

# Đa hình gen và kiểu hình kháng kháng sinh của *Mycobacterium abscessus* tại Trung tâm Nhiệt đới Việt - Nga giai đoạn 2023 - 2025

Đặng Minh Phương<sup>1\*</sup>, Phạm Việt Hùng<sup>2</sup>, Hoàng Văn Tuân<sup>1</sup>, Nguyễn Tổng Thống<sup>1</sup>,  
Vũ Thị Hương<sup>1</sup>, Trần Khánh Hoàn<sup>1</sup>, Vũ Thị Thương<sup>2</sup>, Lê Thị Lan Anh<sup>2</sup>,  
Võ Việt Cường<sup>2</sup>, Lê Văn Thu<sup>3</sup>, Bùi Thị Tú Quyên<sup>3</sup>  
<sup>1</sup>Trường Y Dược Phenikaa, Đại học Phenikaa  
<sup>2</sup>Trung tâm Nhiệt đới Việt - Nga  
<sup>3</sup>Trường Đại học Y tế công cộng

## TÓM TẮT

**Đặt vấn đề:** *Mycobacterium abscessus complex* (MABC) là nhóm vi khuẩn không lao ngày càng gia tăng, gây nhiều khó khăn trong điều trị do khả năng kháng kháng sinh cao. Việc hiểu rõ đặc điểm đa hình gen và kiểu hình kháng thuốc có ý nghĩa quan trọng trong lựa chọn phác đồ điều trị phù hợp. **Mục tiêu:** Mô tả đặc điểm đa hình gen và kiểu hình kháng kháng sinh của MABC phân lập tại Trung tâm Nhiệt đới Việt - Nga giai đoạn 2023 - 2025. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên các chủng MABC phân lập trong giai đoạn 2023 - 2025. Định danh và phân biệt phân loài được thực hiện bằng các kỹ thuật sinh học phân tử. Kháng sinh đồ được tiến hành theo các hướng dẫn hiện hành. **Kết quả:** *M. abscessus subsp. abscessus* là phân loài chiếm ưu thế. Tỷ lệ kháng clarithromycin đáng chú ý, liên quan đến đa hình gen *erm(41)*. Amikacin và linezolid vẫn duy trì hiệu quả cao, trong khi moxifloxacin cho thấy tỷ lệ kháng đáng kể. Một số đa hình gen có liên quan rõ ràng với kiểu hình kháng thuốc. **Kết luận:** *M. abscessus subsp. abscessus* là phân loài phổ biến nhất với tỷ lệ kháng macrolide đáng kể. Định danh đến mức phân loài và thực hiện kháng sinh đồ là cần thiết để định hướng điều trị hiệu quả.

**Từ khóa:** đa hình gen, kháng kháng sinh, *Mycobacterium abscessus complex*

## 1. ĐẶT VẤN ĐỀ

*Nontuberculous mycobacteria* (NTM) là nhóm vi khuẩn môi trường ngày càng được ghi nhận là căn nguyên quan trọng gây bệnh ở người, đặc biệt trong các bệnh lý phổi mạn tính và ở bệnh nhân suy giảm miễn dịch [1]. Trong số đó, *Mycobacterium abscessus complex* (MABC) được xem là một trong những tác nhân gây bệnh khó điều trị nhất do tốc độ phát triển nhanh và mức độ kháng kháng sinh cao [2]. MABC bao gồm các phân loài như *M. abscessus subsp. abscessus*, *M. abscessus subsp. massiliense* và *M. abscessus subsp. bolletii*, có sự khác biệt về đặc điểm di truyền và tính nhạy cảm kháng sinh, ảnh hưởng trực tiếp đến hiệu quả điều trị [3].

Macrolide, đặc biệt là clarithromycin, là thuốc nền tảng trong phác đồ điều trị nhiễm MABC. Tuy nhiên, tình trạng kháng macrolide ngày càng gia tăng, liên quan chặt chẽ đến đa hình gen *erm(41)* gây kháng cảm ứng, cũng như các đột biến điểm tại gen *rrl* và *rrs* liên quan đến kháng macrolide và amikacin [4, 5]. Sự khác biệt về kiểu gen giữa các phân loài có thể dẫn đến khác biệt đáng kể về giá trị MIC và đáp ứng điều trị.

Hiện nay, việc kết hợp kỹ thuật sinh học phân tử để

phát hiện đột biến gen với xác định nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) theo khuyến cáo quốc tế giúp làm rõ mối liên quan giữa kiểu gen và kiểu hình kháng kháng sinh [6]. Tại Việt Nam, dữ liệu về đặc điểm đa hình gen và mức độ kháng thuốc của MABC còn hạn chế.

