

MỨC ĐỘ NHẠY CẢM KHÁNG SINH VÀ SỐ KIỂU GEN SINH ESBL VÀ CARBAPENEMASE Ở CÁC CHỦNG KLEBSIELLA PNEUMONIAE PHÂN LẬP TẠI BỆNH VIỆN TRUNG ƯƠNG HUẾ 2024 - 2025

Phan Nữ Diệu Hồng¹, Mai Văn Tuấn¹, Phạm Hồng Nhung², Nguyễn Thị Ti Na¹, Trương Diên Hải¹, Lê Thị Phước Hạnh¹

¹Khoa Vi sinh, Bệnh viện Trung ương Huế, Việt Nam

²Bộ môn Vi sinh, trường Đại học Y Hà Nội, Việt Nam

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Tình trạng kháng kháng sinh đang trở thành thách thức trong điều trị bệnh nhiễm khuẩn, đặc biệt *Klebsiella pneumoniae* đa kháng. Sự hiện diện của các gen β -lactamase làm gia tăng tỷ lệ đa kháng và giới hạn phác đồ điều trị.

Đối tượng, phương pháp: Nghiên cứu cắt ngang trên 260 chủng *Klebsiella pneumoniae* từ các nhiều loại bệnh phẩm. Định danh trên hệ thống MALDI-TOF, kháng sinh đồ bằng hệ thống tự động BD Phoenix M50 và phát hiện các gen ESBL và carbapenemase thường gặp bằng PCR đa mồi.

Kết quả: Trong 260 chủng *Klebsiella pneumoniae* phân lập hô hấp (51,1%), mủ (16,5%), máu (12,3%), nước tiểu (9,6%) và các loại dịch (8,1%). Vi khuẩn còn nhạy cảm rất thấp với hầu hết các nhóm kháng sinh: nhóm β -lactam ở mức thấp dưới 25%, nhóm quinolon mức nhạy 21,2% và nhóm carbapenem tỷ lệ nhạy cảm không quá 40%. Nhóm còn tỷ lệ nhạy > 50% là aminoglycoside và ceftazidime/avibactam. Tỷ lệ mang gen ESBL 74,6% có blaCTX-M (40,7%), blaSHV (23,1%), blaOXA-1 (9,2%). Tỷ lệ mang gen carbapenemase là 58,1%, hiện diện các kiểu gen blaKPC (23,1%), blaNDM (10%), blaOXA-48 (6,2%), đồng mang cả blaNDM và blaOXA-48 chiếm tỷ lệ khá cao 17,7%. Tỷ lệ chủng mang đồng thời cả 2 nhóm gen ESBL và carbapenemase là 48,8%. Mức độ nhạy cảm kháng sinh ở các nhóm có mang gen kháng betalactamase có sự khác biệt theo từng kiểu gen và với nhóm không mang gen.

Kết luận: Mức độ nhạy cảm kháng sinh ở các chủng *K. pneumoniae* rất thấp và có sự khác biệt về mức độ nhạy cảm giữa các chủng mang kiểu gen kháng khác nhau.

Từ khóa: Carbapenemase, kháng carbapenem, ESBL, *K. pneumoniae*.

ABSTRACT

ANTIMICROBIAL SUSCEPTIBILITY AND ESBL/CARBAPENEMASE GENE PREVALENCE AMONG KLEBSIELLA PNEUMONIAE ISOLATES AT HUE CENTRAL HOSPITAL (2024 - 2025)

Phan Nu Dieu Hong¹, Mai Van Tuan¹, Pham Hong Nhung², Nguyen Thi Ti Na¹, Truong Dien Hai¹, Le Thi Phuoc Hanh¹

Background: Antibiotic resistance in *Klebsiella pneumoniae* is a growing clinical concern, largely driven by β -lactamase genes that increase multidrug resistance and limit treatment options of infections.

Methods: A cross-sectional study was conducted on 260 *K. pneumoniae* isolates from various clinical specimens. Bacterial identification was performed using the MALDI-TOF system, and antimicrobial susceptibility testing was carried out using the BD Phoenix M50 automated system. Common ESBL and carbapenemase genes were detected via multiplex PCR

Ngày nhận bài: 09/10/2025. Ngày chỉnh sửa: 11/11/2025. Chấp thuận đăng: 15/12/2025

Tác giả liên hệ: Phan Nữ Diệu Hồng. Email: phannudieuhong@gmail.com. ĐT: 0932416701

Mức độ nhạy cảm kháng sinh và số kiểu gen sinh ESBL...

