

Đặc điểm lâm sàng, kết quả điều trị và đặc điểm kiểu gen vi khuẩn kháng thuốc ở người bệnh nhiễm khuẩn huyết do *Enterobacterales* kháng carbapenem

Clinical characteristics, treatment outcomes, and genotype features in patients with carbapenem-resistant *Enterobacterales* bacteremia

Phạm Đỗ Khánh Phương¹, Nguyễn Hoàng Phong¹,
Nguyễn Thế Hưng², Vũ Quốc Đạt^{1,2} và Vũ Ngọc Hiếu^{1,2*}

¹Trường Đại học Y Hà Nội
²Bệnh viện Đại học Y Hà Nội

Tóm tắt

Mục tiêu: Mô tả đặc điểm lâm sàng, kết quả điều trị của người bệnh nhiễm khuẩn huyết do các chủng *Enterobacterales* kháng carbapenem (CRE) và phân tích đặc điểm kiểu gen của các chủng CRE. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang thực hiện trên 283 bệnh nhân được chẩn đoán nhiễm khuẩn huyết do *Enterobacterales* tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội trong giai đoạn 2023-2024. Kỹ thuật PCR được sử dụng để xác định kiểu gen kháng thuốc. **Kết quả:** Trong 283 bệnh nhân, có 53 trường hợp (18,7%) nhiễm trùng CRE. Về căn nguyên *Klebsiella* spp. chiếm đa số ở nhóm CRE (66%). Phân tích gen cho thấy kiểu gen kết hợp $bla_{NDM} + bla_{OXA-48-like}$ là phổ biến nhất (47,2%). Nhóm bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết CRE có thời gian nằm viện trung bình dài hơn ($p < 0,011$), tỷ lệ nhập ICU trong vòng 14 ngày ($p = 0,002$), biến chứng ($p = 0,001$), và tỷ lệ tử vong ($p < 0,001$) đều cao hơn nhóm nhiễm *Enterobacterales* không kháng carbapenem (non-CRE). **Kết luận:** Nhiễm khuẩn huyết do *Enterobacterales* kháng carbapenem có căn nguyên chủ yếu là *Klebsiella* spp. và có kết cục, tiên lượng xấu hơn so với nhóm không kháng.

Từ khóa: *Enterobacterales* kháng carbapenem, nhiễm khuẩn huyết.

Summary

Objectives: This study describes the clinical features, treatment outcomes of carbapenem resistant *Enterobacterales* (CRE) bacteremia and molecular genotypes of CRE. **Subjects and methods:** A cross-sectional descriptive study was conducted on 283 patients with *Enterobacterales* bacteremia at Hanoi Medical University Hospital from 2023 to 2024. PCR technique was performed to detect resistance genes. **Results:** Among 283 patients, 53 cases (18.7%) were identified as CRE infections. *Klebsiella* spp. was the most common pathogen in the CRE group (66%). Genetic analysis revealed that the combined genotype $bla_{NDM} + bla_{OXA-48-like}$ was the most popular (44%). The CRE group had a significantly longer average hospital stay ($p < 0.011$) along with higher rates of ICU admission ($p = 0.002$), complications ($p = 0.001$), and mortality compared to the non-CRE group ($p < 0.001$). **Conclusions:** *Klebsiella* spp. is the most popular bacteria among CRE group that triggered sepsis. Beside, the results of treatment sepsis in group CRE was tend to be worse than this in non-CRE group.

Keywords: Carbapenem-resistant *Enterobacterales*, bacteremia.

Ngày nhận bài: 9/12/2025, ngày chấp nhận đăng: 19/12/2025

* Tác giả liên hệ: vungochieu@hmu.edu.vn - Trường Đại học Y Hà Nội

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Nhiễm khuẩn huyết được định nghĩa là rối loạn chức năng cơ quan đe dọa tính mạng gây ra bởi đáp ứng mất kiểm soát của vật chủ với nhiễm trùng và được coi là một trong những nguyên nhân gây tử vong chính trên thế giới. Khi nghiên cứu về tác nhân gây nhiễm khuẩn huyết cho thấy, tại Việt Nam, vi khuẩn Gram âm chiếm ưu thế trong các căn nguyên gây nhiễm khuẩn huyết và ba căn nguyên phổ biến nhất là *E. coli* (26,5%), *S. aureus* (23,1%) và *K. pneumoniae* (12%)¹⁻⁴. Hai trong số ba căn nguyên phổ biến trên thuộc chủng *Enterobacterales* - là các nhóm vi khuẩn đường ruột, ở điều kiện bình thường, chúng không gây hại, nhưng có thể trở thành các tác nhân gây nhiễm khuẩn huyết nghiêm trọng, đặc biệt là các chủng *Enterobacterales* kháng carbapenem (CRE). Cơ chế kháng carbapenem bao gồm sản xuất carbapenemase (enzyme thủy phân carbapenem), bơm đẩy kháng sinh ra khỏi tế bào, hoặc giảm biểu hiện porin (protein kênh trên màng ngoài vi khuẩn). Trong các loại carbapenemase, KPC-2 và NDM là những loại phổ biến nhất ở Trung Quốc, trong khi OXA-48 đang nổi lên và có khả năng trở thành loại thứ ba. KPC-2 phổ biến nhất ở *K. pneumoniae* và NDM phổ biến nhất ở *E. coli*.⁵

