

# MỨC ĐỘ NHẠY CẢM VỚI KHÁNG SINH VÀ KIỂU GEN MÃ HÓA $\beta$ -LACTAMASE CỦA CÁC CHỦNG *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* TẠI TRUNG TÂM HỒI SỨC TÍCH CỰC BỆNH VIỆN BẠCH MAI

Nguyễn Văn Tấn<sup>1</sup>, Nguyễn Thị Vân Anh<sup>1</sup>, Nguyễn Khánh Linh<sup>1</sup>  
 Nguyễn Gia Bình<sup>2</sup>, Nguyễn Hoàng Anh<sup>2,3</sup>, Vũ Đình Hòa<sup>3</sup>  
 Nguyễn Thị Cúc<sup>3</sup>, Hoàng Hải Linh<sup>3</sup>, Nguyễn Thị Việt Hà<sup>4</sup>  
 và Phạm Hồng Nhung<sup>1,2,✉</sup>

<sup>1</sup>Trường Đại học Y Hà Nội

<sup>2</sup>Bệnh viện Bạch Mai

<sup>3</sup>Trường Đại học Dược Hà Nội

<sup>4</sup>Bệnh viện Đa khoa tỉnh Lào Cai

309 chủng *Klebsiella pneumoniae* phân lập tại Trung tâm Hồi sức tích cực năm 2023 được phân tích mức độ nhạy cảm với các kháng sinh và xác định một số kiểu gene mã hóa một số gen  $\beta$ -lactamase (*bla*<sub>KPC</sub>, *bla*<sub>NDM</sub>, *bla*<sub>VIM</sub>, *bla*<sub>IMP</sub>, *bla*<sub>OXA-48-like</sub>, *bla*<sub>TEM</sub>, *bla*<sub>SHV</sub>, *bla*<sub>OXA-1-like</sub>, *bla*<sub>CTX-M nhóm 1</sub>, *bla*<sub>CTX-M nhóm 2</sub>, *bla*<sub>CTX-M nhóm 9</sub>) bằng kỹ thuật PCR. Các chủng này có mức độ nhạy cảm với các kháng sinh thấp kể cả với kháng sinh mới như ceftazidime-avibactam. Chủng phân lập từ bệnh phẩm hô hấp nhạy cảm cao hơn đáng kể so với chủng từ máu và bệnh phẩm khác. Có 89,0% chủng mang  $\geq 1$  gen carbapenemase (phổ biến: *bla*<sub>OXA-48-like</sub> 68,9%, *bla*<sub>NDM</sub> 50,2%; 44,3% mang đồng thời cả hai) và tỷ lệ cao các gen ESBL (*bla*<sub>SHV</sub> 79,6%, *bla*<sub>TEM</sub> 61,8%, *bla*<sub>CTX-M nhóm 1</sub> 55,0%). Ceftazidime-avibactam vẫn là một lựa chọn khả quan cho các chủng sinh carbapenemase nhóm A và D (60,5%). Nghiên cứu cung cấp dữ liệu giúp các bác sĩ lâm sàng lựa chọn kháng sinh điều trị theo kinh nghiệm cho các trường hợp nhiễm trùng do *K. pneumoniae* khi chưa có kết quả kháng sinh đồ.

**Từ khóa:** *Klebsiella pneumoniae*,  $\beta$ -lactamase, ESBL, carbapenemase, ICU, mức độ nhạy cảm kháng sinh.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

*Klebsiella pneumoniae* là tác nhân chính gây nhiễm trùng bệnh viện, đặc biệt tại các khoa hồi sức tích cực (ICU), nơi có tỉ lệ nhiễm trùng cao và mức độ kháng kháng sinh nghiêm trọng.<sup>1</sup> *K. pneumoniae* đề kháng với các kháng sinh  $\beta$ -lactam như cephalosporin thế hệ 3 và carbapenem ngày càng phổ biến, chủ yếu do sự xuất hiện của các gen mã hóa  $\beta$ -lactamase như ESBL và carbapenemase.<sup>2</sup> Những gen này

góp phần vào cơ chế kháng thuốc đa dạng của vi khuẩn, khiến việc điều trị trở nên khó khăn và hiệu quả điều trị giảm sút, đặc biệt là trong môi trường ICU.<sup>3</sup> Điều trị *K. pneumoniae* kháng thuốc hiện nay đang dần chuyển sang chiến lược điều trị theo kiểu gen, trong đó việc xác định chính xác các gen kháng thuốc là cần thiết để chọn phác đồ kháng sinh phù hợp.<sup>4</sup>

Tình hình kháng kháng sinh và sự phân bố các gen kháng thuốc có sự thay đổi rõ rệt giữa các khu vực địa lý. Ví dụ, tại các khu vực châu Á, gen *bla*<sub>NDM</sub> và *bla*<sub>OXA-48-like</sub> phổ biến hơn, trong khi tại châu Âu, *bla*<sub>KPC</sub> lại chiếm ưu thế.<sup>5</sup> Chính vì vậy, việc nghiên cứu kiểu gen của *K.*

Tác giả liên hệ: Phạm Hồng Nhung

Trường Đại học Y Hà Nội

Email: hongnhung@hmu.edu.vn

Ngày nhận: 04/07/2025

Ngày được chấp nhận: 04/08/2025

*pneumoniae* tại các cơ sở y tế khác nhau, đặc biệt là tại các ICU, là cần thiết để hiểu rõ hơn về sự phân bố và thay đổi của các gen kháng thuốc, từ đó giúp xây dựng các chiến lược điều trị và kiểm soát nhiễm khuẩn phù hợp với tình hình thực tế tại từng cơ sở. Xuất phát từ thực tiễn đó, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với hai mục tiêu:

(1) Đánh giá mức độ nhạy cảm kháng sinh của các chủng *K. pneumoniae* phân lập tại Trung tâm Hồi sức tích cực – Bệnh viện Bạch Mai trong năm 2023.

(2) Xác định một số kiểu gen mã hóa  $\beta$ -lactamase thường gặp ở các chủng *K. pneumoniae* này.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

### 1. Đối tượng

Các chủng *K. pneumoniae* được phân lập tại Trung tâm Hồi sức tích cực – Bệnh viện Bạch Mai từ tháng 01/2023 đến tháng 12/2023.

#### Tiêu chuẩn lựa chọn:

Lấy chủng *K. pneumoniae* phân lập đầu tiên từ một bệnh phẩm bất kì trên mỗi bệnh nhân.

#### Tiêu chuẩn loại trừ:

Các chủng vi khuẩn không thể phục hồi từ tủ âm sâu và/hoặc không có đầy đủ số liệu kháng sinh đồ thường quy.