Results: Among 260 *Klebsiella pneumoniae* isolates respiratory 51.1%, pus 16.5%, blood 12.3%, urine 9.6%, other fluids 8.1%). Overall susceptibility was low across most antibiotic classes: β -lactams (< 25%), quinolones (21.2%), and carbapenems ($\leq$ 40%). Only aminoglycosides and ceftazidime/avibactam showed susceptibility rates above 50%. ESBL genes were detected in 74.6% (*bla*CTX-M 40.7%, *bla*SHV 23.1%, *bla*OXA-1 9.2%); carbapenemase genes in 58.1% (*bla*KPC 23.1%, *bla*NDM 10.0%, *bla*OXA-48 6.2%), with *bla*NDM -*bla*OXA-48 co-carriage in 17.7% and concurrent ESBL+carbapenemase in 48.8%. Isolates harboring β -lactamase genes exhibited distinct antibiotic susceptibility profiles compared with non-harboring isolates.

Conclusion: Antibiotic susceptibility among *Klebsiella pneumoniae* isolates was very low and differed by resistance genotype; the high prevalence of isolates co-harboring ESBL and carbapenemase genes is an alarming finding that warrants attention.

Keywords: Carbapenemase, antibiotic resistance, ESBL.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Kháng kháng sinh đang trở thành thách thức y tế toàn cầu, trong đó *Klebsiella pneumoniae* kháng kháng sinh là một trong những tác nhân nguy hiểm, được Tổ chức Y tế Thế giới xếp nhóm ưu tiên hàng đầu. Tại Việt Nam, báo cáo giám sát kháng sinh năm 2020 cho thấy *K. pneumoniae* đứng thứ ba trong các tác nhân gây nhiễm khuẩn bệnh viện. Đáng lo ngại hơn các chủng đa kháng (Multidrug resistance-MDR) không chỉ liên quan đến tỷ lệ tử vong cao, thời gian nằm viện kéo dài và chi phí điều trị lớn, mà còn được ghi nhận tình trạng kháng cả các kháng sinh chủ chốt carbapenem với tỷ lệ ngày một tăng [1, 2]

Cơ chế kháng thuốc chủ yếu của *K. pneumoniae* là sản xuất các enzyme β -lactamase như ESBL (Extended-spectrum beta-lactamase) và carbapenemase. Vi khuẩn này đang trở nên kháng thuốc nhanh chóng trong các cơ sở đơn vị y tế do sự lan truyền các gen kháng qua plasmid giữa các loài [3]. Nhận diện các kiểu hình đề kháng kháng sinh của vi khuẩn không còn điển hình do nhiều cơ chế kháng tồn tại và che phủ lẫn nhau [4]. Đồng thời nhiều nghiên cứu cho thấy biểu hiện của các kiểu gen kháng kháng sinh là khác nhau [5]. Ngoài ra đặc điểm dịch tễ học phân tử khác nhau giữa các khu vực, quốc gia nên việc xây dựng bộ dữ liệu riêng tại từng đơn vị là rất hữu ích để hỗ trợ hiệu quả cho điều trị lâm sàng.

Tuy đã có các phác đồ phối hợp hoặc sử dụng chất ức chế β -lactamase thế hệ mới, song hiệu quả điều trị vẫn phụ thuộc vào kiểu gen kháng thuốc cụ thể [6]. Vì vậy, việc đánh giá tình hình kháng kháng sinh và xác định các gen β -lactamase của *K. pneumoniae* là cần thiết, không chỉ giúp lựa chọn

phác đồ điều trị hợp lý, mà còn góp phần kiểm soát nhiễm khuẩn và hạn chế lây lan vi khuẩn đa kháng tại bệnh viện.

Từ thực tiễn trên, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài này nhằm mô tả mức độ nhạy cảm kháng sinh của các chủng *K. pneumoniae* và xác định tỷ lệ, đặc điểm các kiểu gen mã hóa sinh ESBL và carbapenemase ở các chủng phân lập góp phần định hướng điều trị và kiểm soát nhiễm khuẩn tại đơn vị.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Các chủng vi khuẩn *Klebsiella pneumoniae* được phân lập trên tất cả các loại mẫu bệnh phẩm của bệnh nhân khám và điều trị tại Bệnh viện Trung ương Huế.

Tiêu chuẩn lựa chọn: Tất cả các chủng *Klebsiella pneumoniae* phân lập lần đầu tiên của bệnh nhân khám và điều trị tại Bệnh viện Trung ương Huế từ tháng 1/2024 đến tháng 3/2025.

