

BỘ GIÁO DỤC ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

VIỆN VỆ SINH DỊCH TỄ TRUNG ƯƠNG

LÊ XUÂN NGỌC

**ĐẶC ĐIỂM DỊCH TỄ HỌC
VIÊM PHỔI LIÊN QUAN THỞ MÁY Ở TRẺ NGOÀI
TUỔI SƠ SINH TẠI KHOA HỒI SỨC – CẤP CỨU,
BỆNH VIỆN NHI TRUNG ƯƠNG**

LUẬN ÁN TIẾN SỸ Y HỌC

HÀ NỘI – 2017

BỘ GIÁO DỤC ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

VIỆN VỆ SINH DỊCH TỄ TRUNG ƯƠNG

LÊ XUÂN NGỌC

**ĐẶC ĐIỂM DỊCH TỄ HỌC
VIÊM PHỔI LIÊN QUAN THỞ MÁY Ở TRẺ NGOÀI
TUỔI SƠ SINH TẠI KHOA HỒI SỨC – CẤP CỨU,
BỆNH VIỆN NHI TRUNG ƯƠNG**

Chuyên ngành: DỊCH TỄ HỌC

Mã số: 62.72.01.17

LUẬN ÁN TIẾN SỸ Y HỌC

Người hướng dẫn khoa học:

1. PGS.TS. TRẦN NHƯ DƯƠNG

2. PGS.TS. LÊ THANH HẢI

HÀ NỘI – 2017

LỜI CAM ĐOAN

Tôi xin cam đoan đây là công trình nghiên cứu khoa học của tôi. Các số liệu và kết quả nêu trong luận án là trung thực và chưa có ai từng công bố trong bất cứ công trình nghiên cứu nào.

Hà Nội, ngày tháng năm 2017

Nghiên cứu sinh

Lê Xuân Ngọc

LỜI CẢM ƠN

Với tất cả lòng kính trọng và biết ơn sâu sắc tôi xin được bày tỏ lời cảm ơn chân thành tới PGS.TS. Trần Như Dương và PGS.TS. Lê Thanh Hải, những người thầy đã luôn sâu sát, động viên và dành nhiều thời gian quý báu ân cần hướng dẫn cho tôi trong suốt thời gian học tập, nghiên cứu và hoàn thành luận án.

Lời cảm ơn sâu sắc xin được gửi đến các thầy, các cô, các cán bộ, viên chức của Khoa Sau đại học, Viện Vệ sinh Dịch tễ Trung ương đã tạo mọi điều kiện và quan tâm giúp đỡ chúng tôi trong suốt quá trình học tập.

Tôi xin chân thành cảm ơn các thầy, các cô, các nhà khoa học đã tham gia góp ý, chỉ bảo và giúp đỡ tôi hoàn thành bản luận án tốt nhất.

Lời cảm ơn đặc biệt xin được bày tỏ đến Ban Giám đốc và lãnh đạo các khoa, phòng của Bệnh viện Nhi Trung ương đã cho cơ hội và tạo điều kiện tốt nhất để tôi hoàn thành khóa học và hoàn thành luận án. Xin bày tỏ lời cảm ơn tới lãnh đạo và các đồng nghiệp Khoa Hồi sức – Cấp cứu đã tạo nhiều điều kiện thuận lợi cho tôi trong toàn bộ quá trình nghiên cứu. Xin chân thành cảm ơn lãnh đạo và đồng nghiệp Khoa Vi Sinh, Bệnh viện Nhi Trung ương; Phòng nghiên cứu kháng sinh, Viện vệ sinh Dịch tễ trung ương đã phối hợp thực hiện các xét nghiệm trong nghiên cứu.

Chúng tôi xin ghi nhận và cảm ơn các trẻ bệnh đã tham gia nghiên cứu. Chính hình ảnh các cháu tử vong do mắc viêm phổi liên quan đến thở máy đã thôi thúc chúng tôi thực hiện nghiên cứu này.

Xin cảm ơn các đồng nghiệp Phòng Kế hoạch tổng hợp, khoa Điều trị tự nguyện C đã chia sẻ công việc, động viên, giúp đỡ tôi hoàn thành luận án này.

Xin chân thành cảm ơn tất cả các anh, chị, em bạn bè, các đồng nghiệp đã quan tâm, động viên giúp tôi có thêm động lực trong học tập và nghiên cứu.

Cuối cùng, con xin dành tình cảm lớn lao đa tạ tâm đức của tổ tiên, công sinh thành, dưỡng dục của cha, mẹ. Xin được cảm ơn đại gia đình đã động viên và chia sẻ mọi mặt trong suốt cả quá trình hoàn thành luận án.

Hà nội, ngày 28 tháng 10 năm 2017

Lê Xuân Ngọc

MỤC LỤC

Trang

Trang phụ bìa	
Lời cam đoan	
Lời cảm ơn	
Mục lục	
Danh mục các ký hiệu, các chữ viết tắt	
Danh mục các bảng	
Danh mục các biểu đồ, hình vẽ và sơ đồ	
ĐẶT VẤN ĐỀ	1
Chương 1. TỔNG QUAN TÀI LIỆU	3
1.1. Đại cương về nhiễm khuẩn bệnh viện	3
1.1.1. Một số khái niệm, thuật ngữ và định nghĩa về nhiễm khuẩn bệnh viện	3
1.1.2. Lịch sử nhiễm khuẩn bệnh viện	4
1.1.3. Gánh nặng nhiễm khuẩn bệnh viện	6
1.1.4. Căn nguyên gây nhiễm khuẩn bệnh viện	9
1.2. Một số đặc điểm của viêm phổi liên quan đến thở máy/viêm phổi bệnh viện	10
1.2.1. Một số thuật ngữ, khái niệm, định nghĩa về viêm phổi bệnh viện	10
1.2.2. Dịch tễ học viêm phổi liên quan thở máy/viêm phổi bệnh viện	10
1.2.3. Yếu tố nguy cơ về viêm phổi liên quan thở máy/viêm phổi bệnh viện	15
1.2.4. Căn nguyên gây viêm phổi liên quan thở máy	19
1.2.5. Sinh lý bệnh viêm phổi liên quan thở máy	30
1.3. Các biện pháp phòng ngừa và kiểm soát viêm phổi liên quan thở máy	33
Chương 2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	37
2.1. Địa điểm nghiên cứu	37
2.2. Thời gian nghiên cứu	37
2.3. Thiết kế nghiên cứu	37
2.4. Đối tượng nghiên cứu	37

2.5. Cỡ mẫu nghiên cứu	40
2.6. Phương pháp và cách thức thu thập đối tượng nghiên cứu	41
2.7. Thu thập mẫu bệnh phẩm và kỹ thuật xét nghiệm	42
2.8. Các biến số/chỉ số nghiên cứu	46
2.9. Phương pháp và kỹ thuật thu thập thông tin	50
2.10. Xử lý và phân tích số liệu	50
2.11. Đạo đức trong nghiên cứu	51
2.12. Sơ đồ nghiên cứu	52
Chương 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU	54
3.1. Một số đặc điểm dịch tễ học của viêm phổi liên quan thở máy ở trẻ ngoài tuổi sơ sinh	54
3.1.1. Đặc điểm dịch tễ học của bệnh nhân mắc viêm phổi liên quan thở máy	54
3.1.2. Đặc điểm dịch tễ học của bệnh nhân tử vong viêm phổi liên quan thở máy	62
3.2. Một số yếu tố nguy cơ của viêm phổi liên quan đến thở máy	65
3.2.1. Các yếu tố nguy cơ qua phân tích đơn biến	65
3.2.2. Yếu tố nguy cơ viêm phổi liên quan thở máy trong phân tích đa biến	76
3.3. Căn nguyên gây viêm phổi liên quan thở máy ở trẻ ngoài tuổi sơ sinh	77
3.3.1. Căn nguyên	77
3.3.2. Đặc điểm kháng kháng sinh của một số vi khuẩn hay gặp	83
3.3.3. Phân bố gen OXACILLIASE (OXA) và gen NDM-1	86
Chương 4 - BÀN LUẬN	89
4.1. Một số đặc điểm dịch tễ học của viêm phổi liên quan thở máy	89
4.2. Yếu tố nguy cơ của viêm phổi liên quan thở máy ở trẻ ngoài tuổi sơ sinh	102
4.2.1. Yếu tố nguy cơ liên quan đến cá thể bệnh nhi	102
4.2.2. Yếu tố nguy cơ do can thiệp điều trị	104
4.2.3. Phân tích hồi quy đa biến yếu tố nguy cơ của viêm phổi liên quan thở máy ở trẻ ngoài tuổi sơ sinh	110
4.3. Căn nguyên của viêm phổi liên quan thở máy ở trẻ ngoài tuổi sơ sinh	112

4.3.1. Một số đặc điểm phân bố căn nguyên vi khuẩn viêm phổi liên quan thở máy ở trẻ ngoài tuổi sơ sinh	114
4.3.2. Đặc điểm kháng kháng sinh một số vi khuẩn thường gặp viêm phổi liên quan thở máy ở trẻ ngoài tuổi sơ sinh	118
4.3.3. Một số đặc điểm sinh học phân tử của vi khuẩn <i>Acinetobacter</i> gây viêm phổi liên quan thở máy ở trẻ ngoài tuổi sơ sinh	121
MỘT SỐ HẠN CHẾ CỦA NGHIÊN CỨU	125
KẾT LUẬN	126
KIẾN NGHỊ	128
NHỮNG ĐÓNG GÓP CỦA NGHIÊN CỨU	129
DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU ĐÃ CÔNG BỐ	130
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
Phụ lục 1: TIÊU CHUẨN CHẨN ĐOÁN VPTM	
Phụ lục 2: PHIẾU NGHIÊN CỨU VIÊM PHỔI LIÊN QUAN ĐẾN THỞ MÁY	
Phụ lục 3: THANG ĐIỂM NGUY CƠ TỬ VONG - PRISM III	
Phụ lục 4: PHIẾU CHẤP THUẬN THAM GIA NGHIÊN CỨU	
Phụ lục 5: DANH SÁCH BỆNH NHÂN NGHIÊN CỨU	

DANH MỤC CHỮ VIẾT TẮT

<u>Chữ viết tắt</u>	<u>Tiếng Việt</u>	<u>Tiếng Anh</u>
ARDS	Hội chứng suy hô hấp cấp	Acute respiratory distress syndrome
BAL	Dịch rửa phế quản phế nang	Bronchoalveolar lavage
BN	Bệnh nhân	-
BV	Bệnh viện	-
US-CDC	Trung tâm kiểm soát và phòng ngừa bệnh tật Hoa Kỳ	Center for Diseases Control and Prevention United State
CFU	Đơn vị khuẩn lạc	Colony Forming Units
COPD	Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính	Chronic obstructive pulmonary disease
EIA	Kỹ thuật miễn dịch men	Enzyme immunoassay
FiO ₂	Nồng độ oxy trong hỗn hợp khí thở vào	Fraction of Inspired Oxygen
HAP	Viêm phổi bệnh viện mắc phải	Hospital acquired pneumonia
HSCC	Hội sức – cấp cứu	
ICU	Khoa hồi sức-cấp cứu	Intensive Care Unit
IFA	Xét nghiệm miễn dịch huỳnh quang	Immunofluorescent assay
IHI	Viện Cải tiến chăm sóc Y tế (Hoa Kỳ)	Institute for Health care Improvement
KS	Kháng sinh	-
LS	Lâm sàng	-
MKQ	Mở khí quản	-
MRSA	Tụ cầu vàng kháng methicillin	Methicillin resistant Staphylococcus aureus
NDM_1	-	New Delhi Metallo-beta-lactamase 1
NHSN	Mạng lưới tầm soát sức khỏe quốc gia (Hoa Kỳ)	National Health Surveillance Network

NICU	Khoa hồi sức-cấp cứu sơ sinh	Neonatal Intensive Care Unit
NKBV	Nhiễm khuẩn bệnh viện	Nosocomial infection, Hospital infections, Hospital -Acquired Infections – HAI
NKQ	Nội khí quản	-
NNIS	Hệ thống tầm soát nhiễm khuẩn bệnh viện quốc gia (Hoa Kỳ)	National Nosocomial Infection Surveillance System
OR	Odds Ratio	Tỉ suất chênh
OXA	-	Oxacillinase
PaO ₂	Áp lực riêng phần của oxy trong máu động mạch	Partial pressure of oxygen in arterial blood
PEEP	Áp lực dương cuối kỳ thở ra	Positive End-Expiratory Pressure
pBAL	Rửa phế quản - phế nang có bảo vệ	Protected Bronchoalveolar lavage
PCR	Phản ứng chuỗi polymerase	Polymerase Chain Reaction
PICU	Khoa hồi sức-cấp cứu Nhi	Paediatric Intensive Care Unit
PRISM	Thang điểm nguy cơ tử vong áp dụng cho trẻ em	Pediatric risk of mortality score
PSB	Chải qua nội soi có bảo vệ	Protected specimen brush
RIA	Kỹ thuật miễn dịch phóng xạ	Radioimmunoassay
RR	Relative Risk	Nguy cơ tương đối
SRV	Virus hợp bào hô hấp	Respiratory syncytial virus
TM	Thở máy	-
VPBV	Viêm phổi bệnh viện mắc phải	Hospital- acquired pneumonia (HAP)
VPTM	Viêm phổi liên quan thở máy	Ventilator-associated pneumonia
XN	Xét nghiệm	-
XQ	X-quang	-
VK	Vi khuẩn	-

DANH MỤC CÁC BẢNG

Bảng 1.1. Tỷ lệ VPTM ở các nước đang phát triển	12
Bảng 1.2. Các yếu tố nguy cơ của VPTM qua một số nghiên cứu	19
Bảng 1.3. Dịch tễ học vi khuẩn gần đây của viêm phổi bệnh viện/viêm phổi thở máy	24
Bảng 1.4. Hiệu quả của một số biện pháp phòng ngừa VPTM	34
Bảng 2.1. Các đoạn môi phát hiện gen OXA	45
Bảng 3.1. Tỷ lệ mắc và mật độ mới mắc của VPTM	54
Bảng 3.2. Phân bố tuổi và giới tính của bệnh nhân VPTM	54
Bảng 3.3. Nơi chuyển BN đến khoa HSCC và thời gian nằm viện trước khi thở máy	55
Bảng 3.4. Phân bố tình trạng dinh dưỡng của trẻ VPTM theo giới	57
Bảng 3.5. Phân bố thang điểm PRISM III – 24 theo nhóm tuổi	57
Bảng 3.6. Phân bố VPTM theo thời gian nằm HSCC, thời gian thở máy và tuổi	58
Bảng 3.7. Số ngày thở máy trước VPTM và tổng số ngày thở máy.	58
Bảng 3.8. Tỷ lệ mới mắc VPTM và tỷ suất mật độ mới mắc theo PRISM III – 24	59
Bảng 3.9. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của VPTM	61
Bảng 3.10. Phân bố tỷ lệ tử vong của VPTM theo tuổi, giới	62
Bảng 3.11. Phân bố tỷ lệ tử vong theo thời gian xuất hiện VPTM	63
Bảng 3.12. Tử vong theo thang điểm PRISM III – 24 và suy giảm miễn dịch	64
Bảng 3.13. Tuổi và giới tính	65
Bảng 3.14. Điểm nguy cơ tử vong trong 24 giờ đầu nhập viện (PRISM III – 24)	66
Bảng 3.15. Suy giảm miễn dịch	66
Bảng 3.16. Tình trạng dinh dưỡng	67
Bảng 3.17. Liên quan VPTM theo bệnh nền	67
Bảng 3.18. Thời gian nằm viện trước khi được đặt nội khí quản và thở máy	68
Bảng 3.19. Một số thuốc và chế phẩm sử dụng trong điều trị trước VPTM	69
Bảng 3.20. Sử dụng kháng sinh trước VPTM	70
Bảng 3.21. Đặt nội khí quản trước VPTM	70
Bảng 3.22. Số lần hút nội khí quản trung bình trước VPTM	71

Bảng 3.23. Mở khí quản trước VPTM	71
Bảng 3.24. Thủ thuật can thiệp mạch máu trước VPTM	72
Bảng 3.25. Nuôi dưỡng tĩnh mạch và đưa BN ra ngoài khoa HSCC trước VPTM	73
Bảng 3.26. Thời gian thở máy trước VPTM	73
Bảng 3.27. Tổng số ngày nằm viện tại khoa HSCC trước VPTM	74
Bảng 3.28. Tổng hợp yếu tố nguy cơ liên quan đến VPTM trong phân tích đơn biến	75
Bảng 3.29. Một số yếu tố nguy cơ liên quan đến VPTM trong phân tích đa biến	76
Bảng 3.30. Tần suất xuất hiện các căn nguyên gây VPTM	77
Bảng 3.31. Phân bố vi khuẩn gây VPTM theo tuổi	78
Bảng 3.32. Phân bố vi khuẩn gây bệnh theo loại VPTM	78
Bảng 3.33. Phân bố vi khuẩn theo thời gian nằm viện trước khi vào HSCC	79
Bảng 3.34. Phân bố vi khuẩn gây VPTM theo khoa chuyển BN đến HSCC	79
Bảng 3.35. Phân bố vi khuẩn gây VPTM theo khoa đặt nội khí quản	80
Bảng 3.36. Phân bố vi khuẩn theo yếu tố đặt lại nội khí quản trước VPTM	80
Bảng 3.37. Phân bố vi khuẩn liên quan đến đổi kháng sinh trước VPTM	81
Bảng 3.38. Phân bố vi khuẩn theo tình trạng dinh dưỡng	81
Bảng 3.39. Phân bố vi khuẩn theo yếu tố suy giảm miễn dịch	82
Bảng 3.40. Phân bố căn nguyên vi khuẩn theo kết quả điều trị	82
Bảng 3.41. Phân bố tổ hợp gen OXA	86
Bảng 3.42. Số chủng <i>Acinetobacter</i> spp. đồng mang gen OXA và NDM-1	87
Bảng 3.43 ^a . Mức độ kháng kháng sinh của các gen OXA	87
Bảng 3.43b. Mức độ kháng kháng sinh của các gen OXA (tiếp)	88

DANH MỤC CÁC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 3.1. Phân bố VPTM theo tháng tuổi của trẻ ≤ 1 tuổi	55
Biểu đồ 3.2. Phân bố số ca VPTM theo tháng trong năm	56
Biểu đồ 3.3. Phân bố số ca VPTM theo mùa.	56
Biểu đồ 3.4. Phân bố tỷ lệ mới mắc và mật độ mới mắc theo thời gian nằm viện	59
Biểu đồ 3.5. Tỷ lệ mới mắc và tỷ suất mật độ mới mắc theo thời gian thở máy	60
Biểu đồ 3.6. Phân bố tỷ lệ mới mắc và tỷ suất mật độ mới mắc theo bệnh nền.	60
Biểu đồ 3.7. Phân bố tử vong của VPTM theo mùa	63
Biểu đồ 3.8. Tỷ lệ tử vong theo thời gian từ khi mắc VPTM đến khi trẻ tử vong	64
Biểu đồ 3.9. Phân bố tỷ lệ tử vong theo bệnh nền	65
Biểu đồ 3.10. Tỷ lệ <i>Acinetobacter spp.</i> kháng kháng sinh	83
Biểu đồ 3.11. Tỷ lệ <i>Pseudomonas aeruginosa</i> kháng kháng sinh	84
Biểu đồ 3.12. Tỷ lệ <i>Klebsiella pneumonia</i> kháng kháng sinh	85

DANH MỤC CÁC HÌNH

Hình 1.1. Tỷ lệ nhiễm khuẩn bệnh viện ở các nước có thu nhập cao	7
Hình 1.2. Tỷ lệ nhiễm khuẩn bệnh viện ở các nước có thu nhập thấp và trung bình	8
Hình 1.3. Nguồn gốc của vi khuẩn gây VPTM	32
Hình 3.1. Kết quả đại diện gen OXA-58, OXA-51 và OXA-23 kháng carbapenem của các chủng <i>Acinetobacter spp</i>	86
Hình 3.2. Kết quả đại diện gen NDM-1	87

DANH MỤC CÁC SƠ ĐỒ

Sơ đồ 1.1. Chiến lược phòng chống viêm phổi liên quan thở máy	36
Sơ đồ nghiên cứu	52
Sơ đồ chọn mẫu nghiên cứu	53

ĐẶT VẤN ĐỀ

Viêm phổi liên quan thở máy (Ventilator associated pneumonia) là *tình trạng viêm phổi xuất hiện ở bệnh nhân được thông khí hỗ trợ bằng máy thở qua nội khí quản hoặc mở khí quản từ 48 giờ trở lên* [37]. Đây là loại viêm phổi bệnh viện đặc biệt ở các khoa Hồi sức - cấp cứu, xảy ra trên những bệnh nhân thở máy trong quá trình điều trị. Viêm phổi liên quan thở máy thực sự là gánh nặng đối với người bệnh, bệnh viện và toàn xã hội do tỷ lệ mắc cao, thời gian nằm viện kéo dài, chi phí điều trị lớn và tỷ lệ tử vong cao. Theo kết quả nhiều nghiên cứu, viêm phổi liên quan thở máy có tỷ lệ mắc từ 20 – 40% và tỷ lệ tử vong từ 20 - 50%, có thể tới 76% khi bệnh do vi khuẩn kháng đa kháng sinh gây nên [4], [11], [14], [17], [146]. Bệnh nhân nằm ở các đơn vị hồi sức rất dễ mắc viêm phổi liên quan thở máy do tính chất nặng nề của bệnh nền như: suy đa phủ tạng, sốc, hôn mê gây mất phản xạ ho,... và các thủ thuật xâm lấn như: đặt nội khí quản khẩn cấp, hút dịch khí quản nhiều lần, nội soi phế quản, làm tăng nguy cơ đưa vi sinh vật vào đường hô hấp dưới. Đối với trẻ em, nguy cơ này càng cao hơn người lớn, do sức đề kháng toàn thân cũng như hàng rào bảo vệ tại chỗ của trẻ vừa thấp về số lượng vừa yếu về chất lượng [146] và khoa Hồi sức-cấp cứu Nhi thường phải nhận bệnh nhân mắc nhiều loại bệnh khác nhau như nội nhi, ngoại nhi, truyền nhiễm, chấn thương, tai nạn trong cùng một thời điểm.

Bệnh viện Nhi Trung ương là bệnh viện đầu ngành Nhi khoa trong cả nước, với hơn 1500 giường bệnh nội trú, 200 giường hồi sức với trên 100 bệnh nhân được thông khí hỗ trợ bằng máy thở mỗi ngày. Chương trình kiểm soát nhiễm khuẩn đã được triển khai tại Bệnh viện Nhi Trung ương từ năm 2000, qua đó các biện pháp thực hành kiểm soát nhiễm khuẩn đã được cải thiện đáng kể. Tuy nhiên, tình trạng nặng của bệnh và tỷ lệ tử vong liên quan tới viêm phổi bệnh viện vẫn đang là vấn đề bức xúc tại bệnh viện, đặc biệt ở những bệnh nhân có thông khí hỗ trợ. Một số nghiên cứu về nhiễm khuẩn bệnh viện đã được tiến hành tại Bệnh viện Nhi Trung ương, nhất là trong những năm gần đây [4], [10], [11], [14], [19], đã chỉ ra viêm phổi bệnh viện là loại nhiễm khuẩn

bệnh viện hay gặp nhất, chiếm tỷ lệ 35,5 - 82,6%, và căn nguyên gây bệnh chủ yếu là *vi khuẩn Gram âm* với tính kháng kháng sinh ngày càng cao. Các tỷ lệ này cao hơn rất nhiều các tỷ lệ đã công bố. Cho đến nay, mới chỉ có một nghiên cứu về viêm phổi liên quan thở máy ở trẻ sơ sinh được thực hiện tại Bệnh viện Nhi Trung ương, năm 2012, cho thấy tỷ lệ mới mắc viêm phổi liên quan thở máy ở trẻ sơ sinh là 25,1% và tỷ suất mật độ mới mắc là 31,7/1000 ngày thở máy [9]. Tuy nhiên, trẻ em ngoài lứa tuổi sơ sinh - đối tượng bệnh nhân chủ yếu tại Bệnh viện Nhi Trung ương - có những sự khác biệt rất lớn về thể trạng, sinh lý, bệnh lý và nguy cơ so với trẻ sơ sinh, lại chưa được nghiên cứu đầy đủ. Câu hỏi đặt ra là, liệu viêm phổi liên quan thở máy ở trẻ ngoài lứa tuổi sơ sinh có thực sự là nhiễm khuẩn bệnh viện phổ biến? Đặc điểm dịch tễ, lâm sàng, yếu tố nguy cơ và căn nguyên của viêm phổi liên quan thở máy ở trẻ ngoài tuổi sơ sinh là gì? Khả năng kháng kháng sinh của vi khuẩn gây bệnh như thế nào? Trả lời cho những câu hỏi trên thực sự là hết sức quan trọng, cần thiết và có ý nghĩa lớn trong thực tiễn lâm sàng cũng như giúp cho các nhà quản lý đề ra kế hoạch và các biện pháp kiểm soát hiệu quả bệnh này. Xuất phát từ những cơ sở trên đây, chúng tôi thực hiện nghiên cứu “*Đặc điểm dịch tễ học viêm phổi liên quan thở máy ở trẻ ngoài tuổi sơ sinh tại khoa Hồi sức – cấp cứu, Bệnh viện Nhi Trung ương*” nhằm các mục tiêu sau:

1. Mô tả một số đặc điểm dịch tễ học của viêm phổi liên quan thở máy ở trẻ ngoài tuổi sơ sinh tại khoa Hồi sức – cấp cứu, Bệnh viện Nhi Trung ương, năm 2013-2015.
2. Xác định một số yếu tố nguy cơ của viêm phổi liên quan thở máy ở trẻ ngoài tuổi sơ sinh tại khoa Hồi sức – cấp cứu, Bệnh viện Nhi Trung ương, 2013 - 2015.
3. Xác định căn nguyên, đặc điểm kháng kháng sinh của một số chủng vi khuẩn gây viêm phổi liên quan thở máy ở trẻ ngoài tuổi sơ sinh tại khoa Hồi sức – cấp cứu, Bệnh viện Nhi Trung ương, năm 2013- 2015.

Chương 1 - TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. Đại cương về nhiễm khuẩn bệnh viện

1.1.1. Một số khái niệm, thuật ngữ và định nghĩa về nhiễm khuẩn bệnh viện

Thuật ngữ *Nhiễm khuẩn bệnh viện* (Nosocomial infections - NIs) (NKBV) có nguồn gốc từ tiếng Hi Lạp: *nosos* có nghĩa là bệnh, *komeion* nghĩa là chăm sóc. NKBV còn được biết đến với những tên gọi khác như *Nhiễm khuẩn bệnh viện mắc phải* (Hospital-acquired infections – HAIs), *Nhiễm khuẩn liên quan đến bệnh viện* (hospital-associated infections – HAIs) và gần đây một thuật ngữ mới được sử dụng là *Nhiễm khuẩn liên quan đến chăm sóc y tế* (Health care associated infections – HCAIs).

Theo Tổ chức Y tế Thế giới, *nhiễm khuẩn bệnh viện là nhiễm khuẩn mà bệnh nhân (BN) mắc phải trong quá trình nằm viện và các nhiễm khuẩn này không biểu hiện hoặc đang trong thời kỳ ủ bệnh khi bệnh nhân nhập viện*. Định nghĩa trên bao gồm cả những nhiễm khuẩn mắc phải tại bệnh viện (BV) nhưng xuất hiện sau khi bệnh nhân đã xuất viện và nhiễm khuẩn nghề nghiệp mà nhân viên y tế mắc phải [138]. Để phân định với nhiễm khuẩn mà bệnh nhân mắc phải trước khi vào viện, khoảng thời gian 48-72 giờ sau khi nhập viện đã được nhiều tác giả áp dụng khác nhau, nhưng cho đến nay hầu hết các bộ tiêu chuẩn chẩn đoán NKBV đều thống nhất lấy mốc 48 giờ là thời gian tối thiểu mà sau đó xuất hiện nhiễm khuẩn thì nhiễm khuẩn đó được coi là NKBV.

Những tình huống sau đây không được coi là NKBV: (i) Nhiễm khuẩn hiện diện tại thời điểm nhập viện và trở nên biến chứng, dù rằng căn nguyên gây bệnh hoặc triệu chứng thay đổi dẫn đến một nhiễm khuẩn mới; (ii) Các nhiễm khuẩn mắc phải do truyền qua rau thai và xuất hiện 48 giờ sau sinh như: bệnh toxoplasma, rubella, giang mai và cytomegalovirus [69].

Dựa trên định nghĩa này, các định nghĩa cụ thể, đơn giản và không cần sử dụng tất cả các kỹ thuật chẩn đoán đã được phát triển cho từng loại NKBV thường gặp, qua đó có thể ứng dụng trong công tác giám sát nhiễm khuẩn ở các cơ sở y tế không có đủ các trang thiết bị chẩn đoán hiện đại.

1.1.2. Lịch sử nhiễm khuẩn bệnh viện

- **Từ thời Cổ đại đến thời Trung cổ:** Một số khái niệm đầu tiên về vệ sinh.

Từ thời Hippocrates, thầy thuốc của thời Cổ đại và là cha đẻ của ngành Y, đã có những khái niệm vệ sinh, tuy không rõ ràng, nhưng đã được áp dụng trong dân chúng. Vào thế kỷ thứ X, Avicenne (980-1037 sau CN), nhà triết học và thầy thuốc Ba Tư, đã viết cuốn sách nổi tiếng "Canon de la médecine" (*tạm dịch*: Các quy tắc Y tế), giới thiệu các nguyên tắc cơ bản cho công tác phòng chống một số bệnh truyền nhiễm (sốt, bệnh phong, bệnh ngoài da, bệnh lao) và đề nghị để cách ly BN trong phòng cá nhân. Những khuyến nghị này có thể được coi là *những quy tắc vệ sinh đầu tiên* [146].

- **Từ thời Trung Cổ đến thế kỷ XIX:** Sự phát triển của các bệnh viện.

Ở châu Âu, cho đến thời Trung cổ, công tác săn sóc BN mới được quan tâm. Tuy nhiên, điều kiện vệ sinh trong các BV rất tồi tệ, BN thường xuyên bị sốt và tỷ lệ tử vong cao sau khi phẫu thuật. Mãi cho đến cuối thế kỷ XIX mới có tiến bộ đáng kể trong việc phòng chống NKBV. Một số thực hành cách ly đã được thực hiện: Bệnh phong đã được cách ly trong thế kỷ XIV tại Cộng hòa Venise dù chưa được biện minh bằng lý luận khoa học, các BV đặc biệt đối với các bệnh truyền nhiễm như *Bệnh viện sốt* (Fever hospital) được lập ra trong thế kỷ XIX ở Anh, và các trường hợp mắc bệnh đã được cách ly [146].

- **Đến 1860:** Các đóng góp của Philippe-Ignace Semmelweis (1818-1865)

Vào thời điểm này, bệnh sốt hậu sản gây tỉ lệ tử vong của sản phụ rất cao. Năm 1843, Wender Oliver Holmes (1809-1894) tại Anh đã đề cập tính chất lây nhiễm bệnh sốt hậu sản. Nhưng chính Philippe-Ignace Semmelweis, bác sĩ Hungary, đã thông qua các phương pháp tiếp cận khoa học đầu tiên để hiểu sốt hậu sản. Nó giúp cho phòng ngừa bệnh hiệu quả, mặc dù nguyên nhân của bệnh vẫn chưa được biết đến. Các phương pháp đó làm cho ông trở thành *một người tiên phong thực sự về Dịch tễ học và Vệ sinh bệnh viện*, và vẫn còn đúng đắn cho tới ngày nay.

- **Đến 1863:** Đóng góp của Florence Nightingale và William Farr.

Florence Nightingale (1820-1910) - y tá người Anh, đã áp dụng các biện pháp vệ sinh đầu tiên của mình trong các BV quân đội Anh ở Crimea. Bà đã chỉ ra rằng tỷ lệ tử vong của binh sĩ ở Crimea cao hơn bốn lần ở Anh, và thường liên quan đến bệnh truyền nhiễm. Bà đề nghị các biện pháp vệ sinh chung và thiết lập một hệ thống để theo dõi tỷ lệ tử vong. Nightingale và Farr lập đi lập lại quan sát trong dân sự và cho thấy, khi xuất bản cuốn sách "Ghi chép về bệnh viện – Notes on hospital" năm 1863 [146], tỷ lệ tử vong là tỷ lệ thuận với kích thước của các BV và liên quan gián tiếp đến điều kiện vệ sinh. Nightingale cũng là người đầu tiên đề cập đến một hệ thống giám sát tỷ lệ tử vong ở BV thuộc trách nhiệm của các y tá ở các nước Anglo-Saxon. Farr cũng quan tâm đến vai trò của nhân viên BV. Ông phân tích các ca tử vong do bệnh truyền nhiễm và thấy y tá là một yếu tố nguy cơ của các ca tử vong đó [146].

- Từ 1857-1867: Đóng góp của Pasteur và Lister.

Dù có các quy tắc vệ sinh đơn giản dựa trên những quan sát lâm sàng, người ta vẫn chưa biết tại sao BN nằm viện bị sốt. Antonio van Leeuwenhoek (1632-1723 lần đầu tiên quan sát thấy "Vi động vật - Animalcules" sống trong môi trường (động vật nguyên sinh, một số trực khuẩn và cầu khuẩn). Louis Pasteur (1822-1895) cho thấy quá trình lên men và thối rữa là kết quả của sự gia tăng của vi khuẩn (VK). Năm 1859, với thử nghiệm "chai cổ ngỗng" Pasteur đã chỉ ra rằng không khí mang VK sống có thể gây ô nhiễm môi trường và sau đó phát triển lý thuyết về vai trò của VK trong gây bệnh. *Vi sinh học hiện đại được ra đời.*

Joseph Lister (1827-1912) giáo sư phẫu thuật tại Glasgow (Scotland) đã đưa ra giả thuyết rằng VK là nguyên nhân của áp xe vết thương và cần phải giết chết VK để chữa lành bệnh. Ông đã phát minh cách sát khuẩn bằng sử dụng băng ngâm phenol để khử khuẩn vết thương. Ông cũng làm bốc hơi dung dịch này để khử khuẩn thiết bị phẫu thuật. Nhờ đó, số người chết đã giảm mạnh. Kết quả này được công bố đầu tiên vào năm 1867 dưới dạng đơn giản là giới thiệu các trường hợp [146], nhưng ý tưởng mạnh mẽ của Lister đã được phổ biến rộng rãi.

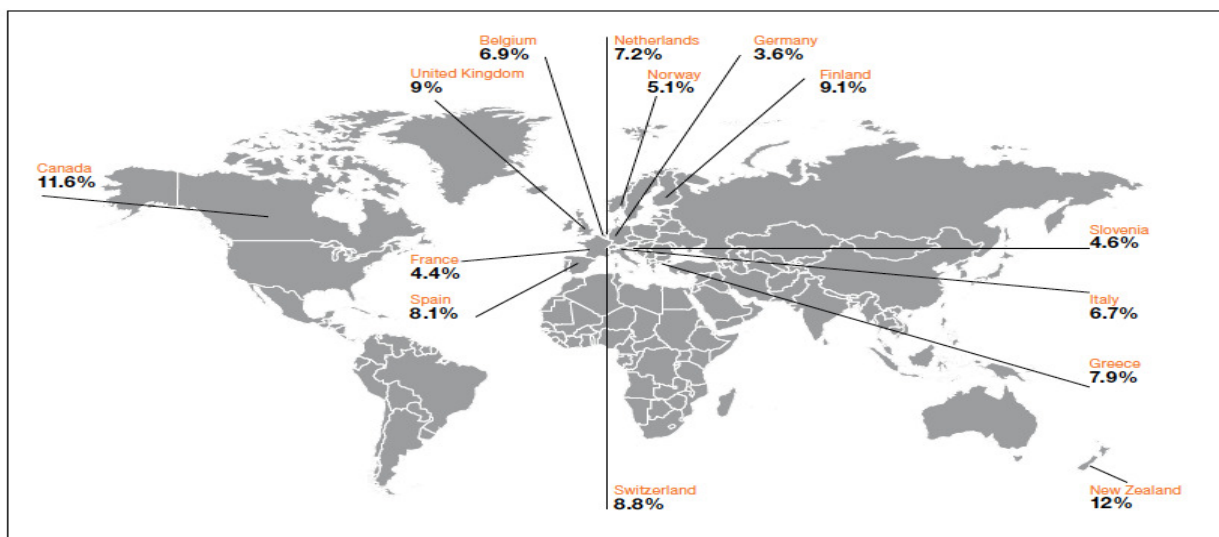
- **Từ 1867 đến nay:** Cuối thế kỷ XIX được đánh dấu bằng việc đi từ sát khuẩn đến vô khuẩn: các công cụ đã được khử khuẩn và bấy giờ bắt đầu sử dụng găng tay và áo phẫu thuật. Phẫu thuật trở nên an toàn hơn và đẩy nhanh tiến bộ của nó. Nhiễm khuẩn sau phẫu thuật trở nên hiếm, nhưng NKBV khác vẫn còn bị bỏ qua. Sự ra đời của kháng sinh (KS) năm 1935 (Sulfonamides) và trong Chiến tranh thế giới thứ II (Penicillin) cho phép chữa các bệnh nhiễm khuẩn. Trong những năm 1950, sự xuất hiện dịch bệnh nghiêm trọng của nhiễm khuẩn tụ cầu khuẩn BV kháng Penicillin đã làm sống lại sự quan tâm đến các chương trình đặc biệt để chống lại nhiễm khuẩn.