Nhóm các CRE là một thách thức trong điều trị ở bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết. Bệnh nhân nhiễm các chủng CRE dẫn đến một số đặc điểm lâm sàng và kết cục không thuận lợi như làm tăng khả năng xuất hiện biến chứng nhiễm khuẩn huyết như sốc nhiễm trùng, tăng tỷ lệ tử vong so với nhóm không kháng (non-CRE). Ngoài ra, nhiễm khuẩn do CRE cũng làm kéo dài thời gian nằm viện, tăng nguy cơ lây lan và giảm khả năng điều trị thành công bằng kháng sinh.^{4,6-8} Chính vì những nguyên do trên việc lựa chọn kháng sinh kinh nghiệm trước khi có kết quả vi sinh được cho là tối quan trọng.

Tại Việt Nam, các nghiên cứu về đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, kết cục của nhóm bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết do vi khuẩn *Enterobacterales* kháng carbapenem đã có một số công bố nhưng do thực trạng kháng kháng sinh có xu hướng thay đổi liên tục theo thời gian và cũng như dịch tễ học khác nhau tại từng bệnh viện. Ngoài ra việc phân tích một số cơ chế đề kháng của vi khuẩn kháng carbapenem gây nhiễm khuẩn huyết cũng góp phần hỗ trợ cho

việc lựa chọn kháng sinh điều trị. Chính vì lý do đó, chúng tôi tiến hành nghiên cứu nhằm mô tả đặc điểm lâm sàng, kết quả điều trị của người bệnh nhiễm khuẩn huyết do các chủng *Enterobacterales* kháng carbapenem (CRE) tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội và phân tích đặc điểm kiểu gen của các chủng CRE trong năm 2023-2024.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

2.1. Đối tượng

Bệnh nhân được chẩn đoán nhiễm khuẩn huyết theo định nghĩa của sepsis-1,2 với kết quả cấy máu dương tính với vi khuẩn thuộc họ *Enterobacterales* tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội.⁹

Tiêu chuẩn lựa chọn:

Bệnh nhân có hồ sơ bệnh án đầy đủ, được truy xuất từ danh sách cấy máu dương tính ở Đơn vị Vi sinh, Khoa Vi sinh – Ký sinh trùng.

Tiêu chuẩn chẩn đoán theo định nghĩa của sepsis – 1,2 bao gồm những bệnh nhân có ít nhất 2 trong số các tiêu chuẩn sau của hội chứng đáp ứng viêm hệ thống (SIRS):

Nhiệt độ > 38°C hoặc < 36°C.

Nhịp tim > 90 lần/phút.

Tần số thở > 20 lần/phút hoặc PaCO₂ < 32 mmHg (tự thở).

Bạch cầu > 12000/mm³ hoặc < 4000/mm³ hoặc số lượng bạch cầu bình thường với > 10% bạch cầu non máu ngoại vi.

Kết quả cấy máu phân lập được một trong các tác nhân thường gặp thuộc nhóm *Enterobacterales*, bao gồm: *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Serratia marcescens*, *Proteus mirabilis*, *Citrobacter* spp. và *Morganella* spp.

Tiêu chuẩn loại trừ:

Các trường hợp nhiễm khuẩn huyết do *Salmonella* spp do chủng này hiếm khi kháng thuốc.

Các trường hợp bệnh phẩm cấy máu phân lập được nhiều hơn 1 tác nhân gây bệnh (đa khuẩn).

2.2. Phương pháp

2.2.1 Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang, thu thập số liệu hồi cứu trong khoảng thời gian từ 1/1/2023-31/12/2024.

2.2.2. Thời gian và địa điểm nghiên cứu: Nghiên cứu được thực hiện tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội 10/2024-10/2025.

2.2.3. Cỡ mẫu và chọn mẫu:

Chọn mẫu thuận tiện các ca bệnh thỏa mãn tiêu chuẩn lựa chọn trong thời gian nghiên cứu.