Tiêu chuẩn loại trừ: Các chủng *K. pneumoniae* không sống được khi hồi phục chủng từ tủ lạnh - 20 0C, chủng không có kháng sinh đồ.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: nghiên cứu được thiết kế theo phương pháp mô tả cắt ngang. Chọn mẫu thuận tiện, thu thập tất cả những chủng đủ tiêu chuẩn lựa chọn trong thời gian nghiên cứu. Thực tế thu thập được 260 chủng

Quy trình tiến hành nghiên cứu:

Các chủng *K. pneumoniae* sau định danh và có kết quả kháng sinh đồ được lưu trữ lạnh -20°C. Xác định các gen mã hóa sinh ESBL và carbapenemase: các chủng lưu trữ được rửa đông,

Mức độ nhạy cảm kháng sinh và số kiểu gen sinh ESBL...

cây chuyển sang môi trường thạch thường. Lựa chọn 3 - 5 khuẩn lạc thuần tiến hành tách chiết DNA bằng phương pháp tách nhiệt. Thực hiện kỹ thuật PCR đa mồi xác định 05 gen mã hóa carbapenemase thường gặp (*blaKPC*, *blaNDM*, *blaVIM*, *blaIMP*, *blaOXA-48-like*) và 06 gen mã hóa ESBL β -lactamase phổ rộng phổ biến (*blaTEM*, *blaSHV*, *blaOXA-1-like*, *blaCTX-M* nhóm 1, *blaCTX-M* nhóm 2, *blaCTX-M* nhóm 9) (Bảng 1, Bảng 2). Sử dụng trình tự mồi và chu trình nhiệt theo các nghiên cứu của các tác giả Doyle, Dallenne và cộng sự [7].

Bảng 1: Trình tự primer các gen mã hóa sinh carbapenemase trong nghiên cứu

Gen	Primer	Trình tự	Kích thước
<i>blaKPC</i>	<i>blaKPC -F</i>	3'-TGTCACGTGTATCGCCGTC-5'	900
	<i>blaKPC -R</i>	5'-CTCAGTGTCTTACAGAAAACC-3'	
<i>blaNDM</i>	<i>blaNDM -F</i>	3'-GCAGCTTGTCGGCCATGCGGGC-5'	782
	<i>blaNDM -R</i>	5'-GGTCGCGAAGCTGAGCACCGCAT-3'	
<i>blaVIM</i>	<i>blaVIM -F</i>	3'-GTTTGGTCGCATATCGCAAC-5'	389
	<i>blaVIM -R</i>	5'-AATGCGCAGCACCAGGATAG-3'	
<i>blaIMP</i>	<i>blaIMP -F</i>	3'-GAAGGCGTTTATTGTTTCATAC-5'	587
	<i>blaIMP -R</i>	5'-GTACGTTTCAAGAGTGATGC-3'	
<i>blaOXA-48-like</i>	<i>blaOXA -F</i>	3'-GCGTGGTTAAGGATGAACAC-5'	438
	<i>blaOXA -R</i>	5'-CATCAAGTTCAACCCAACCG-3'	

Chu trình nhiệt cho quy trình phát hiện gen carbapenemase: 95°C/5 phút, 35 chu kỳ (95°C/45giây, 60°C/45giây, 72°C/1 phút) và 72°C/8 phút.

Bảng 2: Trình tự primer các gen mã hóa sinh ESBL trong nghiên cứu

Gen	Primer	Trình tự	Kích thước
<i>blaTEM</i>	<i>blaTEM -F</i>	3'-CATTTCCGTGTCGCCCTTATTC-5'	800
	<i>blaTEM -R</i>	5'-CGTTCATCCATAGTTGCCTGAC-3'	
<i>blaSHV</i>	<i>blaSHV -F</i>	3'-AGCCGCTTGAGCAAATTAAAC-5'	713
	<i>blaSHV -R</i>	5'-ATCCCGCAGATAAATCACCAC-3'	
<i>blaOXA-1-like</i>	<i>blaOXA-1-F</i>	3'-GGCACCAGATTCAACTTTCAAG-5'	565
	<i>blaOXA-1-R</i>	5'-GACCCCAAGTTTCTGTAAAGTG-3'	
<i>blaCTX-M</i> nhóm 1	<i>blaCTX-M1-F</i>	3'-TTAGGAARTGTGCCGCTGYA-5'	688
	<i>blaCTX-M1-R</i>	5'-CGATATCGTTGGTGGTRCCAT-3'	
<i>blaCTX-M</i> nhóm 2	<i>blaCTX-M2-F</i>	3'-CGTTAACGGCACGATGAC-5'	404
	<i>blaCTX-M2-R</i>	5'-CGATATCGTTGGTGGTRCCAT-3'	
<i>blaCTX-M</i> nhóm 9	<i>blaCTX-M2-F</i>	3'-TCAAGCCTGCCGATCTGGT-5'	561
	<i>blaCTX-M2-R</i>	5'-TGATTCTCGCCGCTGAAG-3'	

Chu trình nhiệt cho quy trình phát hiện gen ESBL: 94°C/10 phút, 30 chu kỳ (94°C/40 giây, 60°C/40 giây, 72°C/1 phút) và 72°C/7 phút.

Mức độ nhạy cảm kháng sinh và số kiểu gen sinh ESBL...