Thời kỳ hiện đại bắt đầu vào năm 1958 với hội nghị về nhiễm khuẩn tụ cầu khuẩn do Trung tâm kiểm soát và phòng ngừa bệnh Hoa Kỳ (US-CDC) tổ chức và xuất bản tại Anh, năm 1960, cuốn sách đầu tiên dành cho Nhiễm khuẩn bệnh viện (Hospital infections) [146]. Thuật ngữ *Nhiễm khuẩn bệnh viện mắc phải* được sinh ra. *Y tá kiểm soát nhiễm khuẩn* được đặt tên đầu tiên, năm 1979 tại Exeter (Anh). Vai trò của họ là tập trung vào cuộc chiến chống lại bệnh nhiễm khuẩn tụ cầu [146]. Năm 1963, đại học Stanford ở Hoa Kỳ đã đưa ra chức vụ chuyên trách đầu tiên cho một y tá để giám sát và kiểm soát đối với NKBV [146]. Năm 1968, CDC Hoa Kỳ đã tổ chức một khóa học đầu tiên chuyên về giám sát, phòng và kiểm soát NKBV. Tiếp đến, Hội các nhà thực hành kiểm soát nhiễm khuẩn (Association for Practitioners in Infection Control - APIC) được thành lập vào năm 1972. Năm 1988, CDC Hoa Kỳ đã xuất bản 2 tài liệu về NKBV và một số loại NKBV đã được giới thiệu. Cho đến nay, Mạng lưới chăm sóc sức khỏe an toàn quốc gia (NHSN) và CDC Hoa Kỳ đã ngày càng hoàn thiện tiêu chuẩn chẩn đoán đó và đã phân loại ra 13 loại NKBV với 50 vị trí nhiễm khuẩn khác nhau [84].

1.1.3. Gánh nặng nhiễm khuẩn bệnh viện

Hiện nay NKBV là một vấn đề nghiêm trọng tác động đến sức khỏe toàn cầu, ảnh hưởng đến cả các nước có thu nhập cao cũng như các nước có thu nhập trung bình và thấp. Báo cáo của tổ chức Y tế thế giới về nhiễm khuẩn bệnh viện từ năm 1995 đến 2010 cho thấy: Tỷ lệ NKBV tính chung cho các quốc gia có thu nhập cao nằm trong khoảng từ 5%

đến 12% (hình 1.1) và tỷ lệ chung cho tất cả các quốc gia này vào khoảng 7,6% [137]. Theo ước tính của trung tâm phòng chống và kiểm soát bệnh châu Âu (ECDC) hàng năm có khoảng 4 131 000 bệnh nhân bị NKBV với khoảng 4 544 100 đợt nhiễm khuẩn. và khoảng 37.000 trường hợp tử vong. Hay gặp nhất là nhiễm khuẩn tiết niệu (27%), tiếp theo là nhiễm khuẩn đường hô hấp dưới (24%), nhiễm khuẩn vết mổ (17%), nhiễm khuẩn huyết (10.5%). *S. aureus* kháng đa kháng sinh cũng chiếm khoảng 5% các trường hợp NKBV tại liên minh châu Âu [60]. Tại Mỹ năm 2002, tỷ lệ NKBV vào khoảng 4,5% tương ứng với 9,3 NKBV/1000 ngày nằm viện và khoảng 1,7 triệu bệnh nhân bị mắc nhiễm khuẩn. Nhiễm khuẩn đường tiết niệu chiếm tỷ lệ cao nhất (36%) tiếp theo là nhiễm khuẩn vết mổ (20%), nhiễm trùng huyết và viêm phổi (cùng chiếm tỷ lệ 11%) [137].

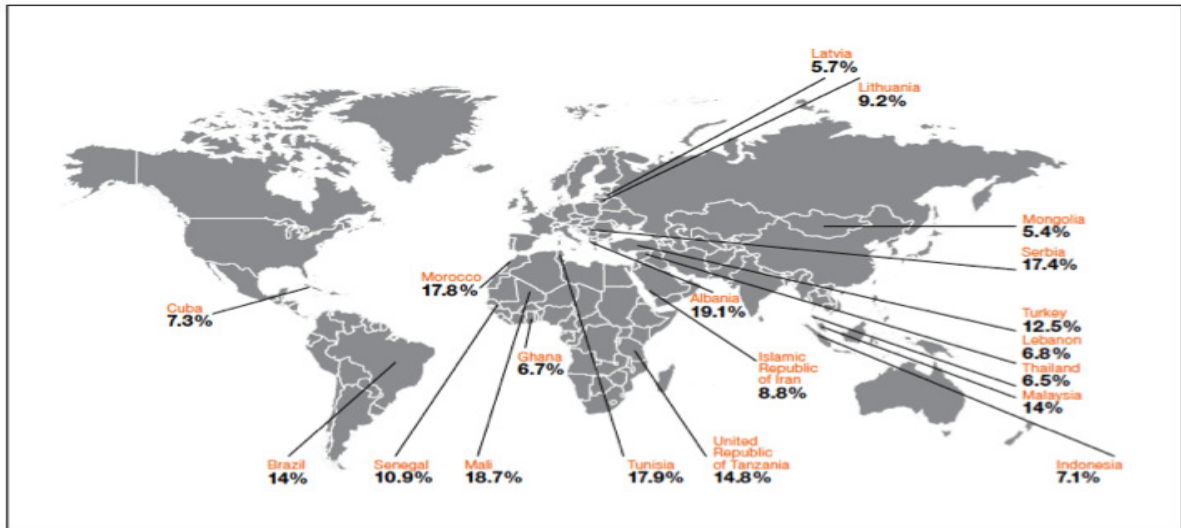


Hình 1.1. Tỷ lệ nhiễm khuẩn bệnh viện ở các nước có thu nhập cao

(nguồn: WHO, 2011, Report on the Burden of Endemic Health Care-Associated Infection Worldwide) [137].

Đối với các nước có thu nhập trung bình và thấp, mặc dù số liệu chưa đầy đủ bởi có tới 66% các nước không thông báo số liệu, nhưng đã cho thấy tỷ lệ NKBV cao hơn các nước có thu nhập cao. Tỷ lệ NKBV ở các quốc gia có thu nhập trung bình và thấp dao động từ 5,7% đến 19,9% và tỷ lệ tính chung là khoảng 10,1/100 bệnh nhân

(hình 1.2) [137]. Trong đó nhiễm khuẩn vết mổ chiếm tỷ lệ cao nhất (29,1%), nhiễm khuẩn tiết niệu (23,9%), nhiễm khuẩn huyết (19,1%), đường hô hấp (14,8%) và các nhiễm khuẩn khác là 13,1% [135]. Báo cáo cũng chỉ ra rằng tỷ lệ NKBV của các nghiên cứu có chất lượng cao đều cao hơn tỷ lệ NKBV trong các nghiên cứu có chất lượng thấp.



Hình 1.2. Tỷ lệ nhiễm khuẩn bệnh viện ở các nước có thu nhập thấp và trung bình
(*nguồn: WHO, 2011, Report on the Burden of Endemic Health Care-Associated Infection Worldwide*) [137].

Như vậy, NKBV ảnh hưởng đến tất cả các nước trên toàn thế giới. NKBV làm tăng thời gian nằm viện, gây thiệt hại về kinh tế, gây nên các di chứng ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống và đặc biệt NKBV là một trong những nguyên nhân hàng đầu gây tử vong. Nhiễm khuẩn vết mổ làm tăng thời gian nằm viện lên 8,2 ngày, dao động từ 3 ngày đối với Phụ khoa tới 9,9 ngày đối với Ngoại tổng hợp và 19,8 ngày đối với Ngoại chỉnh hình [138]. CDC đã ước tính rằng, ở Mỹ, chi phí tăng thêm do NKBV trung bình là 2100 USD/ca, thay đổi từ 680 USD đối với nhiễm khuẩn tiết niệu tới 5683 USD đối với nhiễm khuẩn hô hấp [137].

Vấn đề NKBV càng nghiêm trọng hơn ở các khoa Hồi sức – cấp cứu (HSCC) bởi nguy cơ cao do sử dụng các thiết bị xâm nhập trong thăm dò, chẩn đoán và điều trị

tại các đơn vị này. Tỷ lệ NKBV tại các khoa HSCC ở Mỹ là 9,1%, ở châu Âu và Anh là 23,0% - 23,5% và lên đến 35,2% ở các nước có thu nhập trung bình và thấp. Báo cáo gần đây của Hội kiểm soát NKBV quốc tế (International Nosocomial Infection Control Consortium) giai đoạn 2007-2012 từ báo cáo của 503 khoa HSCC cho thấy ở các nước có thu nhập trung bình và thấp, tỷ lệ VPTM cao gấp 15 lần và tỷ lệ nhiễm khuẩn tiết niệu liên quan đến catheter cao gấp 4 lần tỷ lệ này ở các nước đã phát triển [133].

Trong khi đã có nhiều nghiên cứu về NKBV tập trung vào dịch tễ học, yếu tố nguy cơ và các biện pháp dự phòng trên đối tượng người lớn, các nghiên cứu NKBV ở trẻ em còn hạn chế. Tỷ lệ NKBV chung ở các khoa HSCC Nhi dao động từ 6,1 đến 29,6% và 24,5/1000 ngày-người [84].

1.1.4. Căn nguyên gây nhiễm khuẩn bệnh viện

Có rất nhiều căn nguyên gây NKBV và sự tác động của các căn nguyên này cũng rất khác nhau giữa các nhóm bệnh nhân, các bệnh viện, khoa điều trị và giữa các quốc gia. Vi khuẩn là căn nguyên quan trọng hàng đầu gây NKBV, chiếm 90% các căn nguyên [69]. Vi khuẩn Gram dương điển hình là *S.aureus* là nguyên nhân gây nhiều loại nhiễm khuẩn trong bệnh viện như viêm phổi, xương, tim và nhiễm khuẩn huyết [138]. Đặc biệt trong hơn 10 năm qua, các vi khuẩn Gram âm như *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* và *A. baumannii* là nguyên nhân quan trọng gây nhiễm khuẩn nặng trong các bệnh viện như nhiễm khuẩn vết mổ, viêm phổi, nhiễm khuẩn huyết, đặc biệt khi các vi khuẩn này đã kháng lại các nhóm kháng sinh thế hệ mới đất liền được sử dụng để điều trị NKBV như cephalosporin và carbapenem gia tăng một cách nhanh chóng trên toàn thế giới. Điều này đe dọa thực sự đến hiệu quả điều trị tại các bệnh viện trên toàn thế giới. Các căn nguyên gây bệnh ngoài vi khuẩn ít gặp hơn, bao gồm: vi rút như vi rút hợp bào hô hấp (RSV) lây truyền qua đường hô hấp, vi rút viêm gan B, C (lây qua đường tiêm truyền, chạy thận nhân tạo và phẫu thuật nội soi), Rotavirus và các vi rút đường ruột (lây truyền qua đường phân-miệng); ký sinh trùng như *Giardia lamblia* và nấm như *Candida albicans*, *Aspergillus spp.*, *Cryptococcus*

neoformans và *Cryptosporidium* gây nhiễm trùng ở những bệnh nhân điều trị kháng sinh dài ngày, suy giảm miễn dịch.

1.2. Một số đặc điểm của viêm phổi liên quan thở máy/viêm phổi bệnh viện

1.2.1. Một số thuật ngữ, khái niệm, định nghĩa về viêm phổi liên quan thở máy/viêm phổi bệnh viện

- **Viêm phổi bệnh viện** (Nosocomial pneumonia - NP) (VPBV), ngày nay thường được gọi là Viêm phổi bệnh viện mắc phải (Hospital acquired pneumonia – HAP), là viêm phổi xuất hiện sau 48 giờ nhập viện mà trước đó không có triệu chứng hô hấp hay nhiễm trùng và không có tổn thương mới hay tiến triển trên X-quang phổi.

- **Viêm phổi liên quan thở máy** (Ventilator associated pneumonia) (VPTM) là tình trạng viêm phổi xuất hiện ở bệnh nhân được thông khí hỗ trợ bằng máy thở qua nội khí quản (NKQ) hoặc mở khí quản (MKQ) từ 48 giờ trở lên [40]. Đây là loại VPBV đặc biệt ở các khoa HSCC.

- **Viêm phổi liên quan chăm sóc y tế** (Healthcare associated pneumonia – HCAP): viêm phổi xảy ra ở những bệnh nhân không nằm bệnh viện mà cư trú ở Viện dưỡng lão hoặc cơ sở chăm sóc dài hạn khác, đã trải qua liệu pháp tiêm tĩnh mạch (bao gồm hóa trị liệu) hoặc chăm sóc vết thương trong vòng 30 ngày trước đó, đã được nhập viện trong một BV chăm sóc cấp tính ≥ 2 ngày trong vòng 90 ngày trước đó, hoặc đã đến bệnh viện hoặc trung tâm thẩm tách máu trong vòng 30 ngày trước đó [13].

Ngoài các mầm bệnh do cộng đồng thông thường, mầm bệnh HCAP bao gồm vi khuẩn Gram âm (bao gồm cả *Pseudomonas aeruginosa*) và *Staphylococcus aureus* (bao gồm cả *S. aureus* kháng methicillin) và các mầm bệnh kháng kháng sinh khác. Các triệu chứng và dấu hiệu tương tự như các triệu chứng của viêm phổi xảy ra ở những nơi khác. Chẩn đoán dựa trên lâm sàng và chụp X quang ngực.

1.2.2. Dịch tễ học về viêm phổi liên quan thở máy/viêm phổi bệnh viện

1.2.2.1. Tình hình viêm phổi liên quan thở máy/viêm phổi bệnh viện trên thế giới

VPTM đã được các nhà Y học của các nước Âu - Mỹ quan tâm và thực hiện nhiều nghiên cứu từ những năm 1980. Mặc dù, tỷ lệ VPTM tại thời điểm này còn thấp

(1,3%), nhưng đã cho thấy tỷ lệ VPBV ở BN thở máy cao hơn hẳn những BN không sử dụng thông khí hỗ trợ. Haley & cs. cũng nhận xét những BN phải thở máy có nguy cơ mắc VPBV cao gấp 7 lần những BN không thở máy tại các BV ở vùng Bắc nước Mỹ năm 1981. Các nghiên cứu cũng chỉ ra mối liên hệ theo tỷ lệ thuận giữa thời gian thở máy và tỷ lệ VPTM. Theo Fagon, nguy cơ mắc VPBV ở BN thở máy tăng 1% cho mỗi ngày thở máy. Langer thấy tỷ lệ mắc VPBV là 6% nếu BN thở máy ≤ 24 giờ và 27% nếu thở máy > 24 h và lên tới 68% nếu BN phải thở máy kéo dài >30 ngày [89]. Theo Shakeel A., Zab m., VPTM là một biến chứng gặp trong 28% BN thở máy. Tỷ lệ mắc VPTM tăng theo thời gian thở máy. Tỷ lệ ước tính là 3%/ ngày trong 5 ngày đầu tiên, 2%/ngày trong các ngày 6 - 10, và 1%/ngày sau ngày thứ 10. Tỷ lệ tử vong thô của VPTM là 27 - 76% [117]. Nói chung, mật độ mới mắc dao động từ 10 - 30 ca/1000 ngày thở máy, phụ thuộc vào đặc điểm BN và các kỹ thuật phòng ngừa được áp dụng ở từng đơn vị HSCC. Tỷ lệ này thay đổi không đáng kể trong 25 năm qua cho dù số lượng ngày càng tăng của các công trình nghiên cứu về VPBV liên quan tới thở máy.

VPTM do *Pseudomonas spp.* hoặc *Acinetobacter spp.* có tỷ lệ tử vong cao hơn so với VPTM do VK khác. Các nghiên cứu đã liên tục chỉ ra rằng sự chậm trễ trong việc bắt đầu điều trị KS thích hợp với liều lượng đầy đủ đã làm tăng nguy cơ tử vong [117].

Bằng một nghiên cứu hệ thống và phân tích gộp, Melsen và cộng sự tìm thấy bằng chứng của tỷ lệ tử vong do VPTM ở những BN bị chấn thương hoặc hội chứng suy hô hấp cấp. Dữ liệu tổng hợp trên 17.347 BN cho thấy ở những BN bị chấn thương, nguy cơ tương đối ước tính là 1,09 [khoảng tin cậy (KTC) 95%, 0,87 - 1,37], và ở những BN có hội chứng suy hô hấp cấp tính, nguy cơ tương đối là 0,86 (KTC 95%, 0,72 - 1,04). Melsen và cộng sự cũng tìm thấy bằng chứng về tỷ lệ tử vong do VPTM trong những nhóm BN khác, nhưng nguy cơ này không thể định lượng được do kết quả nghiên cứu không đồng nhất [85].

Tỷ lệ tử vong cũng liên quan đến thời gian xuất hiện VPTM. Viêm phổi khởi phát sớm xảy ra trong vòng 4 ngày đầu thở máy, trong khi VPTM khởi phát muộn xuất

hiện từ ngày thở máy thứ 5 trở đi. Viêm phổi khởi phát muộn thường gây nên bởi VK kháng đa thuốc (MDR), nên có tỷ lệ điều trị thất bại cao hơn [85].

Ở các nước châu Âu và Mỹ, vấn đề VPTM đã được quan tâm và tầm soát có hệ thống. Nhiều hướng dẫn phòng ngừa VPTM đã được ban hành. Ngược lại, ở các nước đang phát triển những nghiên cứu về chủ đề này chưa nhiều. Do vậy những quy trình, hướng dẫn thực hành và phòng ngừa viêm phổi liên quan đến thở máy - sản phẩm chỉ có thể có được nhờ nghiên cứu cũng không có nhiều. Bảng dưới đây cho thấy tỷ lệ VPTM và tỷ lệ mới mắc của VPTM/1000 ngày thở máy ở một số nước đang phát triển được công bố gần đây.

Bảng 1.1. Tỷ lệ VPTM ở các nước đang phát triển

Tác giả/ TLTK/năm công bố	Địa điểm nghiên cứu	Tỷ lệ VPTM (%)	Tỷ lệ mới mắc / 1000 ngày TM
Almuceef [24] / 2004	Á rập Xê út	37	8,9
Ramirez [104] / 2006	Mexico		12,8
Rosenthal [112] / 2006	Argentina		35,5
Rosenthal [113] / 2006	8 nước		24,1
Jaimes [63] / 2007	Colombia	22,2	29,0
Samransamruajikit[114] / 2010	Thái lan		13,9
Hsieh [60] / 2010	Đài loan	16	10,8
Xie [142] / 2011	Trung quốc	20,9	28,9
Rosenthal [110] / 2012	5 nước		11,7
Rosenthal [111] / 2012	36 nước		15,8
Awasthi [26] / 2013	Ấn độ	36,2	

Khi nghiên cứu về VPTM ở Colombia, Jaimes và cộng sự năm 2006 đã cho thấy tỷ lệ mới mắc là 29/1000 ngày thở máy. So sánh với kết quả nghiên cứu thuần tập của Cook và cộng sự thực hiện tại Thụy sỹ là 14,8/1000 ngày thở máy và nghiên cứu tại Canada của Eggimann là 35,7/1000 ngày thở máy, tác giả cho rằng không có sự

khác biệt về tỷ lệ VPTM ở các nước đã phát triển và các nước đang phát triển [63]. Ngược lại, Rosenthal & cs. tiến hành nghiên cứu tại 55 khoa HSCC của 8 quốc gia đang phát triển từ năm 2002-2005, thấy tỷ lệ mới mắc VPTM dao động từ 10,0 – 52,7/1000 ngày thở máy (trung bình: 24,1/1000 ngày thở máy) [96]. Kết quả nghiên cứu này cao hơn rõ rệt so với tỷ lệ mới mắc VPTM do Hệ thống tầm soát NKBV quốc gia (NNIS) Hoa Kỳ công bố là 5,4/1000 ngày thở máy [113].

1.2.2.2. Tình hình viêm phổi liên quan thở máy/viêm phổi bệnh viện tại Việt Nam

Ở nước ta, còn ít tài liệu và giám sát NKBV được công bố. Ba nghiên cứu có tầm quốc gia cần phải kể đến. Điều tra năm 1998 trên 901 BN trong 12 BV toàn quốc thấy tỷ lệ NKBV là 11,5% với hàng đầu là nhiễm khuẩn vết mổ, chiếm 51% NKBV. Năm 2001, điều tra cắt ngang tại 11 BV cho thấy tỷ lệ NKBV là 6,8% mà VPBV phổ biến nhất, chiếm 41,8%. Khảo sát năm 2005 tại 19 BV thấy tỷ lệ NKBV là 5,7% và VPBV hay gặp nhất (55,4%) [2].

VPBV và VPTM đã được các nhà nghiên cứu quan tâm trên 15 năm qua. Các nghiên cứu công bố chủ yếu ở bệnh viện và các trung tâm nghiên cứu của 2 thành phố lớn là Hà Nội và thành phố Hồ Chí Minh. Tại BV Chợ Rẫy, 24,3% BN điều trị tại đơn vị HSCC mắc VPBV [17]. Nghiên cứu tại khoa HSCC BV Nhi đồng 1 từ 5/2003 – 1/2004 [9], cho thấy: tỷ lệ NKBV 19,6%, hàng đầu là VPBV (62,3%), kế đến nhiễm khuẩn tại vị trí đặt Catheter mạch máu (18%), nhiễm khuẩn huyết BV (16%), nhiễm khuẩn vết mổ (5%) và nhiễm khuẩn tiết niệu (1,7%), với 39,9% tử vong. Theo một nghiên cứu thuần tập tiến cứu khác của Hà Mạnh Tuấn và Hoàng Trọng Kim thực hiện tại khoa Hồi sức cấp cứu Nhi, bệnh viện Nhi đồng 1 trong thời gian 14 tháng về NKBV đã chỉ ra rằng: VPBV đứng hàng đầu, chiếm 49,4% số NKBV và mật độ mới mắc là 43,1/1000 ngày nội khí quản. Nguyên nhân gây NKBV hàng đầu là vi khuẩn Gram âm (79,7%): *Klebsiella spp.* (17,1%), *Acinetobacter spp.* (16,9%) và *P.aeruginosa* (16,9%). Các tác giả cũng nhận thấy NKBV mắc nhiều hơn ở những BN suy dinh dưỡng \geq độ II, suy giảm sức đề kháng, chỉ số PRISM # 10, có phẫu thuật và dùng kháng sinh [18]. Một nghiên cứu khác của Nguyễn Thị Lệ Thúy và Hoàng Trọng Kim

cũng thực hiện tại khoa này từ tháng 7/2003 – 5/2004 cho thấy tỷ lệ VPBV ở trẻ em được thông khí hỗ trợ là 46,7%, trong đó tử vong chiếm 60% và nguyên nhân hàng đầu là vi khuẩn Gram âm, nhất là *Acinetobacter spp.* (24,45%)[16].

Nghiên cứu của Nguyễn Việt Hùng, Nguyễn Gia Bình thực hiện tại khoa HSCC Bệnh viện Bạch Mai (2006-2007), tỷ lệ mới mắc của VPBV trên BN người lớn là 21,3%, mật độ mới mắc là 38,0 /1.000 ngày thở máy, cao hơn các kết quả đã được thông báo tại một số nước châu Âu, châu Á và châu Mỹ. Nhiễm khuẩn phổi bệnh viện làm số ngày nằm viện tăng 10,4 ngày và chi phí điều trị phát sinh tăng 18,5 triệu đồng do VPBV [17]. Năm 2012, Trương Anh Thư công bố kết quả nghiên cứu VPBV cũng tại khoa HSCC bệnh viện Bạch Mai cho thấy tỷ lệ mới mắc VPBV là 18,9% và mật độ mới mắc là 11,6/1000 ngày nằm viện, 27,4/1000 ngày có đặt NKQ và 72,1/1000 ngày mở khí quản [17]. Đến 2013, Trần Hữu Thông cho thấy tỷ lệ VPTM là 56,6% ở nhóm không can thiệp và 39,0% ở nhóm được hút dịch hạ thanh môn liên tục ở BN thở máy tại khoa HSCC, bệnh viện Bạch Mai [15]. Các kết quả trên cho thấy tỷ lệ VPBV và VPTM ở người lớn tại khoa HSCC này còn cao và chưa có dấu hiệu giảm bớt.

Tại BV Nhi Trung ương, một số nghiên cứu về NKBV đã được thực hiện. Điều tra của Khu Thị Khánh Dung & CS tại BV Nhi Trung ương vào 4/2005, tỉ lệ NKBV hiện mắc là 12,1% trong đó, viêm phổi và nhiễm khuẩn hô hấp chiếm 72,7%, đứng hàng đầu các NKBV [10]. Lê Thanh Duyên, năm 2008, thấy tỷ lệ NKBV tại khoa HSCC BV Nhi Trung ương là 52%, trong đó viêm VPBV chiếm 82,6%, tiếp đến là nhiễm khuẩn tiết niệu, nhiễm khuẩn huyết và nhiễm khuẩn liên quan đến ống thông [4]. Tỷ lệ VPBV tại khoa HSCC năm 2012 là 35,6% trong một nghiên cứu khác của Phạm Thi Thanh Tâm [14]. Nghiên cứu VPBV liên quan đến thông khí hỗ trợ đã cho các kết quả khác nhau: ở BN đặt NKQ, Vũ Văn Ngọ đưa ra kết quả rất cao là 68% vào năm 2000 [11], VPBV ở BN sau mổ tim hở tại khoa hồi sức ngoại, năm 2011 là 38,1% [19], và tỷ lệ VPTM trong khảo sát cắt ngang năm 2009 tại cả 3 khoa hồi sức của BV (Hồi sức cấp cứu nội nhi, Hồi sức ngoại nhi và Hồi sức sơ sinh) là 26,7% và 27,5/1000 ngày thở máy [10]. Nghiên cứu mới nhất ở trẻ sơ sinh của Lê Kiến Ngãi công bố năm 2016 cho thấy tỷ lệ mới mắc

VPTM ở trẻ sơ sinh là 25,1% (151/602); tỷ suất mật độ mới mắc là 31,7/1000 ngày thở máy (159/5018) và tỷ lệ tử vong do VPTM là 66,9 % (101/151) [10].

Các kết quả này khác nhau nhiều có lẽ do không đồng nhất về thời điểm nghiên cứu, đối tượng nghiên cứu, tiêu chuẩn chẩn đoán và cả thiết kế nghiên cứu. Tuy nhiên, các nghiên cứu trên đã cho thấy tỷ lệ VPTM/VPBV ở trẻ em Việt Nam còn rất cao.

1.2.3. Yếu tố nguy cơ về viêm phổi liên quan thở máy/viêm phổi bệnh viện

Có hai nhóm yếu tố nguy cơ tham gia vào sự xuất hiện của VPTM:

- Yếu tố nguy cơ liên quan đến bệnh lý cụ thể của BN: độ tuổi, mức độ nghiêm trọng của bệnh nền, tình trạng dinh dưỡng trước khi phẫu thuật, bệnh phổi mãn tính, bệnh béo phì, giảm ý thức và các bệnh lý đường tiêu hóa, bệnh bẩm sinh.
- Yếu tố nguy cơ do can thiệp y tế trong chăm sóc và điều trị bệnh nhân:
 - + Do sự can thiệp y tế: duy trì nằm ngửa, an thần, thời gian và các loại thủ, phẫu thuật (nhất là phẫu thuật lồng ngực và bụng cao), liệu pháp corticosteroid hoặc thuốc dự phòng chảy máu dạ dày tá tràng, thuốc KS, truyền máu, thở oxy nồng độ cao.
 - + Can thiệp trên đường thở: đặt NKQ, hút dịch phế quản (nhất là thực hiện trong điều kiện khẩn cấp và nhiều lần), và thở máy kéo dài, thở máy kiểu PEEP, nội soi phế quản.

1.2.3.1. Yếu tố nguy cơ của viêm phổi liên quan thở máy/viêm phổi bệnh viện ở trẻ sơ sinh

Trẻ sơ sinh có những đặc điểm riêng biệt làm cho trẻ dễ bị NKBV. Hệ thống miễn dịch chưa trưởng thành làm tăng nguy cơ bị nhiễm trùng [146]. Da và niêm mạc dễ thấm hơn và kém hiệu quả hơn trong vai trò rào cản nhiễm trùng. Sự di cư và khả năng thực bào VK của bạch cầu hạt bất thường ở trẻ sơ sinh đã được chứng minh. Ngoài ra, hoạt động của bổ thể, đặc biệt là quá trình opsonin hóa bổ thể bị suy giảm cũng xảy ra ở trẻ sơ sinh [34]. Cuối cùng, giảm gammaglobulin máu cũng xảy ra ở trẻ mới đẻ. Globulin miễn dịch của mẹ (IgG) được truyền sang thai nhi ở quý 2 và 3 của thai kỳ, và trẻ đạt đến mức IgG của mẹ khi được sinh đủ tháng [146]. Do đó trẻ đẻ non có mức IgG thấp hơn trẻ đẻ đủ tháng. Trong những tháng đầu sau sinh, mức IgG tụt thấp xuống và trẻ cần hàng tháng để có đầy đủ IgG và các Globulin miễn dịch khác

Sinh thấp cân đã được chứng minh là yếu tố nguy cơ của VPBV. Một nghiên cứu giám sát trong 41 tháng đã chứng minh có sự kết hợp giữa cân nặng khi sinh < 1500g và tỷ lệ VPBV cao. Tuy nhiên, sinh thấp cân cũng là dấu hiệu nguy cơ làm tăng thời gian thở máy. Apisarnthanarak & CS [25] tập trung vào tuổi thai ước tính (estimated gestational age - EGA) chứ không phải là trọng lượng khi sinh trong nghiên cứu bệnh – chứng kéo dài 10 tháng tiến hành trên 211 BN đặt nội khí quản ở khoa hồi sức sơ sinh (NICU). Tỷ lệ VPTM cao hơn nhiều ở trẻ sơ sinh có EGA < 28 tuần (19 trường hợp VPTM) so với trẻ sơ sinh có EGA \geq 28 tuần (5 trường hợp VPTM) ($P < 0,001$) [25]. Tỷ lệ VPTM/1.000 ngày thở máy cũng cao hơn ở trẻ sơ sinh có EGA < 28 tuần (6,5/1000 ngày thở máy) so với trẻ sơ sinh có EGA \geq 28 tuần (4,0/1000 ngày thở máy), nhưng không có ý nghĩa thống kê ($P = 0,34$) [25]. Tuy nhiên, không phải tất cả các nhà nghiên cứu đều tìm thấy một mối quan hệ nghịch đảo giữa cân nặng khi sinh và tần số VPBV. Một nghiên cứu giám sát tiến cứu về NKBV trong 7 NICU ở Brazil, thấy rằng tỷ lệ VPBV đã thực sự cao hơn ở trẻ sơ sinh có trọng lượng sinh > 1500 g so với trẻ sơ sinh có cân nặng \leq 1,500 g (4,4/1000 BN ngày so với 2,8/1000 BN ngày). Nhiễm khuẩn máu đã được xác định là một yếu tố nguy cơ VPTM của BN ở NICU. Ở những trẻ có EGA < 28 tuần bị nhiễm khuẩn máu là yếu tố nguy cơ duy nhất có ý nghĩa đối với VPTM trong phân tích đa biến sau khi đã kiểm soát thời gian thở máy ($P = 0,03$). Mặc dù vậy, không có trường hợp VPTM nào bị gây bởi các VK giống như VK đã gây nhiễm khuẩn máu, nên các tác giả cho rằng nhiễm khuẩn máu làm tăng mức độ nghiêm trọng của bệnh chứ không phải là thực sự góp phần gây VPTM [25]. Thiết kế của NICU cũng có thể có ảnh hưởng đến tỷ lệ NKBV và đặc biệt là VPTM. Một nghiên cứu tiến cứu về NKBV ở một NICU đã được thực hiện trong 5 năm [38]. Khi nghiên cứu được thực hiện nửa thời gian, NICU này đã được chuyển từ khu buồng bệnh chật chội đến một cơ sở mới. Các buồng bệnh mới được tăng cường 50% cán bộ y tế và được cải thiện công tác kiểm soát nhiễm khuẩn. Tại cơ sở cũ, 16/492 BN bị viêm phổi, trong khi ở cơ sở mới, chỉ có 1/419 BN bị viêm phổi mà thôi. Các tác giả đã chỉ rõ những thay đổi về cấu trúc phù hợp cho kiểm soát nhiễm khuẩn ở cơ sở mới

như: nhiều không gian hơn cho mỗi bệnh nhân, một số lượng lớn các bồn rửa và phòng cách ly riêng biệt, nhưng không đề cập rõ ràng là các biện pháp chăm sóc khác, chẳng hạn như nâng cao đầu của giường hoặc hút đờm rãi có thay đổi sau khi di chuyển đến cơ sở mới hay không.

1.2.3.2. Yếu tố nguy cơ của viêm phổi liên quan thở máy/viêm phổi bệnh viện ở trẻ ngoài tuổi sơ sinh

Nghiên cứu thuần tập tương lai tại một trung tâm Viện-Trường, cho thấy hội chứng di truyền (OR = 2,4; 95% CI: 1,01-5,46), vận chuyển ra khỏi PICU (OR = 8,9; 95% CI: 3,82-20,74), và đặt lại nội khí quản (OR = 2,7; 95% CI: 1,18-6,21) đều là yếu tố tiên đoán độc lập của VPTM trẻ em [95]. Nghiên cứu này cũng cho thấy chính nhiễm khuẩn máu có liên quan với sự phát triển của VPTM, bởi vì 5/9 BN nhiễm khuẩn máu có VPTM. Một nghiên cứu thuần tập tương lai khác xác định việc sử dụng KS trước (OR = 2,5; 95% CI: 1,11-5,41), nuôi dưỡng bằng đường ruột liên tục (OR = 2,3; 95% CI: 1,09-4,80), và soi phế quản (OR = 5,0; 95% CI: 1,67-15,27) là những yếu tố dự báo độc lập của VPTM trẻ em [24]. Thuốc ức chế miễn dịch (OR = 4,8; P = 0,04), suy giảm miễn dịch (OR = 6,9; P = 0,06), và phong bế thần kinh cơ (OR = 11,4; P = 0,002) cũng được tìm thấy là yếu tố dự báo độc lập trong một nghiên cứu thuần tập tương lai khác [29]. Torres & CS.[129] xác định một số yếu tố liên quan với tăng nguy cơ mắc VPTM: Đặt lại NKQ (OR = 4,9; 95% CI: 3,48-7,04; P = 0,00012), hút dịch dạ dày (OR = 5,1; 95% CI: 3,28 - 7,77; P = 0,00018), thở máy > 3 ngày (OR = 1,2; 95% CI: 1,15-1,19; P = 0,015), bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính (OR = 1,9; 95% CI: 1,38-2,59; P = 0,048), và áp lực dương cuối thì thở ra (OR = 1,9; 95% CI: 1,30-2,64; P = 0,092). Ở những BN VPBV, các yếu tố liên quan đến nguy cơ tử vong tăng lên là bệnh lý gây chết nhanh (OR = 8,8; 95% CI: 3,52-22,22; P = 0,0018), suy hô hấp cấp tính do viêm phổi xấu đi (OR = 11,9; 95% CI: 4,75-30; P = 0,0096), sốc nhiễm trùng (OR = 2,8; 95% CI: 1,41-5,78; P = 0,016), điều trị KS không thích hợp (OR = 5,8; 95% CI: 2,70-12,48; P = 0,02), và BN không phẫu thuật tim (OR = 3,4; 95% CI: 1,70-6,71; P = 0,08)

[67]. Thuốc liên quan đến sự phát triển của VPTM là NADP, steroid, và chẹn thụ thể histamin tít 2 [95].

Bo Liu & CS [34] dựa trên phân tích hệ thống y văn của thư viện Cochrane, PubMed [1966-2013], OVID [1993-2013] và Web of Science [1950-2013] cho thấy: Do điều kiện sinh lý khác nhau giữa trẻ em và người lớn, một số nghiên cứu đã tập trung vào các yếu tố nguy cơ của VPTM ở PICU. Đối với người lớn, hầu hết các yếu tố nguy cơ của VPTM bao gồm thời gian thở máy, dùng thuốc KS, thời gian nằm ICU kéo dài, sự hiện diện của các thiết bị xâm lấn, điều trị thuốc kháng acid hoặc thuốc chẹn thụ thể histamine typ 2, cao tuổi. Ngược lại, có ít nghiên cứu được tiến hành về dịch tễ học, các yếu tố liên quan, phòng ngừa, và kết quả điều trị của VPTM ở trẻ em. Các kết quả phân tích chỉ ra rằng bệnh di truyền, đặt lại NKQ hoặc tít NKQ, corticosteroid, nhiễm trùng máu, điều trị KS trước và nội soi phế quản là yếu tố nguy cơ của VPTM tại PICU.

Các yếu tố corticosteroid và dùng KS trước thì tương tự nhau giữa trẻ em và người lớn. Tỷ lệ mắc VPTM ở trẻ có bệnh di truyền cao hơn 2,04 lần so với trẻ không có bệnh di truyền, vì trẻ có bệnh di truyền có điểm PRISM cao hơn khi nhập viện, sử dụng nhiều hơn các thiết bị xâm lấn, và thời gian nằm ICU dài hơn nên gia tăng cơ hội cho khuẩn lạc hóa VK và nhiễm trùng. Nhiều trẻ em bị bệnh di truyền có liên quan đến bệnh lý thần kinh cơ, nên có thể làm tăng nguy cơ hít hoặc mở khí quản. Kết quả phân tích cũng cho thấy đặt lại NKQ hoặc tít NKQ có thể là một yếu tố nguy cơ của VPTM. Cơ chế, có khả năng nhất, là do hít phải dịch tiết hầu họng hoặc dịch tiêu hóa trong khi đặt lại NKQ hoặc tít NKQ. BN ở PICU có khả năng miễn dịch kém vì bệnh nặng hoặc các loại thủ thuật xâm lấn, nên dễ bị suy giảm miễn dịch nếu corticosteroid được sử dụng. Ngược lại, thuốc chẹn H2 hoặc ức chế bơm proton không phải là yếu tố nguy cơ, mặc dù được lập luận rằng: ức chế acid có thể dẫn đến tăng khuẩn lạc hóa VK ở đường tiêu hóa trên, do đó làm tăng nguy cơ viêm phổi. Các yếu tố nguy cơ khác như sự hiện diện của các thiết bị xâm lấn, nâng cao đầu giường 30-45 ° là quan trọng đối với người lớn, nhưng không thực sự là yếu tố nguy cơ đối với BN ở PICU.