Vì vậy, nghiên cứu này được thực hiện nhằm mô tả đặc điểm đa hình gen và kiểu hình kháng kháng sinh của *Mycobacterium abscessus complex* tại Trung tâm Nhiệt đới Việt - Nga giai đoạn 2023 - 2025, góp phần cung cấp cơ sở khoa học cho chẩn đoán và lựa chọn điều trị phù hợp.

## 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1. Đối tượng nghiên cứu

Nghiên cứu thực hiện trên 25 chủng *Mycobacterium abscessus complex* (MABC) phân lập từ bệnh phẩm của người bệnh nghi ngờ nhiễm vi khuẩn lao không điển hình tại Trung tâm Nhiệt đới Việt - Nga trong giai đoạn 01/2023 - 12/2025.

Các chủng được định danh đến mức phân loài, có đầy đủ kết quả MIC và dữ liệu giải trình tự các gen liên quan đến kháng thuốc. Loại trừ các chủng không đủ dữ liệu hoặc không lưu giữ được.

Tác giả liên hệ: Đặng Minh Phương

Email: [phuong.dangminh@phenikaa-uni.edu.vn](mailto:phuong.dangminh@phenikaa-uni.edu.vn)

## 2.2. Phương pháp nghiên cứu

### 2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả cắt ngang có phân tích.

### 2.2.2. Cỡ mẫu và phương pháp chọn mẫu

Nghiên cứu áp dụng phương pháp chọn mẫu thuận tiện. Tất cả các chủng MABC đáp ứng tiêu chuẩn lựa chọn được đưa vào phân tích. Tổng số chủng đủ điều kiện là 25 (n = 25).

### 2.2.3. Kỹ thuật nghiên cứu

**Định danh phân loài:** Các chủng được định danh bằng kỹ thuật sinh học phân tử PCR và giải trình tự gen hsp65.

**Xác định kiểu hình kháng kháng sinh:** Nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) của clarithromycin, amikacin, linezolid và moxifloxacin được xác định bằng phương pháp vi pha loãng trong môi trường lỏng theo khuyến cáo CLSI M24 đối với vi khuẩn sinh trưởng nhanh. Riêng đối với clarithromycin, giá trị MIC được theo dõi đến 14 ngày nhằm phát hiện hiện tượng kháng cảm ứng.

**Phân tích gen kháng thuốc:** Các gen *erm(41)*, *rrs*, *rrl*, *gyrA* và *gyrB* được khuếch đại bằng PCR (máy eppendorf và Biorad) và giải trình tự Sanger (1st BASE, Singapore hoặc Macrogen, Mỹ). Trình tự nucleotide thu được được so sánh với chủng tham chiếu (ATCC19977) nhằm xác định đột biến và đa hình.

### 2.2.4. Tiêu chuẩn đánh giá

Kết quả MIC được phân loại nhạy, trung gian hoặc kháng theo ngưỡng CLSI M24 hiện hành. Có sự phù hợp kiểu gen và kiểu hình kháng thuốc được phân tích thống kê.

## 2.3. Xử lý số liệu

Số liệu được nhập và tổng hợp bằng phần mềm Microsoft Excel. Các biến định tính được trình bày dưới dạng tần số và tỷ lệ (%); biến định lượng dưới dạng trung bình ± độ lệch chuẩn hoặc trung vị (IQR). Nghiên cứu chủ yếu mang tính mô tả, không thực hiện các phân tích suy luận thống kê.

## 2.4. Đạo đức trong nghiên cứu

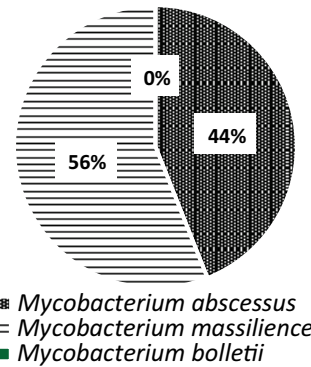
Nghiên cứu được Hội đồng Đạo đức Trường Đại học Y tế công cộng và Trung tâm Nhiệt đới Việt - Nga phê duyệt. Thông tin người bệnh được bảo mật và chỉ sử dụng cho mục đích nghiên cứu.

## 3. KẾT QUẢ

### 3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Trong 25 chủng MABC được phân tích, *M. abscessus subsp. abscessus* chiếm tỷ lệ 56%, tiếp theo là *M. abscessus subsp. massiliense* là 44% và không phát

hiện *M. abscessus subsp. bolletii* (0%). Phân bố này cho thấy *M. abscessus subsp. abscessus* là phân loài ưu thế trong quần thể nghiên cứu.