2.3. Xử lý số liệu

Số liệu được phân tích bằng phần mềm excel 2019 và SPSS 20.0

III. KẾT QUẢ

3.1 Mức độ nhạy cảm kháng sinh của các chủng *K. pneumoniae*

Nghiên cứu phân lập được 260 chủng *K. pneumoniae* phân bố ở nhóm bệnh phẩm hô hấp (51,1%) và mũ (16,5%), nhóm bệnh phẩm vô khuẩn như máu (12,3%), các loại dịch (8%) và bệnh phẩm nước tiểu là 9,6%. Kết quả nghiên cứu ở Bảng 3 cho thấy tỷ lệ nhạy cảm của các kháng sinh ở các chủng *K. pneumoniae* rất thấp: Nhóm betalactam tỷ lệ nhạy cảm với ceftriaxone (17,3%), ceftazidime (21,2%) và cefepime (23,1%), piperacilline/tazobactam là 29,6%. Riêng nhóm carbapenem tỷ lệ nhạy cảm chỉ còn <40% với 38,2% đối với Meropenem. Các kháng sinh nhóm quinolon và sulfamethoxazole/trimethoprim tỷ lệ nhạy cảm còn khá thấp. Nhóm kháng sinh còn hiệu quả là aminoglycoside (amikacin 58,8%), ceftazidime-avibactam (71,5%) còn tỷ lệ nhạy cảm cao. Các kháng sinh còn hiệu quả, có mức độ nhạy cảm khác nhau ở các loại bệnh phẩm.

Bảng 3: Mức độ nhạy cảm kháng sinh của các chủng *K. pneumoniae* và tỷ lệ nhạy cảm theo loại bệnh phẩm

Kháng sinh/ Bệnh Phẩm	Tỉ lệ nhạy cảm (n=260)		Hô hấp (n= 133)	Mủ (n= 43)	Máu (n= 32)	Nước tiểu (n= 25)	Dịch (n=21)	Khác (n= 6)
	n	% S	% S	% S	% S	% S	% S	% S
Amikacin	153	58,8	54,1	65,1	60,5	56	81	33,3
Gentamicin	98	37,7	35,3	51,2	34,4	40	33,3	16,7
Ceftriaxone	45	17,3	13,5	16,3	34,4	8	23,8	33,3
Ceftazidime	55	21,2	15,8	20,9	40,6	28	14,3	33,3
Cefepime	60	23,1	18,8	23,3	34,4	16	38,1	33,3
Pip/Tazo*	77	29,6	27,1	39,5	25	24	38,1	33,3
Cef/Avi*	186	71,5	75,9	62,8	68,8	56	76,2	100
Ertapenem	87	33,5	37,6	30,2	31,2	20	38,1	16,7
Imipenem	101	38,8	38,3	37,2	43,2	28	42,9	33,3
Meropenem	99	38,2	41,4	38,1	37,5	24	38,1	33,3
Ciprofloxacin	55	21,2	21,2	18,6	28,1	12	23,8	33,3
Sul/Tri*	93	35,8	33,3	30,2	50	28	57,1	16,7