### 2. Phương pháp

#### Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả cắt ngang.

**Cỡ mẫu và chọn mẫu:** chọn mẫu thuận tiện – thu thập toàn bộ các chủng đạt tiêu chuẩn trong thời gian nghiên cứu. Thực tế thu thập được 309 chủng.

#### Quy trình nghiên cứu:

Các chủng vi khuẩn lưu trữ đông sâu được rã đông, cấy chuyển và định danh lại sơ bộ. DNA của vi khuẩn được tách chiết bằng phương pháp tách nhiệt: lấy 3 - 5 khuẩn lạc thuần, nghiền trong 100µl nước cất; đun 95°C trong 10 phút, sau đó ly tâm 15.000rpm trong 2 phút và thu lấy dịch nổi để làm PCR.<sup>6</sup> Thực hiện PCR phát hiện 5 gen mã hóa carbapenemase (*bla*<sub>KPC</sub>, *bla*<sub>NDM</sub>, *bla*<sub>VIM</sub>, *bla*<sub>IMP</sub>, *bla*<sub>OXA-48-like</sub>) và 6 gen mã hóa  $\beta$ -lactamase thường gặp (*bla*<sub>TEM</sub>, *bla*<sub>SHV</sub>, *bla*<sub>OXA-1-like</sub>, *bla*<sub>CTX-M nhóm 1</sub>, *bla*<sub>CTX-M nhóm 2</sub>, *bla*<sub>CTX-M nhóm 9</sub>). Phản ứng sử dụng bộ Master Mix H-Star 2X (BioFACT™, Hàn Quốc); mỗi được tổng hợp bởi Integrated DNA Technologies (Mỹ). Trình tự mỗi và chu trình nhiệt tuân theo các nghiên cứu của Doyle và cộng sự (2012) và của Dallenne và cộng sự (2010).<sup>6,7</sup> Sản phẩm PCR được điện di trên gel agarose 1,5% (đệm TAE 0,5X) và nhuộm bằng thuốc nhuộm SYBR Safe (BioFACT™, Hàn Quốc). Kiểm soát chất lượng bởi chứng âm và chứng dương được chạy cùng mẫu trong mỗi lần thực hiện PCR và điện di. Chứng âm là *Klebsiella pneumoniae* ATCC BAA-1706, chứng dương là *Klebsiella pneumoniae* ATCC BAA-1705 mang *bla*<sub>KPC</sub> và các chủng từ kết quả ngoại kiểm UK NEQAS mang các gen còn lại đã được xác nhận bằng phương pháp giải trình tự gen.

Kết quả kháng sinh đồ của các chủng được thu thập từ xét kết quả xét nghiệm kháng sinh đồ thường quy thực hiện tại Khoa Vi sinh, Bệnh viện Bạch Mai trên hệ thống tự động BD Phoenix M50 (BD Diagnostics, Mỹ) và diễn giải theo tiêu chuẩn CLSI 2023.<sup>8</sup>

**Bảng 1. Trình tự mồi và chu trình nhiệt cho phản ứng PCR  
phát hiện kiểu gen mã hoá carbapenemase<sup>6</sup>**

| Kiểu gen                         | Kích thước (bp) | Trình tự mồi                                                   | Chu trình nhiệt                                                        |
|----------------------------------|-----------------|----------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| <i>bla<sub>KPC</sub></i>         | 900             | 5'-TGTCAGTGTATCGCCGTC-3'<br>5'-CTCAGTGCTCTACAGAAAACC-3'        |                                                                        |
| <i>bla<sub>NDM</sub></i>         | 782             | 5'-GCAGCTTGTGCGCCATGCGGGC-3'<br>5'-GGTCGCGAAGCTGAGCACC GCAT-3' | - Khởi đầu: 95°C/5 phút<br>- 35 chu kỳ:                                |
| <i>bla<sub>VIM</sub></i>         | 389             | 5'-GTTTGGTCGCATATCGCAAC-3'<br>5'-AATGCGCAGCACCAGGATAG-3'       | + Biến tính: 95°C/45s<br>+ Gắn mồi: 60°C/45s<br>+ Kéo dài: 72°C/1 phút |
| <i>bla<sub>IMP</sub></i>         | 587             | 5'-GAAGGCGTTTATTGTTTCATAC-3'<br>5'-GTACGTTTCAAGAGTGATGC-3'     | - Kéo dài cuối: 72°C/8 phút                                            |
| <i>bla<sub>OXA-48-like</sub></i> | 438             | 5'-GCGTGGTTAAGGATGAACAC-3'<br>5'-CATCAAGTTCAACCCAACCG-3'       |                                                                        |

Mỗi gen theo thứ tự gồm mồi xuôi và mồi ngược

**Bảng 2. Trình tự mồi và chu trình nhiệt cho phản ứng PCR  
phát hiện kiểu gen mã hoá  $\beta$ -lactamase không thuộc nhóm carbapenemase<sup>7</sup>**

| Kiểu gen                             | Kích thước (bp) | Trình tự mồi                                                     | Chu trình nhiệt                                                        |
|--------------------------------------|-----------------|------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| <i>bla<sub>TEM</sub></i>             | 800             | 5'- CATTTCGCTGTCGCCCTTATTC -3'<br>5'- CGTTCATCCATAGTTGCCTGAC -3' |                                                                        |
| <i>bla<sub>SHV</sub></i>             | 713             | 5'- AGCCGCTTGAGCAAATTAAAC -3'<br>5'- ATCCCGCAGATAAATCACCAC -3'   | - Khởi đầu: 94°C/10 phút<br>- 30 chu kỳ:                               |
| <i>bla<sub>OXA-1-like</sub></i>      | 565             | 5'- GGCACCAGATTCAACTTTCAAG -3'<br>5'- GACCCCAAGTTTCTGTAAAGTG -3' | + Biến tính: 94°C/40s<br>+ Gắn mồi: 60°C/40s<br>+ Kéo dài: 72°C/1 phút |
| <i>bla<sub>CTX-M</sub></i><br>nhóm 1 | 688             | 5'- TTAGGAARTGTGCCGCTGYA -3'<br>5'- CGATATCGTTGGTGGTRCCAT -3'    | - Kéo dài cuối: 72°C/7 phút                                            |
| <i>bla<sub>CTX-M</sub></i><br>nhóm 2 | 404             | 5'- CGTTAACGGCACGATGAC -3'<br>5'- CGATATCGTTGGTGGTRCCAT -3'      |                                                                        |
| <i>bla<sub>CTX-M</sub></i><br>nhóm 9 | 561             | 5'- TCAAGCCTGCCGATCTGGT -3'<br>5'- TGATTCTCGCCGCTGAAG -3'        |                                                                        |