Hình 1. Phân bố phân loài MABC trong nghiên cứu

### 3.2. Đặc điểm kháng kháng sinh của các chủng MABC

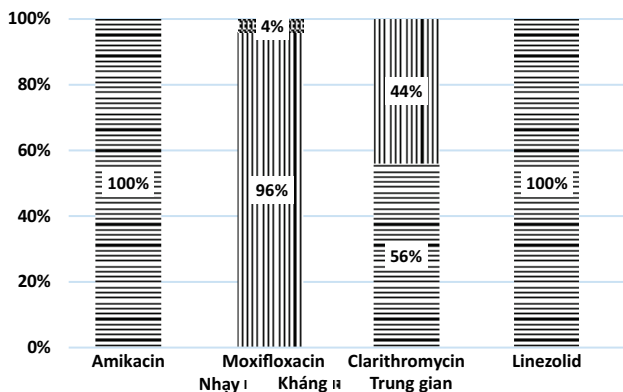
Heatmap MIC (chuẩn CLSI M24) - MABC

|          | AK | MFX | CLR | LZD |
|----------|----|-----|-----|-----|
| 1.VP5    | <2 | 4   | 8   | 8   |
| 2.HN97   | 4  | 8   | <1  | 8   |
| 3.VP21   | <2 | 4   | 16  | 4   |
| 4.VP22   | <2 | 4   | 16  | 4   |
| 5.VP30   | 4  | 4   | 8   | 4   |
| 6.VP36   | 4  | 8   | >32 | 8   |
| 7.VP37   | 4  | 4   | 8   | 4   |
| 8.VP48   | <2 | 8   | <1  | 4   |
| 9.VP54   | <2 | 2   | 16  | <2  |
| 10.VP85  | 4  | 16  | <1  | 8   |
| 11.VP86  | 4  | 4   | <1  | <2  |
| 12.HN94  | 4  | 4   | 8   | 4   |
| 13.VP102 | <2 | 4   | 16  | 4   |
| 14.VP112 | 4  | 16  | <1  | 8   |
| 15.VP114 | 4  | 8   | <1  | 4   |
| 16.VP118 | 8  | 8   | <1  | 4   |
| 17.VP149 | <2 | 8   | <1  | <2  |
| 18.VP144 | <2 | 4   | <1  | 4   |
| 19.HN74  | 4  | 4   | <1  | <2  |
| 20.HN59  | 2  | 4   | 2   | 4   |
| 21.VP161 | 4  | 4   | <1  | <2  |
| 22.VP170 | <2 | 4   | <1  | <2  |
| 23.HN11  | 4  | 8   | 8   | 4   |
| 24.HN13  | 8  | 8   | <1  | 4   |
| 25.HN26  | 8  | 4   | 8   | 8   |

■ S (Susceptible) □ I (Intermediate) ■ R (Resistant)

Hình 2. Tỷ lệ kháng kháng sinh của các chủng MABC

Tỷ lệ kháng clarithromycin (CLR), amikacin (AK), linezolid (LZD) và moxifloxacin (MFX) khác nhau giữa các chủng. Clarithromycin ghi nhận tỷ lệ kháng cao hơn khi đọc kết quả tại ngày 14 so với ngày 3, phản ánh hiện tượng kháng cảm ứng. Amikacin, linezolid có tỷ lệ nhạy cảm cao nhất trong các kháng sinh được thử nghiệm.



Hình 3. Tỷ lệ kháng kháng sinh của các chủng MABC

Kết quả cho thấy tại thời điểm đọc kết quả sau 3 và 6 ngày, các chủng MABC đều nhạy cảm với clarithromycin; tuy nhiên, đến thời điểm ngày thứ 14, ghi nhận sự xuất hiện kiểu hình kháng

clarithromycin cảm ứng với tỷ lệ 56.0%. Các chủng kháng clarithromycin này đều thuộc phân loài *M. abscessus*.

**3.3. Đặc điểm đột biến gen liên quan đến kháng thuốc**

Kết quả phân tích tỷ lệ đột biến các gen liên quan đến kháng kháng sinh ở 25 chủng MABC cho thấy sự khác biệt rõ rệt giữa các gen khảo sát. Đối với gen *erm(41)*, 14/25 chủng (56.0%) mang dạng gen bị cắt ngắn với các vùng mất đoạn đặc trưng ( $\Delta 64 - 65$ ;  $\Delta 159 - 432$ ), trong khi 11/25 chủng (44.0%) mang gen toàn vẹn với kiểu gen T28. Trên các gen *rml*, *rrs* và *gyrA*, không ghi nhận bất kỳ đột biến nào tại các vị trí liên quan đến kháng kháng sinh đã được mô tả. Riêng gen *gyrB*, đột biến T576S được phát hiện ở 15/25 chủng (60.0%).