Bảng 1.2. Các yếu tố nguy cơ của VPTM qua một số nghiên cứu

Tác giả/TLTK	Yếu tố nguy cơ	OR / RR	95% KTC / p
Torres [129]	Đặt lại NKQ	5,0	3,48 - 7,04
	Hút dịch dạ dày	5,1	3,28 - 7,77
	Thở máy > 3 ngày	1,2	1,15 - 1,19
	Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính	1,9	1,38 - 2,59
	Áp lực dương cuối kỳ thở ra	1,9	1,3 - 2,64
Fayon [51]	Dùng thuốc ức chế miễn dịch	4,8	P = 0,04
	Suy giảm miễn dịch	6,9	P = 0,06
	Thuốc ức chế TK cơ	11,4	P = 0,002
Elward [49]	Bệnh lý bẩm sinh	2,4	1,01 - 5,46
	Vận chuyển BN ra ngoài khoa	8,9	3,82 - 20,74
	Đặt lại NKQ	2,7	1,18 - 6,21
Almuneff [24]	Dùng KS trước đó	2,5	1,11 - 5,41
	Nuôi dưỡng bằng đường ruột	2,3	1,09 - 4,80
	Nội soi phế quản	5,0	1,67 - 15,27
Xie [142]	Trẻ trai	RR = 1,5	P < 0,001
	Hôn mê	RR = 2,1	P < 0,001
	Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính	RR = 1,4	P < 0,001
	Dùng thuốc chống a xít	RR = 1,4	P < 0,001
	Dùng thuốc KS	RR = 5,1	P < 0,001
	Nội soi phế quản	RR = 1,5	P = 1,041
	MKQ	RR = 1,4	P = 0,014
Awasthi [26]	Thở máy trên 4 ngày	3,8	1,41 - 10,02

1.2.4. Căn nguyên gây viêm phổi liên quan thở máy

1.2.4.1. Một số căn nguyên hay gặp và tình hình kháng kháng sinh của vi khuẩn

Hiểu biết về căn nguyên gây VPTM là rất quan trọng để giúp điều trị KS theo kinh nghiệm. Căn nguyên gây bệnh hàng đầu là VK, ít gặp hơn là nấm và vi rút.

+ Vi khuẩn

Người ta đã phân lập được nhiều vi sinh vật ở bệnh nhân VPBV, nhất là VPTM. Ở VPTM khởi phát sớm (xảy ra trước 5 ngày thở máy), người ta vẫn tìm thấy VK cộng đồng: *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, VK kỵ khí nghiêm ngặt, *S. aureus* nhạy cảm

Methicillin, VK đường ruột như *E. coli*, *Proteus spp.*, *Klebsiella spp.* còn nhạy cảm với KS. Ngược lại, VPTM khởi phát muộn (phát sinh từ ngày thở máy thứ 5) thường gây ra bởi *P. aeruginosa* (20 - 30%), *S.aureus* kháng methicillin (20 - 30%), VK đường ruột "bệnh viện" như *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Serratia spp.* (10 - 30%), với đặc tính kháng KS mạnh mẽ. Đặc biệt, trong khoảng 10 năm gần đây, *A.baumannii* nổi lên như là nguyên nhân hàng đầu gây VPTM với đặc tính kháng đa KS và gây tỷ lệ tử vong cao [146].

Ở Việt nam, vi khuẩn gây VPBV ở BN được thông khí hỗ trợ tại khoa HSCC, BV Nhi đồng 1, hàng đầu là VK Gram âm chiếm 78% (*Acinetobacter spp.* 24,45%, *Klebsiella spp.* 22%, *P. aeruginosa* 12,2%,...), kế đến là *S. aureus* (14,7%) và nấm *Candidas* (7,3%) [16]. Các chủng VK phân lập được có tính kháng KS cao: kháng gần 100% với các KS thường dùng và với cephalosporin thế hệ thứ 3. *Klebsiella spp.* kháng 100% với imipenem, tỷ lệ này đối với *Acinetobacter spp.* là 22,2%. *S. aureus* kháng vancomycin 25%.

Nghiên cứu của Trương Anh Thư (năm 2008 - 2009), tại khoa HSCC BV Bạch Mai, cho thấy căn nguyên gây bệnh hay gặp của nhiễm khuẩn phổi BV ở người lớn là *Acinetobacter spp.* (44,7%), *P. aeruginosa* (17,4%), và nấm *C. albicans* (19,7%) [17]. 98,1% vi khuẩn *A. baumannii* là vi khuẩn kháng đa KS: piperacillin, ceftazidime, ciprofloxacin và amikacin. Tỷ lệ *A. baumannii* kháng imipenem và meropenem theo trình tự là 84,9% và 86,8%. Vi khuẩn này kháng ở mức độ cao với piperacillin (≥ 512), ceftazidime (128 - > 512), ciprofloxacin (32 - > 128). Nghiên cứu VPTM tại khoa HSCC Bệnh viện Bạch Mai của Trần Hữu Thông, năm 2013, ghi nhận căn nguyên gây bệnh là vi khuẩn với trên 90% là vi khuẩn Gram âm, trong đó *A. baumannii* chiếm 49,3%, tiếp đến *K. pneumoniae* (15,1%), *P. aeruginosa* (11%), *E. coli* (6,9%), *S. marcescens* (4,1%), *B. cepacia* (4,1%). Vi khuẩn Gram dương có *S. aureus* chiếm 6,9% và *S. pneumoniae* chiếm 2,1% [15]. Cũng theo tác giả này, có sự khác biệt về căn nguyên VK giữa VPTM khởi phát sớm và VPTM khởi phát muộn: VPTM khởi phát sớm gặp nhiều hơn các VK như *S. pneumoniae*, *E. coli*, *K. pneumoniae* và *S.*

marcessens. Trong khi đó, VPTM khởi phát muộn hàng đầu do *Acinetobacter spp.* (64,7%), kế đến là *B. cepacia* và *S. aureus*. Các vi khuẩn gây VPTM kháng kháng sinh rất cao: *A. baumannii* kháng trên 70-80% các cephalosporins thế hệ III, aminoglycosides, ciprofloxacin, carbapenem và chỉ còn nhạy cảm với colistin; *P. aeruginosa* kháng gần 100% đối với ceftriaxone và cefotaxime, kháng ceftazidime – là kháng sinh vốn có hiệu lực mạnh với vi khuẩn này, trên 65%; *K. pneumoniae* kháng 40% đối với quinolon và aminoglycoside.

Tại BV Nhi Trung ương, Vũ Văn Ngọ (năm 2000) thấy *Klebsiella spp.* đứng đầu chiếm 56%, kế đến là *P. aeruginosa* (28%), *Acinetobacter spp.* (9,5%) ở BN viêm phổi sau đặt NKQ [11]. Những nghiên cứu gần đây cũng ở tại Bệnh viện Nhi Trung ương [4], [14], [19], tuy đối tượng nghiên cứu không đồng nhất, và khác nhau về tỷ lệ, nhưng ba VK hàng đầu đều là VK Gram âm: *K. pneumoniae* (21%), *P. aeruginosa* (11,3%) và *A. baumannii* (9,7%). *S. aureus* vẫn là VK Gram dương hay gặp nhất (11,3). Nấm *C. albicans* chiếm tỷ lệ 6,5% trong nghiên cứu của Phạm Thị Thanh Tâm [14]. Như vậy, sau hơn 10 năm, các căn nguyên hay gặp gây VPBV ở khoa HSCC BV Nhi Trung ương không có sự thay đổi đáng kể và *A.baumannii* không đứng ở vị trí số 1 như các nghiên cứu đã kể ở trên. Nghiên cứu gần đây nhất của Lê Kiến Ngãi tại BV Nhi Trung ương cũng cho thấy: ba vi khuẩn Gram âm hàng đầu thường gặp liên quan với VPTM trẻ sơ sinh là *P. aeruginosa* (41,7 %), *K. pneumoniae* (15,0 %) và *A. baumannii* (8,3 %). Tụ cầu vàng *S.aureus* là căn nguyên VK Gram dương duy nhất được phân lập trong nghiên cứu này và đứng vị trí thứ hai (20,0%) trong các căn nguyên vi khuẩn liên quan với VPTM trẻ sơ sinh [10]. Tính kháng KS của các VK này cũng tăng lên rõ rệt theo thời gian của các nghiên cứu từ 2008 đến 2016. Nhìn chung, các cephalosporin thế hệ III đã bị kháng trên 90%, VK Gram âm đã kháng carbapenem gần 50%, nhưng còn nhạy cảm với colistin. *S. aureus* kháng penicillin gần 100%, kháng cephalosporin trên 90%, nhưng còn nhạy cảm cao với vancomycin [4], [10], [11], [12], [14].

Ở ngoài nước, đã có nhiều nghiên cứu về căn nguyên của VPTM. Một nghiên cứu thuần tập hồi cứu về căn nguyên vi sinh của VPTM được thực hiện tại ba bệnh

viện: một bệnh viện giảng dạy lớn, một bệnh viện cộng đồng, và một bệnh viện trẻ em [29]. Kết quả cho thấy: căn nguyên phân lập được là tương tự ở các bệnh viện dành cho người lớn và trẻ em: *Staphylococcus aureus* (28,4%), *Pseudomonas aeruginosa* (25,2%), và trực khuẩn gram âm khác (26,6%). Trong khi, các VK gây VPTM khởi phát sớm và khởi phát muộn khác nhau trong quần thể người lớn, thì *Pseudomonas aeruginosa* và *Staphylococcus aureus* là những sinh vật phổ biến nhất được phân lập tại bệnh viện nhi. *Pseudomonas aeruginosa* là phổ biến ở các khoa HSCC Nhi (PICU) hơn là các khoa HSCC sơ sinh (NICU) (33,3% so với 17%; $P = 0,01$), trong khi *Staphylococcus aureus* gặp phổ biến ở NICU hơn là PICU (38% so với 17,6%; $P < 0,001$). Một nghiên cứu thuần tập tương lai khác về VPTM cũng được thực hiện ở chính NICU này. Hầu hết kết quả cấy dịch hút phế quản có đa VK mọc. Các sinh vật thường gặp nhất được phân lập bao gồm *Staphylococcus aureus* (23%), *Pseudomonas aeruginosa* (38,4%), *Enterobacter spp.* (38,4%), và *Klebsiella spp.* (23%) [25]. Một hạn chế của những nghiên cứu này là đa số các chủng là từ dịch hút nội khí quản hơn là mẫu lấy từ đường hô hấp thấp dưới bằng phương pháp xâm nhập, và do đó, kết quả có thể đại diện cho hệ VK chỉ ở hầu họng.

Có 2 nghiên cứu cho thấy sự khác biệt về VK gây viêm phổi bệnh viện khởi phát sớm và khởi phát muộn ở trẻ em. *Streptococci nhóm B* thường thấy nhất ở trẻ sơ sinh bị viêm phổi do lây từ mẹ (31,8%), trong khi những VK này hiếm khi phân lập được trong trường hợp viêm phổi khởi phát muộn (1,3%). Tỷ lệ *Staphylococcus aureus* tăng từ 2,4% ở các trường hợp viêm phổi mắc phải từ mẹ lên 18,7% ở các trường hợp viêm phổi không do lây từ mẹ. Tương tự, *Pseudomonas aeruginosa* tăng từ 2,9% lên 12,9% [146].

Nghiên cứu tiến cứu trong 41 tháng về nhiễm trùng bệnh viện trong một NICU chia viêm phổi bệnh viện khởi phát sớm (bắt đầu có triệu chứng trong vòng 48 giờ đầu tiên sau đẻ) và khởi phát muộn (khởi phát triệu chứng sau hơn 48 giờ tuổi) [136]. 26/35 trường hợp chắc chắn hoặc có khả năng viêm phổi khởi phát sớm gồm: 18 (76,9%) *streptococci nhóm B*, 1 (3,8%) *streptococcus nhóm F*, 3 (11,5%) *Streptococcus*

pneumoniae, và 2 (7,7%) nhiễm *Haemophilus influenzae*. 36 /358 (10%) trẻ sơ sinh thở máy trên 24 giờ có viêm phổi khởi phát muộn. Nuôi cấy dịch hút nội khí quản hoặc dịch tiết mũi họng cho thấy VK thường gặp là coliform spp. (n = 18; 43,9%), *Pseudomonas aeruginosa* (n = 14; 34,1%), và *Staphylococcus aureus* (n = 6; 14,6%).

Nghiên cứu từ 1/2008 - 6/2010, trên 171 trẻ thở máy trên 48 giờ tại BV trẻ em Vũ Hán, Xiao-fang Cai và CS. [141] đã phát hiện 46 trường hợp mắc VPTM. Trong 46 ca này, 24 ca (52,2%) có nhiễm đa căn nguyên. Tổng cộng có 119 chủng vi khuẩn gây bệnh được phân lập, bao gồm 78 chủng trực khuẩn Gram âm (65,6%), 25 chủng nấm (21,0%), và 16 chủng cầu khuẩn Gram dương (13,5%). Trong số các căn nguyên gây bệnh, thường gặp nhất là *Acinetobacter baumannii*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Candida albicans* và *Staphylococci không sinh coagulase*. Tỷ lệ *E. coli* sinh ESBL, *K. pneumoniae* sinh ESBL và MRSA lần lượt là 57,9% (11/19), 58,8% (10/17), 0,8% (6/8). Các VK gram âm có tỷ lệ kháng KS cao. *Acinetobacter baumannii* nhạy cảm với amikacin, ciprofloxacin, levofloxacin và minocycline (100%), nhưng 72% kháng meropenem và imipenem. *E.coli* và *K.pneumoniae* kháng với hầu hết các penicillin và cephalosporin, và kháng thấp hơn đối với imipenem, meropenem, amikacin, ciprofloxacin, levofloxacin, piperacillin-tazobactam và cefoperazone-sulbactam. *Pseudomonas aeruginosa* nhạy cảm với amikacin, ciprofloxacin và levofloxacin; 14,3% kháng imipenem và meropenem; 28,6% kháng piperacillin-tazobactam và cefoperazone-sulbactam; và kháng trên 70% đối với các kháng sinh khác. *Stenotrophomonas maltophilia* có tỷ lệ kháng KS rất cao. Cầu khuẩn gram dương còn nhạy cảm với vancomycin, linazolid và teicoplanin (100%), nhưng kháng penicillin, erythromycin, clindamycin, tetracycline và sulfamethoxazole trimethoprim (> 50%). Tỷ lệ *staphylococci không sinh coagulase* kháng oxacillin đã lên đến 75%. Ngoài ra, cầu khuẩn còn đề kháng với cefuroxime, cefazolin và levofloxacin (< 30%).

Trong những năm gần đây, tỷ lệ nhiễm VK không lên men như *Acinetobacter baumannii*, *Stenotrophomonas maltophilia* đã được gia tăng từng năm. Các VK đã

trở thành căn nguyên gây bệnh chính trong NKBV, đặc biệt là trong VPTM. Trong nghiên cứu trên, tỷ lệ nhiễm VK không lên men là rất cao, chiếm 50% các trực khuẩn gram âm (39/78), và *Acinetobacter baumannii* xếp hạng đầu tiên. Các VK này đã kháng carbapenem từ 72 -100%. Nghiên cứu của Xia YL [140] về VPTM ở vùng cao, trong 2 năm (6/2011 – 6/2013) cũng cho thấy căn nguyên chính là VK gram âm (78%), nhất là *Klebsiella pneumoniae*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Acinetobacter baumannii* và *Pseudomonas aeruginosa*, với đặc tính là hầu hết đều kháng đa KS. Bảng 1.2 dưới đây tổng hợp kết quả của các nghiên cứu có chất lượng cao cho thấy dịch tễ học vi khuẩn gây VPBV và VPTM trong những năm gần đây.

Bảng 1.3. Dịch tễ học vi khuẩn gần đây của viêm phổi bệnh viện/viêm phổi thở máy

Tác giả/TLTK	ACURASYS[54]	Ferrer [52]	Ferrer [52]	ANSRPSG[39]	SENTRY[65]
Quốc gia	Pháp	Tâybannha	Tâybannha	Châu Á	Toànthếgiới
Địa điểm NC	20 ICU	6 ICU	6 ICU	73 BV	Tầm soát HT
Loại Viêm phổi	VAP/ARDS	HAP+VAPa	HAP+VAPb	HAP+VAP	HAP+VAPb
n	98	38 (18 VAP)	238(128VAP)	2554(977VAP)	31 436
Vi khuẩn Gram âm					
<i>H. influenzae</i>	3	5	3	1	3
<i>Enterobacteriaceae</i>	35	22	19	23	26
<i>E. coli</i>	11	8	6	5	7
<i>K. pneumoniae</i>	4	3	3	14	10
<i>Enterobacter spp.</i>	10	3	5	4	6
<i>S. marcescens</i>	3	–	2	<1%	3
<i>P. aeruginosa</i>	34	16	18	19	22
<i>S. maltophilia</i>	5	–	3	4	3
<i>A. baumannii</i>	–	–	1	22	7
VK Gram dương					
<i>S. aureus</i>	21	27	16	14	28
<i>S. pneumoniae</i>	-	5	2	2	3

Ghi chú:

- Số liệu trong bảng là Tỷ lệ bách phân.

- ANSRPSG, Asian Network for Surveillance of Resistant Pathogens Study Group: Mạng lưới tầm soát châu Á các nhóm nghiên cứu căn nguyên gây bệnh kháng thuốc;
- **a** Không có yếu tố nguy cơ VK kháng đa thuốc theo tiêu chuẩn của Hiệp hội bệnh truyền nhiễm Mỹ (IDSA)/ Hiệp hội lồng ngực Mỹ (ATS) 2005.
- **b** Ít nhất có một yếu tố nguy cơ VK kháng thuốc theo tiêu chuẩn của IDSA/ATS 2005.

+ Nấm

Nấm *Candidas*, trong khi thường tìm thấy ở bệnh nhân, lại hiếm khi gây bệnh phổi xâm nhập, ngay cả khi đã vượt quá ngưỡng định lượng. Tuy nhiên, *Candidas* có thể là một dấu hiệu mà bệnh nhân có nhiều khả năng bị VPTM do *P. aeruginosa* (một mối quan hệ nhân quả chưa được chứng minh) [27]. Azoulay & CS. trong một nghiên cứu giám sát, lưu ý rằng bệnh nhân có khuẩn lạc hóa *Candidas* có nguy cơ cao hơn 1,58 lần khả năng mắc VPTM và 2,22 lần khả năng nhiễm *P. aeruginosa* [27]. Ba loài *Candidas* phổ biến nhất là *C. albicans* (2/3), *C. glabrata* (1/5), và *C. tropicalis* (1/8). Những bệnh nhân nhiễm *Candidas* thường thở máy lâu hơn, điều trị nhiều thuốc KS, và có tỷ lệ tử vong bệnh viện cao hơn. Tuy nhiên, không có dữ liệu để ủng hộ điều trị kháng nấm thường quy khi *Candidas* được tìm thấy trong dịch tiết hô hấp của bệnh nhân thở máy.

Nghiên cứu của Xiao-fang Cai và CS. [168], cho thấy tỷ lệ nhiễm nấm tăng (21,01%), và giành vị trí thứ hai sau VK gram âm. Điều này có liên quan đến việc sử dụng lâu dài của kháng sinh (đặc biệt là việc sử dụng các cephalosporin thế hệ thứ ba và carbapenem >7 ngày hoặc sử dụng không hợp lý của corticosteroid), thở máy và các hoạt động xâm lấn khác. *Candida albicans* là các chủng nấm chính trong VPTM và các loại nấm vẫn nhạy cảm với các thuốc kháng nấm. Tuy nhiên, đã có một chủng *Candida glabrata* kháng với fluconazole và itraconazole, và một chủng *Mucor* đã kháng với fluconazole.

+ Vi rút

Một số nghiên cứu thực tế cho thấy rằng nhiễm vi rút có thể chiếm tới 20% VPBV, nhất là ở khoa Nhi, như nhiễm vi rút hợp bào hô hấp trong thời gian dịch bệnh.

Tuy nhiên, trong trường hợp không có dịch bệnh, chúng ít hơn 5% các trường hợp và hiếm gặp trong VPTM [146].

1.2.4.2. Sự đề kháng kháng sinh của vi khuẩn

Phát minh vĩ đại của bác học Flemming vào năm 1928 với sự ra đời của Penicillin đã mở ra một kỷ nguyên mới – kỷ nguyên KS. Theo sau đó, là sự phát hiện và sản xuất thương mại của rất nhiều loại KS khác. KS được sản xuất với quy mô khoảng 100.000 tấn mỗi năm trên toàn thế giới, và sử dụng KS đã có một tác động sâu sắc đến đời sống của VK trên trái đất. Nhiều chủng VK gây bệnh đã trở nên kháng thuốc KS, và một số đã trở nên đề kháng với nhiều KS và các hóa trị liệu. Hiện tượng VK kháng đa KS bắt đầu.

Thật vậy, một số chủng VK đã trở nên kháng với tất cả các KS hiện có. Một trường hợp nổi tiếng là *Staphylococcus aureus* kháng methicillin (MRSA), có khả năng kháng không chỉ methicillin, mà còn kháng cả aminoglycosides, macrolides, tetracyclin, chloramphenicol, và lincosamide. Khi đó, vancomycin được coi là có hiệu quả trong điều trị các bệnh nhiễm trùng MRSA. Tuy nhiên, năm 2002, người ta phát hiện chủng *Enterococcus* kháng vancomycin và hiện tượng này ngày càng trở nên phổ biến. [44]. Một mối đe dọa nghiêm trọng hơn là sự xuất hiện của các VK Gram âm có khả năng kháng tất cả các KS (pan-resistant), đặc biệt là *Pseudomonas aeruginosa* và *Acinetobacter baumannii*, xảy ra gần đây, sau khi hầu hết các công ty dược phẩm lớn ngừng sự phát triển các tác nhân kháng khuẩn mới.

1.2.4.2.1. Định nghĩa

- Vi khuẩn kháng kháng sinh: Một VK được gọi là đề kháng KS khi nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) của KS đó đối với VK cao hơn nồng độ ức chế đa số các chủng VK khác của cùng loài đó.
- Đề kháng chéo: khi VK có sự đề kháng với KS này lại gây ra đề kháng cho KS khác.
- Vi khuẩn kháng đa kháng sinh (Multi-Drug Resistant); VK được gọi là đề kháng đa KS sau khi có tích lũy đề kháng tự nhiên và mắc phải, chúng chỉ nhạy cảm với rất ít KS và đề kháng với rất nhiều KS hoặc nhiều nhóm KS [120].

1.2.4.2.2. Phân loại đề kháng

Tính đề kháng KS của VK có nguồn gốc ở gene. Các gene kháng thuốc hiện diện hoặc ở trong nhiễm sắc thể, hoặc trong một yếu tố di động như các plasmide, các yếu tố có thể chuyển vị trí hoặc integron (đề kháng ngoài nhiễm sắc thể). Có 2 loại đề kháng:

Đề kháng tự nhiên: Đây là sự đề kháng thường xuyên và có nguồn gốc nhiễm sắc thể, ổn định và di truyền lại cho các thế hệ con cháu (truyền dọc) khi phân chia tế bào, nhưng không truyền từ VK này sang VK khác (truyền ngang) [80].

Đề kháng mắc phải: VK có thể phát triển đề kháng với KS mà trước đó nhạy cảm, do thay đổi ở gene bởi đột biến nhất thời (diễn tiến dọc) hoặc mắc phải các gene đề kháng từ một VK khác (diễn tiến ngang) [80].

1.2.4.2.3. Cơ chế đề kháng: Có bốn cơ chế chính gây đề kháng KS của VK [80].

Ức chế bằng men: VK sản xuất ra men gây phân hủy hoặc làm bất hoạt KS.

Giảm tính thấm của tế bào vi khuẩn: Sự giảm tính thấm của tế bào làm giảm lượng KS đi vào bên trong đến đích tác dụng, nguyên nhân do biến đổi tính thấm lớp màng bên trong hoặc bên ngoài VK.

Biến đổi vị trí gắn kết: Hiện tượng này là do nguồn gốc từ nhiễm sắc thể hoặc plasmide, theo cơ chế làm giảm độ ái lực của KS tại vị trí tác dụng.

Bơm đẩy: KS không thể đạt đến vị trí tác dụng do bơm đẩy chủ động đẩy KS ra khỏi tế bào VK. Đây cũng có thể là nguyên nhân gây đề kháng chéo.

1.2.4.2.4. Sự đề kháng kháng sinh của một số vi khuẩn gây bệnh hay gặp

- Vi khuẩn Gram dương

Staphylococcus aureus kháng methicillin (MRSA)

Thường gây NKBV nặng. Men này được phát hiện đầu tiên tại Châu Âu năm 1960, phát tán nhanh ở Mỹ và trở thành dịch ở nhiều bệnh viện tại Mỹ ở thập niên 1980 (MRSA gặp với tỷ lệ 10 - 40%). Canada gặp đầu tiên năm 1979, trở thành dịch năm 1981. Tỷ lệ tăng từ 0,5/1000 ca năm 1995 lên 5,9/1000 ca năm 2004. Trong vài thập kỷ gần đây, đã có một sự gia tăng liên tục về tỷ lệ MRSA ở châu Âu và Hoa Kỳ.

Tại Hoa Kỳ, tỷ lệ MRSA hiện nay vượt quá 50% số ca nhiễm Tu cầu vàng và gần 90% ở một số nước châu Á. Ở một số nước, trên 60% *S. aureus* ở các khoa HSCC đề kháng với các KS này [75].

Cầu khuẩn đường ruột kháng vancomycin

Cầu khuẩn đường ruột đề kháng với vancomycin (VRE) đã xuất hiện vào thập niên 1990 ở hầu hết các khoa chăm sóc tích cực. Số liệu báo cáo của CDC năm 2004 cho thấy rằng VRE chiếm 1/3 bệnh nhiễm trùng trong các khoa HSCC. Nhiễm trùng do VRE thường nguy hiểm ở các đối tượng nặng vì không có nhiều thuốc để lựa chọn. Hơn nữa, sức mạnh thật sự của việc lây truyền gene đề kháng của VRE sang các loài độc tính cao như: *Staphylococcus aureus* rất đáng lo ngại. Việc lạm dụng vancomycin là yếu tố chính gây phát tán sự đề kháng này [137].

- Vi khuẩn Gram âm

Vi khuẩn Gram âm đường ruột sinh men ESBL

Trong số các VK gram âm, VK gram âm đường ruột chịu trách nhiệm chính cho các nhiễm trùng ở bệnh viện, cơ chế đề kháng chính là sinh men beta-lactamases, và đề kháng với tất cả KS nhóm beta-lactamines. Lần đầu tiên, việc sinh men beta-lactamases phổ rộng (ESBL) lây truyền qua plasmide được phát hiện ở Đức năm 1983 và sau đó ở Mỹ. ESBL lần đầu tiên được xác định ở chủng *Klebsiella pneumoniae*. Sau đó, chúng được lây truyền nhanh chóng và dễ dàng cho các VK gram đường ruột khác như *Escherichia coli*. Hiện nay đây là 2 chủng VK gram âm đường ruột sinh men ESBL thường gặp nhất. Ước tính có khoảng 20% các ca nhiễm *K. pneumoniae* và 31% nhiễm trùng *Enterobacter spp* trong các đơn vị HSCC tại Hoa Kỳ liên quan đến các chủng không nhạy cảm với cephalosporins thế hệ thứ ba [95].

Vi khuẩn Gram âm đường ruột sinh men cephalosporinases bậc cao từ nhiễm sắc thể (men beta-lactamases type AmpC)

Ban đầu, các men cephalosporinases được xem là các men từ nhiễm sắc thể của VK *Pseudomonas aeruginosa*, chúng có thể phân hủy các KS như cefotaxim và ceftazidime. Việc tăng sản các men này thường kèm với việc giảm số lỗ trên màng

ngoài tế bào VK. Lây truyền qua plasmide và có ở các VK gram âm đường ruột, làm cho tỷ lệ men cephalosporinases rất cao ở các VK *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter* và *Citrobacter*. Gene liên quan đến men cephalosporinases là AmpC. Có trên 20 loại men lactamases khác nhau thuộc type Amp-C, và vì thế chúng gây đề kháng rất cao với các thuốc KS nhóm lactamines [98].

VK sinh men carbapenemases:

Men có đặc tính kháng KS cephalosporin phổ rộng và carbapenem là *carbapenemases*. Người ta đã phân lập được men carbapenemes từ các VK *Pseudomonas aeruginosa*, và *Acinetobacter baumannii*, đây chính là nguyên nhân gây nhiễm trùng bệnh viện rất nặng và khó điều trị [98]. Carbapenemases là ESBL có khả năng thủy phân đa năng làm bất hoạt KS nhóm β -Lactam như penicillin, cephalosporin, monobactam, và carbapenems. Hàng năm, VK đường ruột kháng carbapenem gây nên 9300 đợt nhiễm trùng (bao gồm 7900 do *K. pneumoniae* và 1400 do *E. coli*) và 610 trường hợp tử vong (520 do *K. pneumoniae* và 90 do *E. coli*) ở Hoa Kỳ [37].

Klebsiella pneumoniae Carbapenemase (KPC) là men kháng KS phổ biến nhất cho đến nay, cho thấy sức đề kháng với tất cả các β -lactam, bao gồm cả KS carbapenems hiệu quả trước đây (imipenem, meropenem, ertapenem và doripenem) được sử dụng khi các KS khác thất bại khi điều trị căn nguyên gây bệnh ở bệnh viện phổ biến là *K. pneumoniae*. KPC lần đầu phát hiện được trên chủng *K. pneumoniae* phân lập ở miền Nam nước Mỹ năm 1996. Hiện nay, thực trạng VK mang gene KPC phân lập ở các trường hợp NKBV đã được ghi nhận ở nhiều nước trên thế giới, trong đó có Việt Nam. Sự lây lan của *K. pneumoniae* sinh KPC là đáng lo ngại, vì loài này là một trong những căn nguyên hàng đầu gây NKBV ở các khoa HSCC.

New Delhi Metallo beta-lactamase 1 (NDM_1) là carbapenemase mới được phát hiện lần đầu năm 2008 tại Thụy Điển trên chủng *K. pneumoniae* phân lập được từ bệnh nhân người Ấn Độ quốc tịch Thụy Điển có tiền sử chữa bệnh tại New Delhi [32]. Gen NDM_1 sẽ tạo ra một loại men làm cho VK kháng hầu hết thuốc KS (bao gồm cả carbapenem), trừ tigecycline và colistin. NDM_1 kháng plasmid có nghĩa là nó có thể

ễ dàng lây lan từ một chủng VK này sang chủng VK khác, đặc biệt là ở những bệnh nhân được điều trị bằng KS. Hơn nữa, VK mang NDM_1 đều có thể mang cùng một lúc nhiều Plasmid chứa gene kháng KS khác như OXA_48, VIM, ESBL và 16s RNA methylase (Kháng Aminoglycosides). Điều này giải thích sự kháng đa KS của các chủng VK mang gene NDM_1.

1.2.5. Sinh lý bệnh viêm phổi liên quan thở máy

1.2.5.1. Các cơ chế chính của viêm phổi liên quan thở máy

+ Nhiễm khuẩn do hít (microaspiration)

Cơ chế phổ biến nhất của viêm phổi ở BN nhập viện là hít phải dịch tiết hầu họng vào đường hô hấp dưới. Chỉ cần hít một lượng nhỏ dịch hầu họng cũng có thể gây nên viêm phổi. BN có giảm phản xạ đường hô hấp trên, giảm ý thức dễ lặp đi lặp lại hít phải các chất tiết hầu họng. Điều này đã được chứng minh với việc sử dụng của các chất phóng xạ có đánh dấu ở vùng hầu họng, và đã thấy phóng xạ trong đường hô hấp dưới ở khoảng một nửa số BN bình thường trong khi ngủ và ở 70% BN có rối loạn ý thức. Bóng chèn của NKQ không có hiệu quả trong việc ngăn ngừa hít vào đường hô hấp dưới. Thử nghiệm cũng ghi nhận rằng tư thế nằm làm tăng hít phải phóng xạ từ vùng hầu họng vào đường hô hấp dưới [128], và là một yếu tố nguy cơ mắc bệnh viêm phổi [70].

Dạ dày là nơi chứa VK, từ đây VK phát triển rồi đi ngược lên hầu họng do dịch dạ dày trào ngược với số lượng nhỏ. Dùng thuốc kháng acid để dự phòng chảy máu dạ dày do stress đã làm tăng pH dạ dày và tạo điều kiện cho VK Gram âm dễ dàng phát triển. Xie & CS nghiên cứu trên những BN được điều trị thuốc kháng acid để chống loét dạ dày thấy tỷ lệ VPBV cao hơn nhóm BN không dùng thuốc kháng acid [142].

+ Tạo màng sinh học (biofilm) tại ống nội khí quản

Bên cạnh cơ chế VPTM do BN hít từng lượng dịch nhỏ chứa vi khuẩn vào đường hô hấp dưới kể trên, sự hình thành màng sinh học chứa dịch tiết và vi khuẩn ở bóng chèn và trong lòng nội khí quản là cơ chế chính thứ 2 đưa vi khuẩn xuống đường hô hấp dưới và có thể gây VPTM.

1.2.5.2. Sự thay đổi của cơ chế bảo vệ phổi

Đường hô hấp dưới và phế nang thường xuyên bị ô nhiễm bởi VK hít vào, và được bảo vệ bằng 3 cơ chế: Chuyển động của lông rung, tiết globulin miễn dịch tại chỗ và hoạt động thực bào của phế nang. Các tình trạng bệnh lý như: sốc, nhiễm toan, phù phổi, thiếu oxy mô, cũng như một số can thiệp y tế như: corticosteroid hoặc nồng độ oxy thở vào cao đều được chứng minh bằng thực nghiệm rằng làm giảm khả năng chống lại nhiễm khuẩn, đặc biệt là hoạt động đại thực bào phế nang [26].

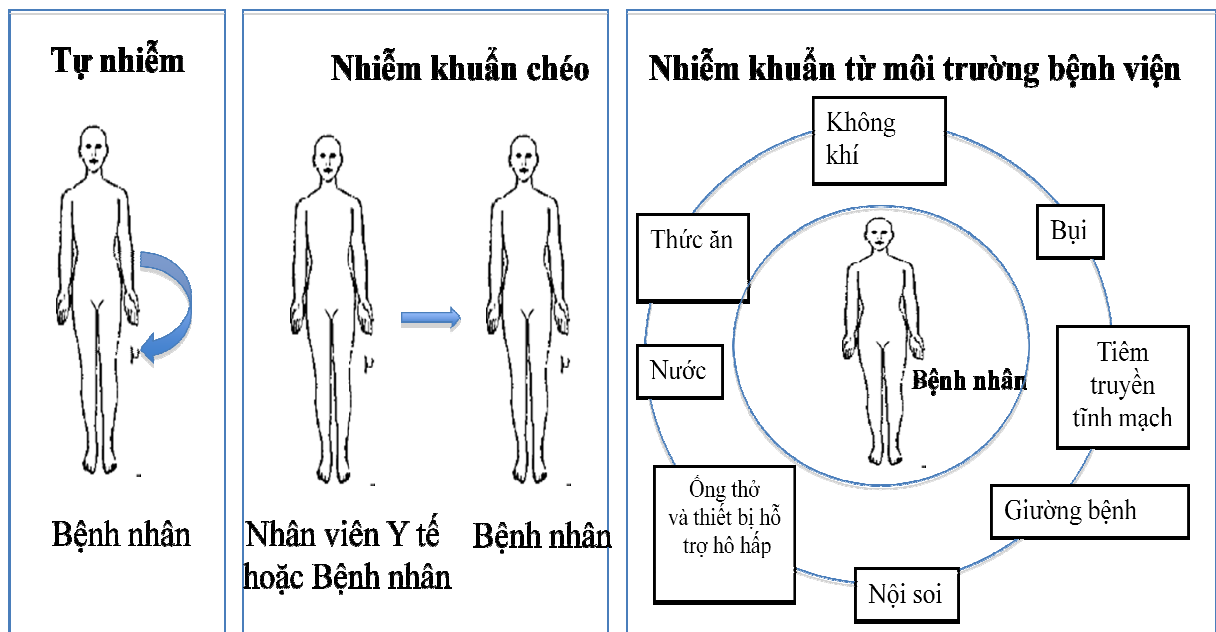
1.2.5.3. Khuẩn lạc hóa và nhiễm khuẩn phổi

Vi khuẩn chí ở hầu họng bình thường là vô cùng phong phú (khoảng 10^{10} VK), chủ yếu là VK ái khí, liên cầu và *Neisseria*. Các VK này cũng được tìm thấy trong các nhiễm khuẩn đường hô hấp cộng đồng ở BN không có bệnh từ trước [146]. Hơn nữa, trong viêm phổi cộng đồng, một số VK khác còn thường được tìm thấy là *Phế cầu*, *Haemophilus* và *S. aureus*. Tuy nhiên, có những thay đổi sâu sắc về VK chí ở hầu họng ở những BN nằm viện với sự xuất hiện khuẩn lạc hoá của *trực khuẩn Gram âm*, có xu hướng thay thế VK chí bình thường. Ở những BN nhập viện, nằm liệt giường, số lượng khuẩn lạc VK Gram âm ở hầu họng lên đến 60% [134]. Walderma & cs. [134] tìm thấy số khuẩn lạc này tăng từ 22% lên gần 50% sau 5 - 10 ngày nhập viện vào khoa hồi sức. Các tác giả ghi nhận một tỷ lệ viêm phổi cao hơn rất nhiều (22% so với 3%) ở những BN có khuẩn lạc hóa *trực khuẩn Gram âm* so với BN không có khuẩn lạc hóa. Sự xuất hiện khuẩn lạc VK Gram âm ở hầu họng có liên quan với mức độ nghiêm trọng của bệnh nền (sự hiện diện của tình trạng hôn mê, tình trạng sốc, nhiễm toan chuyển hóa, suy thận, và tất nhiên, sự hiện diện của đặt NKQ). Ở BN đặt NKQ sự khuẩn lạc hóa này tăng đến gần 100% sau 5 - 10 ngày nhập viện vào khoa hồi sức [146]. Số lượng VK gắn vào các tế bào biểu mô miệng hoặc các tế bào lông mao ở đường hô hấp gia tăng sau khi phẫu thuật lớn, bỏng rộng hoặc suy dinh dưỡng cấp tính [108]. Điều này có thể do thuộc tính nội tại của VK và sự hiện diện chất kết dính bề mặt và/hoặc thay đổi bề mặt tế bào thúc đẩy độ bám dính của VK, chẳng hạn như sự suy giảm fibronectin.