Cỡ mẫu: Cỡ mẫu tối thiểu cần thiết cho nghiên cứu được tính theo công thức của tổ chức y tế thế giới như sau¹⁰:

$$N = \frac{\left\{ z_{1-\alpha/2} \sqrt{[P_0(1-P_0)]} + z_{1-\beta} \sqrt{[P_a(1-P_a)]} \right\}^2}{(P_0 - P_a)^2}$$

Trong đó:

N: cỡ mẫu

$z_{(1-\alpha/2)}$: với $\alpha=0,05$, hệ số tin cậy ở mức xác suất 95% tương ứng $z_{1-\alpha/2} = 1,96$

$z_{(1-\beta)}$: với $\beta = 0,1$, lực của mẫu 90% tương ứng với $z_{1-\beta} = 1,29$

P_0 : tỉ lệ mang *Enterobacterales* kháng carbapenem của nghiên cứu trước, $P_0=0,084$

P_a : tỉ lệ mang *Enterobacterales* kháng carbapenem với giả thiết sai khác không quá 7%

Như vậy cỡ mẫu cần thiết cho nghiên cứu này tối thiểu là 231 bệnh nhân. Thực tế chúng tôi thu thập được 283 bệnh nhân phù hợp với tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ, chia làm 2 nhóm so sánh: nhóm nhiễm *Enterobacterales* kháng carbapenem (CRE) gồm 53 trường hợp và nhóm không kháng carbapenem (non-CRE) gồm 230 trường hợp.

2.2.4 Nội dung và chỉ số nghiên cứu:

Dữ liệu lâm sàng và nhân khẩu học: Tuổi, giới tính, tiền sử nhập viện tuyến trước, các bệnh lý nền ghi nhận trước khi nhập viện.

Đặc điểm nhiễm trùng: Ổ nhiễm khuẩn nghi ngờ ban đầu (xác định dựa trên triệu chứng chính khi nhập viện hoặc trước khi có biểu hiện SIRS), tình trạng nhập khoa Hồi sức tích cực (ICU), tình trạng nặng trong vòng 14 ngày sau khi cấy máu dương tính.

Dữ liệu vi sinh: Định danh vi khuẩn, kết quả kháng sinh đồ, và kiểu gen kháng thuốc (đối với nhóm CRE). *Enterobacterales* kháng carbapenem (CRE) được định nghĩa là vi khuẩn đề kháng với ít

nhất 1 kháng sinh thuộc nhóm carbapenem (imipenem, meropenem, ertapenem). Riêng với *Proteus* spp. và *Morganella* spp., tiêu chuẩn xác định là kháng ertapenem hoặc meropenem (do đề kháng tự nhiên với imipenem)

Kết cục: Thời gian nằm viện, tình trạng khỏi bệnh, và tử vong. Kết cục tử vong được xác định là bệnh nhân tử vong tại viện hoặc bệnh nặng xin về trong vòng 14 ngày kể từ khi có kết quả cấy máu dương tính hoặc tại thời điểm xuất viện.

Quy trình tiến hành nghiên cứu:

Quy trình vi sinh: Theo quy trình cấy máu của Đơn vị Vi sinh, khoa Vi sinh – Ký sinh trùng, Bệnh viện Đại học Y Hà Nội. Các mẫu máu được cấy trên hệ thống tự động BACT/ALERT 3D (Biomérieux, Pháp). Các chai dương tính được cấy chuyển, định danh và làm kháng sinh đồ trên hệ thống Vitek 2 Compact (Biomérieux, Pháp).

Xác định kiểu gene sinh carbapenemase: các chủng *Enterobacterales* kháng carbapenem phân lập từ máu của bệnh nhân thu thập trong nghiên cứu được lưu giữ tại khoa Vi sinh – Ký sinh trùng, bệnh viện Đại học Y Hà Nội. 36/53 chủng còn phục hồi được sau lưu giữ được tách chiết DNA 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 15.000 rpm trong 2 phút và thu lấy dịch nổi để làm PCR. Thực hiện PCR phát hiện 5 gen mã hóa carbapenemase (blaKPC, blaNDM, blaVIM, blaIMP, blaOXA-48-like). Trình tự mỗi được sử dụng theo nghiên cứu Doyle và cộng sự (2012).¹¹ Phản ứng sử dụng bộ Master Mix H-Star 2X (BioFACT TM, Hàn Quốc); mỗi được tổng hợp bởi Integrated DNA Technologies (Mỹ). Chu trình nhiệt cho phản ứng PCR: 95°C trong 5 phút, sau đó 35 chu kì tiếp gồm 95°C trong 45 giây, 60°C trong 45 giây, 72°C trong 1 phút, cuối cùng là 72°C trong 8 phút. Sản phẩm PCR được điện di trên gel agarose 1,5% (đệm TAE 0,5X) và nhuộm bằng thuốc nhuộm SYBR Safe (BioFACT TM, 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 dương là các chủng vi khuẩn mang gene mã hóa carbapenemase đã được xác nhận bằng phương pháp giải trình tự gene.

2.2.5 Phương pháp xử lý số liệu

Số liệu được quản lý và phân tích bằng phần mềm SPSS 26.0.

Thống kê mô tả: Biến định lượng được trình bày dưới dạng trung bình $\pm$ độ lệch chuẩn (SD) hoặc trung vị (khoảng tứ phân vị). Biến định tính được trình bày dưới dạng tần số và tỷ lệ phần trăm (%).

Thống kê so sánh: Sử dụng kiểm định t-test (cho biến chuẩn) hoặc Mann-Whitney U test (cho biến không chuẩn) để so sánh biến định lượng. Sử dụng

kiểm định Chi-square hoặc Fisher's exact test để so sánh tỷ lệ giữa hai nhóm.