* Pip/Tazo: piperacilline/tazobactam

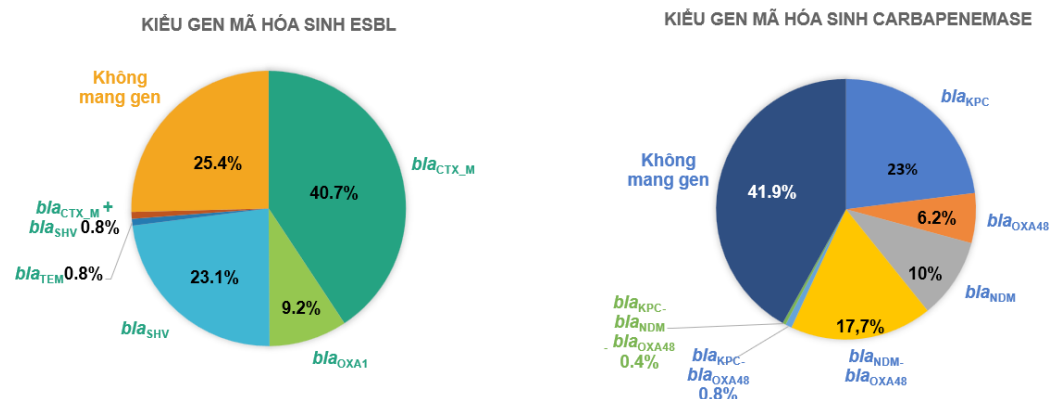
* Cef/Avi: ceftazidime/avibactam

* Sul/Tri : sulfamethoxazole/trimethoprim

3.2 Kiểu gen mã hóa sinh ESBL và carbapenemase của các chủng *K. pneumoniae*

Nghiên cứu khảo sát đồng thời cả 2 nhóm gen sinh ESBL và carbapenemase trên 260 chủng vi khuẩn phân lập, tỷ lệ phát hiện gen nhóm ESBL và carbapenemase lần lượt là 74,6% và 58,1%. Trong đó các kiểu gen theo từng nhóm phát hiện cho thấy trong nhóm ESBL (Biểu đồ 1): *blaCTX-M* chiếm ưu thế (40,7%), tiếp đến là *blaSHV* (23,1%), *blaOXA-1* phát hiện ít hơn (9,2%) trong khi *blaTEM* hầu như không đáng kể. Trong nhóm carbapenemase phát hiện các gen *blaKPC* (23,1%), *blaNDM* (10%) và *blaOXA-48* (6,2%) chiếm ưu thế, không phát hiện chủng mang gen *blaVIM* và gen *blaIMP*. Đáng chú ý tỷ lệ không nhỏ chủng mang đồng thời *blaNDM* + *blaOXA-48* (17,7%). Trong 260 chủng nghiên cứu có 127 chủng có phát hiện cả gen sinh ESBL và gen sinh carbapenemase chiếm tỷ lệ 48,8%. Trong nhóm này phổ biến nhất là kiểu phối hợp gen *blaKPC* + *blaCTX-M* (14,2%).

Mức độ nhạy cảm kháng sinh và số kiểu gen sinh ESBL...



Biểu đồ 1: Tỷ lệ các kiểu gen ESBL và carbapenemase phát hiện

3.3 Mức độ nhạy cảm kháng sinh của các chủng *K. pneumoniae* theo các gen kháng thuốc

Trong nhóm chủng mang đồng thời ESBL và carbapenemase (n=127) có 81 chủng mang 02 gen, 45 chủng mang 03 gen và 1 chủng mang 04 gen. Khi phân tích tỷ lệ nhạy cảm trên các kháng sinh được thử nghiệm, kết quả cho thấy so với chủng mang 2 gen, chủng mang ≥ 3 gen có tỷ lệ nhạy cảm giảm rõ rệt đối với kháng sinh amikacin và ceftazidime/avibactam (Bảng 4).

Bảng 4: Mức độ nhạy cảm kháng sinh ở các chủng *K. pneumoniae* mang gen phối hợp ESBL và carbapenemase

Kháng sinh	Mang 02 gen phối hợp	Mang ≥ 03 gen phối hợp	p
Amikacin	36/81 (44.4)	10/46 (21.7)	0.024
Ceftazidime/Avibactam	63/81 (77.8)	5/46 (10.9)	< 0.001

Kết quả Bảng 5 cho thấy mức độ nhạy cảm kháng sinh khác biệt rõ rệt giữa các nhóm chủng *K. pneumoniae* theo kiểu gen kháng. Nhóm không mang gen kháng (n=42) còn nhạy cảm cao với hầu hết kháng sinh. Ngược lại, các chủng mang gen kháng có mức độ nhạy cảm giảm mạnh và phụ thuộc vào kiểu gen. Nhóm chỉ mang ESBL hầu như kháng cephalosporin nhưng vẫn nhạy tốt với carbapenem và aminoglycoside. Các chủng mang blaKPC kháng gần như toàn bộ kháng sinh, chỉ còn nhạy với ceftazidime/avibactam và một phần với amikacin. Nhóm blaOXA-48 kháng hoàn toàn carbapenem, còn nhạy mức trung bình với aminoglycoside, sulfamethoxazole/trimethoprim và ceftazidime/avibactam. Nhóm blaNDM và đặc biệt nhóm đồng mang blaNDM-blaOXA-48 kháng gần như toàn bộ các kháng sinh, chỉ còn tỷ lệ nhạy rất thấp với aminoglycoside.

Bảng 5: Tỷ lệ nhạy cảm kháng sinh ở các chủng *Klebsiella pneumoniae* theo từng nhóm gen carbapenemase và ESBL

Kháng sinh/ Kiểu gen	KPC	OXA-48	NDM	blaNDM- blaOXA48	Chỉ mang ESBL	Không mang gen
Amikacin	56,7	56,2	30,8	21,7	88,0	95,2
Gentamycin	13,3	50	15,4	28,3	61,2	64,3
Ceftriaxone	5,0	31,2	3,8	0	5,9	76,2
Ceftazidime	5,0	37,5	15,4	8,7	1,4	88,1
Cefepime	6,7	37,5	11,5	4,3	10,4	90,5
Pip/Tazo	1,7	0	3,8	4,3	64,1	73,8
Cef/Avi	95	100	0	4,3	100	100

Mức độ nhạy cảm kháng sinh và số kiểu gen sinh ESBL...