1.2.5.4. Nguồn gốc của vi khuẩn

Có ba nguồn VK được cho là gây VPBV: *môi trường*, *lây truyền chéo* (từ BN khác, cán bộ y tế và người chăm sóc), và *vi khuẩn chí nội sinh* của BN (Tự nhiễm).

- **Môi trường:** VK từ môi trường có thể gây ô nhiễm thiết bị y tế và gây nhiễm khuẩn thứ cấp, hoặc liên quan đến những sai sót trong quá trình khử khuẩn hoặc thường xuyên hơn, nhiễm trong khi sử dụng các thiết bị y tế. Các VK thường gặp là *S. aureus*, *Pseudomonas spp.*



Hình 1.3. Nguồn gốc của vi khuẩn gây VPTM

- **Lây truyền chéo:** VK cư trú trên BN hoặc ở nhân viên y tế có thể lây truyền giữa các BN với nhau hoặc nhân viên y tế vừa là đối tượng làm VK lây truyền tức thời vừa là đối tượng mang VK sau đó lây truyền cho BN qua đường tiếp xúc trong quá trình chăm sóc, điều trị.

- **Hệ vi khuẩn chí nội sinh:** Hệ vi khuẩn chí nội sinh của BN, đặc biệt là VK có nguồn gốc từ đường tiêu hóa, hiện đang được coi là nguồn VK quan trọng nhất định cư vào đường hô hấp của BN. Ở BN nằm viện, hệ vi khuẩn chí đường ruột bình thường của

đường tiêu hóa (chủ yếu là trực khuẩn *Coli*) dần được thay thế bởi các chủng VK có nguồn gốc BV như *Klebsiella spp.* và *Enterobacter spp.* Điều này xảy ra ngay cả khi không dùng thuốc KS.

1.3. Các biện pháp phòng ngừa và kiểm soát viêm phổi liên quan thở máy

Tháng 12 năm 2004, Viện cải thiện chăm sóc sức khỏe (Institute for Healthcare Improvement - IHI) thách thức các BV cứu sống 100 000 BN vào tháng 6 năm 2006 [43]. Một trong sáu nguyên tắc phòng chống VPTM dựa trên bằng chứng được thực hiện. Gói phòng chống VPTM cho người lớn là: (i) tránh / giảm đặt nội khí quản và thời gian thở máy bất cứ khi nào có thể, (ii) Đặt NKQ và ống thông dạ dày theo đường miệng để giảm nguy cơ viêm xoang BV, (iii) tránh an thần và phong tỏa thần kinh cơ mạnh vì sẽ ức chế phản xạ ho, (iv) duy trì áp lực bóng chèn nội khí quản lớn hơn 20 cm nước, (v) ngăn chặn ngưng tụ dịch trong ống xâm nhập vào đường hô hấp dưới, (vi) duy trì đầu giường cao 30 ° đến 45 °, (vii) duy trì chăm sóc răng miệng, và (viii) giữ vệ sinh bàn tay [43].

Sử dụng gói IHI đã được chứng minh là thành công trong việc giảm VPTM [43]. Gói này cũng được áp dụng tại BV Nhi ở Boston và tại BV Nhi Vanderbilt. Năm thứ hai, giáo dục và can thiệp gọi là "ZAP VAP" đã được đưa vào thực tế, với những nỗ lực của họ nhấn mạnh vai trò của gói IHI [43]. Phòng ngừa bao gồm rửa tay, nâng đầu giường 30 ° đến 45 °, giám sát tồn dư dạ dày mỗi 4 giờ để tránh hít vào, chăm sóc răng miệng tích cực mỗi 2 tiếng, quản lý tiết dịch vùng thực quản thấp, cung cấp hút nội khí quản kín, và cung cấp các thiết bị chăm sóc. Trong 6 tháng đầu năm thực hiện, thời gian giữa các lần xuất hiện VPTM đã tăng gần gấp ba lần.

Cho đến nay, dựa trên các yếu tố nằm trong gói dự phòng VPTM được cho là yếu tố nguy cơ độc lập, nhiều nghiên cứu thử nghiệm ngẫu nhiên đối chứng và phân tích gộp đã được thực hiện (bảng 1.4).

Bảng 1.4. Hiệu quả của một số biện pháp phòng ngừa chính đối với VPTM trong các nghiên cứu thử nghiệm ngẫu nhiên đối chứng và phân tích gộp

Can thiệp	Năm	Thiết kế NC	Tltk	Cỡ mẫu	Giảm nguy cơ mắc VPTM
<i>Giảm thời gian nguy cơ</i>					
Thở áp lực (+) không xâm lấn	2005	Phân tích gộp	[59]	3030	↓25%
Thử nghiệm tự thở hàng ngày	2006		[77]	144	Không hiệu quả
Gián đoạn liệu pháp an thần	2000	TNNNĐC	[73]	128	Không hiệu quả
Mở KQ sớm	2012	TNNNĐC	[135]	1044	Không hiệu quả
<i>Ngăn ngừa sự khuẩn lạc hóa vi khuẩn ở ống NKQ và giảm thiểu hít phải lượng dịch nhỏ nhiễm bẩn (microaspirations)</i>					
NKQ bọc bạc	2008	TNNNĐC	[70]	1509	↓36%
NKQ có dẫn lưu hạ thanh môn	2010	Phân tích gộp	[88]	2442	↓48%
NKQ có màng siêu mỏng + dẫn lưu htm	2007,	TNNNĐC	[78]	280	↓64%
NKQ có màng siêu mỏng hình nón cụt	2008	TNNNĐC	[100]	134	↓45%
Kiểm soát áp lực bóng chèn NKQ	2007 2011	TNNNĐC TNNNĐC	[131] [94]	142 122	Không hiệu quả ↓63%
Nâng cao đầu giường	2006	TNNNĐC	[132]	221	Không hiệu quả
Tư thế nằm sấp	2008	Phân tích gộp	[22]	1372	Không hiệu quả
Giường võ rung	2006	Phân tích gộp	[45]	1169	↓53%
Thở PEEP	2008	TNNNĐC	[81]	131	↓ 63%
Vật lý trị liệu	2009	TNNNĐC	[96]	144	Không hiệu quả
<i>Điều chế sự khuẩn lạc hóa vi khuẩn</i>					
Chăm sóc miệng bằng chlorhexidine	2010	Phân tích gộp	[74]	2341	↓ 24%
Probiotics	2010	TNNNĐC	[87]	146	↓ 47%
Hút NKQ kín	2008	Phân tích gộp	[119]	1292	Không hiệu quả

Nhiều nghiên cứu đã cho thấy giảm tỷ lệ VPTM khi giáo dục nhân viên y tế về dịch tễ học của VPTM và các biện pháp kiểm soát nhiễm khuẩn được sử dụng để ngăn

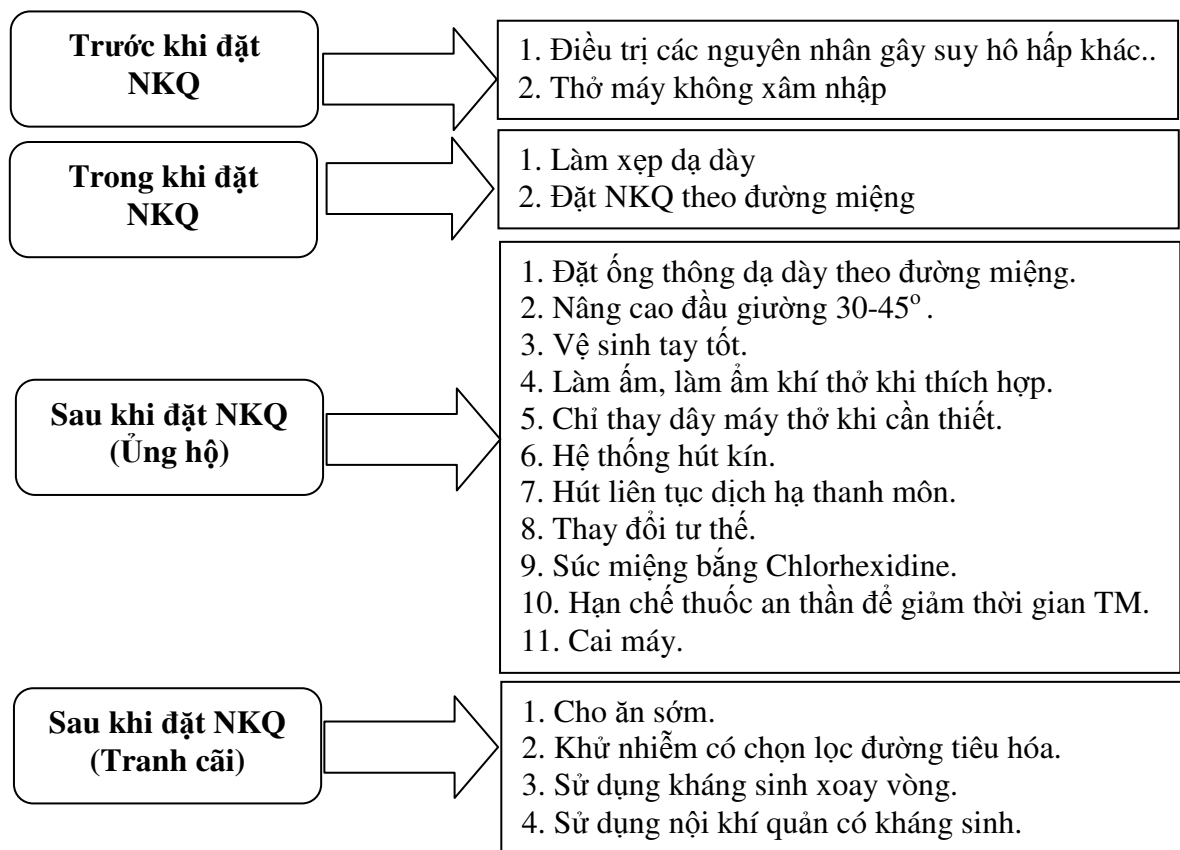
ngừa VPTM. Hầu hết các nghiên cứu được thực hiện ở ICU người lớn. Một can thiệp giáo dục gần đây đã được thực hiện trong một hệ thống y tế tích hợp, với các kết quả được so sánh giữa một BV giảng dạy người lớn, hai BV cộng đồng, và một BV nhi [28]. Sự can thiệp này tập trung vào 10 trang mô-đun tự học tập trung vào nhiều khía cạnh của VPTM, gồm áp phích, tờ rơi, và các dịch vụ đối với điều dưỡng và nhân viên trị liệu hô hấp. Tỷ lệ VPTM 12 tháng trước can thiệp và 18 tháng sau can thiệp được so sánh. Tỷ lệ tuân thủ của điều dưỡng cao nhất tại BV trẻ em (100%) và ở một trong hai BV cộng đồng (98,9%). BV giảng dạy người lớn và các BV cộng đồng còn lại có tỷ lệ tuân thủ thấp hơn đáng kể (64,9% và 44,2%, $p < 0,001$). Ba BV đã giảm có ý nghĩa tỷ lệ VPTM từ giai đoạn trước can thiệp tới thời gian sau can thiệp. Tỷ lệ VPTM tại BV trẻ em giảm 38%, từ 7,9 xuống 4,9/1.000 ngày thở máy ($P < 0,001$). Các BV cộng đồng, nơi không có thay đổi về tỷ lệ VPTM, có tỷ lệ nhân viên trị liệu hô hấp tuân thủ thấp nhất so với ba BV khác kết hợp (56,3% so với 95,2%, $p < 0,001$).

Không phải tất cả sai sót trong kiểm soát nhiễm khuẩn đều do thiếu kiến thức. Một cuộc khảo sát nhân viên y tế NICU được thực hiện để điều tra những kiến thức, niềm tin và thực hành liên quan đến nhiễm khuẩn BV và các biện pháp kiểm soát nhiễm khuẩn [68]. Cuộc khảo sát cho thấy ở một số lĩnh vực, nhân viên y tế hành động xuất phát từ không nhận biết đầy đủ đến kiểm soát nhiễm khuẩn. Ví dụ, rất ít người tham gia khảo sát tin rằng nhiễm khuẩn BV có liên quan đến nhẫn của nhân viên y tế (40%), móng tay nhân tạo (61%), hoặc móng tay dài (48%). Tuy nhiên, NC cũng tiết lộ một số ngắt kết nối giữa kiến thức và thực hành. Mặc dù 96% người được hỏi tin rằng việc sử dụng kỹ thuật vô trùng để đặt và chăm sóc catheter sẽ làm giảm nguy cơ mắc nhiễm khuẩn máu, nhưng chỉ có 67% sử dụng phương tiện vô trùng đầy đủ ít nhất 76% thời gian khi tham gia đặt catheter. Tương tự, 91% người tham gia tin rằng găng tay là rất quan trọng để ngăn ngừa sự lây lan của nhiễm khuẩn BV, nhưng chỉ có 53% thay đổi găng tay của họ trong mọi tình huống chỉ định. NC này đã chứng minh sự cần thiết phải tăng cường nỗ lực giáo dục để lấp những khoảng trống trong kiến thức về kiểm

soát nhiễm khuẩn. Ngoài ra, NC này đã chứng minh rằng ngoài sự thiếu hiểu biết, nhân viên y tế ở NICU còn gặp một số khó khăn khác như: hậu cần (54%), thời gian (48%), và thiếu nguồn cung cấp (47%).

Tuy vẫn còn tranh cãi, một số biện pháp phòng ngừa chính được nhiều tác giả đồng thuận được trình bày trong sơ đồ 1.1 sau đây.

Sơ đồ 1.1. Chiến lược phòng chống viêm phổi liên quan thở máy



Chương 2 – ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Địa điểm nghiên cứu

- *Mục tiêu 1 và 2:*

Nghiên cứu được tiến hành tại Khoa HSCC, BV Nhi Trung ương. Khoa HSCC có 35 giường bệnh, với 25 giường bệnh thường xuyên có BN thở máy. Mỗi năm khoa tiếp nhận điều trị khoảng 1300 BN. Trong đó 700-800 BN vào từ khoa Cấp cứu – chống độc, số còn lại là đến từ khoa phòng khác trong BV. Bệnh lý hàng đầu tại khoa HSCC là các bệnh hô hấp, tim mạch và thần kinh-cơ gây suy hô hấp cần hỗ trợ hô hấp bằng máy thở. Hầu hết BN đều được đặt NKQ ngay trước khi chuyển đến, số còn lại được đặt NKQ trong vòng thời gian ngắn sau khi được vào khoa HSCC.

- *Mục tiêu 3:*

Thực hiện tại Khoa Vi sinh, BV Nhi trung ương và Phòng nghiên cứu kháng sinh, Khoa Vi khuẩn, Viện Vệ sinh Dịch tễ Trung ương là những cơ sở đạt chuẩn ISO.

2.2. Thời gian nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện từ tháng 10/2013 đến tháng 12/2015

2.3. Thiết kế nghiên cứu

- *Mục tiêu 1:* Sử dụng nghiên cứu dịch tễ học mô tả theo diễn tiến dọc trên một thuần tập bệnh nhân thở máy tại khoa Hồi sức – cấp cứu, Bệnh viện Nhi Trung ương để xác định các đặc điểm dịch tễ học của VPTM.

- *Mục tiêu 2:* Sử dụng nghiên cứu bệnh-chứng để xác định các yếu tố nguy cơ của VPTM.

- *Mục tiêu 3:* Sử dụng nghiên cứu dịch tễ học mô tả thông qua phân tích phòng thí nghiệm để xác định căn nguyên gây bệnh, đặc điểm kháng KS và gen kháng kháng sinh của một số chủng VK phân lập được ở bệnh nhân VPTM.

2.4. Đối tượng nghiên cứu

2.4.1. *Mục tiêu 1:*

Bệnh nhân VPTM đáp ứng định nghĩa ca bệnh và tiêu chuẩn chẩn đoán:

- Bệnh nhân ≥ 1 tháng tuổi đến 17 tuổi.

- Thở máy ≥ 48 giờ.

- **Tiêu chuẩn chẩn đoán VPTM (Xác định ca bệnh):**

Theo bộ tiêu chuẩn chẩn đoán VPTM của Trung tâm kiểm soát bệnh tật Hoa Kỳ ban hành, cập nhật 1/2014 [37]. BN được chẩn đoán VPTM khi đáp ứng các tiêu chuẩn chẩn đoán về ***X-Quang phổi, dấu hiệu lâm sàng, xét nghiệm và cấy dịch NKQ phát hiện vi sinh vật gây bệnh***. Cụ thể như sau:

+ **X-quang phổi:** BN có **hai** lần chụp trở lên (*nếu BN không mắc các bệnh nền là tim hoặc phổi như: Hội chứng suy hô hấp, loạn sản phổi, phù phổi, bệnh phổi tắc nghẽn, thì có thể chấp nhận một lần chụp*) và có ít nhất **một** trong các tiêu chuẩn sau:

- Hình ảnh thâm nhiễm mới hoặc tồn tại dai dẳng và tiến triển
- Hình ảnh đông đặc
- Hang phổi
- Bóng khí (ở trẻ ≤ 1 tuổi).

+ **Lâm sàng, xét nghiệm:**

***Đối với trẻ ≤ 1 tuổi:** Quá trình trao đổi khí xấu đi (giảm độ bão hòa oxy: Độ bão hòa oxy qua da $< 94\%$, $PaO_2/FiO_2 \leq 240$; tăng nhu cầu oxy hoặc tăng đòi hỏi về thở máy) . **Và**

Có ít nhất **ba** trong các tiêu chuẩn sau:

- ✓ Nhiệt độ không ổn định.
- ✓ Bạch cầu giảm ($< 4000/mm^3$) hoặc tăng ($\geq 15\ 000/mm^3$) và chuyển trái.
- ✓ Mới xuất hiện đờm mủ³ hoặc thay đổi tính chất của đờm , hoặc tăng lượng dịch tiết của đường hô hấp hoặc tăng nhu cầu hút dịch tiết
- ✓ Ngừng thở, thở nhanh, phập phồng cánh mũi cùng với co kéo thành ngực hoặc thở rên
- ✓ Khò khè, ran phổi hoặc ran rạt
- ✓ Ho
- ✓ Nhịp tim chậm (< 100 lần/phút) hoặc nhanh (> 170 lần/phút)

* **Đối với trẻ > 1 - 12 tuổi:** có ít nhất **ba** trong các tiêu chuẩn sau:

- ✓ Sốt ($>38,4^{\circ}\text{C}$) hoặc hạ thân nhiệt ($<36,5^{\circ}\text{C}$).
- ✓ Bạch cầu giảm ($< 4000/\text{mm}^3$) hoặc tăng ($\geq 15\ 000/\text{mm}^3$)
- ✓ Mới xuất hiện đờm mủ hoặc thay đổi tính chất của đờm, hoặc tăng lượng dịch tiết của đường hô hấp hoặc tăng nhu cầu hút dịch tiết.
- ✓ Ho mới khởi phát hoặc ho nặng lên hoặc khó thở, ngừng thở, hoặc thở nhanh
- ✓ Ran ẩm/nở hoặc ran phế quản
- ✓ Sự trao đổi khí xấu hơn (giảm độ bão hòa oxy: Độ bão hòa oxy qua da $< 94\%$, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 240$; tăng nhu cầu oxy hoặc tăng đòi hỏi về thở máy).

* **Đối với trẻ > 12 tuổi:** Có ít nhất **một** trong những tiêu chuẩn sau:

- ✓ Sốt ($> 38^{\circ}\text{C}$)
- ✓ Bạch cầu giảm ($< 4000/\text{mm}^3$) hoặc tăng ($\geq 12\ 000/\text{mm}^3$) . **Và**
Có ít nhất **hai** trong các tiêu chuẩn sau:
 - ✓ Mới xuất hiện đờm mủ hoặc thay đổi tính chất của đờm, hoặc tăng lượng dịch tiết của đường hô hấp hoặc tăng nhu cầu hút dịch tiết.
 - ✓ Ho mới khởi phát hoặc ho nặng lên hoặc khó thở, hoặc thở nhanh
 - ✓ Ran ẩm/nở hoặc ran phế quản
 - ✓ Sự trao đổi khí xấu hơn (giảm độ bão hòa oxy: Độ bão hòa oxy qua da $< 94\%$, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 240$; tăng nhu cầu oxy hoặc tăng đòi hỏi về thở máy).

+ **Cấy dịch NKQ: Dương tính với vi sinh vật gây bệnh.**

- **Tiêu chuẩn loại trừ:**

- Tuổi: Trẻ sơ sinh (< 1 tháng tuổi).
- BN được đặt NKQ và thở máy từ tuyến trước.
- BN sau phẫu thuật.
- BN chấn thương.

2.4.2. Mục tiêu 2:

- **Ca bệnh:** BN có VPTM theo định nghĩa và tiêu chuẩn chẩn đoán ở mục tiêu 1.

- **Ca chứng:** BN thở máy nhưng không xuất hiện VPTM trong suốt thời gian theo dõi nghiên cứu.

2.4.3. *Mục tiêu 3:* Các loại bệnh phẩm (dịch hút phế quản, dịch màng phổi, máu,..) và các chủng vi sinh vật phân lập được từ bệnh nhân VPTM.

2.5. Cỡ mẫu nghiên cứu:

- *Mục tiêu 1:*

Cỡ mẫu nghiên cứu được tính theo công thức xác định mẫu cho một tỷ lệ của Tổ chức Y tế thế giới (WHO):

$$n = Z_{1-\alpha/2}^2 \frac{p(1-p)}{(p \cdot \varepsilon)^2}$$

Trong đó:

n: Cỡ mẫu tối thiểu cần nghiên cứu.

$Z_{(1-\alpha/2)}$: Hệ số tin cậy.

ε : Sai số tương đối mong muốn.

p: Tỷ lệ ước đoán VPTM tại khoa HSCC.

Tỷ lệ ước đoán VPTM tại khoa HSCC, theo các nghiên cứu trước, là 40% (= 0,40); sai số tương đối mong muốn là 0,22; hệ số tin cậy ứng với độ tin cậy 95% = 1,96. Thay số vào, ta có: $n = 120$. Như vậy, cỡ mẫu tối thiểu cho nghiên cứu mô tả này là 120 ca VPTM. Thực tế, đã chọn được 125 VPTM đưa vào danh sách đối tượng nghiên cứu.

- *Mục tiêu 2:* Áp dụng công thức tính cỡ mẫu cho một nghiên cứu Bệnh-chứng của Tổ chức Y tế thế giới (WHO) như sau :

$$n = \frac{\left[Z_{1-\alpha/2} \sqrt{2P_2(1-P_2)} + Z_{1-\beta} \sqrt{P_1(1-P_1) + P_2(1-P_2)} \right]^2}{(P_1 - P_2)^2}$$

Trong đó:

n: Cỡ mẫu tối thiểu cần nghiên cứu.

$Z_{(1-\alpha/2)}$: Hệ số tin cậy.

$1-\beta$: Độ mạnh của test

p_1 : Tỷ lệ cá thể phơi nhiễm với yếu tố nguy cơ được ước lượng cho nhóm bệnh.

p_2 : Tỷ lệ cá thể phơi nhiễm với yếu tố nguy cơ được ước lượng cho nhóm chứng.

Tỷ lệ cá thể phơi nhiễm với yếu tố nguy cơ trong nhóm có VPTM ước lượng là 40% (= 0,40); ước lượng tỷ lệ cá thể phơi nhiễm với yếu tố nguy cơ trong nhóm không có VPTM là 21% (= 0,21); hệ số tin cậy ứng với độ tin cậy 95% = 1,96; độ mạnh của test $1-\beta=90\%$;

Thay số vào ta có $n = 105$. Như vậy cỡ mẫu tối thiểu cho nhóm bệnh (có VPTM) là 105. Tỷ lệ ca bệnh:ca chứng là 1:2, nên nghiên cứu cần có ít nhất 105 BN cho nhóm bệnh và 210 BN cho nhóm chứng. Thực tế, nghiên cứu đã có 125 BN trong nhóm bệnh và 243 BN thuộc nhóm chứng (toàn bộ các ca đủ tiêu chuẩn là ca chứng đều được đưa vào nghiên cứu).

- *Mục tiêu 3:*

Mẫu toàn bộ các bệnh phẩm (dịch hút phế quản, dịch màng phổi, máu...) của bệnh nhân VPTM và kết quả phân tích phòng thí nghiệm các bệnh phẩm đó.

Thực tế, nghiên cứu đã phân lập được 143 căn nguyên gây bệnh, thực hiện kháng sinh đồ cho 140 chủng VK và xét nghiệm phát hiện gen Oxacillinase và NDM_1 trên 53 chủng *Acinetobacter spp.*

2.6. Phương pháp và cách thức thu thập đối tượng nghiên cứu

Quy trình thu thập đối tượng nghiên cứu ở mỗi BN thở máy đủ tiêu chuẩn nghiên cứu được thực hiện như sau (*xin xem thêm sơ đồ nghiên cứu ở mục 2.12*):

- Tất cả BN được thông khí hỗ trợ bằng máy thở tại khoa HSCC trong thời gian nghiên cứu đều được theo dõi, giám sát và làm xét nghiệm thăm dò VPTM từ khi nhập khoa đến khi ra viện/chuyển khoa/tử vong/xin về.
- Đối với những BN có thời gian thở máy < 48 giờ sẽ bị loại ra khỏi nghiên cứu.
- Đối với những BN tiếp tục thở máy ≥ 48 giờ và thỏa mãn các tiêu chuẩn theo định nghĩa ca bệnh sẽ được lựa chọn tham gia vào nghiên cứu theo trình tự thời gian được

chẩn đoán VPTM cho đến khi thu thập đủ cỡ mẫu nghiên cứu. Tất cả đối tượng nghiên cứu này đều được giám sát các triệu chứng lâm sàng hàng ngày và làm xét nghiệm chẩn đoán như chụp X-Quang ngực, xét nghiệm máu, cấy dịch NKQ lặp lại nhiều lần tùy theo diễn biến cho đến khi trẻ thoát máy. Cụ thể như sau:

- + Nghiên cứu hồ sơ bệnh án, xem xét bệnh sử, các triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng của BN, trực tiếp thăm khám BN hàng ngày.
- + Tiến hành làm các xét nghiệm chẩn đoán cần thiết (nếu chưa có) như Tổng phân tích tế bào máu ngoại vi, chụp X-quang phổi, cấy dịch nội khí quản.
- + Đối chiếu kết quả giám sát với bộ tiêu chuẩn chẩn đoán VPTM để chẩn đoán xác định VPTM hoặc loại trừ VPTM.
- + Đối với những trường hợp khó xác định chẩn đoán, nghiên cứu sinh sẽ thảo luận về chẩn đoán với bác sỹ khoa HSCC, khoa Kiểm soát nhiễm khuẩn - BV Nhi Trung ương để đi đến chẩn đoán cuối cùng.
- Các BN đáp ứng tiêu chuẩn chẩn đoán VPTM thì được xác định là **ca bệnh**. Ngược lại, BN thở máy nhưng không xuất hiện VPTM trong suốt quá trình thở máy thì được xác định là **ca chứng**. *Tất cả các biến số và chỉ số nghiên cứu đều được đánh giá liên tục ở cả 2 nhóm đối tượng nghiên cứu là nhóm bệnh và nhóm chứng cho đến khi BN được chẩn đoán VPTM (ca bệnh) hoặc được rút NKQ, thoát máy thở ra viện/chuyển khoa/tử vong/xin về (ca chứng).*

2.7. Thu thập mẫu bệnh phẩm và kỹ thuật xét nghiệm

2.7.1. Thu thập bệnh phẩm để xác định căn nguyên gây bệnh: Dịch tiết của đường hô hấp dưới thông qua phương pháp hút dịch nội khí quản (Endotracheal Aspirate- EA):

- Thời điểm lấy dịch phế quản:

- Lần 1: Ngay sau đặt NKQ (*kết quả nuôi cấy bắt buộc là âm tính*)
- Lần 2: Ngày thứ 3 sau đặt NKQ.
- Các lần tiếp theo: Cứ mỗi 2 - 3 ngày/lần cho đến khi chẩn đoán VPTM hoặc BN được rút NKQ.

- *Cách lấy dịch nội khí quản*: Dùng ống hút vô khuẩn cỡ 6F luồn ống hút qua ống nội khí quản tới khi không luồn được ống nữa, sau đó hút dịch rồi rút ống thông ra, cho dịch hút vào ống chứa 4,5ml dung dịch NaCl 0,9% vô khuẩn, đưa về phòng xét nghiệm vi sinh trong vòng 2 giờ [1].

2.7.2. Nuôi cấy vi khuẩn: theo kỹ thuật thường quy của khoa Vi sinh, BV Nhi Trung ương: Dung dịch chứa bệnh phẩm sẽ được lắc trộn pha loãng bằng máy để đạt nồng độ 10^{-3} , 10^{-5} và 10^{-7} , rồi cấy trên môi trường thạch máu và thạch chocolate. Các mẫu bệnh phẩm được ủ ấm ở nhiệt độ 35°C trong tủ ấm 5% CO_2 trong 24 - 48 giờ. Nếu có số lượng khuẩn lạc $\geq 10^5\text{CFU/ml}$, thì sẽ được nhuộm soi, nuôi cấy phân lập, định danh VK dựa vào:

- + Hình dạng, kích thước, tính chất của khuẩn lạc.
- + Nhuộm Gram soi dưới kính hiển vi.
- + Phản ứng sinh vật hóa học.

2.7.3. Kháng sinh đồ: Theo quy trình của Khoa Vi sinh, theo phương pháp xác định nồng độ ức chế tối thiểu (Minimum Inhibitory Concentration-MIC) bằng máy Vitek 2. Kết quả được tính toán dựa theo tiêu chuẩn của CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) 2014 [1].

2.7.4. Kỹ thuật PCR phát hiện gen Oxacillinase (OXA) và NDM_1 của vi khuẩn *Acinetobacter spp.*

Đây là kỹ thuật phản ứng tổng hợp dây chuyền nhờ polymerase phát hiện gen kháng KS do Kary Mullis và CS. phát hiện năm 1985. Kỹ thuật này dựa trên nguyên lý tổng hợp đoạn ADN trong tế bào được nhân lên theo cơ chế bán bảo tồn.

Quá trình tổng hợp ADN được bắt đầu theo chu trình: hai sợi ADN làm khuôn mẫu bị tách ra dưới tác dụng của nhiệt độ. Hai đoạn môi oligonucleotide từ 20-40 nucleotide sẽ gắn vào các vị trí bổ sung trên đoạn ADN mẫu. Trong điều kiện của PCR, hai môi sẽ được kéo dài về hai phía, tạo ra đoạn ADN mới bổ sung với đoạn khuôn mẫu. Với một cặp môi đặc hiệu một đoạn ADN nào đó sẽ được tổng hợp sau mỗi chu

kỳ nhiệt của PCR. Hàng triệu bản sao sẽ được tổng hợp trong thời gian ngắn và chúng ta có thể phát hiện được các đoạn gen đặc hiệu cần khuếch đại trên thạch điện di.

Kỹ thuật Multiplex-PCR là một cải tiến của kỹ thuật PCR mà trong đó có thể nhân lên đồng thời nhiều đoạn ADN mong muốn bằng cách sử dụng nhiều cặp mồi (primer) trong một phản ứng. Multiplex-PCR lần đầu tiên được mô tả bởi Chamberlain năm 1988, và kể từ đó đến nay đang được sử dụng rộng rãi trong nhiều lĩnh vực y học, sinh học và nông nghiệp với nhiều mục đích khác nhau như phát hiện các căn nguyên gây bệnh do VK hay phát hiện gen kháng KS của các VK [121], [130].

*** Kỹ thuật Multiplex PCR phát hiện gen Oxacillinase (OXA)**

- **Nguyên liệu:** Trên thế giới, có nhiều đoạn mồi đã được sử dụng rộng rãi nhằm phát hiện gen OXA kháng KS của VK. Trong nghiên cứu của chúng tôi, đoạn mồi đặc hiệu để phát hiện các gen OXA (OXA_51, 23, 58) có cấu trúc các nucleotide tương tự như cấu trúc các đoạn mồi đã được thực hiện trong các nghiên cứu của N. Woodford & CS năm 2006 [139]. Chúng dương cho gen OXA là ADN khuôn mẫu được tách chiết từ các chủng *A. baumannii* mang gen OXA đã được nghiên cứu. Nguồn cung cấp các đoạn mồi và chúng dương là Viện quốc gia các bệnh truyền nhiễm Nhật Bản.

- **Kỹ thuật:** Lấy 3-4 khuẩn lạc trên đĩa thạch LB hòa vào 200 μ l nước cất vô trùng, đun cách thủy trong vòng 3 phút và ly tâm lấy nước nổi để làm khuôn mẫu ADN. Chúng dương cho gen OXA là ADN khuôn mẫu tách chiết từ các chủng vi khuẩn *Acinetobacter spp.* mang các gen OXA do TS. Mari matsui, Viện Quốc gia các bệnh truyền nhiễm Nhật Bản cung cấp. Các đoạn mồi đặc hiệu dùng để phát hiện các gen OXA được trình bày tại bảng 2.1.

Thành phần tham gia phản ứng PCR bao gồm: 25 μ l Go Taq Master Mix (Promega); 1 μ l hỗn hợp mồi; 5 μ l khuôn mẫu DNA và 19 μ l nước cất.

Chu trình nhiệt: cho gen OXA (94 $^{\circ}$ C trong 5 phút; 30 chu kỳ bao gồm: 94 $^{\circ}$ C trong 25 giây, 52 $^{\circ}$ C trong 40 giây, 72 $^{\circ}$ C trong 50 giây; và 72 $^{\circ}$ C trong 6 phút) [119]. Sản phẩm PCR sẽ được điện di trên thạch 1,5% trong dung dịch đệm TAE 1X, nhuộm thạch và chụp ảnh gel dưới ánh sáng tia UV.

Bảng 2.1. Các đoạn mồi phát hiện gen OXA

Tên mồi	Trình tự mồi	KT (bp)	Tài liệu tham khảo
OXA_58-F	5'-AAG TAT TGG GGC TTG TGC TG-3'	599	N. Woodford et al, 2006 [143].
OXA_58-R	5'-CCC CTC TGC GCT CTA CAT AC-3'		
OXA_51-F	5'-TAA TGC TTT GAT CGG CCT TG-3'	353	N. Woodford et al, 2006 [143].
OXA_51-R	5'-TGG ATT GCA CTT CAT CTT GG-3'		
OXA_23-F	5'-GAT CGG ATT GGA GAA CCA GA-3'	501	N. Woodford et al, 2006 [143].
OXA_23-R	5'-ATT TCT GAC CGC ATT TCC AT-3'		

*** Kỹ thuật PCR phát hiện gen NDM-1**

- Tách chiết ADN: Lấy 4-5 khuẩn lạc của vi khuẩn *Acinetobacter spp.* nuôi cấy trên thạch LB qua đêm ở nhiệt độ 37⁰C hòa tan trong 200µl nước siêu sạch đun cách thủy 95⁰C trong vòng 5 phút, ly tâm 13.000/phút X 15 phút. Thu nước nổi làm khuôn mẫu cho phản ứng PCR.

- Chứng dương là ADN khuôn mẫu tách chiết từ chủng *E. coli* mang gen NDM_1 phân lập tại Nhật Bản do TS. Shibayama, Viện Quốc gia các bệnh truyền nhiễm Nhật Bản cung cấp. Chứng âm: Nước siêu sạch.

- Sản phẩm PCR sẽ được điện di trên thạch điện di 1,5% trong dung dịch đệm TAE 1X, nhuộm gel trong dung dịch ethidium bromide (10mg/ml)/10phút

- Soi và chụp ảnh gel bằng máy chụp ảnh gel.

- Phân tích kết quả: Các chủng vi khuẩn xuất hiện band có cùng kích thước với chứng dương sẽ được tiến hành giải trình tự gen và so sánh với trình tự chuẩn trong ngân hàng gen để xác định chính xác gen NDM_1. Kỹ thuật được thực hiện tại Phòng thí nghiệm kháng sinh, Viện Vệ sinh Dịch tễ Trung ương

2.7.5. Xét nghiệm vi rút: theo kỹ thuật thường quy của khoa Sinh học phân tử, BV Nhi Trung ương.

2.7.6. Xét nghiệm Sinh hóa (khí máu, đường máu, ure, creatinin, protein, albumin máu,...), **Huyết học** (công thức máu), được thực hiện theo kỹ thuật thường quy tại Khoa xét nghiệm Huyết học và Khoa xét nghiệm Sinh hóa của BV Nhi Trung ương.