Phân tích đa biến: Hồi quy Logistic đa biến được sử dụng để xác định các yếu tố liên quan đến tình trạng nhiễm CRE (bao gồm các biến: tuổi, giới tính, nhập viện trước đó, tiền sử bệnh, loại nhiễm khuẩn). Ngưỡng ý nghĩa thống kê là $p < 0,05$.

2.3. Đạo đức nghiên cứu

Đề cương được phê duyệt bởi hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu Y sinh học của trường Đại học Y Hà Nội - số 7823/QĐ – ĐHYHN ngày 20/11/2024.

III. KẾT QUẢ

3.1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết cục của bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết do Enterobacterales không kháng carbapenem và kháng carbapenem

a. Đặc điểm lâm sàng, kết cục của bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết do Enterobacterales không kháng carbapenem và kháng carbapenem

Bảng 1. Đặc điểm lâm sàng, kết cục của bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết do Enterobacterales không kháng carbapenem và kháng carbapenem

Giá trị	Tổng (n = 283)	NKH non-CRE (n =230)	NKHCRE (n = 53)	P
Tuổi (Trung bình $\pm$ SD)	62,79 $\pm$ 15,727	62,0 $\pm$ 15,950	66,21 $\pm$ 14,364	0,079
< 40 tuổi, n (%)	24 (100%)	22 (91,7)	2 (8,3)	0,038
40 - 65 tuổi, n (%)	131 (100%)	112 (85,5)	19 (14,5)	
> 65 tuổi, n (%)	128 (100%)	96 (75,0)	32 (25,0)	
Giới (nam), n (%)	153 (100%)	117 (76,5)	36 (23,5)	0,025
Tiền sử				
Suy giảm chức năng gan, n (%)	27 (100%)	26 (96,2)	1 (3,8)	0,035
Đái tháo đường, n (%)	56 (100%)	49 (87,5)	7 (12,5)	0,182
Bệnh thận mức độ trung bình/nặng, n (%)	15 (100%)	10 (66,7)	5 (33,3)	0,136
Có bất kỳ khối u nào, n (%)	39 (100%)	25 (64,1)	14 (35,9)	0,003
Không có bất kỳ tiền sử nào, n (%)	38 (100%)	33 (86,8)	5 (13,2)	0,344
Ổ nhiễm khuẩn ban đầu				
Nhiễm trùng da và mô mềm, n (%)	4 (100%)	3 (75,0)	1 (25,0)	0,566
Nhiễm trùng hô hấp dưới, n (%)	25 (100%)	17 (68,0)	8 (32,0)	0,007
Nhiễm trùng tiết niệu, n (%)	104 (100%)	93 (89,4)	11 (10,6)	0,007
Nhiễm khuẩn đường ruột, n (%)	15 (100%)	14 (93,3)	1 (6,7)	0,318
Viêm màng não, n (%)	1 (100%)	0 (0,0)	1 (100,0)	0,187
Nhiễm khuẩn trong ổ bụng, n (%)	90 (100%)	70 (77,8)	20 (22,2)	0,304

Giá trị	Tổng (n = 283)	NKH non-CRE (n = 230)	NKHCRE (n = 53)	P
Không rõ đường vào, n (%)	47 (100%)	37 (78,7)	10 (21,3)	0,624
Đã nhập viện tuyến, n (%)	47 (100%)	32 (68,1)	15 (31,9)	0,011
Kết cục				
Số ngày nằm viện (trung bình $\pm$ sd)	15,57 $\pm$ 12,942	13,87 $\pm$ 11,591	22,96 $\pm$ 15,755	<0,001
Nhập ICU trong 14 ngày sau khi có kết quả cấy máu dương tính, n (%)	176 (100%)	133 (75,6)	43 (24,4)	0,002
Có biến chứng nặng trong 14 ngày sau khi có kết quả cấy máu dương tính, n (%)	81 (100%)	56 (69,1)	25 (30,9)	0,001
Sốc nhiễm khuẩn, n (%)	54 (100%)	40 (74,1)	14 (25,9)	0,173
Ngưng tim, n (%)	8 (100%)	8 (100,0)	0 (0,0)	0,359
Xuất huyết tiêu hóa, n (%)	8 (100%)	3 (37,5)	5 (62,5)	0,007
Áp xe, n (%)	12 (100%)	11 (91,7)	1 (8,3)	0,703
Viêm phổi bệnh viện, n (%)	11 (100%)	3 (27,3)	8 (72,7)	<0,001
Tử vong trong vòng 14 ngày, n (%)	48 (100%)	30 (62,5)	18 (37,5)	<0,001

Trong tổng số 283 bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết do *Enterobacteriales* có 53 (18,7%) trường hợp nhiễm khuẩn do vi khuẩn kháng carbapenem. Nam giới có tỷ lệ nhiễm các chủng kháng carbapenem nhiều hơn ($p = 0,025$). Bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết CRE cũng có tỷ lệ nhập viện tuyến trước cao hơn.