Mỗi gen theo thứ tự gồm mồi xuôi và mồi ngược

### **Xử lý số liệu**

Số liệu được nhập và phân tích bằng phần mềm Microsoft Excel 2019. So sánh tỷ lệ được thực hiện bằng phép  $\chi^2$  hoặc Fisher's Exact (ngưỡng ý nghĩa thống kê  $p < 0,05$ ). Phân tích đồng xuất hiện các gen kháng thuốc được thực hiện nhằm tính hệ số Jaccard và hệ số chồng lấp giữa các cặp gen.<sup>9</sup>

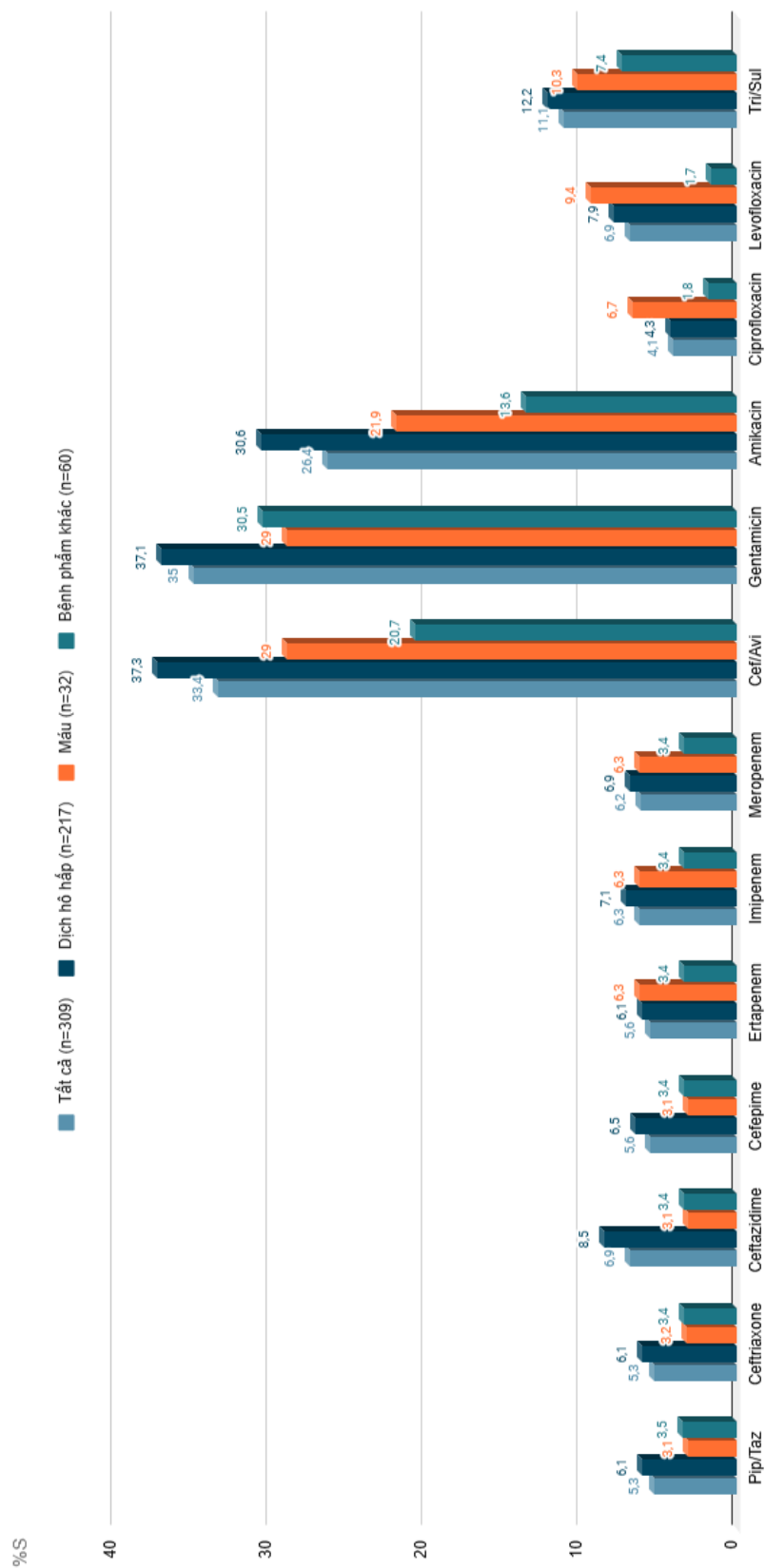
### **3. Đạo đức nghiên cứu**

Nghiên cứu sử dụng các chủng vi khuẩn phân lập trong phòng thí nghiệm, không can thiệp trên người bệnh. Toàn bộ thông tin và kết quả thu được phục vụ cho mục đích nghiên cứu, tuyệt đối bảo mật danh tính người bệnh.

## **III. KẾT QUẢ**

### **1. Mức độ nhạy cảm với kháng sinh của các chủng *K. pneumoniae***

Trong 309 chủng *K. pneumoniae* nghiên cứu, có 217 chủng (70,2%) phân lập từ bệnh phẩm hô hấp, 32 chủng (10,4%) từ máu và 60 chủng (19,4%) từ các nguồn khác. Mức độ nhạy cảm kháng sinh của các chủng nhìn chung rất thấp: chỉ có 3 loại kháng sinh (ceftazidime-avibactam, gentamicin, amikacin) đạt tỷ lệ nhạy khoảng 30%; hầu hết các kháng sinh khác tỷ lệ nhạy  $< 10\%$ . Đáng chú ý, các chủng phân lập từ bệnh phẩm hô hấp có tỷ lệ nhạy cao hơn rõ rệt so với các chủng từ máu và nguồn khác (ví dụ, ceftazidime-avibactam nhạy 37,3% ở nhóm hô hấp so với 29,0% ở nhóm máu và 20,7% ở nhóm khác;  $p < 0,05$ ) (Biểu đồ 1).