2.8. Các biến số/chỉ số nghiên cứu

stt	Biến số/Chỉ số nghiên cứu	Khái niệm/Phương pháp thu thập
<u>Mục tiêu 1: Mô tả một số đặc điểm dịch tễ học của VPTM.</u>		
1	Tuổi	Tính <i>tháng</i> cho trẻ ≤ 1 tuổi, tính <i>năm</i> cho trẻ > 1 tuổi. Tuổi = (ngày/tháng/năm vào viện) – (ngày/tháng/năm sinh). 1 tháng tuổi = 30 ngày tuổi.
2	Giới	- Nam / Nữ
3	Bệnh nền	- Bệnh cơ bản mà trẻ phải nhập viện điều trị, được phân loại theo ICD-10.
4	Tỷ lệ mới mắc (Incidence) VPTM	- Tỷ lệ mới mắc VPTM = Số VPTM x 100 / Tổng số BN thở máy tham gia nghiên cứu.
5	Mật độ mới mắc VPTM	- Mật độ mới mắc VPTM = Số VPTM x 1000 / Tổng số ngày thở máy.
6	Thời gian xuất hiện VPTM	- Số ngày từ lúc BN được thở máy đến khi xuất hiện VPTM. VPTM khởi phát sớm: < 5 ngày; khởi phát muộn: ≥ 5 ngày.
7	Thời gian nằm viện trước khi vào HSCC	- Số ngày từ lúc nhập viện đến khi vào HSCC.
8	Thời gian nằm HSCC	- Số ngày từ lúc BN vào HSCC đến khi ra viện/xuất khoa/tử vong/xin thôi điều trị.
9	Thời gian thở máy	- Số ngày từ lúc đặt NKQ đến khi rút NKQ, thoát máy.
10	Phân bố VPTM theo	- Số BN có VPTM/tổng số BN thở máy mỗi tháng,

	thời gian trong năm.	mỗi mùa (mùa Xuân: tháng 2-4, mùa Hạ: tháng 5 – 7, mùa Thu: tháng 8 – 10, mùa Đông: tháng 11 – 1). - Số VPTM / tổng số BN thở máy mỗi tháng, mỗi mùa.
11	Tình trạng dinh dưỡng.	- Dựa vào cân nặng của trẻ, chia thành 3 nhóm: Béo phì (<i>Cân nặng >20% cân nặng trung bình theo tuổi</i>), Bình thường, và Suy dinh dưỡng (<i>Cân nặng < -2SD hoặc <20% cân nặng trung bình theo tuổi</i>)
12	Tình trạng miễn dịch.	- BN được định lượng IgA, M, G và CD3, 4, 8; đối chiếu với bảng tham chiếu của tác giả C. Picard, Bệnh viện trẻ bệnh Necker, Paris, Pháp [147].
13	Điểm PRISM III-24.	- Điểm nguy cơ tử vong của tác giả Polack [102], được đánh giá trong 24 giờ kể từ khi trẻ vào HSCC (phụ lục 3).
14	Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của VPTM	- Triệu chứng lâm sàng: theo tiêu chuẩn chẩn đoán của US CDC/NNIS. - Số lượng bạch cầu máu ngoại vi. - Hình ảnh XQ phổi: 5 loại hình ảnh theo tiêu chuẩn chẩn đoán của US-CDC.
15	Tỷ lệ tử vong của VPTM	- Số tử vong x 100 / số VPTM.
16	Phân bố tử vong VPTM theo nhóm tuổi, giới, bệnh nền, điểm PRISM III-24, suy giảm miễn dịch và thời gian	- Tỷ lệ tử vong do VPTM theo nhóm tuổi, giới, bệnh nền, điểm PRISM III-24, suy giảm miễn dịch và thời gian

Mục tiêu 2: Xác định một số yếu tố nguy cơ của VPTM

i) Nhóm các yếu tố nguy cơ của chính bản thân BN

17 Tuổi.	- Nhóm tuổi có nguy cơ mắc VPTM cao.
18 Giới	- Giới Nam hay Nữ có nguy cơ mắc VPTM cao.
19 Bệnh nền.	- Bệnh nền nào có nguy cơ mắc VPTM cao.
20 Suy dinh dưỡng.	- Độ suy dinh dưỡng có nguy cơ mắc VPTM cao.
21 Suy giảm miễn dịch.	- Tỷ lệ VPTM nhóm có/không suy giảm miễn dịch
22 Mức độ nặng khi nhập viện.	- Tỷ lệ VPTM ở nhóm PRISM III-24 < 10 và ≥ 10 điểm.

ii) Nhóm các yếu tố nguy cơ liên quan đến can thiệp, điều trị, chăm sóc tại BV

23 Thời gian nằm viện trước khi đặt NKQ	- Thời gian từ lúc vào viện đến lúc đặt NKQ (ngày)
24 Nơi đặt NKQ.	- Trẻ được đặt NKQ tại khoa HSCC/khoa khác (nơi chuyển BN đến HSCC).
25 Số lần hút NKQ trung bình/ngày.	- Trung bình số lần hút NKQ/ngày trước khi xuất hiện VPTM.
26 Tuột NKQ.	- Có bị tuột NKQ? Số lần tuột NKQ trước khi xuất hiện VPTM.
27 Đặt lại NKQ.	- Có đặt lại NKQ không? Số lần BN phải đặt lại NKQ trước khi xuất hiện VPTM.
28 Mở KQ	- Có/không, số ngày thở máy qua mở KQ trước VPTM.
29 Sử dụng KS:	- Bao gồm : - Trước khi có VPTM + Có sử dụng KS không, số ngày sử dụng. - Kết hợp KS. + Số và loại KS kết hợp - Thay đổi KS trong điều trị. + Có thay đổi KS hay không và số lần thay KS trong điều trị trước khi xuất hiện VPTM.
30 Sử dụng corticosteroid	- Trẻ được điều trị bằng corticosteroid, Số ngày điều trị trước khi xuất hiện VPTM.

31	Sử dụng thuốc ức chế H ₂ .	- Trẻ được dùng thuốc ức chế H ₂ để chống loét dạ dày trước khi xuất hiện VPTM.
32	Truyền máu	- Trẻ được truyền máu hay không, số lần truyền máu trước khi xuất hiện VPTM.
33	Lọc máu.	- Có lọc máu không, số lần lọc máu trước khi xuất hiện VPTM.
34	Đặt catheter tĩnh mạch trung ương.	- Có đặt hay không, số ngày lưu catheter trước khi xuất hiện VPTM.
35	Đặt catheter động mạch.	- Có hay không, số ngày lưu catheter trước khi xuất hiện VPTM.
36	Nuôi dưỡng tĩnh mạch hoàn toàn.	- Có hay không, số ngày nuôi dưỡng trước khi xuất hiện VPTM.
37	Vận chuyển BN ra ngoài HSCC.	- BN được đưa ra ngoài khoa HSCC trước khi xuất hiện VPTM.
<i>Mục tiêu 3: Xác định căn nguyên, đặc điểm kháng KS của VK gây VPTM</i>		
38	Căn nguyên gây bệnh phân lập được.	- Tỷ lệ nuôi cấy, định danh, nhuộm soi dịch hút NKQ dương tính và phân loại nguyên nhân.
39	Các nhóm VK phân lập được.	- Tỷ lệ các chủng VK Gram âm, VK Gram dương phân lập được tại các thời điểm nghiên cứu.
40	Đặc tính kháng KS của các chủng VK phân lập được	- Số chủng VK nhạy hoặc kháng với từng KS thử nghiệm / tổng số chủng được phân lập dựa vào nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) của các VK thường gặp.
41	<i>Acinetobacter spp.</i> mang gen kháng KS.	- Tỷ lệ % chủng <i>Acinetobacter spp.</i> mang gen Oxacillinase và gen NDM ₁ . - Đặc điểm kháng KS của <i>Acinetobacter spp.</i> mang gen Oxacillinase và NDM ₁ .

2.9. Phương pháp và kỹ thuật thu thập thông tin

- **Nguyên tắc:** Các kỹ thuật nghiên cứu được tiến hành tương đồng (công cụ, phương pháp, địa điểm, phòng xét nghiệm, ...) nhằm hạn chế tối đa phát sinh các sai lệch.
- **Công cụ thu thập thông tin:** Thông tin nghiên cứu được thu thập bằng bộ “Phiếu nghiên cứu VPTM” đã được thiết kế sẵn (Phụ lục 2). Tất cả biến nghiên cứu đều hiện diện trong phiếu này.
- **Người thu thập thông tin:** Nghiên cứu sinh chịu trách nhiệm trực tiếp thu thập thông tin. Nghiên cứu viên phải nắm rõ các nội dung nghiên cứu: tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh, tiêu chuẩn chọn vào, tiêu chuẩn loại trừ, sơ đồ chọn mẫu..., và biết sử dụng thành thạo “Phiếu nghiên cứu VPTM” trước khi tiến hành nghiên cứu.
- **Cách thu thập thông tin:** Nghiên cứu viên sử dụng “Phiếu nghiên cứu VPTM” để thu thập thông tin thông qua: quan sát BN, thông số theo dõi BN thể hiện trên máy hoặc phiếu theo dõi, nghiên cứu hồ sơ bệnh án, phỏng vấn bác sĩ, điều dưỡng khi không rõ ràng. Trường hợp khó xác định, xin ý kiến bác sĩ trưởng khoa Kiểm soát nhiễm khuẩn BV và bác sĩ trưởng khoa HSCC.

2.10. Xử lý và phân tích số liệu

- **Nhập dữ liệu:** Dữ liệu được nhập và quản lý bằng phần mềm Epidata version 3.1
- **Phân tích dữ liệu:** Dữ liệu được xử lý và phân tích bằng phần mềm SPSS phiên bản 16.0.0.0. Các biến định tính được biểu diễn dưới dạng tần suất và tỷ lệ. Các biến định lượng được biểu diễn dưới dạng giá trị trung bình (mean) nếu biến phân phối chuẩn, hoặc giá trị trung vị (median) nếu biến phân phối không chuẩn.

+ Tần suất và tỷ lệ (%) của từng biến số/chỉ số được phân tích, so sánh khác biệt bằng kiểm định thống kê *t student* khi so sánh các giá trị trung bình hoặc kiểm định χ^2 so sánh các tỷ lệ (%). Áp dụng phép kiểm định Fisher exact khi so sánh các biến rời rạc; phép kiểm định Mann Whitney U-test khi so sánh các biến liên tục. Khác biệt được xem có ý nghĩa thống kê với giá trị $p < 0,05$.

+ Tính tỷ suất chênh (OR), khoảng tin cậy 95% (CI 95%).

+ Các yếu tố nguy cơ độc lập gây VPTM được xác định qua mô hình hồi quy logistic để kiểm soát các yếu tố gây nhiễu. Trong mô hình hồi quy, các biến liên quan đến VPTM trong phân tích đơn biến (biến khác biệt có ý nghĩa thống kê khi so sánh với biến khác ở mức $p < 0,05$; $OR > 2,0$) sẽ lần lượt được đưa vào mô hình cho đến khi đạt mô hình tối ưu (forward). Mô hình tự loại bỏ những biến không liên quan ($p > 0,2$). Mô hình tối ưu sẽ được lựa chọn và kết quả từ mô hình sẽ được báo cáo.

- Không chế sai số

- + Chỉ nghiên cứu BN mắc bệnh nội nhi, trong cùng một khoa.
- + Thiết kế bộ phiếu nghiên cứu VPTM rõ ràng.
- + Tập huấn điều tra kỹ lưỡng trước khi điều tra.
- + Giám sát chặt chẽ trong quá trình nghiên cứu.
- + Làm sạch số liệu trước khi phân tích.

2.11. Đạo đức trong nghiên cứu

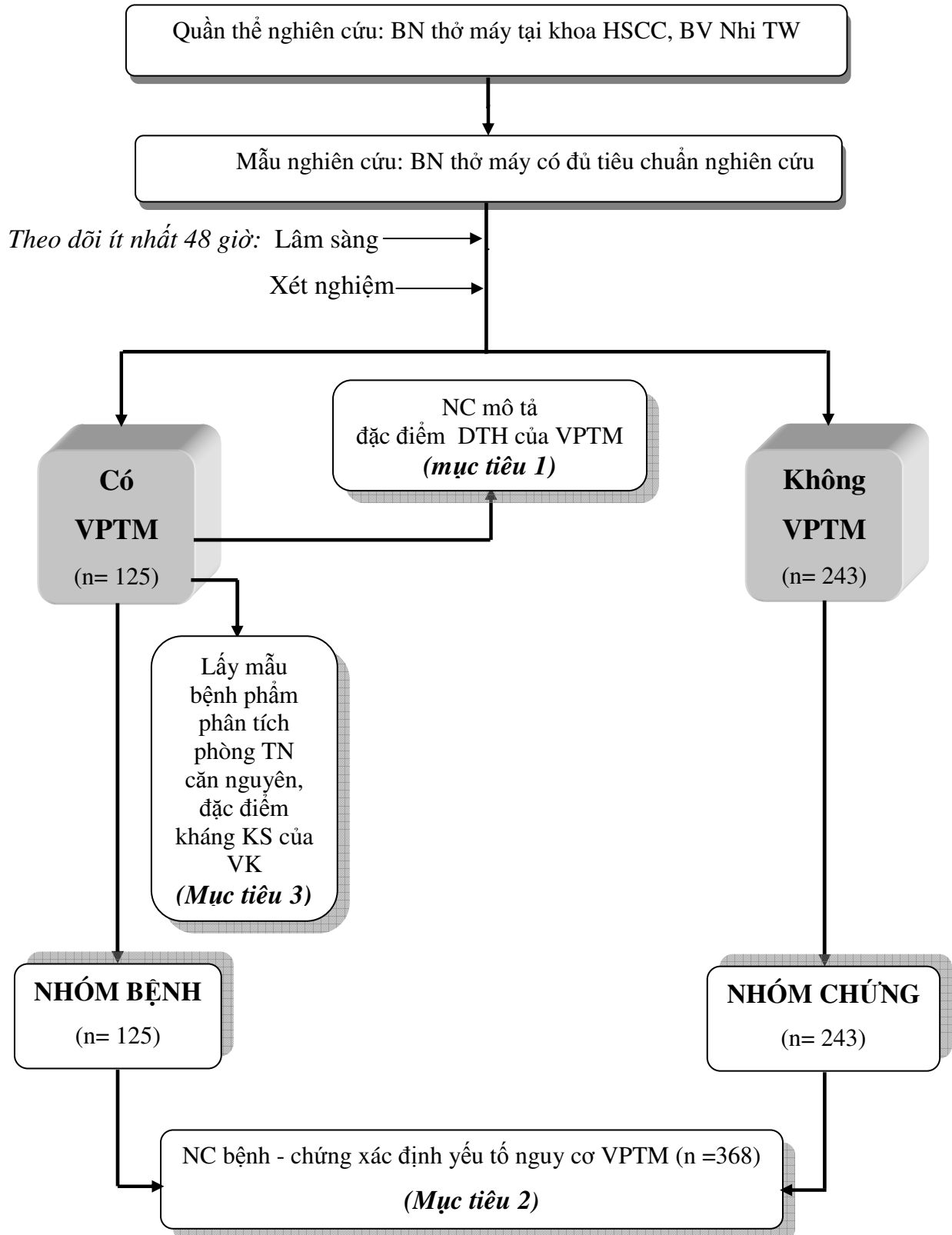
- Nghiên cứu được thực hiện thông qua theo dõi lâm sàng, nghiên cứu hồ sơ bệnh án của các BN thở máy. Tất cả các thăm dò, xét nghiệm chẩn đoán đều theo thường quy và điều trị đều theo phác đồ của khoa Hồi sức-cấp cứu. Nghiên cứu này không có bất cứ can thiệp nào vào quá trình chẩn đoán và điều trị của mọi đối tượng nghiên cứu. Do đó, nghiên cứu không gây ảnh hưởng đến sức khỏe và quyền lợi của BN cũng như của BV và cộng đồng.

- Kết quả nghiên cứu khi hoàn thành sẽ là cơ sở để xây dựng các hướng dẫn nhằm giảm thiểu VPTM, cũng như hướng dẫn điều trị KS đối với VPTM, mang lại lợi ích cho BN, BV và cộng đồng.

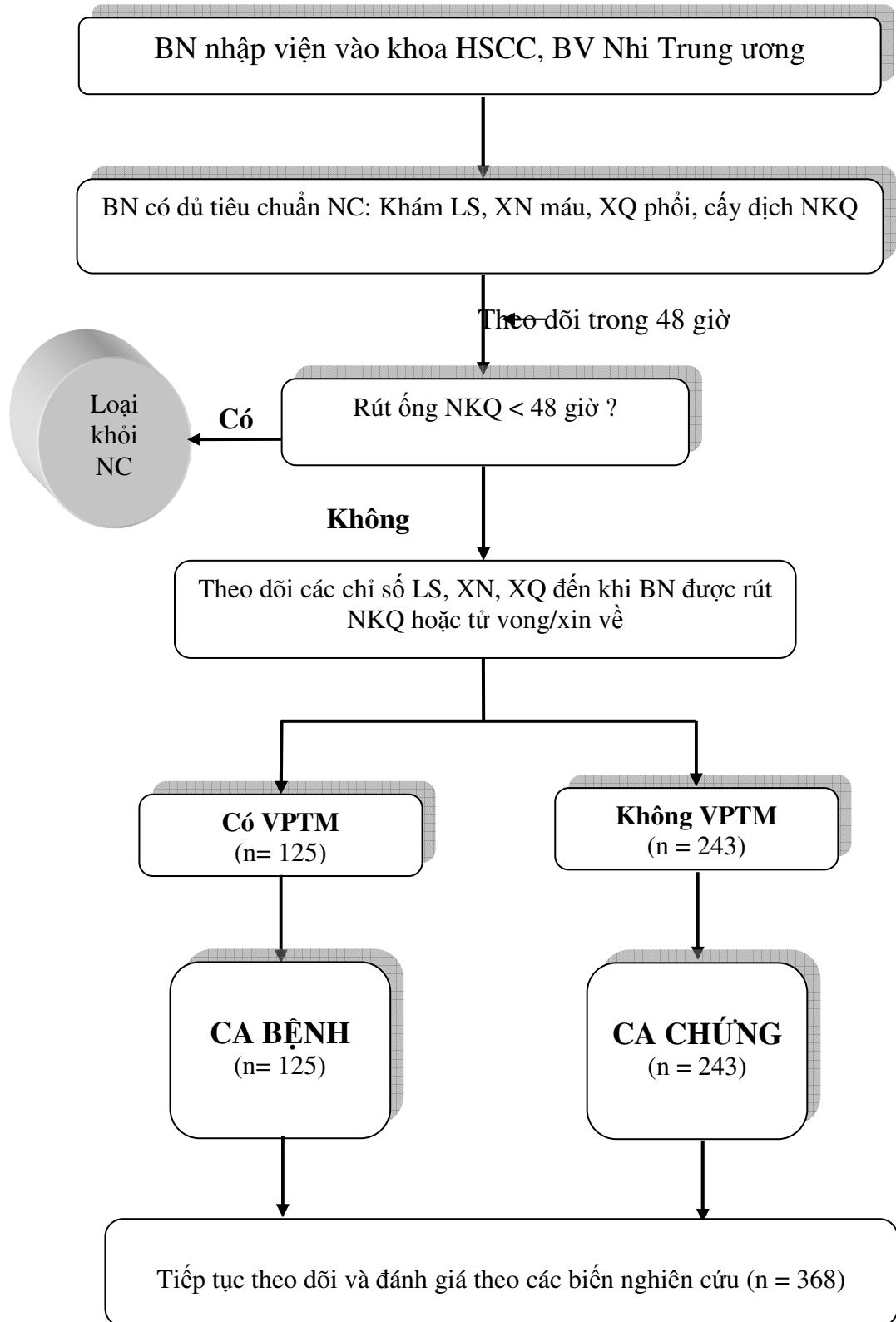
- Nghiên cứu được sự cho phép của Giám đốc Bệnh viện Nhi Trung ương và được sự chấp thuận của gia đình bệnh nhân. Các nhà nghiên cứu cam kết giữ mọi bí mật thông tin về bệnh của đối tượng nghiên cứu.

- Nội dung nghiên cứu và phương pháp thu thập dữ liệu đã được thông qua Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu y sinh Viện Vệ sinh Dịch tễ Trung ương.

2.12. Sơ đồ nghiên cứu



Sơ đồ chọn mẫu nghiên cứu



Chương 3 - KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Một số đặc điểm dịch tễ học của viêm phổi liên quan thở máy ở trẻ ngoài tuổi sơ sinh

Từ tháng 10/2013 đến tháng 12/2015, nghiên cứu đã thu thập được 125 VPTM trong tổng số 368 trẻ bệnh thở máy có đủ tiêu chuẩn nghiên cứu. Một số đặc điểm dịch tễ học của VPTM ở trẻ ngoài tuổi sơ sinh đã được phân tích, kết quả cụ thể như sau:

3.1.1. Đặc điểm dịch tễ học của bệnh nhân mắc viêm phổi liên quan thở máy

Bảng 3.1. Tỷ lệ mới mắc và mật độ mới mắc của VPTM

Chỉ số	VPTM	Không VPTM
Số ca	125	243
Tỷ lệ mới mắc VPTM (%)	34,0	-
Tổng số ngày thở máy	2291	1716
Tỷ suất mật độ mới mắc (/1000 ngày TM)	31,2	-

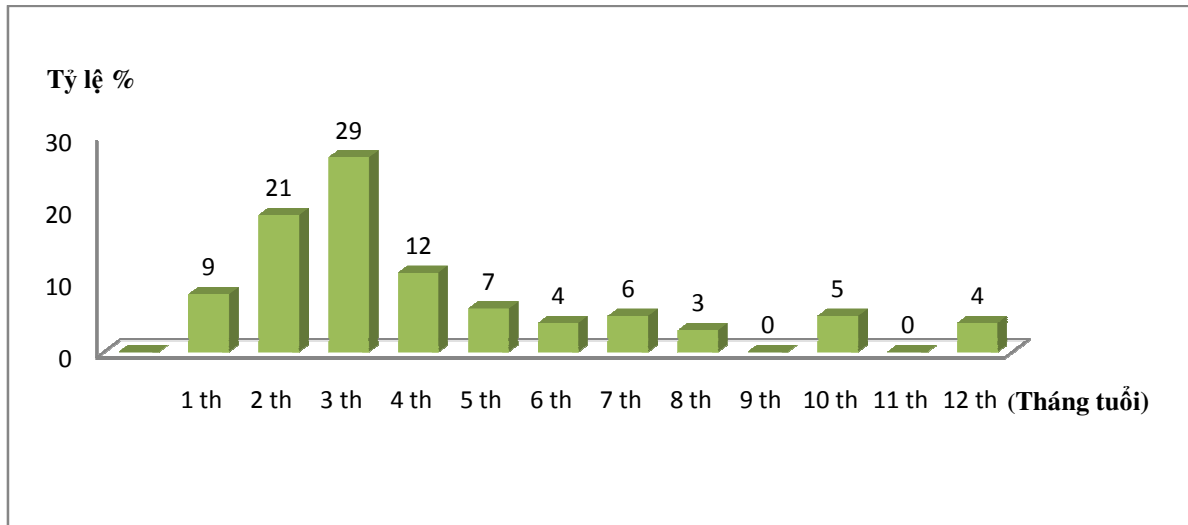
Kết quả bảng 3.1 cho thấy tỷ lệ mới mắc của VPTM trong số bệnh nhân phải thở máy là 34,0 % và tỷ suất mật độ mới mắc là 31,2/1000 ngày thở máy.

Bảng 3.2. Phân bố tuổi và giới tính của bệnh nhân VPTM

Tuổi	Giới tính		Tổng (%)	*P
	Trẻ trai n (%)	Trẻ gái n (%)		
1 tháng - 1tuổi	63 (68,5)	29 (31,5)	92 (73,6)	
> 1 – 5 tuổi	10 (52,6)	9 (47,4)	19 (15,2)	> 0,05
> 5 – 17 tuổi	7 (50,0)	7 (50,0)	14 (11,2)	
Tổng (%)	80 (64,0)	45 (36,0)	125	-
Tuổi TB ± SD (tháng) (min – max)	16,2± 3,7 (01 – 163)	23,4 ± 5,8 (01 – 182)	18,8 ± 3,1 (01 – 182)	-

* Trắc nghiệm Chi – square

Kết quả trên cho thấy tỷ lệ trẻ trai nhiều hơn trẻ gái theo tỷ lệ trẻ trai:trẻ gái xấp xỉ 1,8:1 và tỷ lệ trẻ ≤ 1 tuổi mắc VPTM (73,6%) cao hơn các nhóm trẻ còn lại. Tuy nhiên, sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).



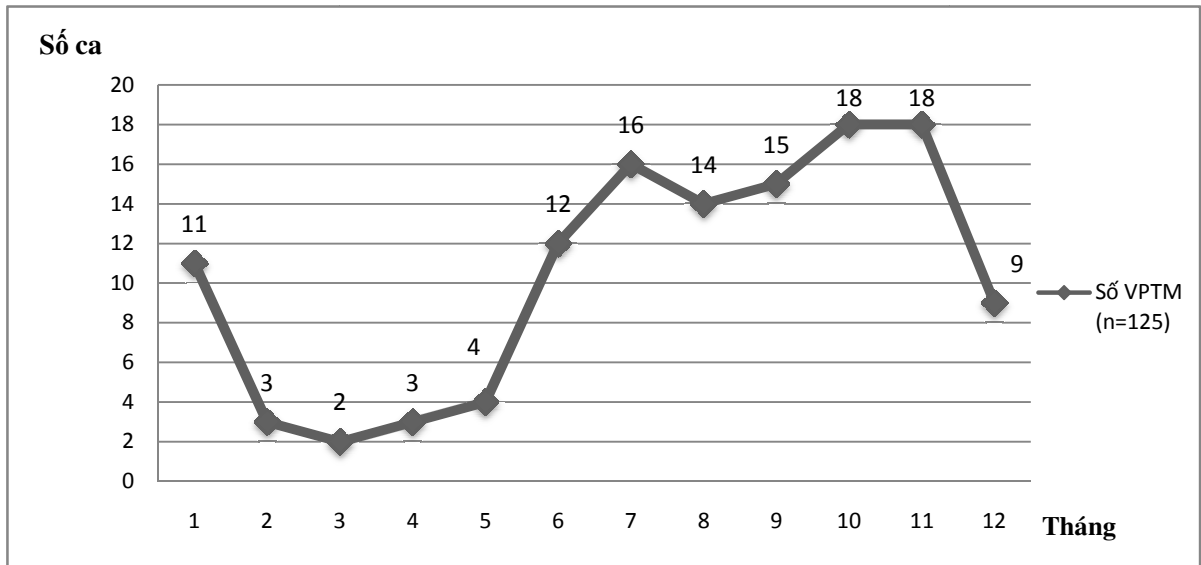
Biểu đồ 3.1. Phân bố VPTM theo tháng tuổi của trẻ ≤ 1 tuổi

Biểu đồ 3.1 cho thấy trong số 92/125 VPTM ≤ 1 tuổi, đa số BN có tuổi ≤ 6 tháng tuổi chiếm tỷ lệ 82%, trong đó chủ yếu là trẻ ≤ 3 tháng tuổi (59%).

Bảng 3.3. Khoa chuyển bệnh nhân đến khoa HSCC và thời gian nằm viện trước khi vào khoa Hồi sức – cấp cứu

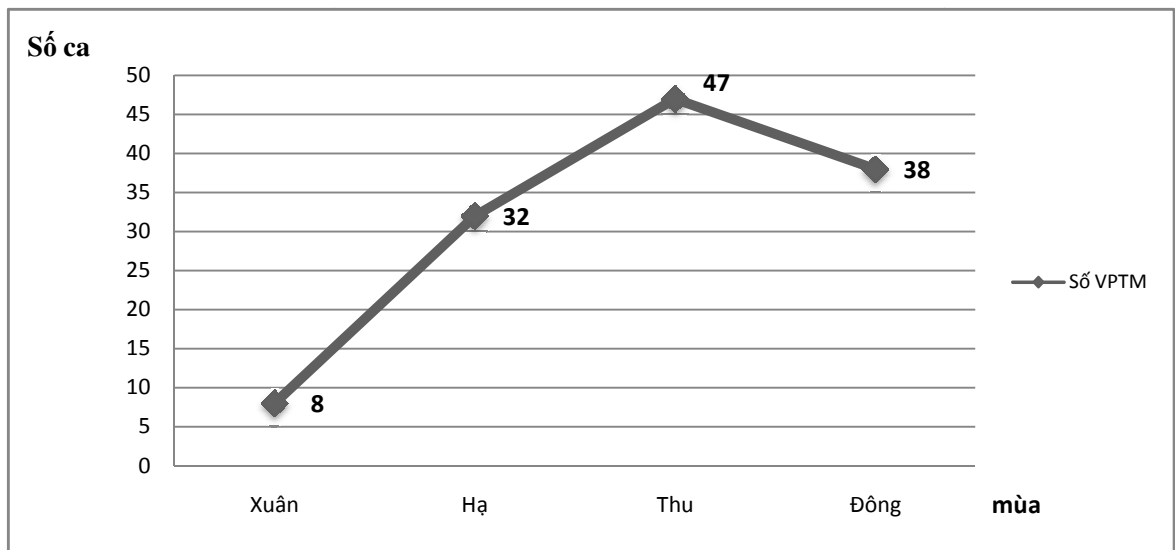
Khoa chuyển	Thời gian nằm viện trước khi vào HSCC (ngày)			Tổng (%)	TB ± SD (Min – Max)
	≤ 1	≥ 2	> 7		
Cấp cứu-chống độc	45	21	0	66 (52,8)	0,4 ± 0,8 (0 – 4)
Hô hấp	2	43	12	45 (36,0)	6,9 ± 8,2 (0 – 35)
Truyền nhiễm	0	8	1	8 (6,4)	3,2 ± 3,3 (1 – 11)
Khoa khác	0	6	4	6 (4,8)	18,6 ± 18,7 (2 – 52)
Tổng (%)	47 (37,6)	61 (48,8)	17 (13,6)	125 (100,0)	3,8 ± 7,6 (0 – 52)

Kết quả bảng 3.3 cho thấy BN được chuyển đến khoa HSCC chủ yếu từ khoa Cấp cứu- chống độc và khoa Hô hấp (111/125 = 88,8%). 37,6% BN vào khoa HSCC ngay ngày đầu tiên nhập viện, chỉ có 13,6% BN được chuyển đến sau khi nằm viện trên 7 ngày.



Biểu đồ 3.2. Phân bố số ca VPTM theo tháng trong năm

Biểu đồ trên cho thấy VPTM xuất hiện ở tất cả các tháng trong năm nhưng trội lên vào các tháng từ tháng 7 đến tháng 1 năm sau, với 2 thời điểm cao nhất là tháng 7 và tháng 10 – 11.



Biểu đồ 3.3. Phân bố số ca VPTM theo mùa

Qua biểu đồ 3.3 ta thấy rằng VPTM ít gặp vào mùa Xuân, nhưng gặp tỷ lệ cao vào mùa Thu và Đông.

Bảng 3.4. Phân bố tình trạng dinh dưỡng của trẻ VPTM theo giới

Cân nặng/tuổi	Trẻ trai	Trẻ gái	Tổng (%)	p
	n (%)	n (%)	n (%)	
Bình thường	44 (55,0)	25 (55,6)	69 (55,2)	> 0,05
Suy dinh dưỡng	36 (45,0)	20 (44,4)	56 (44,8)	
Tổng (%)	80 (100,0)	45 (100,0)	125 (100,0)	-

Bảng 3.4 cho thấy tỷ lệ suy dinh dưỡng ở trẻ VPTM là 44,8% (56/125) và không thấy có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về giới tính ($p > 0,05$).

Bảng 3.5. Phân bố thang điểm PRISM III – 24 theo nhóm tuổi

PRISM III-24	Trẻ ≤ 1 tuổi	Trẻ > 1 tuổi	Tổng	p
	n (%)	n (%)	n (%)	
< 10 điểm	59 (64,1)	20 (60,6)	79 (63,2)	> 0,05
≥ 10 điểm	33 (35,9)	13 (39,4)	46 (36,8)	
Tổng cộng (%)	92 (100,0)	33 (100,0)	125 (100,0)	
TB ± SD	8,3 ± 5,0	10,2 ± 5,9	8,8 ± 5,3	> 0,05
(Min – Max)	(0 - 19)	(1 - 26)	(0 – 26)	

Kết quả bảng 3.5 cho thấy 79/125 (63,2%), trong đó 64,1% nhóm trẻ ≤ 1 tuổi và 60,6% nhóm trẻ > 1 tuổi trẻ VPTM có điểm PRISM III-24 < 10. Tuy nhiên, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về điểm nguy cơ tử vong của bệnh nhân VPTM theo nhóm tuổi ($p > 0,05$).

Bảng 3.6. Phân bố VPTM theo thời gian nằm HSCC và thời gian thở máy theo tuổi

Số ngày	Thời gian nằm HSCC		Thời gian thở máy	
	Trẻ ≤ 1 tuổi	Trẻ > 1 tuổi	Trẻ ≤ 1 tuổi	Trẻ > 1 tuổi
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
2-5	2 (2,2)	1 (3,0)	9 (9,8)	1 (3,0)
6-10	8 (8,7)	0	26 (28,3)	3 (9,1)
11-15	15 (16,3)	7 (21,2)	24 (26,1)	11 (33,3)
16-20	12 (13,0)	5 (15,2)	9 (9,8)	5 (15,2)
21-30	18 (19,6)	9 (27,3)	10 (10,9)	7 (21,2)
>30	37 (40,2)	11 (33,3)	14 (15,2)	6 (18,2)
Tổng (%)	92 (100,0)	33 (100,0)	92 (100,0)	33 (100,0)
TB ± SD (ngày)	30,0 ± 19,5	27,4 ± 15,7	17 ± 13,7	20 ± 13,2
(min – max)	(4 – 89)	(4 – 78)	(2 – 70)	(3 – 61)

Kết quả bảng 3.6 cho thấy trẻ mắc VPTM có thời gian nằm HSCC kéo dài ở cả 2 nhóm tuổi: 72,8% trẻ ≤ 1 tuổi và 75,8% trẻ >1 tuổi có thời gian nằm HSCC trên 15 ngày, nhất là khoảng 1/3 số VPTM nằm HSCC trên 30 ngày. Đối với yếu tố thời gian thở máy, phân bố số VPTM cao ở số trẻ ≤ 1 tuổi có thời gian thở máy 6 – 15 ngày (chiếm 54,4%) và ở trẻ > 1 tuổi có thời gian thở máy 11 – 15 ngày (chiếm 33,3%). Thời gian nằm HSCC trung bình của trẻ ≤ 1 tuổi cao hơn nhóm trẻ > 1 tuổi. Ngược lại, trẻ > 1 tuổi có thời gian thở máy trung bình dài hơn.

Bảng 3.7. Phân bố số ngày thở máy trước VPTM và tổng số ngày thở máy

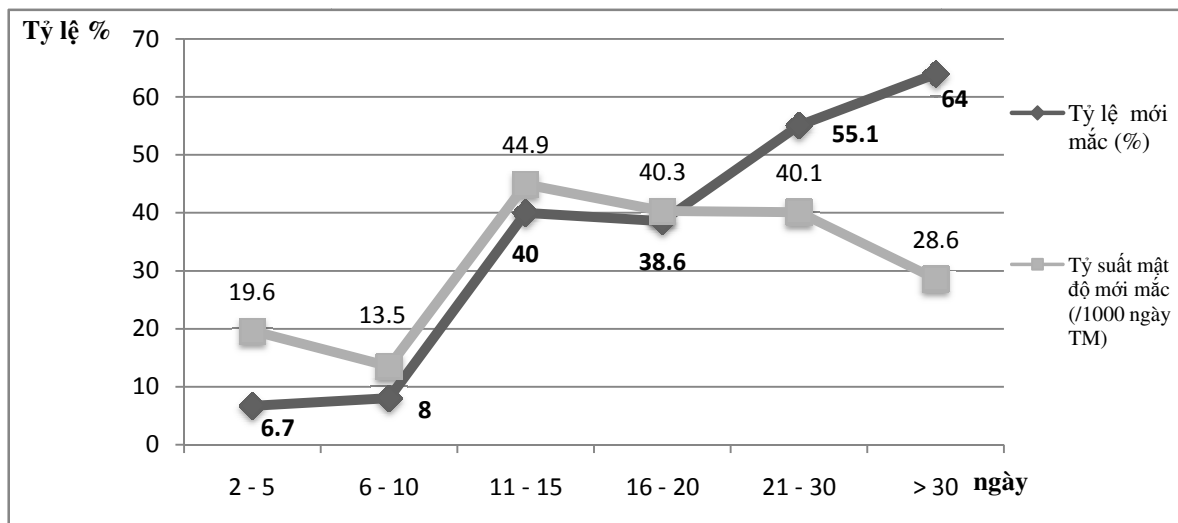
Số ngày thở máy	Trước VPTM		Tổng số ngày thở máy	
	Số ca	%	Số ca	%
2- 5	50	40,0	9	7,2
6-10	44	35,2	30	24,0
11-15	19	15,2	35	28,0
16-20	5	4,0	14	11,2
21-30	6	4,8	17	13,6
>30	1	0,8	20	16,0
Tổng	125	100,0	125	100,0

Kết quả bảng 3.7 cho thấy số ca VPTM có thời gian thở máy trước khi được chẩn đoán VPTM ≤ 5 ngày chiếm tỷ lệ 40%, còn lại chủ yếu (60%) VPTM có số ngày thở máy trước khi xuất hiện VPTM >5 ngày, trong đó có 1 ca được chẩn đoán sau 30 ngày thở máy, chiếm tỷ lệ 0,8%. Trong khi đó, 52,0% số VPTM có tổng số ngày thở máy 6 – 15 ngày và 16,0% có tổng số ngày thở máy trên 30 ngày.

Bảng 3.8. Tỷ lệ mới mắc VPTM và tỷ suất mật độ mới mắc theo PRISM III – 24

PRISM III-24	Tỷ lệ mới mắc (%)	TS mật độ mới mắc (/1000 ngày TM)
< 10 (n = 79)	32,6	32,0
≥ 10 (n = 46)	36,5	29,9
Tổng cộng (n = 125)	34,0	31,2

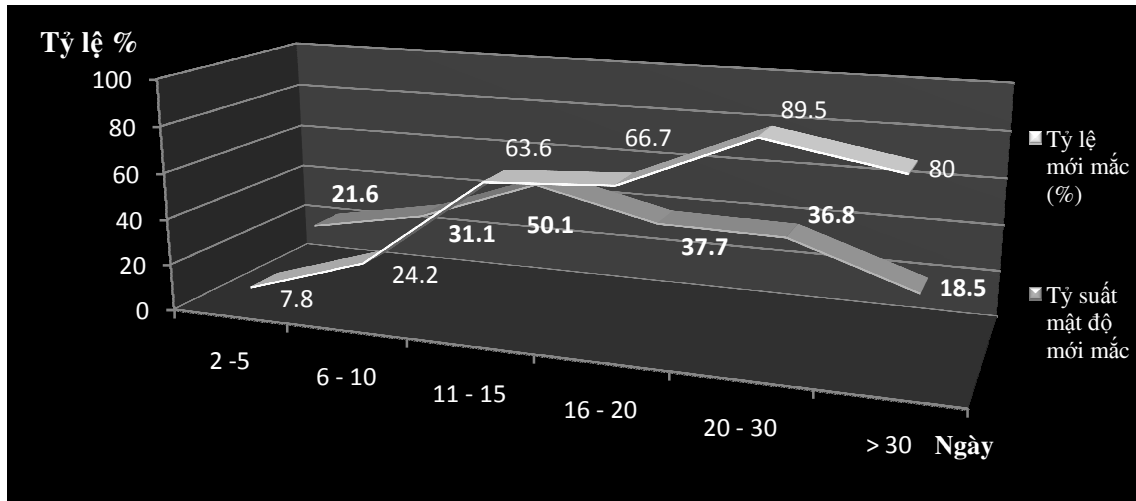
Từ kết quả bảng 3.8 ta thấy đa phần VPTM gặp ở nhóm trẻ có điểm nguy cơ tử vong PRISM III-24 < 10 ($79/125 = 63,2\%$). Nhóm PRISM-24 < 10 có tỷ lệ mới mắc thấp hơn nhưng có tỷ suất mật độ mới mắc cao hơn ở nhóm có PRISM – 24 > 10 .