Nhóm nhiễm khuẩn huyết các chủng CRE có ổ nhiễm khuẩn nghi ngờ được xác định phần lớn là từ tiết niệu, hô hấp dưới và ổ bụng, trong đó tỷ lệ nhiễm khuẩn hô hấp dưới (15,1%) cao hơn so với nhóm NKH non-CRE (7,4%) ($p=0,007$).

Về kết cục, thời gian nằm viện trung bình của bệnh nhân NKH CRE là $22,96 \pm 15,755$, dài hơn so với $13,87 \pm 11,591$ ngày ở NKH non-CRE ($p < 0,001$). Sau khi có kết quả cấy máu dương tính 14 ngày, tỷ lệ nhập ICU của nhóm bệnh nhân nhiễm CRE cũng cao hơn nhóm non CRE (81,1%, $p = 0,002$). Bên cạnh đó, nhóm CRE có tỷ lệ xuất hiện các biến chứng nặng trong quá trình điều trị cao hơn (47,2% so với 24,3%, $p = 0,001$), đặc biệt là biến chứng xuất huyết tiêu hóa và viêm phổi bệnh viện. Tỷ lệ tử vong ở nhóm NKH CRE (34%) cao hơn nhiều so với nhóm NKH non-CRE (13%) ($p < 0,001$).

b. Đặc điểm cận lâm sàng của nhóm vi khuẩn kháng carbapenem (CRE) ở bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết.

Bảng 2. Tần suất các chủng Enterobacterials kháng carbapenem gây nhiễm khuẩn huyết

Căn nguyên	Tổng (n = 283)	NKH non-CRE (n= 230)	NKH CRE (n = 53)	p
<i>Escherichia coli</i>	162	159 (98,1)	3 (1,9)	<0,001
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	87	52 (59,8)	35 (40,2)	
<i>Enterobacter cloacae</i>	12	7 (58,3)	5 (41,7)	
<i>Citrobacter freundii</i>	2	0 (0,0)	2 (100,0)	
<i>Klebsiella aerogenes</i>	8	0 (0,0)	8 (100,0)	
Khác	12	12 (100,0)	0 (0,0)	

Trong các chủng *Enterobacterales* kháng carbapenem gây nhiễm khuẩn huyết, tác nhân phổ biến nhất là *Klebsiella* spp. (66%). *Escherichia coli* và *Enterobacter cloacae* chiếm tỷ lệ lần lượt là 6% và 9%, còn lại các chủng vi khuẩn khác chiếm 19%.

Bảng 3. Tỷ lệ nhạy cảm với các kháng sinh của các chủng *Enterobacterales* kháng carbapenem N (%)

Kháng sinh Căn nguyên	GEN	AMK	SXT	IPM	FEP	AMC	CIP	CTX	ETP	MEM	TZP
<i>Klebsiella</i> spp. (n = 35)	16 (45,7)	12 (34,3)	4 (11,4)	1 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<i>E. coli</i> (n = 3)	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<i>E. cloacae</i> (n = 5)	2 (40,0)	3 (60,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Khác (n = 10)	0 (0,0)	1 (10,0)	2 (20,0)	1 (10,0)	1 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Tổng (n=53)	19 (35,8)	16 (30,2)	7 (13,2)	2 (3,8)	2 (3,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Các chủng *Enterobacterales* kháng carbapenem gần như kháng hết các nhóm kháng sinh, chỉ có 2 kháng sinh có tỷ lệ nhạy cảm cao nhất lần lượt là gentamicin (GEN) và amikacin (AMK). *E. coli* gần như kháng hết các loại kháng sinh, *Klebsiella* spp. còn nhạy cảm với nhiều loại kháng sinh, đặc biệt là nhạy cảm với gentamycin (GEN) và amikacin.

3.2. Đặc điểm kiểu gene sinh carbapenemase của một số chủng *Enterobacterales* kháng carbapenem phân lập được từ bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết

Bảng 4. Đặc điểm phân bố kiểu gene mã hóa carbapenemase của các chủng *Enterobacterales* kháng carbapenem

Kiểu gene	Tổng (n = 36)	<i>E. coli</i> (n = 2)	<i>Klebsiella</i> spp. (n = 25)	<i>E. cloacae</i> (n = 3)	Khác (n = 6)
<i>bla_{KPC}</i>	2 (5,6)	0 (0,0)	2 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<i>bla_{NDM}</i>	8 (22,2)	1 (12,5)	4 (50,0)	3 (37,5)	0 (0,0)
<i>bla_{OXA-48}</i>	8 (22,2)	0 (0,0)	5 (62,5)	0 (0,0)	3 (37,5)
<i>bla_{NDM} + bla_{OXA-48}</i>	17 (47,2)	1 (5,9)	13 (76,5)	0 (0,0)	3 (17,6)
<i>bla_{KPC} + bla_{VIM}</i>	1 (2,8)	0 (0,0)	1 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Kiểu gen mã hóa carbapenemase ở các chủng CRE chủ yếu là theo cơ chế kết hợp *bla_{NDM} + bla_{OXA-48}* (47,2%), tiếp đến là bệnh nhân mang gen đơn *bla_{NDM}* (22%) và *bla_{OXA-48}* (22%).