Kháng sinh/ Kiểu gen	KPC	OXA-48	NDM	blaNDM- blaOXA48	Chỉ mang ESBL	Không mang gen
Ertapenem	0	0	0	0	88,0	90,5
Imipenem	1,7	0	0	0	94,0	71,4
Meropenem	5,0	0	3,8	0	95,5	78,0
Ciprofloxacin	1,7	0	7,7	0	43,2	61,0
Sul/Tri *	5,2	43,8	23,1	8,7	56,7	88,1
n	60	16	26	46	67	42

* Pip/Tazo: piperacilline/tazobactam

* Cef/Avi: ceftazidime/avibactam

* Sul/Tri: sulfamethoxazole/trimethoprim

IV. BÀN LUẬN

Nhiễm khuẩn các tác nhân vi khuẩn kháng thuốc đã và đang là vấn đề nóng được quan tâm ở khu vực và thế giới. Hậu quả mắc phải không chỉ là những biến chứng sức khỏe nặng nề mà còn là gánh nặng về kinh tế điều trị cho cả gia đình và xã hội [8]. Đáng chú ý hơn khi *Klebsiella pneumoniae* được WHO (2024) xếp vào nhóm ưu tiên cao nhất trong danh mục tác nhân kháng thuốc toàn cầu, vượt cả *Acinetobacter baumannii* và *Pseudomonas aeruginosa* trong xếp hạng năm 2017. Ở Việt Nam tỷ lệ vi khuẩn *K. pneumoniae* kháng carbapenem ngày càng tăng: tại Bệnh viện Đại học Y Dược TP.HCM, tỷ lệ *K. pneumoniae* kháng carbapenem tăng từ 4% lên 45% trong vòng một thập kỷ [9]

Trong nghiên cứu cho thấy các chủng *K. pneumoniae* phân lập ở Bệnh Trung ương Huế là những chủng đa kháng mở rộng (kháng 11/12 loại kháng) bao gồm các nhóm betalactam, piperacilline/tazobactam, quinolon, sulfamethoxazole/trimethoprim, aminoglycoside và carbapenem. Kháng sinh mới như ceftazidime/avibactam tỉ lệ nhạy cảm chỉ còn 71,5%. Tỷ lệ nhạy cảm với piperacilline/tazobactam chỉ 29,6%, điều này gây lo ngại vì khả năng thất bại trong điều trị nhiễm khuẩn do *K. pneumoniae* sinh ESBL là rất cao, đặc biệt khi tỉ lệ ESBL phát hiện trong các chủng *K. pneumoniae* lên tới 76,4%. Điều đáng chú ý là tỷ lệ nhạy cảm của các chủng *K. pneumoniae* với kháng sinh nhóm carbapenem hiện chỉ còn dưới 40%. So với một nghiên cứu về vi khuẩn đường ruột kháng carbapenem được thực hiện tại cùng bệnh viện vào năm 2019, khi tỷ lệ này còn trên 70%, điều

này cho thấy mức độ kháng thuốc đang gia tăng nghiêm trọng và nhanh chóng tại Bệnh viện Trung ương Huế.

Các chủng *K. pneumoniae* trong nghiên cứu chủ yếu phân lập ở bệnh phẩm hô hấp và mủ, bệnh phẩm máu dịch chiếm tỷ lệ thấp hơn, tập trung ở khối các khoa điều trị hồi sức tích cực. Phân tích mức độ nhạy cảm với các kháng sinh nhận thấy ở phẩm bệnh máu và bệnh phẩm dịch có tỷ lệ nhạy cảm cao hơn các nhóm còn lại. Vi khuẩn *K. pneumoniae* tập trung mật độ lớn ở các ổ nhiễm trong các mô cơ quan, một số có khả năng tạo biofilm làm giảm hấp thu thuốc vào các mô sâu khiến cho hoạt tính các thuốc kháng sinh giảm hiệu quả [10]. Vì vậy loại bệnh phẩm máu và dịch có xu hướng nhạy tốt hơn so với hô hấp, mủ và nước tiểu ở hầu hết kháng sinh. Kết quả tương đồng với những nghiên cứu ở một số tác giả trong và ngoài nước [11]

Đánh giá tình trạng kháng thuốc của *K. pneumoniae* là nghiêm trọng khi kết quả có 74,6% chủng mang gen mã hóa sinh ESBL và 58,1% chủng mang gen mã hóa sinh carbapenemase. Điều này lý giải tại sao các chủng gần như kháng hết các kháng sinh. Tỷ lệ chủng mang ESBL là 74,6%, so sánh với những nghiên cứu khác tỷ lệ này có sự khác biệt. Theo tác giả N.H.T.Ngọc [12], tỷ lệ này là 50,1%. Trong khi nghiên cứu dịch tễ về *K. pneumoniae* đa kháng ở khu vực Đông Nam Á theo Adamu Salawudeen tỷ lệ này lên đến 98% [1]. Sự đa dạng các kiểu gen mã hóa sinh ESBL trong kết quả nghiên cứu khá tương đồng với 1 số tác giả [5, 13]. Trong nhóm gen sinh carbapenemase, kết quả cho thấy