Bảng 1. Tỷ lệ đột biến các gen kháng thuốc

| Gen            | Vị trí/biến thể                                      | Số chủng (n) | Tỷ lệ (%) |
|----------------|------------------------------------------------------|--------------|-----------|
| <i>erm(41)</i> | cT28                                                 | 25           | 100%      |
|                | $\Delta 64 - 65$ ; $\Delta 159 - 432$ (mất đoạn gen) | 14           | 56.0%     |
| <i>rrs</i>     | Không phát hiện đột biến                             | 25           | 100%      |
| <i>rml</i>     | Không phát hiện đột biến                             | 25           | 100%      |
| <i>gyrA</i>    | Không phát hiện đột biến                             | 25           | 100%      |
| <i>gyrB</i>    | T576S                                                | 15           | 60.0%     |

**4. BÀN LUẬN**

Trong nghiên cứu này, hai phân loài *Mycobacterium abscessus* và *Mycobacterium massiliense* chiếm toàn bộ các chủng thuộc phức hợp *Mycobacterium abscessus complex* (MABC), trong khi không ghi nhận sự hiện diện của *M. bolletii*. Kết quả này phù hợp với nhiều nghiên cứu trước đây cho thấy *M. abscessus* và *M. massiliense* là hai phân loài gây bệnh chủ yếu ở người, trong khi *M. bolletii* thường hiếm gặp trong các nghiên cứu lâm sàng có cỡ mẫu hạn chế [1, 2]. Trong quần thể nghiên cứu, *M. massiliense* chiếm tỷ lệ cao hơn *M. abscessus*, tương đồng với một số nghiên cứu tại châu Á nhưng khác với nhiều báo cáo tại châu Âu. Sự khác biệt này có thể phản ánh đặc điểm dịch tễ học theo khu vực cũng như sự khác nhau trong việc áp dụng các kỹ thuật định danh phân tử để phân biệt chính xác các phân loài trong MABC [3].

Kết quả nghiên cứu cho thấy tỷ lệ kháng kháng sinh của các chủng MABC ở mức cao đối với nhiều nhóm thuốc quan trọng, đặc biệt là macrolide và fluoroquinolone. Điều này phù hợp với đặc điểm sinh học của MABC là nhóm vi khuẩn sinh trưởng nhanh, có khả năng kháng tự nhiên và dễ hình thành kháng mắc phải, khiến việc điều trị trở nên khó khăn [4]. Xu hướng kháng thuốc ghi nhận trong

nghiên cứu này tương đồng với các báo cáo tại Hàn Quốc và Đài Loan, nơi MABC được ghi nhận là một trong những căn nguyên NTM phổ biến và có tỷ lệ kháng thuốc cao [5, 6]. Phân tích tổng hợp nhiều kháng sinh được thử nghiệm tại Trung Quốc cũng cho thấy MABC có thể kháng tới 66.6% với các kháng sinh được thử nghiệm [7]. Những dữ liệu này củng cố nhận định rằng MABC là một trong những loài NTM khó điều trị nhất hiện nay.

Đối với clarithromycin, kháng sinh nền tảng trong điều trị bệnh phổi do NTM, kết quả nghiên cứu ghi nhận sự khác biệt rõ rệt giữa các phân loài. Các chủng *M. abscessus* biểu hiện hiện tượng kháng clarithromycin cảm ứng khi đọc kết quả MIC ở ngày thứ 14, trong khi các chủng *M. massiliense* duy trì kiểu hình nhạy cảm. Kết quả này có ý nghĩa lâm sàng quan trọng vì theo hướng dẫn của Hiệp hội lồng ngực Hoa Kỳ, hiệu quả điều trị bệnh phổi do MABC chỉ đạt khoảng 30 - 50%, thấp hơn đáng kể so với nhiều loài NTM khác [8]. Điều này phản ánh giữa kiểu hình kháng macrolide và khả năng đáp ứng điều trị trên lâm sàng.