3. Một số yếu tố liên quan đến nhiễm các chủng *Enterobacterales* kháng carbapenem

Bảng 5. Phân tích hồi quy đa biến logistic một số yếu tố liên quan đến kết quả điều trị ở bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết các chủng CRE

Yếu tố	OR	95% CI	p
Tuổi			0,054
<40			
40-65	1,534	0,278 - 8,476	0,624
>65	3,506	0,630 - 19,510	0,152
Giới tính (nữ)	0,598	0,296 - 1,212	0,154
Tiền sử suy giảm chức năng gan, n (%)	0,757	0,068 - 8,398	0,821
Tiền sử đái tháo đường, n (%)	0,453	0,176 - 1,163	0,100
Tiền sử bệnh thận mức độ trung bình/nặng, n (%)	1,131	0,287 - 4,460	0,860
Hiện có bất kỳ khối u nào, n (%)	2,663	1,168 - 6,074	0,020
Nằm viện tuyến trước >2 ngày	3,130	1,503 - 6,520	0,002
Nhiễm trùng da và mô mềm	0,767	0,058 - 10,217	0,841
Nhiễm trùng hô hấp dưới	0,853	0,206 - 3,526	0,826
Nhiễm trùng tiết niệu	0,226	0,062 - 0,826	0,025
Nhiễm khuẩn đường ruột	0,090	0,008 - 0,988	0,049
Nhiễm khuẩn trong ổ bụng	0,409	0,111 - 1,504	0,178
Không rõ đường vào	0,370	0,090 - 1,527	0,169

Kết quả cho thấy bệnh nhân có thời gian nằm viện tuyến trước > 2 ngày là yếu tố nguy cơ có ý nghĩa thống kê làm gia tăng khả năng mắc các chủng CRE với OR = 3,130, 95% CI = 1,503 - 6,520 và p=0,002. Ngược lại, những bệnh nhân mắc nhiễm trùng tiết niệu trước đó có ít khả năng nhiễm chủng CRE với OR = 0,226, 95% CI = 0,062 - 0,826 và p=0,025. Các yếu tố khác như tuổi, giới tính, tiền sử bệnh lý và các vị trí nhiễm trùng khác (da mô mềm, hô hấp, tiêu hóa...) không ghi nhận mối liên quan có ý nghĩa thống kê với p>0,05.

IV. BÀN LUẬN

Nhiễm khuẩn huyết là tình trạng bệnh lý nặng với nguy cơ tử vong cao, đặc biệt là nhiễm khuẩn huyết do vi khuẩn Gram âm. Nghiên cứu của chúng tôi là một trong những nghiên cứu đầu tiên mô tả về đặc điểm lâm sàng cũng như vi sinh và kết cục điều trị của bệnh nhân mắc nhiễm khuẩn huyết do

CRE tại Việt Nam. Về căn nguyên của nhiễm khuẩn huyết, trong nhóm CRE, chủng gây nhiễm khuẩn huyết hàng đầu là vi khuẩn *Klebsiella spp.* với tỉ lệ cao sinh carbapenemase nhóm B và nhóm D theo phân loại của Ampler¹².

Về đặc điểm lâm sàng, kết cục điều trị, nghiên cứu của chúng tôi nhận thấy Bệnh nhân NKH CRE có thời gian nằm viện dài hơn, tỉ lệ biến chứng cao hơn (bao gồm sốc nhiễm khuẩn, xuất huyết tiêu hóa và viêm phổi bệnh viện) cũng như tỉ lệ tử vong cao hơn so với nhóm non-CRE. Tuổi, giới nam và nhiễm khuẩn huyết CRE cũng là yếu tố nguy cơ liên quan đến kết cục điều trị của bệnh nhân. Theo nghiên cứu điều tra tại 12 bệnh viện tại Việt nam, kết quả chỉ ra tương tự với thời gian nằm viện của nhóm mắc nhiễm khuẩn huyết kháng carbapenem là 16,2 ngày, trong khi nhóm không mắc là 5,5 ngày (p<0,01).⁸ Nhiều nghiên cứu trên thế giới cũng chỉ ra tỉ lệ gặp biến chứng sốc nhiễm khuẩn và tỉ lệ tử vong trong vòng 30 ngày cao hơn rõ rệt ở nhóm nhiễm khuẩn

huyết do CRE^{7,13}. Những lý do được đưa ra về vấn đề này liên quan đến sự phức tạp trong điều trị các chủng *Enterobacterales* kháng carbapenem, điều trị khó và nguy cơ thất bại cao⁸. Nghiên cứu của Fabián Herrera và cộng sự đã chỉ ra việc điều trị kháng sinh kinh nghiệm sớm và kịp thời cho bệnh nhân thường chỉ gặp ở nhóm bệnh nhân NKH non-CRE, trong khi với các vi khuẩn CRE việc lựa chọn phác đồ kinh nghiệm kịp thời khó khăn hơn rất nhiều¹³.