Biểu đồ 3.4. Phân bố tỷ lệ mới mắc và mật độ mới mắc theo thời gian nằm HSCC

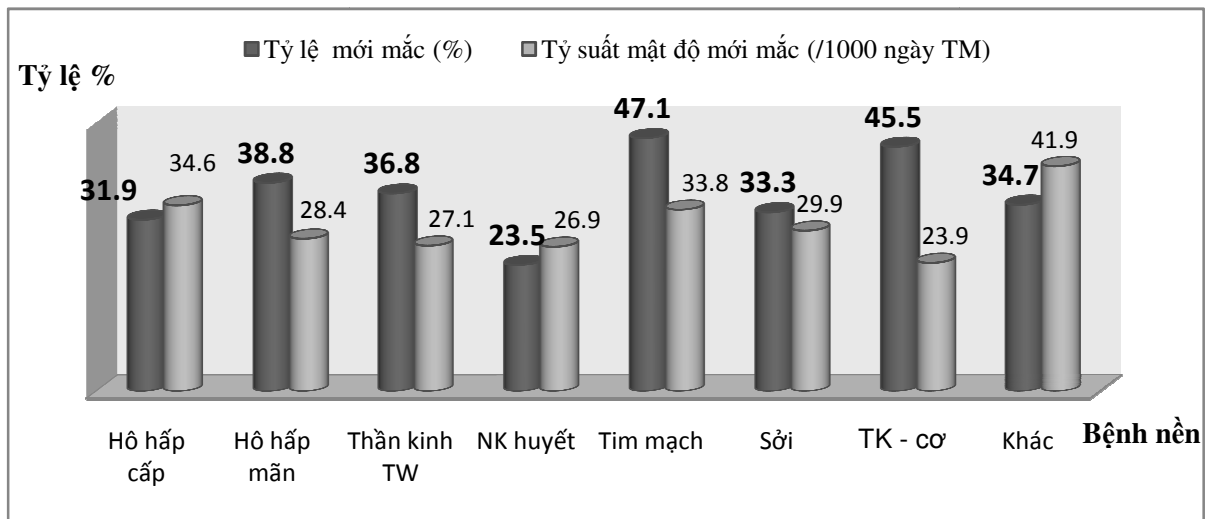
Kết quả biểu đồ trên cho thấy tỷ lệ mới mắc của VPTM tăng dần theo thời gian nằm viện và VPTM lên đến trên 50% ở trẻ nằm viện trên 20 ngày. Trong khi đó tỷ suất mật độ mới mắc VPTM tăng nhanh từ 8/1000 ngày thở máy khi trẻ nằm HSCC 6-10

ngày lên mức cao nhất ($> 40/1000$ ngày thở máy) khi trẻ có thời gian nằm HSCC từ ngày 11-30.



Biểu đồ 3.5. Tỷ lệ mới mắc và tỷ suất mật độ mới mắc theo thời gian thở máy.

Kết quả bảng 3.5 cho thấy tỷ lệ mới mắc của VPTM tăng dần theo thời gian thở máy, chiếm 63,6% - 89,5% số trẻ thở máy trên 10 ngày. Trong khi đó tỷ suất mật độ mới mắc cao nhất (50,1/1000 ngày thở máy) khi trẻ có thời gian thở máy 11-15 ngày.



Biểu đồ 3.6. Phân bố tỷ lệ mới mắc và tỷ suất mật độ mới mắc theo bệnh nền

Biểu đồ 3.6 cho thấy trẻ VPTM có bệnh nền hay gặp nhất là: hô hấp (cấp và mãn) và bệnh thần kinh trung ương, chiếm tỷ lệ 62,4%. Trong khi đó, tỷ lệ mới mắc cao ở BN có bệnh

nền là bệnh thần kinh-cơ, tim mạch và bệnh hô hấp mạn. Tỷ suất mật độ mới mắc gấp cao nhất ở nhóm trẻ có bệnh nền là hô hấp cấp (34,6/1000 ngày TM).

Bảng 3.9. Một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của VPTM

Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng	VPTM (n = 125)	
	Số lượng	(%)
Triệu chứng lâm sàng		
+ Sốt > 38,4°C	93	74,4
+ Hạ nhiệt độ (< 37 ⁰ C)	25	20,0
+ Nhịp tim chậm (< 100 lần/phút ở trẻ ≤ 1 tuổi)	3	2,4
+ Nhịp tim nhanh (> 170 lần/phút ở trẻ ≤ 1 tuổi)	59	47,2
+ Ho	80	64,0
+ Khò khè	5	4,0
+ Tăng xuất tiết	91	72,8
+ Ran phổi	124	99,2
+ Trao đổi khí giảm	100	80,0
+ Có đờm mủ	10	8,0
+ Thay đổi tính chất đờm	35	28,0
Bạch cầu máu		
+ BC giảm < 4000	10	8,0
+ BC tăng (> 15000/mm ³ hoặc > 12 000 /mm ³)	90	72,0
XQ phổi		
+ Thâm nhiễm mới	87	69,6
+ Thâm nhiễm tồn tại dai dẳng và tiến triển	42	33,6
+ Đông đặc phổi	30	24,0
+ Hang phổi	0	-
+ Nang khí	0	-

Áp dụng tiêu chuẩn chẩn đoán VPTM của US – CDC, tần suất xuất hiện các triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng được trình bày trong bảng 3.9. Kết quả cho thấy triệu chứng lâm sàng hay gặp là ran phổi (99,2%), trao đổi khí giảm (80%), tăng xuất tiết (72,8%) và ho (64,0%). Trẻ thường bị sốt (74,4%) hơn là hạ nhiệt độ (20,0%). Hiếm khi có nhịp tim chậm, trong khi nhịp tim nhanh gặp ở gần một nửa số trẻ dưới 1 tuổi bị VPTM (47,2%).

Đối với các tiêu chuẩn cận lâm sàng: 72% số VPTM có tăng bạch cầu. 3 loại hình ảnh XQ phổi được ghi nhận theo thứ tự ít gặp dần là thâm nhiễm mới, thâm nhiễm tồn tại dai dẳng và tiến triển, và đông đặc phổi. Nghiên cứu không gặp BN nào có hình ảnh hang phổi và nang khí trên X-quang phổi.

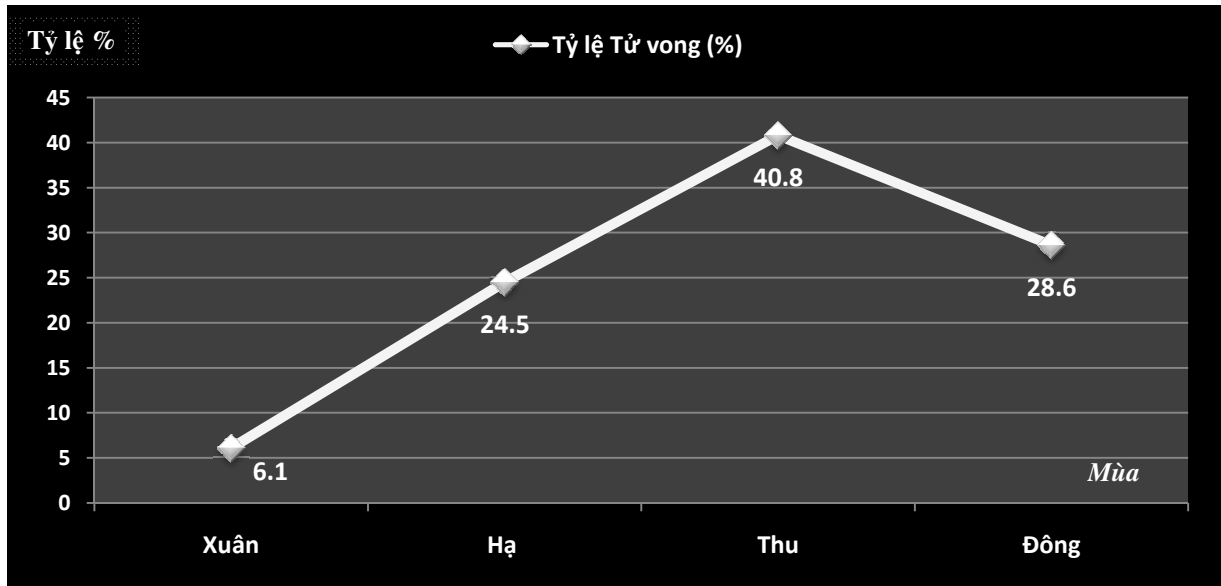
3.1.2. Đặc điểm dịch tễ học của bệnh nhân tử vong viêm phổi liên quan thở máy

Trong 125 VPTM có 49 VPTM tử vong/xin về, trong đó 18 ca tử vong và 31 ca xin về. Thực tế, 31 ca xin về đều trong tình trạng giai đoạn cuối, bệnh nhân tử vong ngay hoặc tử vong trong thời gian rất ngắn sau khi rút nội khí quản, ngừng hô hấp hỗ trợ nên thực sự đều là các ca tử vong. Như vậy, tỷ lệ tử vong của VPTM là 39,2% (49/125). Số còn lại được chuyển khoa khác hoặc xuất viện. Một số đặc điểm dịch tễ học của bệnh nhân VPTM tử vong được trình bày trong các bảng và biểu đồ sau.

Bảng 3.10. Phân bố tỷ lệ tử vong của VPTM theo tuổi, giới

Chỉ số	Tổng số tử vong (n=49)		p	
	Số lượng	%		
Giới	Trẻ trai	31	63,3	> 0,05
	Trẻ gái	18	36,7	
Tuổi	≤ 1 tuổi	37	75,5	> 0,05
	> 1- 5 tuổi	7	14,3	
	> 5 tuổi	5	10,2	

Bảng 3.10 cho thấy tỷ lệ trẻ trai tử vong cao gần gấp đôi trẻ gái và 75,5 % số trẻ tử vong là trẻ < 1 tuổi. Tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).



Biểu đồ 3.7. Phân bố tử vong của VPTM theo mùa.

Kết quả biểu đồ 3.7 cho thấy số VPTM gặp cao nhất vào mùa Thu (40,8%), tiếp đến là mùa Đông (28,6%).

Bảng 3.11. Phân bố tỷ lệ tử vong theo thời gian xuất hiện VPTM

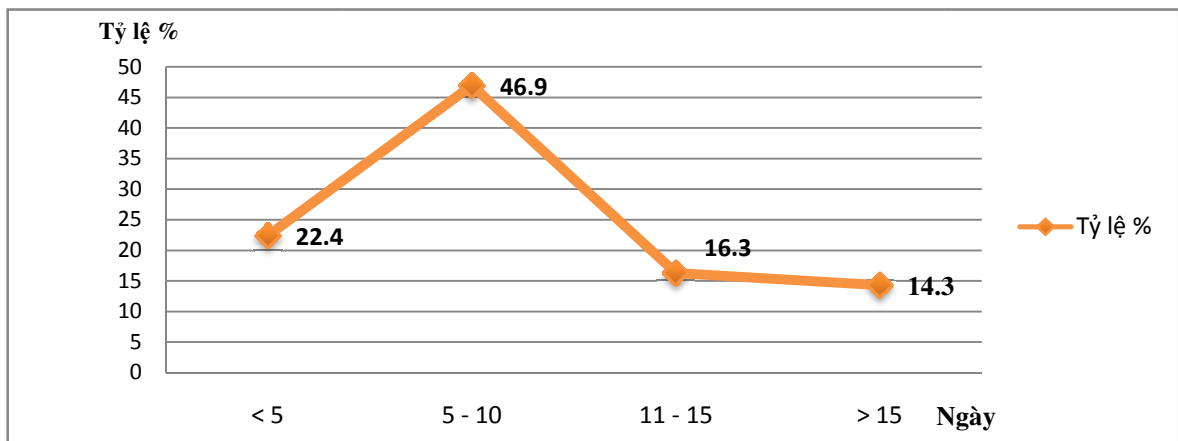
Thời gian xuất hiện VPTM	Tử vong n; (%)	Sống n; (%)	Tổng n; (%)	p
≥ 5 ngày (VPTM khởi phát muộn)	38 (77,6)	46 (60,5)	84 (67,2)	< 0,05
< 5 ngày (VPTM khởi phát sớm)	11 (22,4)	30 (39,5)	41 (32,8)	
Tổng số	49 (100,0)	76 (100,0)	125 (100,0)	

Bảng trên cho thấy VPTM khởi phát muộn chiếm 67,2 % (84/125) và chiếm 77,6% số trẻ tử vong, cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm VPTM khởi phát sớm ($p < 0,05$).

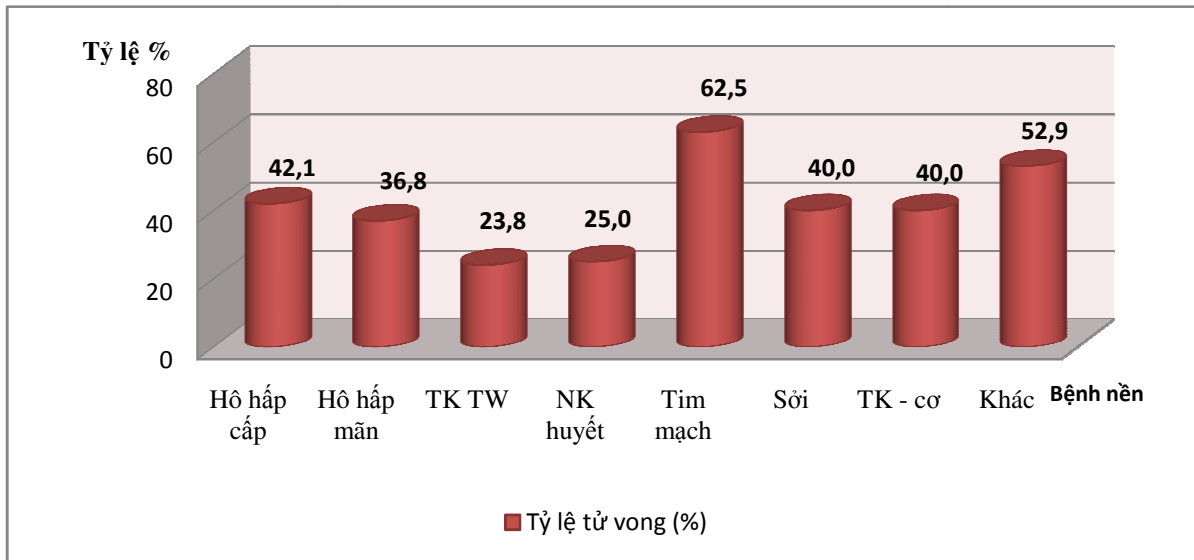
Bảng 3.12. Phân bố tử vong theo thang điểm PRISM III – 24 và suy giảm miễn dịch

Chỉ số	Tử vong n (%)	Sống n (%)	P
* Điểm PRISM III – 24			
< 10 Điểm	30 (61,2)	49 (64,5)	> 0,05
≥ 10 Điểm	19 (38,8)	27 (35,5)	
Tổng (%)	49 (100,0)	76 (100,0)	
* Suy giảm miễn dịch			
Có	17 (68,0)	22 (75,9)	> 0,05
Không	8 (32,0)	7 (24,1)	
Tổng (%)	25 (100,0)	29 (100,0)	

Kết quả bảng 3.12 cho thấy tỷ lệ tử vong cao hơn ở nhóm có điểm PRISM III-24 < 10 và ở nhóm trẻ có suy giảm miễn dịch, nhưng sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê.

**Biểu đồ 3.8. Tỷ lệ tử vong theo thời gian từ khi mắc VPTM đến khi trẻ tử vong**

Biểu đồ trên cho thấy rằng tỷ lệ tử vong cao nhất sau khi chẩn đoán VPTM là từ ngày 5 đến ngày 10, chiếm 46,9 %. Sau đó tỷ lệ tử vong giảm dần theo thời gian điều trị.



Biểu đồ 3.9. Phân bố tỷ lệ tử vong theo bệnh nền

Biểu đồ 3.9 cho thấy tỷ lệ tử vong cao gặp ở BN có bệnh nền là tim mạch (62,5%), kế đến là bệnh hô hấp cấp (42,1%) và hô hấp mạn (36,8%), chiếm 57,2% số trẻ VPTM bị tử vong.

3.2. Một số yếu tố nguy cơ của viêm phổi liên quan thở máy

3.2.1. Các yếu tố nguy cơ qua phân tích đơn biến

3.2.1.1. Các yếu tố nguy cơ liên quan đến đặc điểm cá thể của trẻ bệnh

Bảng 3.13. Tuổi và giới tính

Yếu tố	Nhóm bệnh (n=125)		Nhóm chứng (n=243)		OR (95% CI)
		n (%)		n (%)	
Giới tính	Trẻ trai	n (%)	80 (64,0)	138 (56,8)	1,3 (0,8 – 2,1)
	Trẻ gái	n (%)	45 (36,0)	105 (43,2)	
Tuổi	≤ 1	n (%)	92 (73,6)	161 (66,3)	1,4 (0,8 – 2,2)
	> 1	n (%)	33 (26,4)	82 (33,7)	

Kết quả bảng 3.13 cho thấy tỷ lệ trẻ trai cao hơn trẻ gái, trẻ ≤ 1 tuổi là chủ yếu nhưng không có sự khác biệt có ý nghĩa giữa nhóm bệnh và nhóm chứng về tuổi, giới.

Bảng 3.14. Điểm nguy cơ tử vong trong 24 giờ đầu nhập viện (PRISM III – 24)

Yếu tố	Nhóm bệnh	Nhóm chứng	OR (95% CI);p
	n (%)	n (%)	
PRISM III – 24	< 10 điểm	79 (63,2)	0,80 (0,5 – 1,3)
	≥ 10 điểm	46 (36,8)	
Tổng cộng (%)	125 (100,0)	243 (100,0)	
Điểm TB ± SD	8,8 ± 5,3	8,6 ± 4,7	*p > 0,05
(min – max)	(0 – 26)	(0 – 24)	

*Trắc nghiệm Mann Whitney

Kết quả bảng 3.14 cho thấy trẻ có điểm nguy cơ tử vong trong 24 giờ đầu (PRISM III – 24) dưới 10 điểm chiếm tỷ lệ gần gấp đôi so với tỷ lệ trẻ có điểm PRISM III-24 ≥ 10, nhưng không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nhóm bệnh và nhóm chứng (p > 0,05).

Bảng 3.15. Suy giảm miễn dịch

Suy giảm miễn dịch	Nhóm bệnh	Nhóm chứng	OR (95% CI)
	n (%)	n (%)	
Có	39 (72,2)	48 (55,2)	2,1 (1,1 – 4,3)
Không	15 (27,8)	39 (44,8)	
Tổng cộng (%)	54 (100,0)	87 (100,0)	-

Bảng trên cho thấy trẻ có tình trạng giảm miễn dịch có nguy cơ mắc VPTM cao gấp 2,1 lần trẻ không bị giảm miễn dịch (p < 0,05; OR: 2,1).

Bảng 3.16. Tình trạng dinh dưỡng

Tình trạng dinh dưỡng	Nhóm bệnh n (%)	Nhóm chứng n (%)	OR (95% CI)
Bình thường	69 (55,2)	151 (62,1)	0,7 (0,4 – 1,1)
Suy dinh dưỡng	56 (44,8)	92 (37,9)	1,0 (0,5 – 1,9)
Tổng cộng (%)	125 (100,0)	243 (100,0)	-

Kết quả bảng 3.16 cho thấy tình trạng suy dinh dưỡng của trẻ khi nhập viện không có liên quan có ý nghĩa thống kê đối với VPTM.

Bảng 3.17. Liên quan VPTM theo bệnh nền

Bệnh nền	Nhóm bệnh n (%)	Nhóm chứng n (%)	OR (95% CI)
Hô hấp cấp tính	38 (30,4)	81(33,3)	0,8 (0,5 – 1,3)
Hô hấp mãn tính	19 (15,2)	30 (12,3)	1,2 (0,6 – 2,3)
Thần kinh TW	21(16,8)	36 (14,8)	1,1 (0,6 – 2,1)
Nhiễm khuẩn huyết	12 (9,6)	39 (16,0)	0,5 (0,2 – 1,1)
Tim mạch	8 (6,4)	9 (3,7)	1,7 (0,6 – 4,7)
Sởi	5 (4,0)	10 (4,1)	0,9 (0,3 – 2,9)
Thần kinh – cơ	5 (4,0)	6 (2,5)	1,6 (0,5 – 5,5)
Khác	17 (13,6)	32 (13,2)	1,0 (0,5 – 1,9)
Tổng (%)	125 (100,0)	243 (100,0)	-

Kết quả bảng 3.17 cho thấy không có mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa bệnh nền và VPTM.

3.2.1.2. Các yếu tố nguy cơ liên quan đến can thiệp trong quá trình điều trị

Bảng 3.18. Thời gian nằm viện trước khi được đặt nội khí quản và thở máy

Thời gian (ngày)	Nhóm bệnh	Nhóm chứng	OR (95% CI), p
	(n = 125) n (%)	(n = 243) n (%)	
≤ 1	100 (80,0)	220 (90,5)	OR = 0,4 (0,2 – 0,7) *p < 0,05
2 – 7	16 (12,8)	20 (8,2)	OR = 1,6 (0,8 – 3,2)
> 7	9 (7,2)	3 (1,2)	OR = 6,2 (1,6 – 23,3) *p < 0,01
TB ± SD (min – max)	1,8 ± 5,9 (0 - 37)	0,4 ± 2,0 (0 - 24)	**p < 0,01

*Trắc nghiệm Chi – square; ** Sử dụng test Fisher's Exact

Kết quả bảng 3.18 cho thấy BN có thời gian nằm viện trước khi thở máy trên 7 ngày có nguy cơ mắc VPTM gấp 6,2 lần BN có thời gian nằm viện ngắn hơn. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm khi thời gian nằm viện trước khi thở máy từ 2 - 7 ngày ($p > 0,05$). Ngược lại, thời gian nằm viện trước thở máy ≤ 1 ngày là yếu tố bảo vệ đối với nguy cơ mắc VPTM ($p < 0,05$; OR: 0,4).

Bảng 3.19. Một số thuốc và chế phẩm sử dụng trong điều trị trước VPTM

Yếu tố	Nhóm bệnh		Nhóm chứng	OR (95% CI), p
	(n = 125)	(n = 243)	(n = 243)	
	n (%)	n (%)		
Truyền máu	<i>Có</i>	91 (72,8)	191 (78,6)	OR=0,7;(0,4 – 1,2)
	<i>Không</i>	34 (27,2)	52 (21,4)	
	n	91	191	
	Số lần truyền máu TB ± SD	2,9 ± 2,7 (1 – 17)	2,6 ± 2,0 (1 – 11)	*p > 0,05
Corticosteroid	<i>Có</i>	12 (9,6)	71 (29,2)	OR=0,2;(0,1 – 0,4)
	<i>Không</i>	113 (90,4)	172 (70,8)	
	n	12	71	
	Số ngày dùng TB ± SD	4,2 ± 3,2 (1 – 12)	4,7 ± 3,9 (1 – 20)	*p > 0,05
Điều trị chống loét dạ dày	<i>Có</i>	86 (68,8)	173 (71,2)	OR=0,8;(0,5 – 1,4)
	<i>Không</i>	39 (31,2)	70 (28,8)	
	n	86	173	
	Số ngày điều trị TB ± SD	6,8 ± 4,3 (1 -21)	6,2 ± 5,0 (1 – 36)	*p > 0,05
Hóa trị liệu	<i>Có</i>	1 (0,8)	7 (2,9)	-
	<i>Không</i>	124 (99,2)	236 (97,1)	
	n	1	7	
	Số ngày điều trị TB ± SD	-	4,1 ± 3,0 (1-11)	-

*Trắc nghiệm Mann Whitney

Bảng 3.19 cho thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nhóm VPTM và nhóm không VPTM về sử dụng thuốc steroids, thuốc phòng loét dạ dày, truyền máu và hóa chất trước VPTM.

Bảng 3.20. Sử dụng kháng sinh trước VPTM

Yếu tố		Nhóm bệnh (n=125)	Nhóm chứng(n=243)	OR (95% CI)
		n (%)	n (%)	
Sử dụng KS	<i>Có</i>	125 (100,0)	243 (100,0)	-
Số KS sử dụng	1 KS	58 (46,4)	102 (42,0)	1,1 (0,8 – 1,8)
	2 KS	49 (39,2)	100 (41,2)	0,9 (0,5 – 1,4)
	≥ 3 KS	18 (14,4)	41 (16,9)	0,8(0,4 – 1,5)
Đôi KS	<i>Có</i>	91 (72,8)	174 (71,6)	1,1 (0,6 – 1,7)
	<i>Không</i>	34 (27,2)	69 (28,4)	
Số lần đôi KS	<i>1 lần</i>	15 (16,5)	47 (27,0)	0,6 (0,2 – 1,0)
	<i>2 lần</i>	25 (27,5)	49 (28,2)	0,9 (0,5 – 1,7)
	<i>≥ 3 lần</i>	51 (56,0)	78 (44,8)	1,5 (0,9 – 2,6)

Bảng 3.20 cho thấy 100% BN đều được dùng KS sau khi nhập viện và không có liên quan giữa việc sử dụng, kết hợp và đôi KS trước VPTM với mắc VPTM ở trẻ em.

Bảng 3.21. Đặt nội khí quản trước VPTM

Yếu tố		Nhóm bệnh (n = 125)	Nhóm chứng (n = 243)	OR (95% CI), p
		n (%)	n (%)	
Khoa đặt NKQ lần đầu tiên	<i>Ngoài HSCC</i>	87 (69,6)	197(81,1)	OR=0,5;(0,3 – 0,8)
	<i>Tại HSCC</i>	38(30,3)	46(18,9)	
Số lần đặt NKQ trung bình ± SD		1.5 ± 0.9 (1 – 6)	1.3 ± 0.5 (1 – 4)	*p < 0,01
Tuột NKQ	<i>Có</i>	23 (18.4)	27 (11.1)	OR = 1,8; (1 – 3,3)
	<i>Không</i>	102 (81.6)	216 (88.9)	
	<i>Số lần tuột NKQ TB</i>	0.29 ± 0.7 (0 – 5)	0.13 ± 0.39 (0 -3)	*p < 0,01

* Trắc nghiệm Mann Whitney

Bảng 3.21 cho thấy đặt NKQ lần đầu tiên không phải tại khoa HSCC là yếu tố bảo vệ đối với VPTM ($p < 0,05$). BN ở nhóm có VPTM có số lần đặt NKQ cao hơn nhóm chứng ($p < 0,01$). Trẻ bị tuột NKQ phải đặt lại có nguy cơ mắc VPTM cao hơn những BN không bị tuột NKQ.

Bảng 3.22. Số lần hút nội khí quản trung bình/ngày trước VPTM

Yếu tố		Nhóm bệnh	Nhóm chứng	OR (95% CI), p
		(n = 125)	(n = 243)	
		n (%)	n (%)	
Hút NKQ trung bình / ngày	> 6 lần	81 (64,8)	104 (42,8)	OR=2,4; (1,5 – 3,8) * p < 0,001
	≤ 6 lần	44 (35,2)	139 (57,2)	
	TB ± SD	6,4 ± 1,0	6,0 ± 0,9	**p < 0,001
	(min - max)	(4,3 – 10,6)	(3,5 – 9,6)	

* Trắc nghiệm Chi – square;

** Trắc nghiệm Mann Whitney

Kết quả so sánh giữa 2 nhóm trong bảng 3.22 cho thấy BN có số lần hút NKQ trung bình/ngày trên 6 lần có nguy cơ mắc VPTM cao gấp 2,4 lần trẻ có số lần hút NKQ khí quản ít hơn.

Bảng 3.23. Mở khí quản trước VPTM

Yếu tố		Nhóm bệnh	Nhóm chứng	OR (95% CI), p
		(n = 125)	(n = 243)	
		n (%)	n (%)	
Mở khí quản trước VPTM	Có	12(9,6)	6(2,5)	OR=4,1; (1,5–11,4) *p < 0,01
	Không	113(90,4)	237(97,5)	
Thời gian thở máy qua MKQ trung bình (Min – Max) (ngày)		21,6 ± 51,5 (5 – 47)	9,6 ± 16,3 (1 - 43)	**p > 0,05

* Trắc nghiệm Chi – square;

** Trắc nghiệm Mann Whitney

Kết quả bảng 3.23 cho thấy trẻ có mở khí quản có nguy cơ mắc VPTM cao hơn nhóm không mở khí quản gấp 4,1 lần.

Bảng 3.24. Thủ thuật can thiệp mạch máu trước VPTM

Yếu tố		Nhóm bệnh	Nhóm chứng	OR (95% CI), p
		(n = 125)	(n = 243)	
		n (%)	n (%)	
Đặt catheter tĩnh mạch TW	<i>Có</i>	83 (66,4)	191 (78,6)	OR = 0,5; (0,3 – 0,8)
	<i>Không</i>	42 (33,6)	52 (21,4)	
	<i>Số ngày lưu catheter TB</i>	6,8 ± 4,1 (1 - 22)	6,6 ± 4,9 (1 - 44)	*p > 0,05
Đặt catheter động mạch	<i>Có</i>	118 (94,4)	230 (94,7)	OR = 0,9; (0,3 – 2,4)
	<i>Không</i>	7 (5,6)	13 (5,3)	
	<i>Số ngày lưu catheter TB</i>	7,4 ± 5,1 (1 - 28)	6,5 ± 4,9 (1 - 45)	
Lọc máu	<i>Có</i>	10 (8,0)	23 (9,5)	OR = 0,8; (0,3- 1,8)
	<i>Không</i>	115 (92,0)	220 (90,5)	
	<i>Số ngày lọc máu TB</i>	6,0 ± 5,0 (1 - 15)	3,8 ± 2,2 (1 - 10)	*p > 0,05

** Trắc nghiệm Mann Whitney

Kết quả bảng 3.24 cho thấy không có mối liên quan giữa các thủ thuật can thiệp mạch máu và VPTM.

Bảng 3.25. Nuôi dưỡng tĩnh mạch và đưa bệnh nhân ra ngoài HSCC trước VPTM

Yếu tố		Nhóm bệnh (n = 125) n (%)	Nhóm chứng (n = 243) n (%)	OR (95% CI)
Nuôi dưỡng tĩnh mạch	<i>Có</i>	66 (52,6)	136 (56,0)	0,8 (0,5 – 1,3)
	<i>Không</i>	59 (47,2)	107 (44,0)	
Đưa ra ngoài khoa HSCC	<i>Có</i>	16 (12,8)	26 (10,7)	1,2 (0,6 – 2,3)
	<i>Không</i>	109 (87,2)	217 (89,3)	

Bảng 3.25 cho thấy không có liên quan giữa nuôi dưỡng tĩnh mạch và đưa BN ra ngoài khoa HSCC trong quá trình thở máy với VPTM.

Bảng 3.26. Thời gian thở máy trước VPTM

Thời gian thở máy	Nhóm bệnh (n = 125) n(%)	Nhóm chứng (n = 243) n(%)	OR (95% CI), p
> 10 ngày	86 (68,8)	34 (14,0)	OR=13,5; (8,0–22,8) * p < 0,001
2 - 10 ngày	39 (31,2)	209 (86,0)	
Số ngày thở máy TB ± SD	18,3 ± 13,6 (2 – 70)	7,06 ± 5,8 (2 – 45)	**p < 0,001

* Trắc nghiệm Chi – square; ** Trắc nghiệm Mann Whitney

Bảng 3.26 cho thấy trẻ có thời gian thở máy trên 10 ngày có nguy cơ mắc VPTM cao gấp 13,5 lần trẻ có thời gian thở máy ngắn hơn.

Bảng 3.27. Tổng số ngày nằm viện tại khoa HSCC trước VPTM

Thời gian nằm viện (ngày)	Nhóm bệnh	Nhóm chứng	OR (95% CI), p
	(n = 125) n (%)	(n = 243) n (%)	
2- 10	11 (8,8)	134 (55,1)	OR = 0,07 (0,04 – 0,15) * p < 0,001
11-20	39 (31,2)	60 (24,7)	OR= 1,3 (0,8 – 2,2)
> 20	75 (60,0)	49 (20,2)	OR = 5,9 (3,6 – 9,5) * p < 0,001
TB ± SD (min-max)	29,3 ± 18,6 (4 – 89)	13,9 ± 11,7 (2 – 69)	**p < 0,001

* *Trắc nghiệm Chi – square;*** *Trắc nghiệm Mann Whitney*

Kết quả bảng 3.27 cho thấy trẻ có thời gian nằm viện tại khoa HSCC trên 20 ngày có nguy cơ mắc VPTM gấp 5,9 lần trẻ nằm viện ngắn hơn. Trong khi đó, thời gian nằm viện 2-10 ngày là yếu tố bảo vệ trẻ khỏi nguy cơ mắc VPTM ($p < 0,001$). Ta cũng thấy, thời gian nằm viện tại khoa HSCC của nhóm bệnh là $29,3 \pm 18,6$ ngày, cao hơn nhóm chứng rõ rệt ($p < 0,001$).

Bảng 3.28. Tổng hợp các yếu tố nguy cơ có ý nghĩa thống kê trong phân tích đơn biến

STT	Các biến số	VPTM n (%)	Không VPTM n (%)	OR	95% CI	p
1	Suy giảm miễn dịch	39/54 (72,2)	48/87 (55,2)	2,1	1,1 – 4,3	< 0,05
2	Đặt NKQ ngoài khoa HSCC	87 (69,6)	197 (81,1)	0,5	0,3 – 0,8	< 0,05
3	Hút NKQ tb > 6 lần/ngày	81 (64,8)	104 (42,8)	2,4	1,5 – 3,8	< 0,001
4	Mở khí quản	12 (9,6)	6 (2,5)	4,1	1,5 – 11,4	< 0,01
5	Thời gian thở máy >10 ngày	86 (68,8)	34 (14,0)	13,5	8,0 – 22,8	< 0,001
6	Nằm viện trước khi thở máy ≤ 1 ngày	100 (80,0)	220 (90,5)	0,4	0,2 – 0,7	< 0,01
7	Nằm viện trước khi thở máy > 7 ngày	9 (7,2)	3 (1,2)	6,2	1,6 – 23,3	< 0,01
8	Nằm HSCC 2-10 ngày	11 (8,8)	134 (55,1)	0,07	0,04 – 0,15	< 0,001
9	Nằm HSCC > 20 ngày	75 (60,0)	49 (20,2)	5,9	3,6 – 9,5	< 0,001

Sau khi phân tích đơn biến chúng tôi phát hiện ra 9 yếu tố có ý nghĩa thống kê liên quan đến nguy cơ mắc VPTM hoặc những yếu tố bảo vệ (bảng 3.28). Cụ thể là:

- Có 6 yếu tố nguy cơ liên quan đến mắc VPTM trong phân tích đơn biến, bao gồm: Suy giảm miễn dịch (OR: 2,1), hút NKQ trung bình > 6 lần/ngày (OR: 2,4), mở khí quản (OR: 4,1), thời gian thở máy >10 ngày (OR:13,5), thời gian nằm viện trước khi thở máy > 7 ngày (OR: 6,2), thời gian nằm HSCC > 20 ngày (OR: 5,9).

- Ngược lại, có 3 yếu tố bảo vệ được xác định trong phân tích đơn biến là: Thời gian nằm HSCC 2 - 10 ngày (OR: 0,07), thời gian nằm viện trước khi thở máy ≤ 1 ngày (OR: 0,4) và đặt NKQ lần đầu tiên ở ngoài khoa HSCC (OR: 0,5).

3.2.2. Yếu tố nguy cơ của viêm phổi liên quan thở máy trong phân tích đa biến

Các yếu tố liên quan có ý nghĩa thống kê trong phân tích đơn biến tiếp tục được đưa vào phân tích đa biến theo mô hình hồi quy logistic (bảng 3.28).

Bảng 3.29. Một số yếu tố nguy cơ liên quan VPTM trong phân tích đa biến

STT	Các biến số	Bệnh n (%)	Chứng n (%)	OR	95%CI	p
1	Suy giảm miễn dịch	39/54 (72,2)	48/87 (55,2)	2,4	1,01- 6,17	< 0,05
2	Hút NKQ tb > 6 lần/ngày	81 (64,8)	104 (42,8)	3,3	1,30 - 8,16	< 0,05
3	Thời gian thở máy > 10 ngày	86 (68,8)	34 (14,0)	9,3	3, 65 - 23,52	< 0,01
4	Thời gian nằm HSCC 2- 10 ngày	11 (8,8)	134 (55,1)	0,29	0,09 - 0,91	< 0,05

Kết quả cuối cùng của phân tích đa biến cho thấy có 3 yếu tố nguy cơ độc lập liên quan đến VPTM bao gồm: trẻ suy giảm miễn dịch (OR: 2,4), hút NKQ > 6 lần/ngày (OR: 3,3), và thời gian thở máy > 10 ngày (OR: 9,3). Yếu tố bảo vệ còn lại có ý nghĩa thống kê sau khi phân tích đa biến là thời gian nằm HSCC 2-10 ngày.

3.3. Căn nguyên gây viêm phổi liên quan thở máy ở trẻ ngoài tuổi sơ sinh

3.3.1. Căn nguyên

Nghiên cứu đã phát hiện có 125 VPTM. Tuy nhiên, đã phân lập được 143 vi sinh vật gây VPTM bao gồm 140 VK, 1 vi rút và 2 nấm.

