (1). *J Korean Med Sci.* 2013;28(1):4. doi:10.3346/jkms.2013.28.1.4
7. **Clinical and Laboratory Standards Institute** (2024), Performance standards for antimicrobial susceptibility testing, CLSI supplement M100. <https://pid-el.com/wp-content/uploads/2024/07/CLSI-M100.pdf>.
8. **ECDC** (2018). Invasive pneumococcal disease - Annual Epidemiological Report for 2018. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/invasive-pneumococcal-disease-annual-epidemiological-report-2018>



## XỬ TRÍ SẢN KHOA CÁC SẢN PHỤ ĐÁI THÁO ĐƯỜNG ĐIỀU TRỊ INSULIN TẠI BỆNH VIỆN BẠCH MAI

Phan Virakthida<sup>1</sup>, Hà Hữu Hoàng Khải<sup>2</sup>, Phạm Bá Nha<sup>3</sup>

### TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Khảo sát đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và một số yếu tố liên quan của các sản phụ trong 3 tháng cuối thai kỳ mắc đái tháo đường điều trị insulin tại Bệnh viện Bạch Mai, và nhận xét về xử trí sản khoa của những sản phụ này. **Đối tượng:** Gồm 84 sản phụ bị đái tháo đường điều trị insulin kết thúc thai nghén tại khoa Phụ Sản, Bệnh viện Bạch Mai từ tháng 6/2023 đến 6/2024. **Kết quả:** Tuổi trung bình của đối tượng nghiên cứu là  $33,08 \pm 5,5$  tuổi, nhóm sản phụ 30-35 tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất (38,1%), nhóm sản phụ  $\leq 25$  tuổi chiếm tỷ lệ thấp nhất (8,3%). Có 50% số sản phụ là cán bộ viên chức, chỉ có 8,3% số sản phụ là nông dân. Có 60,7% số sản phụ được chẩn đoán ĐTĐTK, 28,6% mắc ĐTĐ typ 2, chỉ có 10,7% được chẩn đoán ĐTĐ typ 1. Tiền sử sản khoa: tiền sử đẻ non, sảy thai, sinh con to, ĐTĐTK và THA/TSG ở lần mang thai trước lần lượt là 2,4%; 10,7%; 26,2%; 20,2% và 13,1%. Mức tăng cân trung bình là  $10,57 \pm 5$  kg, nhóm sản phụ tăng  $>12$ kg chiếm tỷ lệ cao nhất (38,1%), thấp nhất là nhóm sản phụ tăng  $<8$  kg (8,3%). Tỷ lệ đạt mục tiêu điều trị ở nhóm ĐTĐ trước thai kỳ cao hơn nhóm ĐTĐTK, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p=0,02$ ). Thời điểm kết thúc thai kỳ trung bình là  $35,87 \pm 2,9$  tuần. Chưa ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nhóm ĐTĐ trước thai kỳ và ĐTĐTK về tỷ lệ mổ lấy thai; biến chứng thai kỳ (THA/TSG, đẻ non, đa ối, thai lưu); điểm APGAR vào phút thứ 1 và phút thứ 5; biến chứng sơ sinh. **Kết luận:** Biến chứng đối với mẹ: không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về các biến chứng của mẹ giữa hai nhóm ĐTĐ trước thai kỳ và ĐTĐTK. Biến chứng đối với sơ sinh: không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ thai to, suy hô hấp và hạ đường huyết sau sinh giữa hai nhóm.

**Từ khóa:** Đái tháo đường (ĐTĐ), ĐTĐ trước thai kỳ, đái tháo đường thai kỳ (ĐTĐTK)

### SUMMARY

#### MANAGEMENT OF PREGNANT WOMEN WITH DIABETES TREATED WITH INSULIN AT BACH MAI HOSPITAL

**Objectives:** To investigate the clinical and laboratory characteristics and related factors of pregnant women with insulin-treated diabetes in the third trimester at Bach Mai Hospital, and to evaluate their obstetric management. **Subjects:** The study

included 84 pregnant women with insulin-treated diabetes who delivered at the Department of Obstetrics and Gynecology, Bach Mai Hospital, from June 2023 to June 2024. **Results:** The mean age of the study subjects was  $33.08 \pm 5.5$  years, with the highest proportion (38.1%) in the 30-35 age group and the lowest (8.3%) in the  $\leq 25$  age group. 50% of the pregnant women were office workers, and only 8.3% were farmers. 60.7% of the pregnant women were diagnosed with gestational diabetes mellitus (GDM), 28.6% had type 2 diabetes, and only 10.7% were diagnosed with type 1 diabetes. Obstetric history: previous preterm birth, miscarriage, macrosomia, GDM, and preeclampsia/eclampsia were 2.4%, 10.7%, 26.2%, 20.2%, and 13.1%, respectively. The average weight gain was  $10.57 \pm 5$  kg, with the highest percentage (38.1%) in the group gaining  $>12$  kg and the lowest (8.3%) in the group gaining  $<8$  kg. The rate of achieving treatment targets was higher in the pre-gestational diabetes group compared to the GDM group, and the difference was statistically significant ( $p=0.02$ ). The mean gestational age at delivery was  $35.87 \pm 2.9$  weeks. There was no statistically significant difference between the pre-gestational diabetes and GDM groups regarding the cesarean section rate; pregnancy complications (hypertensive disorders in pregnancy, preterm birth, polyhydramnios, stillbirth); APGAR scores at 1 and 5 minutes; and neonatal complications. **Conclusion:** Maternal complications: There was no statistically significant difference in maternal complications between the pre-gestational diabetes and GDM groups. Neonatal complications: There was no statistically significant difference in the rates of macrosomia, respiratory distress, and neonatal hypoglycemia between the two groups.

**Keywords:** Diabetes Mellitus (DM), Pre-gestational Diabetes Mellitus (PGDM), Gestational Diabetes Mellitus (GDM)

### I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh đái tháo đường (ĐTĐ) ở phụ nữ mang thai là một vấn đề sức khỏe đáng lo ngại do có thể gây ra nhiều biến chứng nguy hiểm cho cả mẹ và thai nhi. Bệnh xảy ra khi tuyến tụy không sản xuất đủ insulin hoặc cơ thể không thể sử dụng insulin hiệu quả, dẫn đến rối loạn điều chỉnh đường huyết.<sup>1</sup> Điều này đặc biệt nguy hiểm đối với phụ nữ mang thai. Theo Hiệp hội ĐTĐ Quốc tế, tỷ lệ trẻ sinh ra có liên quan đến mẹ bị ĐTĐ ngày càng gia tăng trên toàn cầu. Tại Việt Nam, tỷ lệ này cũng đang có xu hướng tăng, đặc biệt là ĐTĐ thai kỳ (ĐTĐTK). Các nghiên cứu trong nước cho thấy tỷ lệ ĐTĐTK dao động từ 37,4% đến 60,5%. Mặc dù đã có nhiều nghiên cứu về ĐTĐTK, nhưng vẫn còn thiếu những

<sup>1</sup>Trường Đại học Y Hà Nội

<sup>2</sup>Học viện Y - Dược học cổ truyền Việt Nam

<sup>3</sup>Bệnh viện Đa khoa Quốc tế Vinmec

Chịu trách nhiệm chính: Phan Virakthida

Email: phanvirakthida@gmail.com

Ngày nhận bài: 22.10.2024

Ngày phản biện khoa học: 22.11.2024

Ngày duyệt bài: 27.12.2024