Về căn nguyên của nhóm nhiễm khuẩn huyết ở nhóm CRE, *Klebsiella* spp. chiếm đa số (66%). Tại Bệnh viện Bạch Mai năm 2023, *K. pneumoniae* cũng là căn nguyên gây nhiễm khuẩn huyết hàng đầu tại trung tâm hồi sức tích cực với tỉ lệ đề kháng với carbapenem lên tới 85%¹⁴. Kết quả tương tự cũng cho thấy tại bệnh viện Việt Tiệp Hải Phòng với tỷ lệ của *Klebsiella* spp. (45,8% đến 48,2%) trong nhóm CRE⁴. Các nghiên cứu khác trên thế giới cho thấy *Klebsiella* spp. là tác nhân vượt trội hơn so với *E. coli* ở nhóm có kháng carbapenem từ các nghiên cứu tại Trung Quốc, Anh và Hoa Kỳ^{6,10,15,16}. Điều này đặt ra vấn đề khi có kết quả định danh của nhiễm khuẩn huyết ra *Klebsiella* spp. thì khả năng cao các chủng này có thể kháng carbapenem.

Về cơ chế kháng carbapenem của các chủng *Enterobacterales*, cơ chế phổ biến nhất là sinh enzyme carbapenemase trong đó chủ yếu là mang gene *bla_{NDM}*, *bla_{OXA-48-like}*, và kết hợp 2 gene này. Nghiên cứu tại bệnh viện Bạch Mai năm 2023 cũng cho thấy *Klebsiella pneumoniae* phân lập tại trung tâm hồi sức tích cực có tỉ lệ kháng carbapenem tới trên 90%, đồng thời khi phân tích kiểu gene cũng cho thấy *bla_{OXA-48-like}* 68,9%, *bla_{NDM}* 50,2%; 44,3% mang đồng thời cả hai gene này. Tình hình này rất khác so với cơ chế kháng carbapenem tại các nước phát triển. Một nghiên cứu thuần tập tại Hoa Kỳ, khi nghiên cứu trên 1070 chủng CRE, cơ chế kháng carbapenem được cho là phổ biến nhất liên quan đến gen *bla_{KPC}*. Với các chủng vi khuẩn sinh carbapenemase nhóm A và nhóm D, các kháng sinh mới như ceftazidime-avibactam vẫn là một lựa chọn khả quan nhưng với các chủng vi khuẩn sinh metallo-β-lactamase thì kháng sinh này hầu như bị đề kháng và cần phải điều trị phối hợp thêm với aztreonam¹⁷.

Nghiên cứu của chúng tôi thực hiện trên số lượng đối tượng nghiên cứu tương đối lớn nhằm mô tả khái quát các đặc điểm lâm sàng, từ đó có thể đưa ra tiên lượng cho bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết do CRE. Tuy nhiên vẫn còn một số hạn chế trong nghiên cứu này. Nghiên cứu cần phân tích thêm các yếu tố cận lâm sàng (Procalcitonin, số lượng bạch cầu, điểm SOFA) và việc điều trị kháng sinh để đánh giá chính xác hơn kết cục của bệnh nhân. Bên cạnh đó các kết quả phân tích kiểu gene sinh carbapenem trên số lượng chủng còn nhỏ (n = 36) do một số trường hợp chủng vi khuẩn không mọc được vì thời gian lưu trữ trong tủ âm lâu và bị thất lạc trong quá trình nuôi cấy. Chính vì lý do đó, chúng tôi chưa thể khái quát hóa cơ chế kháng carbapenem ở các chủng CRE. Đây là điểm chúng tôi cần mở rộng trong những nghiên cứu tiếp theo nhằm đưa ra được những khuyến cáo mạnh mẽ hơn cho quá trình thực hành lâm sàng chăm sóc bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết.

V. KẾT LUẬN

Kết quả của nghiên cứu trên 283 bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết do *Enterobacterales*, cho thấy có 53 (18,7%) trường hợp nhiễm các chủng *Enterobacterales* kháng carbapenem (CRE). Những đối tượng có bệnh lý nền, tiền sử nhập viện trước đó có nguy cơ nhiễm các chủng CRE và có tỷ lệ biến chứng, kết cục bất lợi cao hơn rõ rệt so với nhóm không kháng carbapenem. *Klebsiella* spp. là căn nguyên chiếm ưu thế trong nhóm vi khuẩn kháng carbapenem (66%) đồng thời cơ chế kháng carbapenem chủ yếu là sinh carbapenemase nhóm B và nhóm D. Điều này đặt ra thách thức lớn trong điều trị và kiểm soát nhiễm khuẩn huyết, nhấn mạnh việc phát hiện sớm và lựa chọn kháng sinh hợp lý cho người bệnh.