Ở Việt Nam, các nghiên cứu trước đây chủ yếu tập trung vào tỷ lệ phân lập NTM nói chung và cho thấy MABC có xu hướng gia tăng tại các bệnh viện tuyến trung ương và khu vực miền Bắc [9, 10]. Tuy nhiên,

dữ liệu chi tiết về kiểu hình kháng kháng sinh của MABC còn tương đối hạn chế. Kết quả của nghiên cứu này góp phần bổ sung dữ liệu quan trọng về đặc điểm kháng thuốc của MABC trong bối cảnh vi khuẩn này ngày càng được ghi nhận nhiều hơn trong thực hành vi sinh lâm sàng tại Việt Nam.

Về ý nghĩa thực tiễn, tỷ lệ kháng cao ghi nhận trong nghiên cứu phản ánh áp lực chọn lọc kháng sinh trong cộng đồng và môi trường bệnh viện, đồng thời nhấn mạnh sự cần thiết phải thực hiện kháng sinh đồ định lượng (MIC) thay vì chỉ dựa vào kinh nghiệm lâm sàng. Điều này đặc biệt quan trọng vì điều trị không phù hợp có thể làm tăng nguy cơ thất bại điều trị và thúc đẩy sự xuất hiện của kháng thuốc thứ phát.

Có sự phù hợp giữa kiểu hình kháng kháng sinh và đặc điểm đa hình gen của các chủng MABC. Phân tích đặc điểm di truyền của các chủng MABC cho thấy gen *erm(41)* đóng vai trò trung tâm trong cơ chế kháng clarithromycin cảm ứng. Trong nghiên cứu này, các chủng *M. abscessus* kháng clarithromycin cảm ứng đều mang kiểu gen *erm(41)* T28, vốn được biết là dạng gen còn chức năng và có khả năng mã hóa enzyme methylase. Enzyme này methyl hóa vị trí gắn của macrolide trên ribosome khi vi khuẩn tiếp xúc kéo dài với thuốc, dẫn đến hiện tượng kháng macrolide xuất hiện muộn.

Ngược lại, các chủng *M. massiliense* trong nghiên cứu đều mang dạng *erm(41)* bị cắt ngắn, với sự mất đoạn nucleotide đặc trưng khi so sánh với chủng tham chiếu *M. abscessus* ATCC19977. Dạng gen này không còn khả năng mã hóa enzyme methylase, do đó không gây kháng macrolide cảm ứng. Kết quả này phù hợp với các nghiên cứu trước đây của Nash và Kim, trong đó *erm(41)* bị cắt ngắn được xem là dấu ấn di truyền quan trọng giúp phân biệt *M. massiliense* và giải thích cho kiểu hình nhạy bền vững với clarithromycin [11].

Ngoài ra, phân tích gen *rrl* trong nghiên cứu này không phát hiện đột biến nào trong vùng gen khảo sát. Điều này phù hợp với các nghiên cứu trước đây cho thấy đột biến trên *rrl* thường liên quan đến kháng macrolide mắc phải với kiểu hình kháng sớm, trong khi các chủng trong nghiên cứu này chủ yếu biểu hiện kháng cảm ứng qua *erm(41)* [11, 12].

Đối với amikacin và linezolid, tất cả các chủng MABC trong nghiên cứu đều nhạy với hai kháng sinh này. Phân tích trình tự gen *rrs*, vốn mã hóa 16S rRNA và là vị trí đích của amikacin, không phát hiện các đột biến đặc hiệu như A1408G, C1409T hoặc G1491T, những đột biến đã được chứng minh có liên quan trực tiếp đến kháng amikacin [13]. Kết quả này phù hợp với các nghiên cứu tại Đài Loan, Hàn Quốc và Trung Quốc

cho thấy 95 - 99% các chủng MABC vẫn nhạy cảm với amikacin, củng cố vai trò của kháng sinh này như một lựa chọn quan trọng trong điều trị [14].

Tương tự, phân tích gen *rrl* - đích tác động của linezolid - cũng không ghi nhận các đột biến đã biết liên quan đến kháng thuốc như G2061, G2447 hoặc G2576. Điều này phù hợp với kiểu hình nhạy của tất cả các chủng trong nghiên cứu. Tuy nhiên, các nghiên cứu lâm sàng cho thấy việc sử dụng linezolid kéo dài có thể gây độc tính đáng kể như ức chế tủy xương và bệnh lý thần kinh ngoại biên, do đó cần được cân nhắc và theo dõi chặt chẽ trong quá trình điều trị [15].

Đối với moxifloxacin, hầu hết các chủng MABC trong nghiên cứu biểu hiện kiểu hình kháng thuốc. Phân tích trình tự gen *gyrB* phát hiện biến thể T576S ở một số chủng kháng. Tuy nhiên, khi so sánh với chủng tham chiếu nhạy cảm *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv, amino acid này cũng được ghi nhận ở chủng nhạy, cho thấy đây có thể chỉ là một đa hình di truyền không đặc hiệu. Nhiều nghiên cứu trước đây cũng chỉ ra rằng cơ chế kháng fluoroquinolone ở MABC thường mang tính đa yếu tố, bao gồm hoạt động của bơm tống thuốc và giảm tính thấm của thành tế bào, hơn là do một đột biến gen đơn lẻ [16, 17].