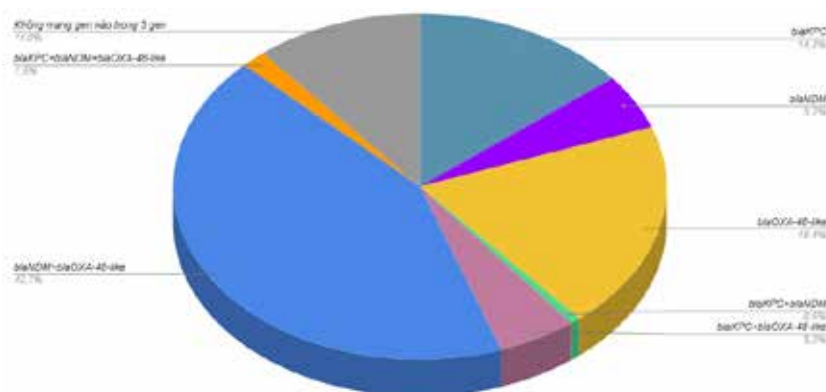
**Biểu đồ 1. Mức độ nhạy cảm với kháng sinh của các chủng *K. pneumoniae* theo loại bệnh phẩm**

(Chú thích: Pip/Taz - Piperacillin/Tazobactam; Cef/Avi - Cefazidime/Avibactam; Tri/Sul - Trimethoprim/Sulfamethoxazole)

## 2. Kiểu gen mã hóa $\beta$ -lactamase của các chủng *K. pneumoniae*

Có 275/309 chủng (89,0%) mang ít nhất một gen carbapenemase. Phổ biến nhất là gen  $bla_{OXA-48-like}$  với 213 chủng (68,9%), tiếp theo là  $bla_{NDM}$  với 155 chủng (50,2%) và  $bla_{KPC}$  với 67

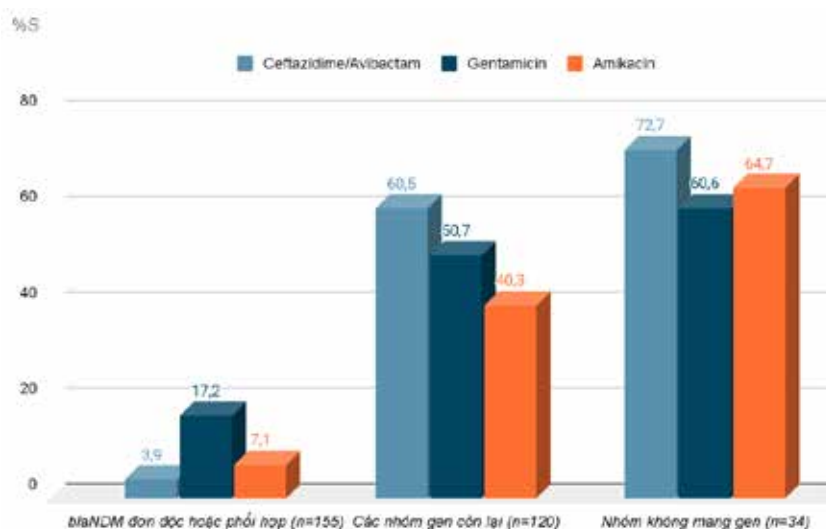
chủng (21,7%). Đáng lưu ý, 137 chủng (44,3%) mang đồng thời cả hai gen  $bla_{OXA-48-like} + bla_{NDM}$ , thậm chí có 5 chủng (1,6%) mang đồng thời ba gen  $bla_{OXA-48-like} + bla_{NDM} + bla_{KPC}$ . Không có chủng nào mang gen  $bla_{IMP}$  hoặc  $bla_{VIM}$  (Biểu đồ 2).



**Biểu đồ 2. Tỷ lệ các kiểu gen mã hóa carbapenemase trong các chủng *K. pneumoniae* nghiên cứu (n = 309)**

Tình trạng kháng thuốc của các chủng mang gen  $bla_{NDM}$  (dù đơn độc hay kết hợp với gen khác) đều rất nghiêm trọng. Hầu hết các kháng sinh đều mất tác dụng trên nhóm chủng này: tỷ lệ nhạy cảm cao nhất chỉ khoảng 17% (gentamicin), và chỉ 3,9% số chủng mang  $bla_{NDM}$  còn nhạy với ceftazidime–avibactam. Ngược

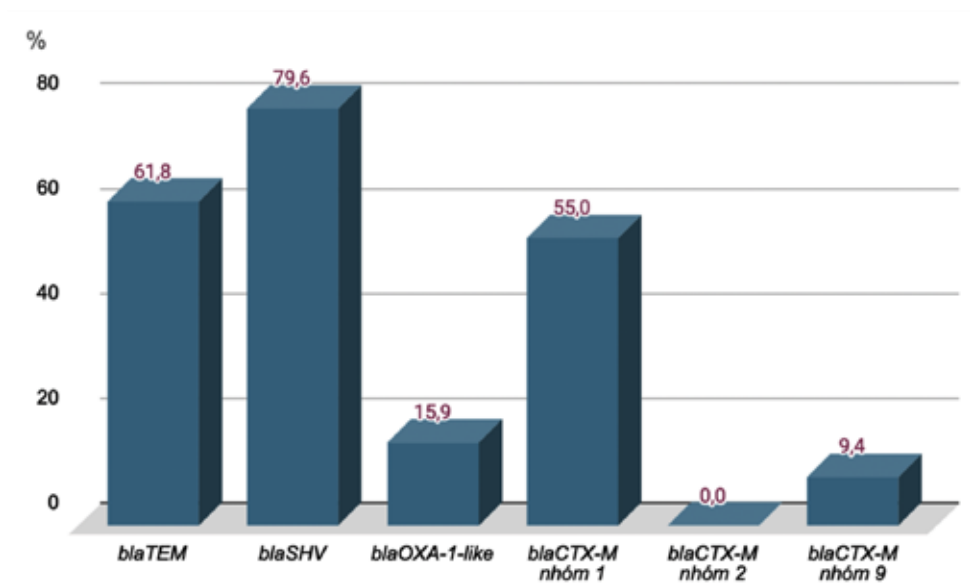
lại, những chủng mang các carbapenemase khác (không có  $bla_{NDM}$ ) và nhóm không mang gen carbapenemase nào lại có mức độ nhạy cảm cao hơn đáng kể. Đặc biệt, ceftazidime–avibactam vẫn giữ hiệu quả tốt nhất ở hai nhóm này, với tỷ lệ nhạy cảm lần lượt là 60,5% và 72,7% (Biểu đồ 3).