Lời cảm ơn

Nhóm nghiên cứu cảm ơn sự hỗ trợ của Quỹ Đổi mới sáng tạo Vingroup (VINIF), Viện Nghiên cứu Dữ liệu lớn (VNCDDL), Tập đoàn Vingroup.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Van An N, Hoang LH, Le HHL et al (2023) *Distribution and Antibiotic Resistance Characteristics of Bacteria Isolated from Blood Culture in a Teaching Hospital in Vietnam During 2014-2021*. Infect Drug Resist 16:1677-1692. doi:10.2147/IDR.S402278

2. Deku JG, Dakorah MP, Lokpo SY et al (2019) *The Epidemiology of Bloodstream Infections and Antimicrobial Susceptibility Patterns: A Nine-Year Retrospective Study at St. Dominic Hospital, Akwatia, Ghana.* J Trop Med 2019: 6750864. doi:10.1155/2019/6750864
3. Licata F, Quirino A, Pepe D, Matera G, Bianco A (2020) Collaborative Group null. *Antimicrobial Resistance in Pathogens Isolated from Blood Cultures: A Two-Year Multicenter Hospital Surveillance Study in Italy.* Antibiot Basel Switz 10(1): 10. doi:10.3390/antibiotics10010010
4. Tran Van G, Nguyen Quoc P (2024) *Đặc điểm kháng kháng sinh của các vi khuẩn gây nhiễm khuẩn huyết thường gặp tại Bệnh viện Bệnh nhiệt đới Trung ương năm 2022 - 2023.* <https://tapchinghiencuuyhoc.vn/index.php/tcncyh/article/view/2518/1620>
5. Smith HZ, Hollingshead CM, Kendall B (2025) Carbapenem-Resistant Enterobacterales. In: StatPearls. StatPearls Publishing; 2025. Accessed September 1, 2025. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551704/>
6. van Duin D, Arias CA, Komarow L et al (2020) *Molecular and clinical epidemiology of carbapenem-resistant Enterobacterales in the USA (CRACKLE-2): a prospective cohort study.* Lancet Infect Dis 20(6): 731-741. doi:10.1016/S1473-3099(19)30755-8
7. Chen Y, Huang J, Dong L et al (2024) *Clinical and genomic characterization of carbapenem-resistant Enterobacterales bloodstream infections in patients with hematologic malignancies.* Front Cell Infect Microbiol. 14: 1471477. doi:10.3389/fcimb.2024.1471477
8. Tran DM, Larsson M, Olson L et al (2019) *High prevalence of colonisation with carbapenem-resistant Enterobacteriaceae among patients admitted to Vietnamese hospitals: Risk factors and burden of disease.* J Infect 79(2): 115-122. doi:10.1016/j.jinf.2019.05.013
9. Levy MM, Fink MP, Marshall JC et al (2023) 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. Crit Care Med 31(4):1250. doi:10.1097/01.CCM.0000050454.01978.3B.
10. Liu YC, Lu CY, Yen TY et al (2023) *Clinical characteristics and outcomes of carbapenem-resistant Enterobacterales bacteremia in pediatric patients.* J Microbiol Immunol Infect 56(1): 84-92. doi:10.1016/j.jmii.2022.09.010
11. Doyle D, Peirano G, Lascols C, Lloyd T, Church DL, Pitout JDD (2012) *Laboratory Detection of Enterobacteriaceae That Produce Carbapenemases.* J Clin Microbiol 50(12): 3877-3880. doi: 10.1128/jcm.02117-12
12. The structure of β -lactamases | Philosophical Transactions of the Royal Society of London. B, Biological Sciences. Accessed October 21, 2025. https://royalsocietypublishing.org/doi/10.1098/rstb.1980.0049?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=c_r_pub++0pubmed
13. Herrera F, Torres D, Laborde A et al (2023) *Development of a Clinical Score to Stratify the Risk for Carbapenem-Resistant Enterobacterales Bacteremia in Patients with Cancer and Hematopoietic Stem Cell Transplantation.* Antibiotics 12(2): 226. doi:10.3390/antibiotics12020226
14. Nhung PH, Linh NT (2024) *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 cứu học 178(5):43-51. doi:10.52852/tcncyh.v178i5.2401
15. Almadhoon H, Ahmad I, Lee WWY et al (2025) *Prevalence of carbapenem-resistant Enterobacterales in healthcare and community settings in the UK: A systematic review and meta-analysis.* J Hosp Infect 165: 19-31. doi:10.1016/j.jhin.2025.07.030
16. Han R, Shi Q, Wu S et al (2020) *Dissemination of Carbapenemases (KPC, NDM, OXA-48, IMP, and VIM) Among Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Isolated From Adult and Children Patients in China.* Front Cell Infect Microbiol 10: 314. doi:10.3389/fcimb.2020.00314
17. Infectious Diseases Society of America 2024 *Guidance on the Treatment of Antimicrobial-Resistant Gram-Negative Infections.* Clinical Infectious Diseases. Oxford Academic. Accessed October 21, 2025. <https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciae403/7728556>.