Xét trên phương diện cơ chế sinh học, kết quả nghiên cứu cho thấy sự khác biệt về kiểu hình kháng thuốc ở MABC không chỉ phản ánh sự hiện diện của các đa hình gen đơn lẻ mà còn gắn với bản chất điều hòa biểu hiện gen và cơ chế kháng nội tại của vi khuẩn. Đối với clarithromycin, hiện tượng kháng cảm ứng ở các chủng *M. abscessus* mang *erm(41)* còn chức năng có thể được giải thích bởi sự tăng biểu hiện methylase ribosome khi vi khuẩn tiếp xúc kéo dài với macrolide, làm biến đổi vị trí gắn thuốc trên tiểu đơn vị 23S rRNA. Điều này lý giải vì sao MIC clarithromycin cần được đọc ở ngày thứ 14, bởi nếu chỉ đọc sớm có thể bỏ sót kiểu hình kháng cảm ứng và dẫn đến đánh giá sai mức độ nhạy thuốc [1, 3]. Ngược lại, ở *M. massiliense*, gen *erm(41)* bị cắt đoạn nên mất chức năng, do đó các chủng này thường duy trì tính nhạy với clarithromycin. Với amikacin và linezolid, việc không phát hiện đột biến trên *rrs* và *rrl* phù hợp với kiểu hình còn nhạy, cho thấy các đích tác động của thuốc chưa bị biến đổi trong quần thể nghiên cứu [4]. Trong khi đó, đối với moxifloxacin, tỷ lệ kháng cao nhưng không ghi nhận đột biến tại vùng QRDR của *gyrA/gyrB* gợi ý rằng kháng fluoroquinolone ở MABC có thể liên quan nhiều hơn đến các cơ chế kháng nội tại như giảm tính thấm thành tế bào, hoạt động bơm tống thuốc hoặc các cơ chế điều hòa khác, hơn là do đột biến

đích kinh điển. Như vậy, có sự phù hợp giữa kiểu gen và kiểu hình ở MABC có tính chất không đồng đều giữa các nhóm kháng sinh: Rất rõ đối với macrolide, nhưng phức tạp và đa yếu tố hơn đối với fluoroquinolone [5, 6].

Kết quả nghiên cứu cho thấy giữa kiểu gen và kiểu hình kháng kháng sinh khác nhau giữa các nhóm kháng sinh. Đối với macrolide, có sự phù hợp giữa *erm(41)* và hiện tượng kháng clarithromycin cảm ứng được thể hiện rõ ràng, đặc biệt ở *M. abscessus*. Trong khi đó, đối với fluoroquinolone, giữa đột biến gen và kiểu hình kháng thuốc không thấy rõ, cho thấy sự tham gia của nhiều cơ chế kháng thuốc khác nhau.

Những kết quả này nhấn mạnh rằng việc chỉ dựa vào kiểu hình kháng sinh để có thể chưa đủ để tiên lượng khả năng đáp ứng điều trị, đặc biệt trong trường hợp kháng macrolide cảm ứng. Do đó, việc kết hợp xét nghiệm kiểu hình (MIC) và phân tích kiểu gen có thể giúp nâng cao độ chính xác trong đánh giá kháng thuốc và hỗ trợ lựa chọn phác đồ điều trị phù hợp.

So với tình hình trong nước, các nghiên cứu về đột biến gen kháng thuốc của MABC còn khá hạn chế [9, 10]. Vì vậy, kết quả của nghiên cứu này không chỉ bổ sung dữ liệu về dịch tễ phân tử của MABC tại Việt Nam mà còn cho thấy tiềm năng ứng dụng của các kỹ thuật sinh học phân tử trong chẩn đoán và quản lý điều trị nhiễm trùng do MABC.