**Biểu đồ 3. Mức độ nhạy cảm với kháng sinh của các chủng *K. pneumoniae* theo nhóm kiểu gen carbapenemase**

Trong nhóm  $\beta$ -lactamase không thuộc carbapenemase, gen  $bla_{SHV}$  được phát hiện với tỷ lệ cao nhất (79,6% số chủng), tiếp theo là  $bla_{TEM}$  (61,8%). Đối với các gen mã hóa ESBL thuộc họ CTX-M, CTX-M nhóm 1 chiếm ưu thế

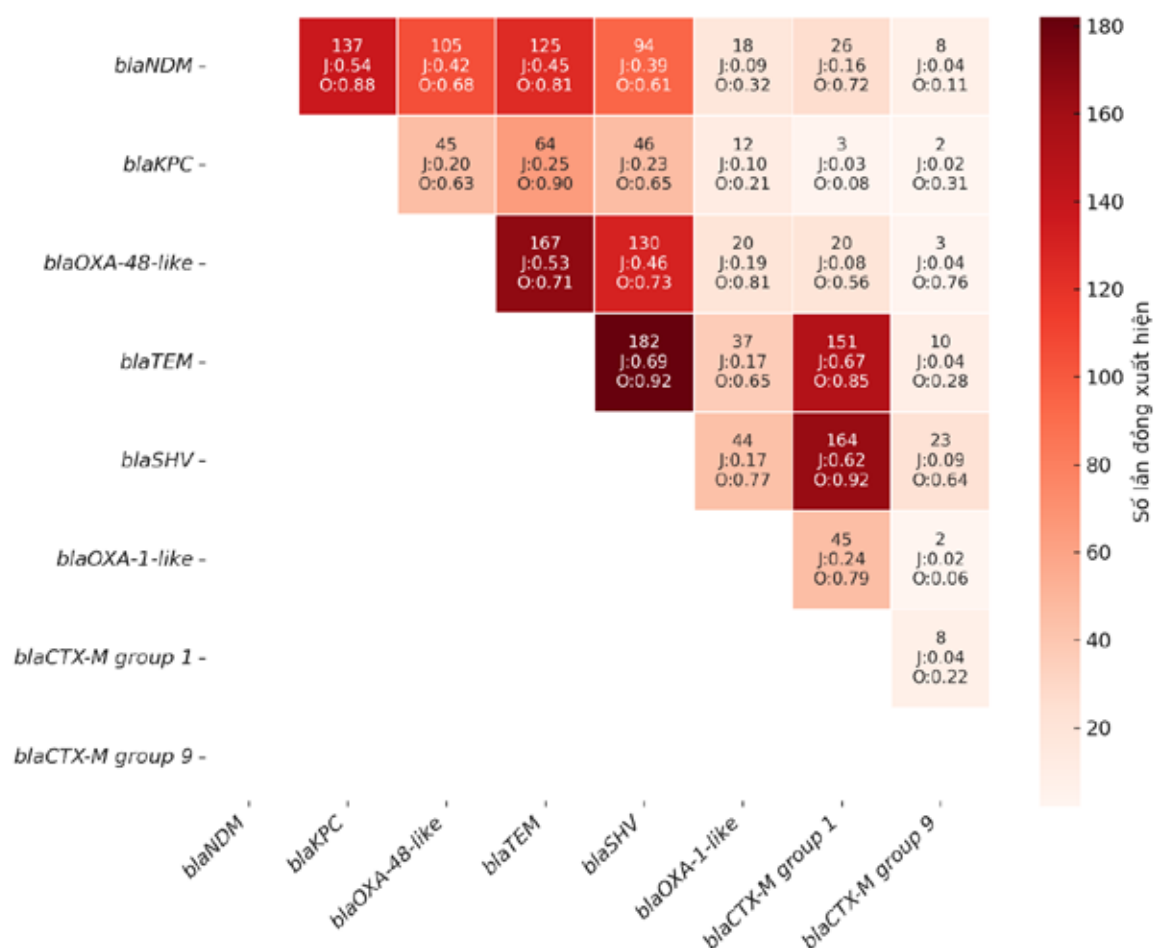
với 55,0% số chủng mang gen này. Ngược lại, CTX-M nhóm 9 chỉ hiện diện ở 9,4% số chủng, và không phát hiện chủng nào mang gen CTX-M nhóm 2 (Biểu đồ 4).



**Biểu đồ 4. Tỷ lệ các chủng *K. pneumoniae* mang các gen  $\beta$ -lactamase không thuộc nhóm carbapenemase (n = 309)**

Phân tích sự đồng xuất hiện của các cặp gen kháng thuốc (dựa trên số lần đồng xuất hiện, hệ số Jaccard và hệ số chồng lặp) cho thấy nhiều cặp gen thường cùng hiện diện trên một chủng vi khuẩn có ý nghĩa thống kê (Biểu đồ 5). Trong đó, cặp  $bla_{TEM}$  –  $bla_{SHV}$  xuất hiện đồng thời ở 182 chủng (58,9%) với hệ số chồng lặp = 0,92 và hệ số Jaccard = 0,69. Cặp  $bla_{SHV}$  –  $bla_{CTXM}$  nhóm 1 cũng có mặt ở 164 chủng

(53,1%; hệ số chồng lặp = 0,92; Jaccard = 0,62), còn cặp  $bla_{TEM}$  –  $bla_{CTXM}$  nhóm 1 gặp ở 151 chủng (48,9%; hệ số chồng lặp = 0,85; Jaccard = 0,67). Ngoài ra, cặp  $bla_{NDM}$  –  $bla_{OXA48like}$  đồng xuất hiện trong 125 chủng (40,5%; hệ số chồng lặp = 0,81; Jaccard = 0,45), và  $bla_{NDM}$  –  $bla_{SHV}$  trong 94 chủng (30,4%; hệ số chồng lặp = 0,61; Jaccard = 0,39).