có 151 chủng mang ít nhất 1 gen carbapenemase, chiếm tỷ lệ 58,1%. Kiểu gen phổ biến nhất là *blaKPC* (23,1%), tiếp theo là *blaNDM* (10%) và *blaOXA-48* (6,2%). Đặc biệt, có 17,7% chủng mang đồng thời cả hai gen *blaNDM* - *blaOXA-48*. Sự phân bố các kiểu gen sinh carbapenemase trong nghiên cứu này tương đồng với các nghiên cứu trong nước [11]. Mặc dù tỷ lệ gen *blaNDM* không chiếm đa số, nhưng tỷ lệ cao các chủng mang đồng thời *blaNDM* - *blaOXA-48* một dấu hiệu đáng lo ngại trong bối cảnh vi khuẩn kháng thuốc hiện nay [14]

Nghiên cứu này chúng tôi tập trung đánh giá mức độ nhạy cảm kháng sinh ở các chủng *K. pneumoniae*, xác định sự hiện diện các gen kháng thuốc tồn tại qua đó đánh giá mức độ kháng kháng sinh. Kết quả nghiên cứu cho thấy vai trò quan trọng của các gen kháng thuốc, sự hiện diện các gen kháng betalactamase có liên hệ chặt chẽ đến giảm độ nhạy cảm kháng sinh. Các chủng không mang gen kháng có tỷ lệ nhạy cảm cao hơn hẳn trong tất cả các kháng sinh được thử nghiệm (Bảng 5). Trong nhóm các chủng mang gen kháng, các chủng mang nhiều gen kháng có xu hướng giảm nhạy cảm với các kháng sinh vẫn còn hiệu quả như amikacin và ceftazidime/avibactam (Bảng 4). Phân tích về kiểu hình kháng thuốc ở các chủng mang các kiểu gen sinh carbapenemase phổ biến, cho thấy mức độ nhạy cảm kháng sinh có khác nhau giữa các kiểu gen và giữa nhóm không mang gen kháng. Kết quả nghiên cứu có sự chênh lệch về tỷ lệ nhạy cảm ở một số kháng sinh đối với các kiểu gen nhóm A (*blaKPC*), nhóm D (nhóm *blaOXA48*) với gen nhóm B (*blaNDM*). Nổi bật là khác biệt tỷ lệ nhạy cảm kháng sinh ceftazidime-avibactam ở nhóm mang gen *blaNDM* (đơn thuần hay phối hợp) gần như kháng hoàn toàn. Đây là kết quả đáng lưu ý đối với các bác sĩ điều trị khi quyết định sử dụng các kháng sinh mới như ceftazidime/avibactam trong bối cảnh vi khuẩn *K. pneumoniae* toàn kháng như hiện nay. Tuy kết quả phân tích cho thấy tỷ lệ nhạy cảm rất cao của kháng sinh này trong nhóm mang *blaKPC*, *blaOXA48* nhưng kết quả vẫn ghi nhận 03 chủng kháng và tỷ lệ nhạy cảm chung của các *K. pneumoniae* chỉ 71,5% (bảng 3) điều đó cho thấy tính kháng thuốc rất phức tạp ở vi khuẩn.

Nghiên cứu về cơ chế kháng của *K. pneumoniae* bằng phương pháp kiểu gen giúp phát hiện tỉ lệ các chủng mang đồng thời cả gen ESBL và carbapenemase. Trong khi đó, phương pháp khảo sát bằng kiểu hình kháng có thể không phát hiện được đầy đủ, vì các chủng mang gen ESBL có thể bị che lấp bởi sự hiện diện của gen carbapenemase. Kết quả nghiên cứu phát hiện tỷ lệ mang đồng thời cả gen sinh ESBL và carbapenemase là rất cao 48,8%. Điều này giúp lý giải tại sao cùng 1 kháng sinh nhưng khi phân tích riêng cơ chế (gen sinh ESBL hoặc gen sinh carbapenemase) có tỷ lệ nhạy cảm cao hơn khi phân tích chung đối với tất cả các đối tượng nghiên cứu. Đồng thời tỷ lệ đồng nhiễm này là một cảnh báo đáng lưu ý khi gần một nửa vi khuẩn *K. pneumoniae* mang nhiều cơ chế kháng thuốc thì tỷ lệ thất bại điều trị rất cao. Kết quả nghiên cứu xác định làm rõ cơ chế kháng kháng sinh do enzyme β -lactamase trong quần thể *K. pneumoniae* khảo sát. Tuy nhiên, vi khuẩn này còn nhiều cơ chế kháng khác không liên quan đến enzyme, nên nghiên cứu chưa thể bao quát toàn bộ các cơ chế kháng. Đây cũng là giới hạn của nghiên cứu khi chỉ tập trung vào các kiểu gen kháng thường gặp.