## 5. KẾT LUẬN VÀ KIẾN NGHỊ

### 5.1. Kết luận

Nghiên cứu cho thấy sự khác biệt rõ rệt về đặc điểm di truyền và kiểu hình kháng thuốc giữa hai phân loài MABC. Gen *erm(41)* đóng vai trò quyết định trong

kháng clarithromycin cảm ứng ở *M. abscessus* (kiểu gen T28 còn chức năng), trong khi *M. massiliense* mang dạng gen cắt ngắn và vẫn nhạy với macrolide. Không ghi nhận đột biến trên *rrs*, *rrl* và vùng QRDR của *gyrA*; biến thể *gyrB* T576S xuất hiện rải rác nhưng chưa có giá trị dự báo rõ ràng đối với kháng moxifloxacin. Về kiểu hình, clarithromycin chỉ duy trì hiệu quả ở *M. massiliense*, amikacin và linezolid còn hiệu lực in vitro cao, trong khi moxifloxacin có tỷ lệ kháng cao. Có sự phù hợp giữa *erm(41)* và kháng clarithromycin, trái lại cơ chế kháng fluoroquinolone có thể đa yếu tố và cần nghiên cứu thêm.

### 5.2. Hạn chế nghiên cứu

Nghiên cứu còn một số hạn chế. Thứ nhất, cỡ mẫu nghiên cứu còn hạn chế và được lựa chọn theo phương pháp thuận tiện, do đó khả năng ngoại suy kết quả cho quần thể MABC rộng hơn còn hạn chế. Thứ hai, nghiên cứu sử dụng dữ liệu thứ cấp và chưa tích hợp dữ liệu lâm sàng, nên chưa đánh giá được mối liên quan trực tiếp giữa kiểu gen, kiểu hình kháng kháng sinh và đáp ứng điều trị. Thứ ba, nghiên cứu chỉ khảo sát một số gen kháng kháng sinh chính, chưa đánh giá đầy đủ các cơ chế kháng thuốc khác. Mặc dù còn những hạn chế trên, nghiên cứu đã cung cấp các dữ liệu có giá trị về đặc điểm di truyền và kiểu hình kháng kháng sinh của MABC tại Việt Nam, đồng thời là cơ sở cho các nghiên cứu tiếp theo với thiết kế tiến cứu, cỡ mẫu lớn hơn và tích hợp dữ liệu lâm sàng.

### 5.3. Khuyến nghị

Cần định danh phân loài MABC, đọc MIC clarithromycin tại ngày 14 để phát hiện kháng cảm ứng, và kết hợp phân tích gen *erm(41)* trong thực hành xét nghiệm.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] C. L. Daley, J. M. Iaccarino, C. Lange, E. Cambau, R. J. Wallace Jr., C. Andrejak, et al., "Treatment of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: An official ATS/ERS/ESCMID/IDSA clinical practice guideline," *Clin. Infect. Dis.*, vol. 71, no. 4, pp. 905-913, 2020.
- [2] R. Nessar, E. Cambau, J. M. Reyrat, A. Murray, and B. Gicquel, "Mycobacterium abscessus: A new antibiotic nightmare," *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, vol. 67, no. 4, pp. 810-818, 2012.
- [3] B. A. Brown-Elliott, K. A. Nash, and R. J. Wallace Jr., "Antimicrobial susceptibility testing, drug resistance mechanisms, and therapy of infections with nontuberculous mycobacteria," *Clin. Microbiol. Rev.*, vol. 25, no. 3, pp. 545-582, 2012.
- [4] K. A. Nash, B. A. Brown-Elliott, and R. J. Wallace Jr., "A novel gene, *erm(41)*, confers inducible

macrolide resistance to clinical isolates of *Mycobacterium abscessus*," *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 53, no. 4, pp. 1367-1376, 2009.

- [5] H. Y. Kim, Y. Kook, Y. J. Yun, C. G. Park, N. Y. Lee, T. S. Shim, et al., "Proportions of *Mycobacterium massiliense* and *Mycobacterium abscessus* among Korean isolates and clinical implications," *J. Clin. Microbiol.*, vol. 46, no. 10, pp. 3384-3390, 2008.

- [6] F. Mougari, R. Amarsy, N. Veziris, S. Bastian, F. Brossier, B. Bercot, et al., "Standardized interpretation of antibiotic susceptibility testing and resistance genotyping for *Mycobacterium abscessus* with regard to subspecies and *erm(41)* sequevar," *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, vol. 71, no. 8, pp. 2208-2212, 2016.

- [7] Y. Zhou, Y. Zhao, L. Zhang, Y. Yu, and Y. Liu,

"Antimicrobial susceptibility profiles of *Mycobacterium abscessus* complex isolates: a systematic review and meta-analysis," *Antimicrobial Resistance and Infection Control*, vol. 9, no. 1, p. 62, 2020.

[8] F. Mougari, R. Amarsy, N. Veziris, S. Bastian, F. Brossier, L. Raskine, et al., "Standardized interpretation of antibiotic susceptibility testing and resistance mechanisms in *Mycobacterium abscessus* complex," *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 60, no. 3, pp. 1415-1423, 2016.