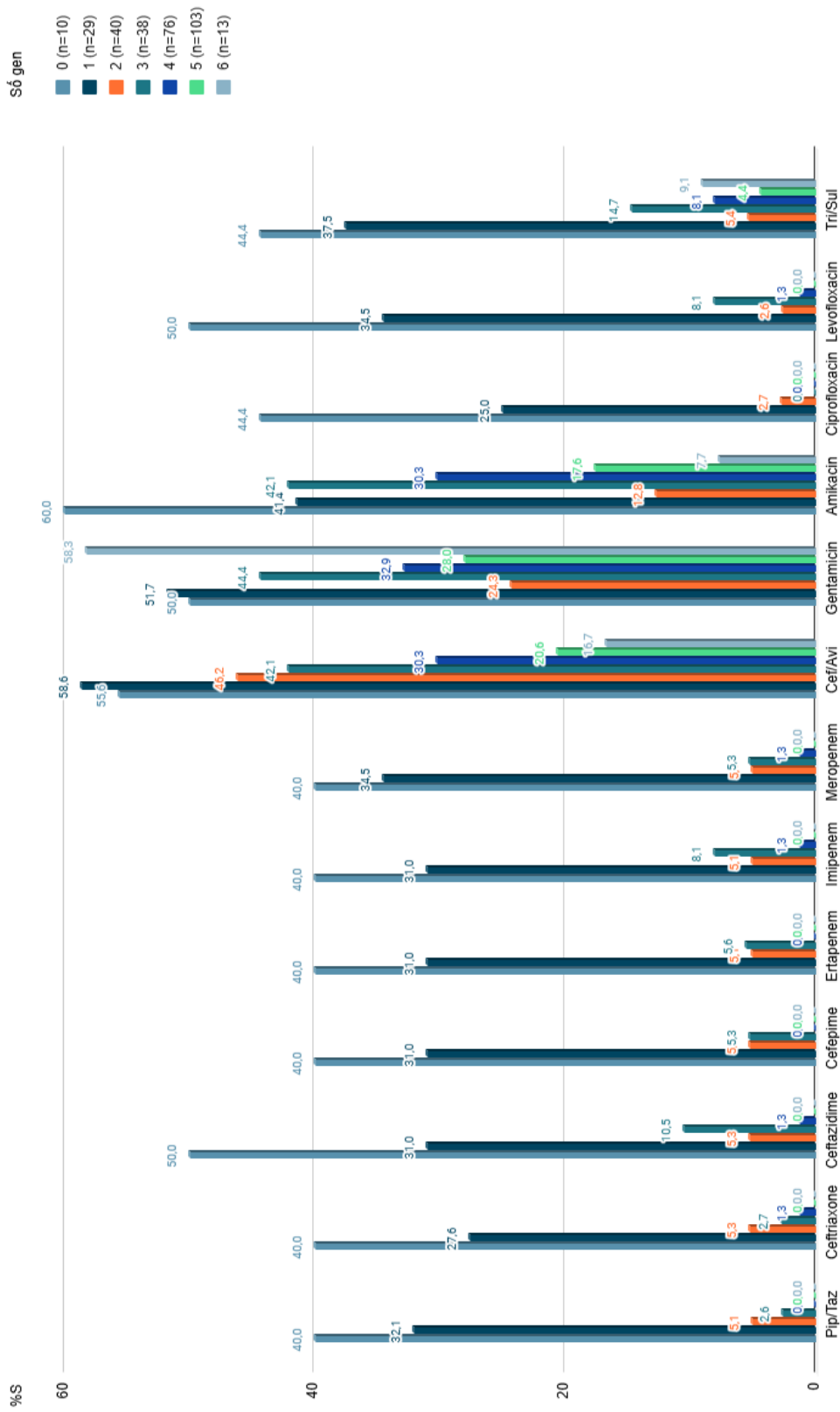


**Biểu đồ 5. Biểu đồ nhiệt thể hiện sự đồng xuất hiện các cặp gen  $\beta$ -lactamase trên cùng một chủng *K. pneumoniae***

(Chú thích: J – hệ số Jaccard; O – hệ số chồng lặp)

Mối liên hệ giữa số lượng gen  $\beta$ -lactamase đồng lưu hành và tỷ lệ nhạy cảm với kháng sinh được thể hiện rõ qua xu hướng giảm dần của tỷ lệ nhạy cảm khi số lượng gen tăng (Biểu đồ 6). Trong số 309 chủng nghiên cứu, có tới 270 chủng (87,4%) mang từ 2 gen trở lên, trong đó nhóm đồng mang 5 gen chiếm tỷ lệ cao nhất

(103/309 chủng, 33,3%). Nhìn chung, tỷ lệ nhạy cảm với đa số kháng sinh ở nhóm mang 0 – 1 gen cao hơn đáng kể so với nhóm mang  $\geq 2$  gen ( $p < 0,05$ ). Riêng với nhóm aminoglycoside, tỷ lệ nhạy cảm có dao động giữa các nhóm gen, tuy nhiên chưa ghi nhận mối liên quan rõ rệt với số lượng gen đồng lưu hành.



**Biểu đồ 6. Mức độ nhạy cảm với kháng sinh của các chủng *K. pneumoniae* theo số lượng gen mã hoá  $\beta$ -lactamase**

## IV. BÀN LUẬN

Nhiễm trùng do *K. pneumoniae* đa kháng thuốc tại các khoa hồi sức tích cực là một thách thức lớn trong điều trị hiện nay.<sup>1,3</sup> Trong nghiên cứu của chúng tôi, *K. pneumoniae* hầu như đề kháng với hầu hết các kháng sinh thông dụng, bao gồm  $\beta$ -lactam, quinolon, piperacillin/tazobactam, cotrimoxazol... với tỷ lệ nhạy cảm chỉ khoảng 10%. Ngay cả những nhóm thuốc có mức độ nhạy cảm cao nhất (aminoglycoside và ceftazidime-avibactam) thì tỷ lệ nhạy cảm cũng chỉ đạt khoảng 30%. Tỷ lệ này thấp hơn đáng kể so với báo cáo giám sát kháng thuốc toàn quốc năm 2020 (khoảng 50% chủng *K. pneumoniae* còn nhạy) và cũng thấp hơn so với kết quả chung toàn Bệnh viện Bạch Mai năm 2022 - 2023.<sup>10,11</sup> Tuy nhiên, mức kháng thuốc cực kỳ cao tại ICU của chúng tôi lại tương đồng với tình hình ghi nhận ngay tại khoa Hồi sức tích cực Bạch Mai trong một nghiên cứu trước đó (giai đoạn 2019 – 2020).<sup>12</sup> Điều này gợi ý rằng các chủng vi khuẩn tại ICU có xu hướng kháng thuốc cao hơn so với mặt bằng chung của bệnh viện. Chúng tôi cũng nhận thấy sự khác biệt rõ rệt về mức độ nhạy cảm kháng sinh tùy theo loại bệnh phẩm. Các chủng phân lập từ bệnh phẩm hô hấp có tỷ lệ nhạy cảm cao hơn hẳn, ví dụ với ceftazidime-avibactam là 37,3%, gentamicin 37,1%, amikacin 30,6% trong khi các chủng phân lập từ máu hoặc bệnh phẩm khác chỉ khoảng 13% - 30% đối với các kháng sinh trên. Sự khác biệt này ( $p < 0,05$ ) cho thấy vị trí nhiễm trùng ban đầu có thể ảnh hưởng đến khả năng đề kháng của vi khuẩn, gợi ý rằng các chủng gây viêm phổi bệnh viện có thể ít đề kháng hơn so với chủng gây nhiễm trùng huyết cũng như ở các bệnh phẩm khác.