V. KẾT LUẬN

Tình trạng kháng thuốc của *K. pneumoniae* rất đáng báo động, với tỷ lệ cao các chủng mang đồng thời gen ESBL và carbapenemase. Mức độ nhạy cảm kháng sinh khác nhau giữa các kiểu gen kháng, trong đó ceftazidime/avibactam là lựa chọn hiệu quả cho nhóm không mang *blaNDM*. Kết quả nghiên cứu cung cấp dữ liệu hữu ích cho định hướng điều trị lâm sàng sớm.

Vấn đề y đức

Nghiên cứu không can thiệp trên người bệnh, sử dụng các chủng vi khuẩn phân lập từ bệnh phẩm thường quy. Thông tin được bảo mật và chỉ phục vụ mục đích nghiên cứu. Nghiên cứu đã được Hội đồng Đạo đức Bệnh viện Trung ương Huế chấp thuận và tuân thủ các quy định đạo đức trong nghiên cứu y sinh học.

Tuyên bố về xung đột lợi ích

Các tác giả khẳng định không có xung đột lợi ích đối với các nghiên cứu, tác giả, và xuất bản bài báo.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Salawudeen A, Raji YE, Jibo GG, Desa MNM, Neoh HM, Masri SN, 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.
2. Effah CY, Sun T, Liu S, Wu Y. *Klebsiella pneumoniae*: an increasing threat to public health. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2020; 19(1): 1.
3. Logan LK, Weinstein RA. The Epidemiology of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae: The Impact and Evolution of a Global Menace. *J Infect Dis*. 2017; 215(suppl_1): S28-S36.
4. Castanheira M, Simner PJ, Bradford PA. Extended-spectrum beta-lactamases: an update on their characteristics, epidemiology and detection. *JAC Antimicrob Resist*. 2021; 3(3): dlab092.
5. Du J, Li P, Liu H, Lu D, Liang H, Dou Y. Phenotypic and molecular characterization of multidrug resistant *Klebsiella pneumoniae* isolated from a university teaching hospital, China. *PLoS One*. 2014; 9(4): e95181.
6. Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, Mathers AJ, van Duin D, Clancy CJ. Infectious Diseases Society of America 2023 Guidance on the Treatment of Antimicrobial Resistant Gram-Negative Infections. *Clin Infect Dis*. 2023.
7. Doyle D, Peirano G, Lascols C, Lloyd T, Church DL, Pitout JD. Laboratory detection of Enterobacteriaceae that produce carbapenemases. *J Clin Microbiol*. 2012; 50(12): 3877-80.
8. Huang X, Yao X, Hou Y, Zhang D, Xie R, Shi C, et al. Global trends of antimicrobial resistance and virulence of *Klebsiella pneumoniae* from different host sources. *Commun Med (Lond)*. 2025; 5(1): 383.
9. Hoàng Ngọc Thanh, Phạm Thái Bình, Cao Minh Nga. Hiệu quả phối hợp kháng sinh in vitro trên vi khuẩn gram âm kháng carbapenem. *Tạp chí Y học Việt Nam*. 2022; 508(2).
10. R. Podschun U. *Klebsiella* spp. as nosocomial pathogens: epidemiology, taxonomy, typing methods, and pathogenicity factors. *Clinical Microbiology Reviews*. 1998; 11(4).
11. Nguyễn Thị Lan Hương, Phạm Hồng Nhung. Xác định mức độ nhạy cảm kháng sinh và kiểu gene carbapenemase của một số vi khuẩn *Klebsiella pneumoniae* phân lập từ bệnh phẩm đường hô hấp và ổ bụng tại Bệnh viện Bạch Mai năm 2022 - 2023. *Tạp chí Nghiên cứu Y học*. 2023; 187(2).
12. Nguyễn Hữu Tuấn Ngọc, Nguyễn Quang Huy, Nguyễn Minh Hà. Tình hình kháng carbapenem của học vi khuẩn Enterobacteriaceae tại bệnh viện Nguyễn Tri Phương giai đoạn 2019-2023. *Tạp chí Y học Việt Nam*. 2024; 537(1B).
13. Trịnh Văn Sơn NTT, Nguyễn Hồng Nhung. Giá trị kiểu gen trong tiên đoán kiểu hình kháng cephalosporin của các chủng *Klebsiella pneumoniae* gây nhiễm khuẩn huyết. *Journal of 108 - Clinical Medicine and Pharmacy*. 2020.
14. Shinsuke Yonekawa TM. Molecular and Epidemiological Characteristics of Carbapenemase-Producing *Klebsiella pneumoniae* Clinical Isolates in Japan. *mSphere*. 2020; 5(5).