Bảng 3.30. Tần suất xuất hiện các căn nguyên gây VPTM

Căn nguyên	Số chủng	Tỷ lệ %
Vi khuẩn Gram (-)		95,1
• <i>Acinetobacter</i>	80	55,9
- <i>A. baumannii</i>	74	51,7
- <i>A. iwoffii</i>	1	0,7
- <i>Acinetobacter spp.</i>	5	3,5
• <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	24	16,8
• <i>Klebsiella pneumoniae</i>	16	11,2
• <i>Escherichia coli</i>	4	2,8
• <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	4	2,8
• <i>Burkholderia cepacia</i>	2	1,4
• <i>Elizabethkingia meningoceptica</i>	2	1,4
• <i>Chryseobacterium indologenes</i>	1	0,7
• <i>Enterococcus faecium</i>	1	0,7
• <i>Oligella uerolytica</i>	1	0,7
• <i>Haemophilus influenzae</i>	1	0,7
Vi khuẩn Gram (+)		
• <i>Staphylococcus aureus</i>	4	2,8
Vi rút		
• <i>Rhinovirus</i>	1	0,7
Nấm		
• <i>C. tropicalis</i>	1	0,7
• <i>A. fumigatus</i>	1	0,7
Tổng cộng	143	100,0

Kết quả bảng 3.30 cho thấy 97,9% căn nguyên gây VPTM là VK, với chủ yếu là VK Gram âm (95,1%), mà 3 VK hàng đầu là *Acinetobacter spp*, *P. aeruginosa* và *K. pneumoniae*. VK Gram dương duy nhất được tìm thấy là *S. aureus*.

Bảng 3.31. Phân bố vi khuẩn gây VPTM theo tuổi

Vi khuẩn	Tuổi		Tuổi TB (Tháng)	P
	≤ 1 tuổi n; (%)	> 1 tuổi n; (%)		
<i>Acinetobacter spp.</i>	63 (60,0)	17 (48,6)	16,7	
<i>P. aeruginosa</i>	19 (18,1)	5 (14,3)	10,6	> 0,05
<i>K. pneumoniae</i>	13 (12,4)	3 (8,6)	12,8	
<i>E. coli</i>	3(2,9)	1(2,9)	6,5	-
<i>S. aureus</i>	1(1,0)	3(8,6)	61,5	-
Khác	6 (5,7)	6 (17,1)	39,4	> 0,05
Tổng (%)	105 (100,0)	35 (100,0)	18,1	-

Bảng 3.31 cho thấy không có mối liên hệ có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$) giữa VK gây VPTM với độ tuổi của BN.

Bảng 3.32. Phân bố vi khuẩn gây bệnh theo loại VPTM

Vi khuẩn	VPTM sớm	VPTM muộn	p
	n (%)	n (%)	
<i>Acinetobacter spp.</i>	30 (61,2)	50 (54,9)	> 0,05
<i>P. aeruginosa</i>	4 (8,2)	20 (22,0)	< 0,05*
<i>K. pneumoniae</i>	7 (14,3)	9 (9,9)	> 0,05
<i>E. coli</i>	2 (4,1)	2 (2,2)	-
<i>S. aureus</i>	1(2,0)	3 (3,3)	-
Khác	5 (10,2)	7 (7,7)	> 0,05
Tổng (%)	49 (100,0)	91 (100,0)	-

* Sử dụng test Fisher's Exact

Qua bảng 3.32, ta thấy trong khi thời điểm xuất hiện VPTM không có liên quan đến phân bố các VK khác, căn nguyên *P. aeruginosa* gặp cao hơn ở nhóm VPTM muộn (22%) so với VPTM sớm (8,2%). Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

Bảng 3.33. Phân bố vi khuẩn theo thời gian nằm viện trước khi vào khoa HSCC

Vi khuẩn	Thời gian nằm viện		Trung bình (ngày)	p
	> 7 ngày n (%)	≤ 7 ngày n (%)		
<i>Acinetobacter spp.</i>	15 (65,2)	65 (55,6)	1,4	> 0,05
<i>P. aeruginosa</i>	4 (17,4)	20 (17,1)	2,7	-
<i>K. pneumoniae</i>	0	16 (13,7)	1,5	-
<i>E. coli</i>	0	4 (3,4)	3,0	-
<i>S. aureus</i>	1 (4,3)	3 (2,6)	6,5	-
Khác	3 (13,0)	9 (7,7)	8,0	> 0,05*
Tổng (%)	23 (100,0)	117 (100,0)	4,1	-

* Sử dụng test Fisher's Exact

Kết quả bảng 3.33 cho thấy không có liên quan có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$) giữa VK gây bệnh và thời gian nằm viện trước khi BN được chuyển đến khoa HSCC.

Bảng 3.34. Phân bố vi khuẩn gây VPTM theo khoa chuyển BN đến HSCC

Vi khuẩn	Khoa Cấp cứu n (%)	Khoa khác n (%)	p
<i>Acinetobacter spp.</i>	44 (58,7)	36 (55,4)	> 0,05
<i>P. aeruginosa</i>	15 (20,0)	9 (13,8)	
<i>K. pneumoniae</i>	8 (10,7)	8 (12,3)	-
<i>E. coli</i>	1 (1,3)	3 (4,6)	
<i>S. aureus</i>	3 (4,0)	1 (1,5)	-
Khác	4 (5,3)	8 (12,3)	> 0,05*
Tổng (%)	75 (100,0)	65 (100,0)	-

* Sử dụng test Fisher's Exact

Qua bảng 3.34, ta thấy không có mối liên quan có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$) giữa VK gây bệnh với khoa chuyển BN đến khoa HSCC là khoa Cấp cứu hay các khoa khác.

Bảng 3.35. Phân bố vi khuẩn gây VPTM theo khoa đặt nội khí quản

Vi khuẩn	Khoa HSCC	Khoa khác	P
	n (%)	n (%)	
<i>Acinetobacter spp.</i>	21 (51,2)	59 (59,6)	> 0,05
<i>P. aeruginosa</i>	7 (17,1)	17(17,2)	-
<i>K. pneumoniae</i>	3 (7,3)	13 (13,1)	> 0,05*
<i>E. coli</i>	4(9,8)	0	-
<i>S. aureus</i>	0	4 (4,0)	-
Khác	6 (14,6)	6 (6,1)	> 0,05
Tổng (%)	41 (100,0)	99 (100,0)	-

* Sử dụng test Fisher's Exact

Kết quả bảng 3.35 cho thấy không có mối liên quan có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$) giữa VK gây bệnh với nơi đặt NKQ là ở khoa HSCC hay ở các khoa khác.

Bảng 3.36. Phân bố vi khuẩn theo yếu tố đặt lại nội khí quản trước VPTM

Vi khuẩn	Đặt lại NKQ		P
	Có n (%)	Không n (%)	
<i>Acinetobacter spp.</i>	59 (59,6)	21 (51,2)	> 0,05
<i>P. aeruginosa</i>	17 (17,20)	7 (17,1)	
<i>K. pneumoniae</i>	13 (13,1)	3 (7,3)	> 0,05*
<i>E. coli</i>	0	4 (9,8)	-
<i>S. aureus</i>	4 (4,0)	0	-
Khác	6 (6,1)	6 (14,6)	> 0,05
Tổng (%)	99 (100,0)	41(100,0)	-

* Sử dụng test Fisher's Exact

Bảng 3.36 cũng cho thấy không có liên quan có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$) giữa VK gây bệnh và yếu tố đặt lại NKQ trong quá trình thở máy.

Bảng 3.37. Phân bố vi khuẩn theo yếu tố đối kháng sinh trước VPTM

Vi khuẩn	Đối KS trước VPTM		p
	Có n (%)	Không n (%)	
<i>Acinetobacter spp.</i>	58 (58,0)	22 (55,0)	> 0,05
<i>P. aeruginosa</i>	18 (18,0)	6 (15,0)	
<i>K. pneumoniae</i>	8 (8,0)	8 (20,0)	< 0,05
<i>E. coli</i>	4 (4,0)	0	-
<i>S. aureus</i>	3 (3,0)	1 (2,5)	-
Khác	9 (9,0)	3 (7,5)	> 0,05*
Tổng (%)	100 (100,0)	40 (100,0)	-

Kết quả bảng 3.37 ghi nhận nhóm có đối KS trước VPTM có tỷ lệ nhiễm *K. pneumoniae* thấp hơn có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) so với nhóm không đối KS. Đối với các VK còn lại, chưa thấy có mối liên quan giữa căn nguyên VPTM với việc đối KS trong quá trình điều trị trước khi VPTM được phát hiện.

Bảng 3.38. Phân bố vi khuẩn theo tình trạng dinh dưỡng

Vi khuẩn	Suy dinh dưỡng		p
	Có n (%)	Không n (%)	
<i>Acinetobacter spp.</i>	39 (57,4)	41 (56,9)	> 0,05
<i>P. aeruginosa</i>	13 (19,1)	11 (15,3)	
<i>K. pneumoniae</i>	8 (11,8)	8 (11,1)	
<i>E. coli</i>	3 (4,4)	1 (1,4)	-
<i>S. aureus</i>	2 (2,9)	2 (2,8)	-
Khác	3 (4,4)	9 (12,5)	> 0,05*
Tổng (%)	68 (100,0)	72 (100,0)	-

* Sử dụng test Fisher's Exact

Bảng 3.38 không cho thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về VK gây bệnh và yếu tố suy dinh dưỡng của trẻ mắc VPTM.

Bảng 3.39. Phân bố vi khuẩn theo yếu tố suy giảm miễn dịch

Vi khuẩn	Suy giảm miễn dịch		p
	Có n (%)	Không n (%)	
<i>Acinetobacter spp.</i>	26 (63,4)	8 (47,1)	> 0,05
<i>P. aeruginosa</i>	5 (12,2)	4 (23,5)	> 0,05*
<i>K. pneumoniae</i>	5 (12,2)	3 (17,6)	
<i>E. coli</i>	2 (4,9)	0	-
<i>S. aureus</i>	0	1 (5,9)	-
Khác	3 (7,3)	1 (5,9)	-
Tổng (%)	41 (100,0)	17 (100,0)	-

* Sử dụng test Fisher's Exact

Kết quả bảng 3.39 không ghi nhận mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa tình trạng suy giảm miễn dịch với VK gây bệnh.

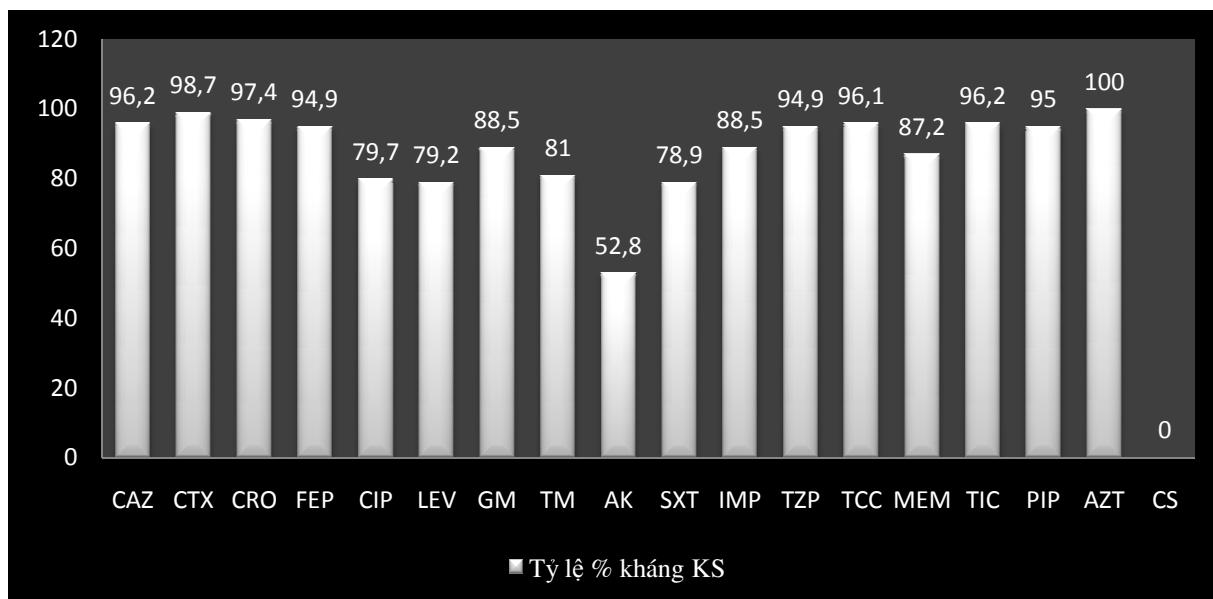
Bảng 3.40. Phân bố căn nguyên vi khuẩn theo kết quả điều trị

Vi khuẩn	Kết quả điều trị		p
	Tử vong n (%)	Sống n (%)	
<i>Acinetobacter spp.</i>	36 (65,5)	44 (51,8)	> 0,05
<i>P. aeruginosa</i>	10 (18,2)	14 (16,5)	> 0,05*
<i>K. pneumoniae</i>	4 (7,3)	12 (14,1)	
<i>E. coli</i>	3 (5,5)	1 (1,2)	-
<i>S. aureus</i>	0	4 (4,7)	-
Khác	2 (3,6)	10 (11,8)	> 0,05*
Tổng (%)	55 (100,0)	85 (100,0)	-

* Sử dụng test Fisher's Exact

Kết quả bảng 3.40 không cho thấy liên quan có ý nghĩa thống kê giữa tỷ lệ tử vong và VK gây VPTM.

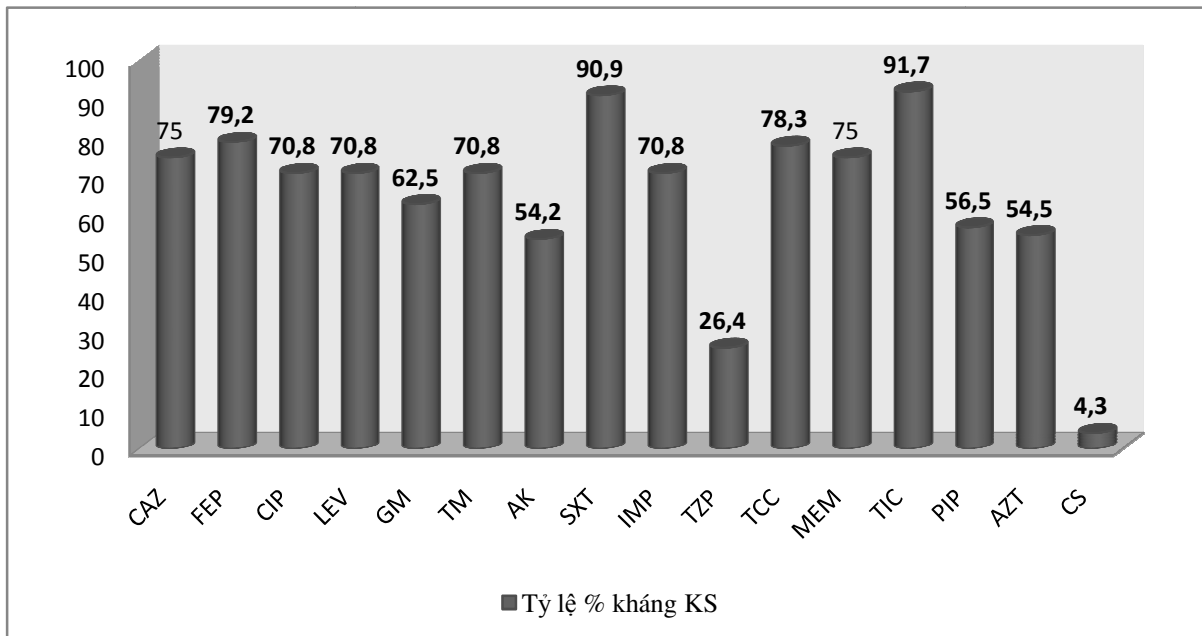
3.3.2. Đặc điểm kháng kháng sinh của một số vi khuẩn hay gặp



Biểu đồ 3.10. Tỷ lệ *Acinetobacter spp.* kháng kháng sinh (n = 80)

Ghi chú: Cefotaxime: CAZ, Cefotaxime: CTX, Ceftriaxone: CRO, Cefepime: FEP, Ciprofloxacin: CIP, Levofloxacin: LEV, Gentamycin: GM, Tobramycin: TM, Amikacin: AK, Trimethoprim-sulfamethoxazol: SXT, Imipenem: IMP, Piperacillin + tazobactam: TZP, Ticarcillin + Clavulanic acid: TCC, Meropenem: MEM, Ticarcillin: TIC, Piperacillin: PIP, Atreonam: AZT, Colistin: CS.

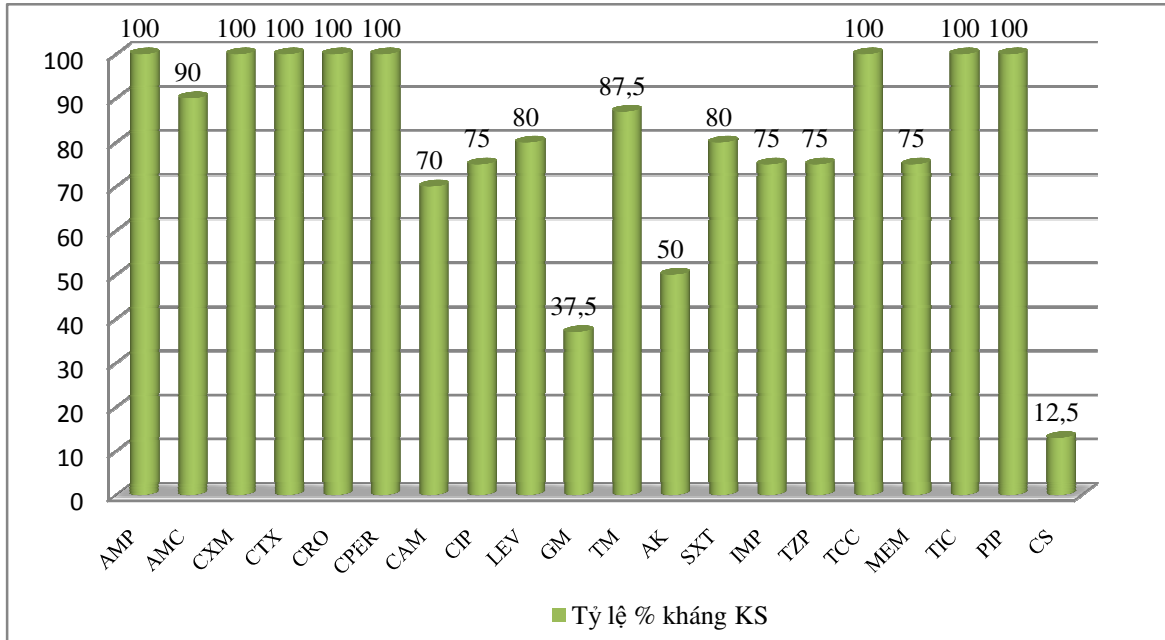
Kết quả biểu đồ 3.10 cho thấy các chủng *Acinetobacter spp.* có mức độ kháng KS rất cao: gần 100% kháng cephalosporin thế hệ 3 và 4, gần 90% kháng carbapenem và khoảng 80% kháng quinolon. Còn 47,2 % số chủng *Acinetobacter spp.* nhạy cảm với amikacin. Chưa phát hiện thấy có chủng nào kháng colistin.



Biểu đồ 3.11. Tỷ lệ *Pseudomonas aeruginosa* kháng kháng sinh (n = 24)

Ghi chú: Ceftazidime: CAZ, Cefepime: FEP, Ciprofloxacin: CIP, Levofloxacin: LEV, Gentamycin: GM, Tobramycin: TM, Amikacine: AK, Trimethoprim-sulfamethoxazol: SXT, Imipenem: IMP, Piperacillin + tazobactam: TZP, Ticarcillin + Clavulanic acid: TCC, Meropenem: MEM, Ticarcillin: TIC, Piperacillin: PIP, Atreonom: AZT, Colistin: CS.

Kết quả biểu đồ 3.11 cho thấy tỷ lệ các chủng *P. aeruginosa* kháng KS cao: 75% đã kháng ceftazidime, trên 70% kháng carbapenem và có 4,3% kháng colistin. Còn khoảng 40% các chủng nhạy cảm với amikacin và gentamycin. Kháng sinh kết hợp piperamycin và tazobactam là KS duy nhất mà *P.aeruginosa* còn nhạy cảm khá cao (63,6%).



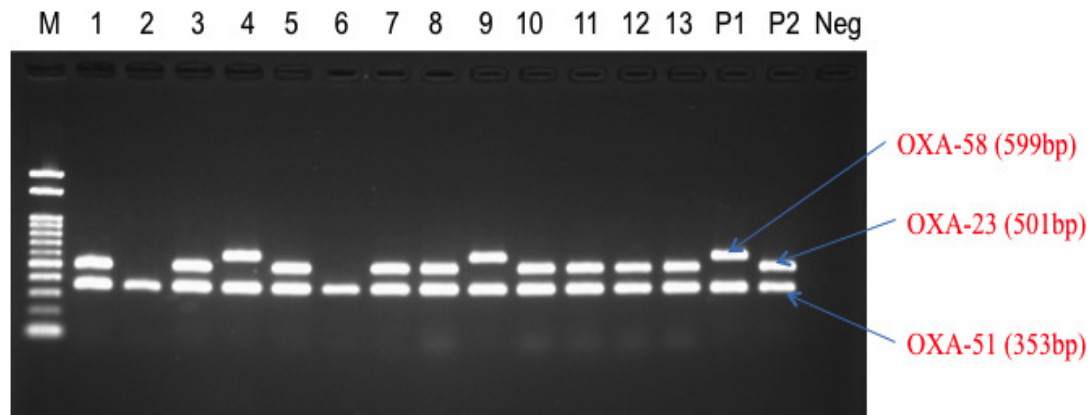
Biểu đồ 3.12. Tỷ lệ *Klebsiella pneumoniae* kháng kháng sinh (n = 16)

Ghi chú: Ampicillin: AMP, Cefotaxime: CTX, Ceftriaxone: CRO, Cefoperazone: CPER, Cefuroxime : CXM, Amoxicillin + Clavulanic acid: AMC, Chloramphenicol: CAM, Ciprofloxacin: CIP, Levofloxacin: LEV, Gentamycin: GM, Tobramycin: TM, Amikacine: AK, Trimethoprim-sulfamethoxazol: SXT, Imipenem: IMP, Piperacillin + tazobactam: TZP, Ticarcillin + Clavulanic acid: TCC, Meropenem: MEM, Ticarcillin: TIC , Piperacillin: PIP , Colistin: CS.

Biểu đồ 3.12 ghi nhận sự đề kháng KS của *K. pneumoniae* với tỷ lệ rất cao: 100% kháng cephalosporin thế hệ 2 và 3, ticarcillin và piperacillin; khoảng 75% kháng carbapenem và quinolon; và đã có 12,5 % kháng colistin. Tuy nhiên có tỷ lệ khá cao *K.pneumoniae* còn nhạy cảm với amikacin và gentamycin (tương ứng là 50% và 62,5%).

3.3.3. Phân bố gen OXACILLIASE (OXA) và gen NDM_1

Trong tổng số 53 chủng *Acinetobacter spp.* phân lập từ dịch nội khí quản của bệnh nhân VPTM tại khoa HSCC, Bệnh viện Nhi Trung ương trong 2 năm 2014 - 2015, bằng kỹ thuật PCR – multiplex chúng tôi phát hiện có 48 chủng mang gen OXA_51; 9 chủng mang OXA_58, 44 chủng mang hai gen là OXA_51 và OXA_23; và 4 chủng gen OXA_51 và OXA-58.



Hình 3.1. Kết quả đại diện gen OXA_58, OXA_51 và OXA_23 kháng carbapenem của các chủng *Acinetobacter spp.*

P1: Chứng dương 1- DNA của *Acinetobacter spp.* mang gen OXA_51 và OXA_58;
P2: Chứng dương 2- DNA của *Acinetobacter spp.* mang gen OXA_51 và OXA_23,;
Neg: chứng âm; **M:** thang chuẩn 100bp.

Bảng 3.41. Phân bố tổ hợp gen OXA

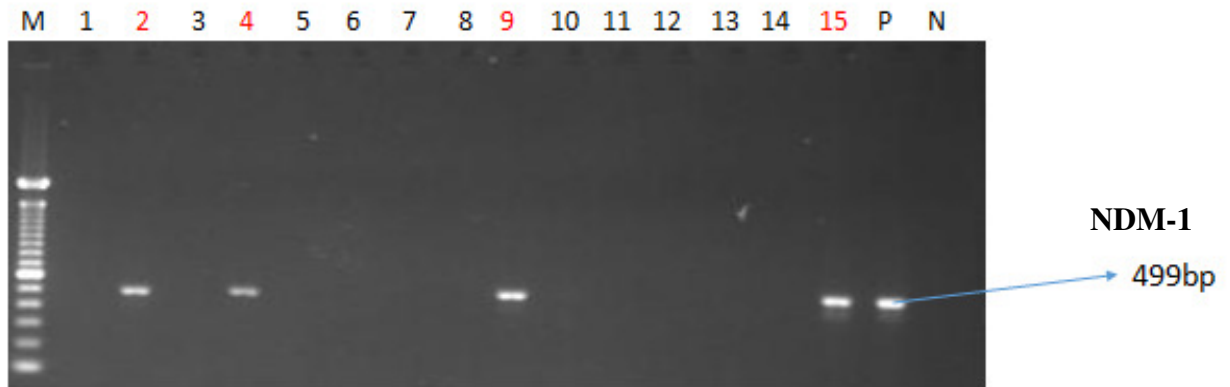
Phân bố	OXA_51	OXA_23	OXA_58	OXA_51+23	OXA 51+ 58
<i>A. baumannii</i> (n = 48)					
n (%)	48 (100,0)	44 (91,7)	4/48	44 (91,7)	4/48
<i>Acinetobater spp.</i> (n = 5)					
n (%)	0	0	5 (100,0)	0	0

Kết quả bảng 3.41 cho thấy đối với *A. baumannii*: 91,7% số chủng mang gen OXA_51 và OXA_23, 4/48 chủng mang 2 gen OXA_51 và OXA_58. Tất cả các chủng *Acinetobater spp.* đều chỉ mang một gen OXA_58.

Bảng 3.42. Số chủng *Acinetobacter* spp. đồng mang gen OXA và NDM_1

<i>Gen OXA</i>	OXA_58	OXA_51+58	OXA_51+23
<i>Vi khuẩn</i>	+ NDM_1	+ NDM_1	+ NDM_1
<i>A. baumannii</i>	0	2/4	2/44
<i>Acinetobacter</i> spp.	3/5	0	0

Kết quả bảng 3.42 cho thấy nghiên cứu đã phát hiện 7 chủng loài *Acinetobacter* đồng mang gen OXA và NDM_1. Gen NDM_1 gặp ở cả các chủng *A. baumannii* và *Acinetobacter* spp.; cùng tồn tại với gen OXA_58, OXA_51+58 và OXA_51+23.

**Hình 3.2. Kết quả đại diện gen NDM_1 (P: Chứng dương tính, N: chứng âm tính)****Bảng 3.43^a. Mức độ kháng kháng sinh của các gen OXA**

KS /MIC ($\mu\text{g/mL}$)	CAZ	CTX	CRO	FEP	AK	GM	TM
Gen	≥ 32	≥ 64	≥ 64	≥ 32	32-64	≥ 16	≥ 16
OXA_58 (n=9)	9	9	9	9	2/7	7(1*)	1(1*)/9
(%)	100,0	100,0	100,0	100,0	-	88,9	-
OXA_51+23 (n=44)	42(1*)	42(1*)/43	42/43	43(1*)	35(5*)	42	40(1*)
(%)	97,7	100,0	97,7	100,0	90,9	95,5	93,2
OXA_51+58 (n=4)	4/4	4/4	4/4	4/4	2/3	2(1*)/4	1/4
(%)	-	-	-	-	-	-	-

Ghi chú: *Đề kháng ở mức độ trung gian.

Kết quả bảng 3.43^a cho thấy 100% các chủng mang gen OXA₅₈ và các chủng mang 2 gen OXA₅₁₊₅₈ kháng các KS nhóm cephalosporine thế hệ 3 và 4. Các chủng mang gen OXA₅₁₊₂₃ còn có một tỷ lệ rất nhỏ nhạy cảm và kháng trung gian với các KS này. Trong khi trên 90% các chủng mang gen OXA₅₁₊₂₃ kháng các KS nhóm aminoglycoside; trên 70% các chủng OXA₅₈ và OXA₅₁₊₅₈ còn nhạy cảm với amikacin và tobramycin.

Bảng 3.43^b. Mức độ kháng kháng sinh của các gen OXA (tiếp theo)

KS/MIC Gen (µg/mL)	IPM	MEM	CIP	LEV	TZP	TCC	AZT	CS
	≥16	≥16	≥4	≥8	≥128/4	≥128/2	≥64	≥4
OXA₅₈								
(n=9)	8	6(3*)	3(1*)	2(1*)	9	8/8	3(2*)/6	0
(%)	88,9	100,0	44,4	33,3	100,0	100,0	83,3	-
OXA₅₁₊₂₃								
(n=44)	43	43	43	36(5*)/42	44	43	29(1*)/30	0
(%)	97,7	97,7	97,7	97,0	100,0	97,7	100,0	-
OXA₅₁₊₅₈								
(n=4)	4/4	3/4	2/4	2/4	4/4	3/3	1(1*)/2	0
(%)	-	-	-	-	-	-	-	-

Ghi chú: *Đề kháng ở mức độ trung gian

Bảng 3.43^b cho thấy tỷ lệ kháng imipenem và meropenem của tất cả các chủng từ 75-100%. Kết quả tương tự đối với các kháng sinh piperacillin + tazobactam, ticarcillin + a. clavulanic và aztreonam. Đối với KS nhóm quinolon, khoảng 50% các chủng OXA₅₁ và OXA₅₁₊₅₈ còn nhạy cảm, nhưng gần 100% các chủng OXA₅₁₊₂₃ kháng lại KS này. 100% các chủng còn nhạy cảm với colistin.

Chương 4 - BÀN LUẬN

4.1. Một số đặc điểm dịch tễ học của viêm phổi liên quan thở máy.

Sau hơn 2 năm giám sát những BN thở máy được chuyển đến khoa HSCC từ các khoa khác trong toàn BV Nhi Trung ương, sau khi loại ra những BN không đủ tiêu chuẩn đối tượng nghiên cứu, chúng tôi đã lựa chọn 368 bệnh nhân nặng thở máy tại khoa HSCC cứu đủ tiêu chuẩn tham gia vào nghiên cứu. Trong nghiên cứu này, tỷ lệ mới mắc VPTM là 34% (125/368) và tỷ suất mật độ mới mắc là 31,2/1000 ngày thở máy (bảng 3.1). Kết quả của chúng tôi tương đương kết quả của Phạm Thị Thanh Tâm (35,6% - 288/810, năm 2012) [14] và Phạm Anh Tuấn, năm 2011 (tương ứng là 38,1% và 24,5/1000 ngày thở máy) [19], nhưng hơi cao hơn kết quả của Lê Kiến Ngãi, năm 2012, về VPTM ở trẻ sơ sinh là 25,1% và tỷ suất mật độ mới mắc là 31,7/1000 ngày thở máy [10]. Vũ Văn Ngọ, năm 2000, cũng tại khoa HSCC Bệnh viện Nhi Trung ương đã nghiên cứu VPBV ở trẻ sau đặt NKQ. Do điều kiện khó khăn ở thời điểm đó nên nhiều BN chỉ được thông khí nhân tạo bằng bóp bóng qua NKQ và tiêu chuẩn chẩn đoán không thực sự giống tiêu chuẩn áp dụng trong nghiên cứu của chúng tôi, nhưng đã đưa ra một tỷ lệ rất cao là 68,0% [11]. Các kết quả nghiên cứu trên cho thấy tỷ lệ VPTM tại Bệnh viện Nhi Trung ương luôn ở mức cao trong suốt hơn 15 năm qua.

Nghiên cứu tại khoa HSCC BV Nhi đồng 1 từ 5/2003 – 1/2004 [9], cho thấy: tỷ lệ NKBV 19,6%, hàng đầu là VPBV (62,3%), kể đến nhiễm khuẩn tại vị trí đặt Catheter mạch máu (18%), nhiễm khuẩn huyết BV (16%), nhiễm khuẩn vết mổ (5%) và nhiễm khuẩn tiết niệu (1,7%), với 39,9% tử vong. Theo một nghiên cứu thuần tập tiên cứu khác của Hà Mạnh Tuấn và Hoàng Trọng Kim thực hiện tại khoa Hồi sức cấp cứu Nhi, bệnh viện Nhi đồng 1 trong thời gian 14 tháng về NKBV đã chỉ ra rằng: VPBV đứng hàng đầu, chiếm 49,4% số NKBV và mật độ mới mắc là 43,1/1000 ngày nội khí quản [18]. Một nghiên cứu khác của Nguyễn Thị Lê Thúy và Hoàng Trọng Kim cũng thực hiện tại khoa này từ tháng 7/2003 – 5/2004 cho thấy tỷ lệ VPBV ở trẻ em được thông khí hỗ trợ là 46,7%, trong đó tử vong chiếm 60% và nguyên nhân hàng đầu là vi khuẩn Gram âm, nhất là *Acinetobacter* (24,45%)[16]. Các kết quả nghiên cứu

tại khoa Hồi sức – cấp cứu, Bệnh viện Nhi đồng 1 được nêu ở trên đều cao hơn kết quả của chúng tôi và cũng cho thấy VPBV nói chung là rất phổ biến tại các khoa HSCC Nhi khoa ở nước ta.

Trên đối tượng người lớn, nghiên cứu của Nguyễn Việt Hùng, Nguyễn Gia Bình thực hiện tại khoa HSCC Bệnh viện Bạch Mai (2006-2007), tỷ lệ mới mắc của VPBV là 21,3%, mật độ mới mắc là 38,0 /1.000 ngày thở máy [17]. Tại BV Chợ Rẫy, 24,3% BN điều trị tại đơn vị HSCC mắc VPBV [17]. Năm 2012, Trương Anh Thư công bố kết quả nghiên cứu VPBV cũng tại khoa HSCC Bệnh viện Bạch Mai cho thấy tỷ lệ mới mắc VPBV là 18,9% và mật độ mới mắc là 11,6/1000 ngày nằm viện, 27,4/1000 ngày có đặt NKQ và 72,1/1000 ngày mở khí quản [17]. Nhìn chung các kết quả trên thấp hơn kết quả trong nghiên cứu của chúng tôi. Tuy nhiên, đến 2013, Trần Hữu Thông cho thấy tỷ lệ VPTM là 56,6% ở nhóm không can thiệp và 39,0% ở nhóm được hút dịch hạ thanh môn liên tục ở BN thở máy tại khoa HSCC, Bệnh viện Bạch Mai [15]. Kết quả này, nhất là ở nhóm không được hút dịch hạ thanh môn cao hơn rõ rệt so với kết quả của chúng tôi. Các nghiên cứu ngoài nước cũng cho những kết quả khác nhau. Tỷ lệ mới mắc trong nghiên cứu tại Ấn Độ của Awasthi & CS là 36,2% [26] và Yidizdas & CS là 44% [144]. Trong khi đó cũng có nhiều nghiên cứu có kết quả thấp hơn kết quả của chúng tôi. Kết quả của Al-Dorzi & CS ở Ả rập Xê út là 15,4% và 15,9/1000 ngày thở máy [23]. Công bố của Xie & CS ở Trung Quốc là 20,9% và 28,9/1000 ngày thở máy [142]. So với kết quả của một số nghiên cứu ở các nước đang phát triển như Việt Nam, kết quả của chúng tôi tương đồng về tỷ lệ mới mắc, nhưng cao hơn về tỷ suất mật độ mới mắc. Tỷ lệ VPTM cao này có thể do thiếu thôn về cơ sở vật chất, sự quá tải bệnh nhân và nhất là việc tuân thủ gói phòng ngừa VPTM của nhân viên y tế chưa thực sự tốt.

Thông tin chung về đối tượng nghiên cứu như giới tính và tuổi của trẻ mắc VPTM được trình bày trong bảng 3.2. Tỷ lệ trẻ trai 64,0% (80/125) cao hơn so với tỷ lệ trẻ gái 36,0% (45/125). Tỷ lệ trẻ trai:trẻ gái mắc VPTM là 1,8:1. Tỷ lệ trẻ trai cao hơn trẻ gái này cũng phù hợp với nghiên cứu của Vũ Văn Ngọ (57,5% là trẻ trai) [11] và

Phạm Thị Thanh Tâm (59,7% là trẻ trai) [14] cũng thực hiện tại khoa Hồi sức cấp cứu, BV Nhi Trung ương. Nghiên cứu năm 2012 của Lê Kiến Ngãi về VPTM tại khoa hồi sức sơ sinh, BV Nhi Trung ương cho thấy tỷ lệ trẻ sơ sinh trai là 75,5% vượt trội so với tỷ lệ trẻ sơ sinh gái (24,5%), đạt tỷ lệ trẻ trai:trẻ gái là 3:1 [10]. Tại Bệnh viện Bạch Mai, nghiên cứu về VPBV ở người lớn của Trương Anh Thư năm 2011 cũng có kết quả tương tự: 67,8% bệnh nhân nam và 32,2% bệnh nhân nữ [17]. Nghiên cứu của Trần Hữu thông năm 2013 cũng thấy tỷ lệ BN nam cao hơn nữ, nhưng sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê [15]. Tỷ lệ về giới tính trong nghiên cứu của chúng tôi cũng phù hợp với nhiều nghiên cứu ngoài nước. Xiao-fang (Trung Quốc, 2011) [141] công bố tỷ lệ tương ứng 71,7% và 28,3%; nghiên cứu VPTM của Ting-Chang Hsieh (Đài Loan, 2009) cho thấy 53,1% là trẻ trai [60].