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận tỷ lệ rất cao vi khuẩn mang gen carbapenemase: 89% (275/309) chủng dương tính với ít nhất một gen carbapenemase. Phổ biến nhất là *bla*<sub>OXA-</sub>

*48-like* (67,3% số chủng), tiếp đến *bla*<sub>NDM</sub> (51,8%) và *bla*<sub>KPC</sub> (21,7%). Đáng lo ngại, có tới 42,7% chủng đồng thời mang cả *bla*<sub>NDM</sub> + *bla*<sub>OXA-48-like</sub>, thậm chí 5 chủng (1,6%) mang cùng lúc ba gen carbapenemase. So với nghiên cứu trước đây tại Bệnh viện Bạch Mai năm 2018 (*bla*<sub>NDM</sub> (43%), *bla*<sub>KPC</sub> (40%), *bla*<sub>OXA-48-like</sub> (31%) và chỉ 7,5% *bla*<sub>NDM</sub> + *bla*<sub>OXA-48-like</sub>)<sup>13</sup> cho thấy sự thay đổi trong xu hướng dịch tễ học phân tử tại ICU Bạch Mai gần đây: các enzyme nhóm OXA-48-like, NDM và sự kết hợp đa enzyme đang ngày càng phổ biến hơn so với vài năm trước. Song song đó, các  $\beta$ -lactamase không thuộc nhóm carbapenemase cũng rất phổ biến, với tỷ lệ cao của *bla*<sub>SHV</sub> (79,6%), *bla*<sub>TEM</sub> (61,8%) và *bla*<sub>CTX-M nhóm 1</sub> (55,0%). Đáng chú ý, tỷ lệ cao của gen *bla*<sub>CTX-M nhóm 1</sub> phù hợp với xu hướng lan rộng toàn cầu của nhóm enzyme này, đặc biệt là CTX-M-15 – vốn đang dần thay thế các ESBL “cổ điển” như SHV và TEM.<sup>14</sup> So với nghiên cứu năm 2023 trên *K. aerogenes* tại chính Bệnh viện Bạch Mai cũng ghi nhận *bla*<sub>CTX-M nhóm 1</sub> là một trong ba gen ESBL phổ biến nhất<sup>15</sup>, kết quả này của chúng tôi cũng cố thêm xu hướng gia tăng của nhóm CTX-M trong các trực khuẩn Gram âm tại bệnh viện. Nghiên cứu này cũng cho thấy nhiều chủng trong nghiên cứu đồng mang nhiều gene  $\beta$ -lactamase (ví dụ: *bla*<sub>TEM</sub>, *bla*<sub>SHV</sub>, *bla*<sub>CTX-M nhóm 1</sub> cùng *bla*<sub>NDM</sub>, *bla*<sub>OXA-48-like</sub>). Sự đồng hiện diện đa gen này thường liên quan đến mức độ đề kháng rất cao, khiến lựa chọn kháng sinh điều trị vô cùng hạn chế.<sup>9</sup> Nguyên nhân có thể do các gen ESBL và carbapenemase thường nằm cùng trên một plasmid, có khả năng truyền dọc cũng như truyền ngang giữa các chủng cùng loài và giữa các loài khác nhau.<sup>9</sup> Hệ quả là các chủng vi khuẩn có plasmid mang đồng thời gen ESBL và carbapenemase có thể nhanh chóng lan truyền khả năng kháng đa thuốc trong môi trường bệnh viện, dẫn đến các vụ bùng

phát nhiễm khuẩn đa kháng khó kiểm soát. Tỷ lệ *K. pneumoniae* đa kháng rất cao tại ICU (đặc biệt các chủng đồng thời sinh ESBL và carbapenemase) đồng nghĩa với nguy cơ thất bại điều trị rất lớn nếu chỉ sử dụng các kháng sinh thông thường. Thật vậy, các cephalosporin thế hệ 3 và thậm chí carbapenem hầu như không còn hiệu lực, buộc bác sĩ phải cân nhắc sử dụng các thuốc mới.<sup>4</sup> Kết quả nghiên cứu cũng gợi ý rằng ceftazidime–avibactam vẫn là một lựa chọn khả quan cho các chủng sinh carbapenemase nhóm A và D (60,5% chủng trong nghiên cứu của chúng tôi còn nhạy cảm với phối hợp này). Tuy nhiên, với những chủng mang metallo- $\beta$ -lactamase, tỉ lệ nhạy cảm rất thấp (3,9%) cũng cho thấy khả năng hạn chế của kháng sinh này, đặc biệt ở ICU Bạch Mai khi tỉ lệ các chủng thuộc nhóm này trong nghiên cứu của chúng tôi lên đến 50,2% (155/309 chủng). Hiệp hội bệnh Truyền nhiễm Hoa Kỳ năm 2024 cũng khuyến cáo điều trị ceftazidime–avibactam cho vi khuẩn sinh carbapenemase nhóm A và D nhưng với nhóm B thì phác đồ cần phối hợp thêm aztreonam (hoặc sử dụng cefiderocol).<sup>4</sup> Do đó, việc xác định nhanh cơ chế đề kháng ngay khi phân lập được vi khuẩn kháng carbapenem là rất cần thiết, nhằm định hướng điều trị kịp thời và lựa chọn kháng sinh hợp lý. Bên cạnh đó, sự lưu hành đa dạng của các gen kháng thuốc tại ICU cho thấy cần tăng cường hơn nữa các biện pháp kiểm soát nhiễm khuẩn và sử dụng kháng sinh hợp lý, để hạn chế sự lan rộng các chủng vi khuẩn đa kháng. Kết quả nghiên cứu một lần nữa nhấn mạnh tính cấp thiết của việc giám sát dịch tễ học phân tử tại từng bệnh viện, đặc biệt ở các khoa hồi sức tích cực, nhằm kịp thời cập nhật phác đồ điều trị và chiến lược phòng ngừa phù hợp.