[9] G. E. Choi, S. J. Shin, C. J. Won, K. N. Min, T. Oh, M. Y. Hahn, et al., "Macrolide treatment for *Mycobacterium abscessus* pulmonary disease and inducible resistance," *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, vol. 186, no. 9, pp. 917-925, 2012.

[10] S. Cowman, J. van Ingen, D. E. Griffith, and M. R. Loebinger, "Non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease," *Eur. Respir. J.*, vol. 54, no. 1, p. 1900250, 2019.

[11] S. Y. Kim, C. K. Kim, I. K. Bae, S. H. Jeong, and J. J. Yim, "The drug susceptibility pattern of *Mycobacterium abscessus* isolates from Korea," *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.*, vol. 81, no. 4, pp. 289-291, 2015.

[12] R. Nessar, E. Cambau, J. M. Reyrat, A. Murray, and B. Gicquel, "*Mycobacterium abscessus*: A new

antibiotic nightmare," *J. Antimicrob. Chemother.*, vol. 67, no. 4, pp. 810-818, 2012.

[13] T. Adékambi, P. Berger, D. Raoult, and M. Drancourt, "rpoB gene sequencing for identification of *Mycobacterium abscessus* complex species," *J. Clin. Microbiol.*, vol. 44, no. 12, pp. 4563-4566, 2006.

[14] E. Tortoli, T. A. Kohl, B. A. Brown-Elliott, A. Trovato, S. Leao, M. J. Garcia, et al., "Emended description of *Mycobacterium abscessus*, *Mycobacterium massiliense* and *Mycobacterium bolletii*," *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.*, vol. 66, no. 11, pp. 4471-4479, 2016.

[15] S. H. Lee, H. K. Yoo, S. H. Kim, W. J. Koh, C. K. Kim, and Y. K. Park, "Detection of rrs gene mutations associated with amikacin resistance in *Mycobacterium abscessus*," *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.*, vol. 79, no. 4, pp. 513-515, 2014.

[16] J. V. Philley and D. E. Griffith, "Treatment of slowly growing mycobacteria," *Clin. Chest Med.*, vol. 36, no. 1, pp. 79-90, 2015.

[17] W. J. Koh, B. H. Jeong, S. Y. Kim, K. Jeon, K. U. Park, H. Y. Park, et al., "Clinical significance of differentiation of *Mycobacterium massiliense* from *Mycobacterium abscessus*," *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, vol. 183, no. 3, pp. 405-410, 2011.

## Genetic polymorphism and antibiotic resistance phenotypes of *Mycobacterium abscessus* at the Vietnam - Russia Tropical Center period 2023 - 2025

Dang Minh Phuong, Pham Viet Hung, Hoang Van Tuan, Nguyen Tong Thong, Vu Thi Huong, Tran Khanh Hoan, Vu Thi Thuong, Le Thi Lan Anh, Vo Viet Cuong, Le Van Thu, Bui Thi Tu Quyen

### ABSTRACT

**Background:** *Mycobacterium abscessus* complex (MABC) is a group of nontuberculous mycobacteria with an increasing incidence and poses significant challenges in treatment due to its high level of antibiotic resistance. Understanding genetic polymorphisms and antibiotic resistance phenotypes is important for selecting appropriate treatment regimens. **Objective:** To describe the genetic polymorphisms and antibiotic resistance phenotypes of MABC isolates at the Vietnam-Russia Tropical Center during the period 2023 - 2025. **Materials and Methods:** A cross-sectional descriptive study was conducted on MABC isolates collected from 2023 to 2025. Species identification and subspecies differentiation were performed using molecular techniques. Antimicrobial susceptibility testing was carried out according to current guidelines. **Results:** *Mycobacterium abscessus* subsp. *abscessus* was the predominant subspecies. A notable rate of clarithromycin resistance was observed and was associated with polymorphisms in the *erm(41)* gene. Amikacin and linezolid remained highly effective, whereas moxifloxacin showed a high resistance rate. Several genetic polymorphisms were clearly associated with antibiotic resistance phenotypes. **Conclusion:** *M. abscessus* subsp. *abscessus* was the most common subspecies and showed a considerable rate of macrolide resistance associated with genetic polymorphisms. Subspecies identification and antimicrobial susceptibility testing are essential for guiding effective treatment.

**Keywords:** genetic polymorphism, antibiotic resistance, *Mycobacterium abscessus* complex

Received: 03/3/2026

Revised: 20/4/2026

Accepted for publication: 27/4/2026