## V. KẾT LUẬN

Kết quả nghiên cứu trên 309 chủng *K. pneumoniae* phân lập Trung tâm Hồi sức tích

cực Bệnh viện Bạch Mai có mức đề kháng rất cao đối với hầu hết các kháng sinh phổ biến. Tỉ lệ cao và sự đồng lưu hành nhiều gen  $\beta$ -lactamase bao gồm cả ESBL và carbapenemase đã góp phần gây ra tình trạng đa kháng nghiêm trọng, tạo thách thức lớn trong điều trị. Ceftazidime–avibactam vẫn là một lựa chọn khả quan cho các chủng sinh carbapenemase nhóm A và D (60,5%). Dữ liệu nghiên cứu cung cấp cơ sở cho các bác sĩ lâm sàng trong việc lựa chọn kháng sinh điều trị theo kinh nghiệm cho các nhiễm trùng do *K. pneumoniae* khi chưa có kết quả kháng sinh đồ.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Phạm Hồng Nhung, Nguyễn Tuấn Linh. Nhiễm trùng do các trực khuẩn Gram âm thường gặp tại Trung tâm hồi sức tích cực, Bệnh viện Bạch Mai năm 2023. *Tạp chí Nghiên cứu Y học*. 2024; 178(5): 43–51. doi:10.52852/tcncyh.v178i5.2401.
2. Tooke CL, Hinchliffe P, Bragginton EC, et al.  $\beta$ Lactamases and  $\beta$ Lactamase inhibitors in the 21st century. *J Mol Biol*. 2019; 431(18): 3472–3500. doi:10.1016/j.jmb.2019.04.002.
3. FerdosiShahandashti A, Pournajaf A, FerdosiShahandashti E, Zaboli F, Javadi K, et al. Identification of betalactamase genes and molecular genotyping of multidrugresistant clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae*. *BMC Microbiol*. 2024; 24(1): 549. doi:10.1186/s12866024036796.
4. Tamma PD, Heil EL, Justo JA, Mathers AJ, Satlin MJ, Bonomo RA; and the IDSA CRE and Gram-Negative AMR Guidance Panel. *Infectious Diseases Society of America 2024 Guidance on the Treatment of Antimicrobial-Resistant Gram-Negative Infections*. *Clin Infect Dis*. Published online August 7, 2024. doi:10.1093/cid/ciae403.
5. Alvisi G, Curtoni A, Fonnesu R, et

- al. Epidemiology and genetic traits of carbapenemase-producing *Enterobacterales*: a global threat to human health. *Antibiotics*. 2025; 14(2): 141. doi:10.3390/antibiotics14020141.
6. Doyle D, Peirano G, Lascols C, Lloyd T, Church DL, Pitout JDD. Laboratory detection of *Enterobacteriaceae* that produce carbapenemases. *J Clin Microbiol*. 2012; 50(12): 3877–3880. doi:10.1128/JCM.0211712.
7. Dallenne C, Da Costa A, Decré D, Favier C, Arlet G. Development of a set of multiplex PCR assays for the detection of genes encoding important  $\beta$ -lactamases in *Enterobacteriaceae*. *J Antimicrob Chemother*. 2010; 65(3): 490–495. doi:10.1093/jac/dkp498.
8. CLSI. *CLSI M100 33rd Edition: Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing*. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2024.
9. Orlek A, Anjum MF, Mather AE, Stoesser N, Walker AS. Factors associated with plasmid antibiotic resistance gene carriage revealed using largescale multivariable analysis. *Sci Rep*. 2023; 13: 2500. doi:10.1038/s4159802329530y.
10. Bộ Y tế. *Báo cáo giám sát kháng kháng sinh tại Việt Nam năm 2020*. Hà Nội: Bộ Y tế; November 30, 2023.
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*. 2025; 187(2): 22-30. doi:10.52852/tncyh.v187i2.3008.
12. Bùi Thị Hương Giang, Nguyễn Đức Quỳnh. Đặc điểm kháng kháng sinh và các yếu tố nguy cơ tử vong của nhiễm khuẩn bệnh viện tại Khoa Hồi sức tích cực Bệnh viện Bạch Mai. *Tạp chí Y học Việt Nam*. 2022; 515(1): 23-27. doi:10.51298/vmj.v515i1.2666
13. Nguyễn Tuấn Linh. Tìm hiểu cơ chế đề kháng carbapenem do carbapenemase ở các chủng *Enterobacteriaceae* kháng carbapenem bằng kỹ thuật bất hoạt carbapenem cải tiến khoan giấy phối hợp và PCR. Luận văn Thạc sĩ Trường Đại học Y Hà Nội; 2019.
14. Pavez M, Troncoso C, Osses I, et al. High prevalence of CTXM1 group in ESBL-producing *enterobacteriaceae* infection in intensive care units in southern Chile. *Braz J Infect Dis*. 2019; 23: 102-110. doi:10.1016/j.bjid.2019.03.002.
15. Nguyễn Thị Việt Hà, Nguyễn Thị Vân Anh, Nguyễn Văn Tấn, Phạm Hồng Nhung. Mức độ nhạy cảm với kháng sinh và một số kiểu gen đề kháng  $\beta$ -lactam của *Klebsiella aerogenes* phân lập tại Bệnh viện Bạch Mai. *Tạp chí Nghiên cứu Y học*. 2025; 186(1): 103-113. doi:10.52852/tncyh.v186i1.2936.

## Summary

### ANTIBIOTIC SUSCEPTIBILITY AND $\beta$ -LACTAMASE GENE PROFILES OF *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* STRAINS ISOLATED FROM THE INTENSIVE CARE CENTER OF BACH MAI HOSPITAL

The study investigated the antimicrobial susceptibility and  $\beta$ -lactamase gene profiles of 309 *Klebsiella pneumoniae* strains collected from the Intensive Care Center of Bach Mai Hospital in 2023. PCR was used to identify the most common  $\beta$ -lactamase genes, including *bla*<sub>KPC</sub>, *bla*<sub>NDM</sub>, *bla*<sub>VIM</sub>, *bla*<sub>IMP</sub>, *bla*<sub>OXA-48-like</sub>, *bla*<sub>TEM</sub>, *bla*<sub>SHV</sub>, *bla*<sub>OXA-1-like</sub>, *bla*<sub>CTX-M group 1</sub>, *bla*<sub>CTX-M group 2</sub>, *bla*<sub>CTX-M group 9</sub>. The results showed that the isolates demonstrated low susceptibility to most tested antibiotics, including the newer agent ceftazidime-avibactam. Notably, isolates derived from respiratory specimens exhibited significantly higher susceptibility rates compared to those from blood and other sources. Carbapenemase genes were identified in 89.0% of the strains with *bla*<sub>OXA-48-like</sub> (68.9%) and *bla*<sub>NDM</sub> (50.2%) being the most prevalent; co-occurrence of both genes was detected in 44.3% of isolates. High frequencies of ESBL genes were also observed, with *bla*<sub>SHV</sub> (79.6%), *bla*<sub>TEM</sub> (61.8%), and *bla*<sub>CTX-M group 1</sub> (55.0%) being the most common. Ceftazidime-avibactam retained activity against 60.5% of isolates harboring class A and D carbapenemases, indicating its potential role in treatment.

**Keywords:** *Klebsiella pneumoniae*,  $\beta$ -lactamase, ESBL, carbapenemase, ICU, antibiotic susceptibility.