Trẻ ≤ 1 tuổi chiếm 73,6% (92/125) đối tượng trong nghiên cứu của chúng tôi. Nghiên cứu về NKBV của Lê Thanh Duyên tại khoa HSCC, Bệnh viện Nhi Trung ương, năm 2007-2008 cho thấy tỷ lệ trẻ < 1 tuổi là 47,7 [4]. Một số nghiên cứu trước đây về VPBV và VPTM cũng thực hiện tại khoa Hồi sức cấp cứu, BV Nhi Trung ương có tỷ lệ trẻ dưới 1 tuổi tuy thấp hơn nhưng vẫn chiếm tỷ lệ chủ yếu trong đối tượng nghiên cứu: Vũ Văn Ngọ (37,5%) [11] và Phạm Thị Thanh Tâm (43,5%) [14]. Harsh Sharma (Ấn Độ) cũng có tỷ lệ trẻ trai ≤ 1 tuổi là 37,5% [118]. Nghiên cứu của Xiao-fang thấy tỷ lệ này là 54,4% [141]. Như vậy, tỷ lệ trẻ VPTM ≤ 1 tuổi trong nghiên cứu chúng tôi cao hơn một số nghiên cứu có lẽ do tỷ lệ trẻ ở nhóm tuổi này trong số BN thở máy được lựa chọn vào theo dõi cao. Tuy nhiên, điềm tương đồng với các nghiên cứu khác là nhóm trẻ ≤ 1 tuổi luôn là nhóm tuổi chủ yếu trong các nghiên cứu VPTM ở trẻ em.

Khi phân tích phân bố VPTM theo tháng tuổi của trẻ ≤ 1 tuổi (biểu đồ 3.1), kết quả cho thấy hầu hết BN có tuổi ≤ 6 tháng, chiếm tỷ lệ 82%. Trong đó, chủ yếu là trẻ ≤ 3 tháng tuổi, chiếm tỷ lệ 59,0%. Tất cả các nghiên cứu mà chúng tôi tham khảo được đều cho thấy VPTM chủ yếu gặp ở trẻ ≤ 1 tuổi [4], [11], [14], [141]. Tuy nhiên, chúng tôi không tìm thấy tài liệu nào phân tích tỷ lệ VPTM theo từng tháng tuổi ở nhóm trẻ

này. Theo sự phát triển của trẻ, giai đoạn sau sinh đến 6 tháng tuổi hệ miễn dịch của trẻ còn rất yếu và sự phòng vệ của trẻ chủ yếu nhờ kháng thể của mẹ truyền sang con và lượng kháng thể này giảm dần theo thời gian sau sinh. Đây có thể là lý do giải thích tỷ lệ VPTM cao ở trẻ ≤ 6 tháng tuổi mắc bệnh nặng phải nằm HSCC và phải thở máy xâm nhập.

BN được chuyển đến khoa HSCC chủ yếu từ khoa Cấp cứu- chống độc và khoa Hô hấp (bảng 3.3). Tại Bệnh viện Nhi Trung ương, khoa Cấp cứu-chống độc là nơi tiếp nhận và điều trị bệnh nhân nặng đầu tiên. Khi tình trạng bệnh nhân không cải thiện hoặc nặng hơn, bệnh nhân sẽ được chuyển thẳng vào khoa HSCC. Vì vậy, quá nửa số bệnh nhân được chuyển đến là từ khoa Cấp cứu chống độc. Nghiên cứu của Maria R Becerra & CS tại Peru cũng có kết quả tương tự: 52% BN vào HSCC Nhi từ khoa Cấp cứu [33]. Đây cũng là mô hình hay gặp ở những BV chuyên khoa Nhi. Mặt khác, nhóm bệnh hô hấp vẫn luôn là bệnh hàng đầu số bệnh nhân nội trú và cũng là nhóm bệnh thường phải thông khí hỗ trợ bằng máy thở khi bệnh chuyển nặng, nên khoa hô hấp là nơi chiếm tỷ lệ thứ 2 số bệnh nhân VPTM.

VPTM xuất hiện ở tất cả các tháng trong năm nhưng trội lên vào các tháng từ tháng 7 đến tháng 1 năm sau, tương ứng với mùa Thu và mùa Đông (biểu đồ 3.2 và 3.3). Nghiên cứu của Lê Kiên Ngãi trên trẻ sơ sinh cũng thấy tỷ lệ mới mắc VPTM cao nhất vào tháng Tám (33,3%) [10]. Có lẽ, bệnh VPTM có liên quan đến mùa lạnh. Cần có nghiên cứu đa trung tâm với thời gian nghiên cứu lặp lại trong nhiều năm để có thể xác định mối liên quan giữa VPTM với thời gian trong năm.

Khi nghiên cứu tình trạng dinh dưỡng của trẻ thở máy nằm tại khoa HSCC, chúng tôi chỉ dựa vào chỉ số cân nặng theo tuổi. Trẻ có suy dinh dưỡng khi cân nặng/tuổi $< - 2$ SD so với cân nặng chuẩn của Tổ chức Y tế Thế giới [21]. Kết quả bảng 3.4 cho thấy có đến gần một nửa ($56/125 = 44,8\%$) trẻ VPTM bị suy dinh dưỡng ở mức độ vừa và nặng và phân bố khá đều ở cả 2 giới. Tỷ lệ suy dinh dưỡng này cao hơn tỷ lệ suy dinh dưỡng ở trẻ không mắc VPTM (37,9%), nhưng sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Theo công bố của Viện Dinh dưỡng năm 2016,

tỷ lệ trẻ dưới 5 tuổi nhẹ cân theo tuổi trong toàn quốc là 14,1% [20]. Lê Kiến Ngãi cũng thấy 66,9% trẻ sơ sinh VPTM có cân nặng < 2500 gam [10]. Như vậy, suy dinh dưỡng vẫn chiếm tỷ lệ cao ở trẻ dưới 5 tuổi, nhất là trẻ bệnh nặng chứ chưa hẳn đã là yếu tố có liên quan đến VPTM.

Chúng tôi áp dụng thang điểm nguy cơ tử vong PRISM III được đánh giá trong 24 giờ sau khi BN vào HSCC như yếu tố tăng nặng đối với VPTM. Kết quả trong bảng 3.5 cho thấy có 46/125 (36,8%) trẻ VPTM có điểm PRISM III-24 \geq 10, với điểm trung bình là $8,8 \pm 5,3$. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nhóm trẻ \leq 1 tuổi và nhóm trẻ lớn hơn ($p > 0,05$). Maria R Becarra & CS cũng áp dụng thang điểm này để nghiên cứu NKBV ở khoa HSCC Nhi tại Peru thấy điểm PRISM trung bình là $7 \pm 6,7$ [33]. Theo một nghiên cứu thuần tập tiền cứu khác của Hà Mạnh Tuấn và Hoàng Trọng Kim thực hiện tại khoa Hồi sức cấp cứu Nhi, bệnh viện Nhi đồng 1 trong thời gian 14 tháng về NKBV đã nhận thấy NKBV mắc nhiều hơn ở những BN suy dinh dưỡng \geq độ II, suy giảm sức đề kháng, chỉ số PRISM # 10, có phẫu thuật và dùng kháng sinh [18]. Như vậy, tuy điểm PRISM III-24 trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi có hơi cao hơn nhưng đa phần là BN ở nhóm có điểm nguy cơ tử vong thấp (PRISM < 10).

Khi phân tích phân bố số ca VPTM theo số ngày nằm HSCC của trẻ \leq 1 tuổi và trẻ lớn hơn, nhìn chung số ca VPTM phân bố theo mọi khoảng thời gian ở cả 2 nhóm tuổi nhưng hơn 1/3 số ca VPTM có số ngày nằm HSCC trên 30 ngày (40,2% ở trẻ \leq 1 tuổi và 33,3% ở trẻ > 1 tuổi). Tương tự, 54,4% (50/92) trẻ \leq 1 tuổi có số ngày thở máy từ 6 – 15 ngày và 33,3% (11/33) trẻ > 1 tuổi có số ngày thở máy 11 – 15 ngày (bảng 3.6). Như vậy, không thấy có sự khác biệt rõ rệt về phân bố số ca VPTM theo thời gian nằm HSCC và thời gian thở máy ở 2 nhóm tuổi. Trong bảng 3.6 này, số lượng bệnh nhân phân bố theo thời gian nằm HSCC và thời gian thở máy không tương đồng với nhau do một số trẻ bị tử vong hoặc được rút ống nội khí quản và chuyển khoa khác chỉ sau ít ngày điều trị. Ngược lại, nhiều trẻ mặc dù đã được thoát máy nhưng do bệnh tật vẫn còn nguy cơ nên vẫn tiếp tục được nằm điều trị tại khoa HSCC.

Số ca VPTM có thời gian thở máy trước khi được chẩn đoán VPTM ≤ 5 ngày chiếm tỷ lệ 40%, còn lại chủ yếu (60%) VPTM có số ngày thở máy >5 ngày trong đó có 1 ca được chẩn đoán sau 30 ngày thở máy, chiếm tỷ lệ 0,8%. Trong khi đó, 52,0% số VPTM có tổng số ngày thở máy 6 – 15 ngày và 16,0% có tổng số ngày thở máy trên 30 ngày (bảng 3.7). Kết quả cho thấy phần lớn số VPTM của chúng tôi là VPTM xuất hiện muộn và đều được chẩn đoán trong vòng 2 tuần đầu của thời gian thở máy.

VPTM có liên quan đến yếu tố bệnh nền, thời gian thở máy và thời gian nằm viện. Kết quả biểu đồ 3.4 cho thấy tỷ lệ mới mắc và tỷ suất mật độ mới mắc cũng liên quan đến thời gian nằm viện tại khoa HSCC. Tỷ lệ VPTM là 6,7% khi thời gian nằm HSCC 2 – 5 ngày. Tỷ lệ này tăng theo thời gian và đạt đến 64,0% khi thời gian nằm HSCC trên 30 ngày. Xu hướng tăng tỷ suất mật độ mới mắc theo thời gian nằm HSCC thì không rõ rệt bằng: tỷ lệ này là 19,6/1000 ngày thở máy khi nằm viện chỉ 2 – 5 ngày và tăng lên trên 40/1000 ngày thở máy khi nằm viện trên 10 ngày. Đối với nhóm nằm HSCC trên 30 ngày, ngẫu nhiên có tỷ suất mật độ mới mắc giảm còn 28,6/1000 ngày thở máy, có lẽ do một số BN di chứng não nặng sau viêm não hoặc có đa dị tật nên đòi hỏi thở máy kéo dài và điều trị chỉ ở mức tối thiểu. Kết quả của chúng tôi phù hợp với nghiên cứu của Lê Kiến Ngãi: tỷ lệ mới mắc và tỷ suất mật độ mới mắc VPTM tăng theo thời gian và cao nhất ở trẻ sơ sinh nằm viện trên 15 ngày (tương ứng là 4,3%; 9,9/1000 ngày thở máy và 28,9%; 33,7/1000 ngày thở máy) [10]. Xu hướng tăng tỷ lệ mới mắc VPTM theo thời gian nằm viện này cho thấy yếu tố thời gian nằm HSCC có thể là yếu tố nguy cơ của VPTM trẻ em mà chúng ta cần quan tâm nghiên cứu và chúng tôi sẽ bàn luận sâu hơn ở phần yếu tố nguy cơ của VPTM trẻ em.

Tỷ lệ mới mắc của VPTM cũng tăng dần theo thời gian thở máy, chiếm 63,6% - 89,5% số trẻ thở máy trên 10 ngày. Trong khi đó tỷ suất mật độ mới mắc lên đến 50,1/1000 ngày thở máy từ ngày thở máy 11-15 (biểu đồ 3.5). Lê Kiến Ngãi [10] cũng thấy tỷ lệ mới mắc và tỷ suất mật độ mới mắc đều cao nhất ở nhóm trẻ sơ sinh có số ngày thở máy từ 15 ngày trở lên. tỷ lệ mới mắc, tỷ suất mật độ mới mắc cao ở nhóm trẻ thở máy từ 11-15 ngày (39,0% và 36,8/1000 BN-ngày thở máy) và rất cao ở nhóm trẻ thở máy từ 15 ngày trở lên (70,0% và 49,8/1000 BN-ngày thở máy). Phạm Anh Tuấn

nghiên cứu VPTM ở BN sau mổ tim mở cũng thấy tỷ lệ mới mắc là 8,9% sau 2 ngày thở máy và tăng lên 48,5% khi thở máy trên 20 ngày [19]. Các nghiên cứu ngoài nước cũng chỉ ra mối liên hệ theo tỷ lệ thuận giữa thời gian thở máy và tỷ lệ VPTM. Pravin Charles thấy 94% VPTM xảy ra trong tuần lễ thở máy đầu tiên [103]. Theo Fagon, nguy cơ mắc VPBV ở BN thở máy tăng 1% cho mỗi ngày thở máy. Langer thấy tỷ lệ mắc VPBV là 6% nếu BN thở máy ≤ 24 giờ và 27% nếu thở máy >24 h và lên tới 68% nếu BN phải thở máy kéo dài >30 ngày [89]. Theo Shakeel A., Zab m., VPTM là một biến chứng gặp trong 28% BN thở máy. Tỷ lệ mắc VPTM tăng theo thời gian thở máy. Tỷ lệ ước tính là 3%/ ngày trong 5 ngày đầu tiên, 2%/ngày trong các ngày 6 - 10, và 1%/ngày sau ngày thứ 10 [117]. Điều đó cho thấy thở máy càng dài trẻ càng dễ mắc VPTM và thời gian thở máy có thể là yếu tố nguy cơ của VPTM.

Tỷ lệ mới mắc cao ở bệnh nhân có bệnh nền là bệnh thần kinh – cơ, tim - mạch và bệnh hô hấp mạn. Tỷ suất mật độ mới mắc gặp cao nhất ở nhóm trẻ có bệnh hô hấp cấp (34,6/1000 ngày TM) (biểu đồ 3.6). Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của Phạm Thị Thanh Tâm, Vũ Văn Ngọc và P. Rodrigues & cs. [11], [14], [109]. Trên đối tượng trẻ sơ sinh, Lê kiến Ngãi ghi nhận tỷ lệ VPTM cao ở trẻ có bệnh nền là hô hấp (32,4%), tim mạch (27,5%) [10]. Awasthi & CS thấy tỷ lệ mới mắc liên quan đến bệnh nền theo thứ tự từ cao đến thấp là: nhiễm khuẩn huyết (42,9%), bệnh thần kinh (39,6%), bệnh tim (25,0%) [26]. Nhìn chung, thứ tự cao thấp có thể khác nhau tùy theo từng nghiên cứu nhưng 3 bệnh nền hay có tỷ lệ VPTM cao là bệnh lý liên quan đến 3 cơ quan đảm bảo chức năng sống của cơ thể là hô hấp, tim mạch và thần kinh. Đây là những bệnh lý có nguy cơ cần phải thở máy cao. Minh chứng là tỷ lệ 3 bệnh lý này là chủ yếu trong phân tích về đối tượng nghiên cứu mà chúng tôi đã trình bày ở phần trên.

Phân tích tỷ lệ mới mắc và tỷ suất mật độ mới mắc theo điểm PRISM III – 24 thấy nhóm VPTM có điểm PRISM – 24 ≥ 10 có tỷ lệ mới mắc cao hơn nhưng có tỷ suất mới mắc thấp hơn nhóm VPTM có điểm PRISM < 10 . Tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$) (bảng 3.8). Theo thang điểm tiên lượng nguy cơ tử vong PRISM, những BN vào viện trong tình trạng nặng với những rối loạn chức năng sống như hô hấp, tim mạch

và thần kinh thì có điểm cao hơn. Với những BN nặng này diễn biến thường theo 2 chiều hướng: hoặc tử vong sớm, thậm chí trước 24 giờ sau khi nhập viện, hoặc phải điều trị và thở máy kéo dài. Đó là lý do nhóm VPTM có điểm PRISM – 24 ≥ 10 có tỷ lệ mới mắc cao hơn nhưng có tỷ suất mật độ mới mắc thấp hơn nhóm còn lại. Kết quả này cũng gợi ý có lẽ không có mối liên quan giữa VPTM và PRISM III – 24.

Tần suất xuất hiện các tiêu chí lâm sàng và cận lâm sàng dựa vào tiêu chuẩn chẩn đoán VPTM của US-CDC được trình bày trong bảng 3.9. Triệu chứng lâm sàng hay gặp là ran phổi (99,2%), trao đổi khí giảm (80%), tăng xuất tiết (72,8%) và ho (64,0%). Trẻ thường bị sốt (74,4%) hơn là hạ nhiệt độ (20,0%). Hiếm khi có nhịp tim chậm (2,4%), nhưng nhịp tim nhanh gặp ở gần một nửa số trẻ dưới 1 tuổi bị VPTM (47,2%). Đối với các tiêu chuẩn cận lâm sàng: 72% số VPTM có tăng bạch cầu, nhưng giảm bạch cầu chỉ gặp ở 8,0 % trẻ bị VPTM. Ba loại hình ảnh XQ phổi được ghi nhận theo thứ tự ít gặp dần là thâm nhiễm mới, thâm nhiễm tồn tại dai dẳng và tiến triển, và đông đặc phổi. Nghiên cứu không gặp bệnh nhân nào có hình ảnh hang phổi và nang khí. Lê Thanh Duyên gặp 73,7% số BN viêm phổi bệnh viện có sốt, triệu chứng tăng tiết đờm dãi chiếm 89,5%, ran ẩm hoặc ran nổ 78,9%. Về triệu chứng cận lâm sàng, 78,9% số BN có bạch cầu tăng, dấu hiệu xuất hiện đám mờ mới thâm nhiễm chiếm tỉ lệ cao nhất (89,5%), hình ảnh đông đặc ít hơn (10,5%) [4]. Lê Kiến Ngãi thấy ran phổi gặp trong hầu hết ca bệnh (99,3%), 85,8% trường hợp có trao đổi khí giảm, 78,3% có bạch cầu tăng, X-quang có thâm nhiễm hoặc xuất hiện thêm thâm nhiễm mới 88,9% [10]. Như vậy, kết quả nghiên cứu của chúng tôi khá tương đồng với một số nghiên cứu về VPTM và VPBV mà chúng tôi đã nêu ở trên. Có thể nói các dấu hiệu sốt, ran ẩm ở phổi, giảm bão hòa oxy, tăng tiết đờm rãi, tăng bạch cầu máu và hình ảnh thâm nhiễm trên X-quang phổi là những chỉ điểm hướng tới chẩn đoán VPTM ở trẻ em.

Tuy nhiên, do thiếu “tiêu chuẩn vàng” trong chẩn đoán VPTM nên việc áp dụng các tiêu chuẩn lâm sàng và cận lâm sàng trong thực hành giám sát VPTM còn gặp nhiều khó khăn. Cordero & CS. [41] đã chỉ ra sự khác biệt trong việc áp dụng các định nghĩa của CDC ở BN sơ sinh (n = 37) được chẩn đoán VPTM bằng cách so sánh chẩn

đoán của các nhà kiểm soát nhiễm khuẩn và kết quả cấy dịch hút khí quản dương tính. Một hội đồng các bác sĩ sơ sinh xem xét các bằng chứng lâm sàng và xét nghiệm cũng như chụp X-quang. Họ chẩn đoán VPTM chỉ ở 7 BN, còn lại là khuẩn lạc hóa đường thở không có triệu chứng ($n = 12$), nhiễm khuẩn máu ($n = 7$), và khuẩn lạc hóa đường thở có triệu chứng nhiễm trùng không rõ ràng ($n = 11$). 8/11 BN có khuẩn lạc hóa đường thở có triệu chứng nhiễm trùng không rõ ràng này, các bác sĩ X-quang cho rằng những thay đổi X-quang phổi gợi ý VPTM. Nhưng các bác sĩ sơ sinh khi xem lại những hình chụp X-quang đó đã kết luận rằng VPTM là khó xảy ra ở những BN này. Tác giả kết luận rằng kết quả cấy dịch khí quản dương tính không phân biệt được là khuẩn lạc hóa hay VPTM và rằng, kết quả đọc X quang mà thiếu bằng chứng lâm sàng và xét nghiệm có thể gây chẩn đoán nhầm.

VPTM thường được nghi ngờ khi BN có thâm nhiễm mới hoặc tiến triển trên X-quang phổi, tăng bạch cầu, và tiết đờm mủ. Thật không may, và không giống như viêm phổi cộng đồng, giá trị chẩn đoán của tiêu chuẩn lâm sàng viêm phổi còn hạn chế. Trong một nghiên cứu trên tử thi của Fabregas & CS., khi kết quả phân tích mô học và cấy mẫu phổi lấy ngay sau khi chết được sử dụng như tiêu chuẩn tham chiếu, chẩn đoán VPTM dựa vào hình ảnh thâm nhiễm mới và kéo dài (> 48 giờ) trên X-quang phổi cộng với hai hoặc nhiều hơn trong ba tiêu chí (i) sốt $> 38,3^{\circ} \text{C}$, (ii) tăng bạch cầu $> 12 \times 10^9 / \text{ml}$, và / hoặc (iii) tiết đờm mủ có độ nhạy 69% và độ đặc hiệu 75% [50]. Khi cả ba biến lâm sàng được áp dụng để chẩn đoán, độ nhạy giảm thêm (23%); còn khi sử dụng một biến duy nhất dẫn đến giảm độ đặc hiệu (33%). Độ kém chính xác của tiêu chuẩn lâm sàng chẩn đoán VPTM không có gì ngạc nhiên cả vì tiết đờm mủ thường có ở những BN thở máy kéo dài. Ngoài ra, dấu hiệu hệ thống của bệnh viêm phổi như sốt, nhịp tim nhanh, và tăng bạch cầu không đặc hiệu, vì chúng có thể được gây ra bởi bất kỳ tình trạng nào gây phóng thích yếu tố alpha cytokine interleukin-1, interleukin-6, hoại tử khối u, và interferon gamma [146]. Ví dụ: chấn thương, phẫu thuật, giai đoạn tăng sinh sợi của Hội chứng suy hô hấp cấp (ARDS), huyết khối tĩnh mạch sâu, nghẽn mạch phổi và nhồi máu phổi.

Độ nhạy của các tiêu chuẩn lâm sàng cho VPTM nêu trên còn thấp hơn ở BN có Hội chứng suy hô hấp cấp (ARDS) vì khó khăn để phát hiện thâm nhiễm mới trên X-quang. Do đó, khi có, thậm chí chỉ một trong những tiêu chuẩn lâm sàng của VPTM, sự bất ổn định huyết động học, hoặc giảm bão hòa Oxy máu động mạch không giải thích được, nên cân nhắc làm thêm xét nghiệm chẩn đoán VPTM ở BN ARDS [82].

Khi có đờm mù, cấy đờm dương tính, sốt và tăng bạch cầu mà không có thâm nhiễm phổi mới, chẩn đoán viêm khí phế quản bệnh viện nên được phân biệt. Hơn nữa, sự khác biệt giữa viêm khí phế quản và viêm phổi phụ thuộc vào X-quang, mà ở ICU phim chụp tại giường nên thường có chất lượng kém. Do đó, các bác sĩ nên kết hợp với các dấu hiệu lâm sàng để quyết định điều trị.

Trong khi X-quang phổi vẫn còn là một tiêu chuẩn bắt buộc trong chẩn đoán VPTM, nó cũng có vấn đề về cả độ nhạy và độ đặc hiệu. Phim chụp kém chất lượng ảnh hưởng đến độ chính xác của X-quang phổi. Trong một nghiên cứu ở BN phẫu thuật, 26% phim phổi có hình mờ đã được phát hiện bằng cách chụp cắt lớp vi tính, chứ không phải bằng cách chụp X quang tại giường [146]. Ngoài ra, hình ảnh thâm nhiễm phổi bất đối xứng phù hợp với VPTM có thể được gây ra bởi nhiều bệnh không do nhiễm trùng, như: xẹp phổi, viêm phổi do hóa chất, phù phổi - tim không đối xứng, thuyên tắc phổi, đưng dập phổi, xuất huyết phổi, phản ứng thuốc, ARDS không đối xứng. Độ đặc hiệu của X quang phổi phù hợp với viêm phổi chỉ có 27% đến 35% [146].

Tuy nhiên, một số hình ảnh có độ đặc hiệu cao trong chẩn đoán VPTM. Một số nghiên cứu đã chỉ ra những hình ảnh có giá trị chẩn đoán bao gồm: sự tạo hang nhanh chóng của thâm nhiễm phổi, đặc biệt nếu tiến triển; tổn thương nhu mô của một thùy phổi (air space process abutting a fissure) như viêm phổi, đông đặc phổi...(đặc hiệu 96%); hình nhánh phế quản ứ khí (air bronchogram), đặc biệt nếu chỉ một bên phổi (đặc hiệu 96%). Thật không may, những bất thường X quang như vậy là không phổ biến trên lâm sàng [146].

Nghiên cứu đặc điểm dịch tễ học của bệnh nhân VPTM tử vong, chúng tôi thấy tỷ lệ tử vong trong nghiên cứu này còn cao. Trong số 125 VPTM, đã có 49 trường hợp tử vong, chiếm tỷ lệ 39,2%. Tỷ lệ tử vong này tương đương với tỷ lệ tử vong ở nhóm không có VPTM là 36,6% ($p > 0,05$). Tỷ lệ tử vong của chúng tôi cao hơn kết quả của Suka M & CS - Nhật Bản (1,3% ở nhóm có VK nhạy cảm KS và 1,5% ở nhóm có VK kháng KS) [124], Phạm Anh Tuấn - BV Nhi Trung ương (12,5%) [19], Hamid & CS - Pakistan (23,0%) [70]; tương đương với Balasubramanian & CS - Ấn Độ (42,8%) [30]; nhưng thấp hơn một số nghiên cứu tại BV Nhi trung ương: Vũ Văn Ngọc (53,2% năm 2000) [11], Phạm Thị Thanh Tâm (52,1% năm 2012) [14], Lê Kiến Ngai (66,9% năm 2012) [10]; thấp hơn kết quả của Nguyễn Thị Lệ Thúy - BV Nhi đồng I (60,0%) [16], Trương Anh Thư nghiên cứu trên người lớn - BV Bạch Mai (55,6%) [17]. Nghiên cứu của Neelima Ranjan & CS ở Ấn Độ cũng có tỷ lệ tử vong cao ở BN VPTM (48,3%) [105]. Một số tác giả cũng nhận xét kết quả tử vong ở 2 nhóm VPTM và không VPTM là tương đương nhau như kết quả của chúng tôi [23], [30]. Như vậy, tỷ lệ tử vong do VPTM trong nghiên cứu của chúng tôi tuy có giảm so với một số nghiên cứu tại BV Nhi trung ương trước đây nhưng vẫn còn chiếm một tỷ lệ cao. Với đặc điểm không có sự khác biệt về tỷ lệ tử vong giữa nhóm có VPTM và nhóm không VPTM, chúng tôi cho rằng tử vong của những BN nặng thở máy tại khoa HSCC không chỉ đơn thuần do có VPTM hay không, mà còn do nhiều yếu tố khác ảnh hưởng đến tỷ lệ tử vong của VPTM. Để làm sáng tỏ câu hỏi này, chúng tôi phân tích thêm một số yếu tố sau đây.

Khi phân tích tỷ lệ tử vong theo tuổi và giới, kết quả cho thấy trẻ trai chiếm 63,3% (31/49) số trẻ tử vong và có đến 75,5% (37/49) là trẻ ≤ 1 tuổi. Tuy nhiên sự khác biệt về tuổi và giới này không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$) (bảng 3.10). Tomas Herkel & CS không thấy có mối liên quan giữa tỷ lệ tử vong và giới tính trong một nghiên cứu về VPBV ở Cộng hòa Séc [58]. Nghiên cứu của Neelima Ranjan & CS trên người lớn thấy tỷ lệ tử vong cao nhất ở nhóm > 55 tuổi (64,3%), kế đến là 46 - 55 tuổi (54,5%), 36 - 45 tuổi (50,0%), 15 - 25 tuổi (36,4%) và 26 - 35 tuổi (30,0%) [105]. Như

vậy, bệnh nhân ở 2 thái cực của cuộc đời hoặc quá nhỏ (< 1 tuổi) hoặc cao tuổi (> 55 tuổi) là những nhóm tuổi có sự đề kháng của cơ thể thấp, dễ mắc bệnh và tử vong cao.

Tỷ lệ tử vong cũng thay đổi theo thời gian trong năm (biểu đồ 3.7). Tỷ lệ tử vong cao nhất vào mùa Thu (40,8%), thấp hơn theo thứ tự là mùa Đông (28,6%, mùa Hạ (24,5%) và thấp nhất vào mùa Xuân (6,1%). Trình tự tỷ lệ tử vong thấp dần theo mùa này tương ứng với trình tự tỷ lệ VPTM theo mùa trong nghiên cứu của chúng tôi. Do đó, thay đổi tỷ lệ tử vong theo mùa có thể ngẫu nhiên theo tỷ lệ VPTM hoặc có thể mùa lạnh là yếu tố bất lợi đối với trẻ VPTM.

Phân tích tỷ lệ tử vong theo thời gian xuất hiện VPTM (bảng 3.11) thấy rằng 77,6% (38/49) tử vong là VPTM khởi phát muộn (VPTM xuất hiện sau ≥ 5 ngày thở máy), cao hơn rõ rệt so với VPTM khởi phát sớm (VPTM xuất hiện < 5 ngày thở máy) là 22,4% (11/49). Xét tỷ lệ tử vong của mỗi nhóm ta thấy tỷ lệ tử vong trong nhóm VPTM khởi phát muộn là 45,2% (38/84) cũng cao hơn tỷ lệ tử vong trong nhóm VPTM khởi phát sớm là 26,8% (11/41) ($p < 0,05$) (bảng 3.11). Lê Kiến Ngãi nghiên cứu VPTM ở trẻ sơ sinh thấy tỷ lệ tử vong ở nhóm VPTM khởi phát muộn (68,3%) cao hơn tử vong ở nhóm VPTM khởi phát sớm (61,3%), nhưng sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê [10]. Nghiên cứu về NKBV ở Peru của Maria R Becerra công bố tỷ lệ tử vong của VPTM khởi phát muộn là 59% và VPTM khởi phát sớm là 20% [33]. Tomas Herkel & CS cũng thấy tỷ lệ tử vong của VPBV khởi phát sớm (16,7%) thấp hơn VPBV khởi phát muộn (30,5%) ($p = 0,277$) [58]. Như vậy, tỷ lệ tử vong của VPTM có liên quan đến thời gian xuất hiện VPTM.

Thang điểm nguy cơ tử vong PRISM được Pollack & CS đề xướng năm 1988 và không ngừng được cải tiến. Thang điểm này nhằm tiên lượng tử vong đối với trẻ em mắc bệnh nặng nằm điều trị tại các đơn vị HSCC. PRISM III - 24 là thế hệ thứ 3 của thang điểm PRISM dùng để đánh giá trong 24 giờ kể từ khi trẻ vào HSCC. Pollack MM & CS đã chứng minh rằng áp dụng PRISM III - 24 tốt hơn PRISM II - 12 [102]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi thấy tỷ lệ tử vong ở nhóm VPTM có PRISM III - 24 > 10 là 41,3% (19/49), cao hơn tỷ lệ tử vong của nhóm VPTM có PRISM III - 24 < 10

là 38% (30/49). Mặc dù vậy, sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê (OR = 0,8) (bảng 3.12). Theo Pollack MM & CS, tỷ lệ tử vong của trẻ có điểm PRISM III-APS < 10 là thấp hơn 1% trong khi tỷ lệ tử vong trên 97% khi PRISM III-APS > 80 điểm [102]. Đậu Việt Hùng & CS cũng cho thấy thang điểm PRISM có khả năng phân tách tốt hai nhóm tử vong và sống sót, nhưng khả năng tiên đoán của PRISM bị thấp hơn so với thực tế do NKBV xuất hiện trong quá trình điều trị [8].

Nhằm đánh giá tình trạng suy giảm miễn dịch của trẻ khi nhập viện vào khoa HSCC, chúng tôi đã áp dụng tiêu chuẩn chẩn đoán của C. Picard (Pháp), dựa vào kết quả xét nghiệm Immunoglobulines (Ig G, A, M) và Bỏ thể (CD_{3, 4, 8}) [147]. Trong tổng số 54 trẻ VPTM được xét nghiệm đánh giá tình trạng miễn dịch có 39 trẻ, chiếm tỷ lệ 72,2% bị suy giảm miễn dịch. Tỷ lệ tử vong chung của nhóm trẻ này là 46,3% (25/54) (bảng 3.12). So sánh tỷ lệ tử vong giữa 2 nhóm có suy giảm miễn dịch và không suy giảm miễn dịch chúng tôi nhận thấy: Tỷ lệ tử vong ở trẻ VPTM có suy giảm miễn dịch là 43,6% (17/39), thấp hơn tử vong ở nhóm không có suy giảm miễn dịch là 53,3% (8/15), tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê (OR = 0,6). Theo lý thuyết, bệnh nhân có suy giảm miễn dịch sẽ có nguy cơ cao mắc các bệnh nhiễm trùng trong quá trình nằm viện. Trong số 54 trẻ VPTM trên có đến 39/54 (72,2%) trẻ có suy giảm miễn dịch. Như vậy, tình trạng suy giảm miễn dịch không có mối liên quan đến tỷ lệ tử vong của VPTM.

Biểu đồ 3.8 cho thấy tỷ lệ tử vong theo thời gian từ khi mắc VPTM đến khi trẻ tử vong hay còn gọi là phân bố theo thời gian sống sau VPTM của nhóm BN tử vong. Kết quả có đến gần một nửa (46,9%) tử vong trong khoảng thời gian từ 5 - 10 ngày sau khi được chẩn đoán VPTM. Các khoảng thời gian còn lại có tỷ lệ tử vong khá tương đương nhau. Lê Kiến Ngãi thấy 36,7% trẻ tử vong vào tuần thứ 2 và 67,4% tử vong trong vòng 2 tuần sau khi xuất hiện VPTM [10]. Kết quả chúng tôi chỉ có 14,3% BN tử vong >15 ngày sau VPTM. Kết quả này cho phép suy đoán rằng trẻ VPTM có cơ hội được cứu sống cao hơn nếu không bị tử vong trong 2 tuần lễ sau khi được phát hiện mắc VPTM. Tuy nhiên, cần có nghiên cứu sâu hơn về khía cạnh này.

Theo kết quả đã phân tích ở trên, tỷ lệ mới mắc cao ở bệnh nhân có bệnh nền là bệnh tim - mạch, thần kinh-cơ và bệnh hô hấp mạn. Đây cũng là 3 nhóm bệnh nền có tỷ lệ tử vong cao nhất khi phân tích tỷ lệ tử vong theo bệnh nền (biểu đồ 3.9). Nghiên cứu VPBV ở người lớn, Trương Anh Thư thấy tỷ lệ tử vong cao ở người bệnh có bệnh nền là ung thư, tiểu đường, hô hấp mạn tính và bệnh tim mạch [17]. Hô hấp, tim mạch và thần kinh là 3 cơ quan quan trọng đảm bảo chức năng sống của cơ thể. Khi các cơ quan trên bị tổn thương, trẻ sẽ có nguy cơ tử vong rất cao. Như vậy, VPTM ở BN có bệnh nền là bệnh lý của các cơ quan đảm bảo chức năng sống của cơ thể có tỷ lệ tử vong cao không hẳn hoàn toàn do trẻ mắc VPTM .

Qua các phần trình bày trên ta thấy rằng tử vong của VPTM không chỉ liên quan đến nhiều yếu tố như tuổi nhỏ ≤ 1 tuổi, chẩn đoán muộn, mùa lạnh và mức độ nặng của bệnh nền; mà có thể còn phụ thuộc vào nhiều yếu tố khác như phương pháp điều trị, vi khuẩn gây bệnh và khả năng áp dụng các kỹ thuật hồi sức tiên tiến của các đơn vị HSCC. Với tỷ lệ tử vong cao của VPTM như vậy, một lần nữa cho thấy vai trò phòng ngừa VPTM đóng vai trò quan trọng nhằm cứu sống bệnh nhân hơn là cách chữa trị khi đã để VPTM xuất hiện.

4.2. Yếu tố nguy cơ của viêm phổi liên quan thở máy ở trẻ ngoài lứa tuổi sơ sinh

Để tìm hiểu yếu tố nguy cơ của VPTM ở trẻ ngoài lứa tuổi sơ sinh, chúng tôi đã tiến hành nghiên cứu 125 ca VPTM và 243 ca không VPTM trong nghiên cứu bệnh – chứng theo tỷ lệ ca bệnh:ca chứng là 1:2.

4.2.1. Yếu tố nguy cơ liên quan đến cá thể bệnh nhi

So sánh về tuổi, giới ta thấy cả hai nhóm đều có tỷ lệ trẻ trai cao hơn trẻ gái và tuổi chủ yếu là trẻ ≤ 1 tuổi, nhưng nhóm VPTM có tỷ lệ trẻ trai (64%) và tỷ lệ trẻ ≤ 1 tuổi (73,6%) cao hơn nhóm không VPTM (tương ứng là 56,8% và 66,3%). Tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê (tương ứng OR = 1,3 và OR = 1,4) (bảng 3.13). Lê Kiến Ngãi thấy giới tính trẻ trai và trẻ có tuổi thai < 28 tuần là yếu tố nguy cơ của VPTM trẻ sơ sinh trong phân tích đơn biến [10]. Harsha V & CS cũng ghi nhận VPTM liên quan đến giới tính nam ($p < 0,0001$) [57]. Trong khi đó, Trương Anh Thư không thấy có mối liên quan đến tuổi và giới của VPTM [17], Shally Awashthi cũng không

thấy liên quan đến tuổi < 36 tháng và Maria R Becerra không thấy liên quan đến giới tính [27] trong phân tích đơn biến. Như vậy, yếu tố tuổi và giới không liên quan đến VPTM ở trẻ ngoài tuổi sơ sinh.

Nghiên cứu yếu tố điểm PRISM III – 24 thấy cả nhóm bệnh và nhóm chứng đều có điểm < 10 chiếm tỷ lệ cao hơn ≥ 10 điểm (tương ứng là 63,2% và 67,1%), điểm PRISM III – 24 trung bình lần lượt là $8,8 \pm 5,3$ và $8,6 \pm 4,7$. Sự khác biệt này giữa nhóm VPTM và nhóm không VPTM không có ý nghĩa thống kê (OR = 0,8; $p > 0,05$) (bảng 3.14). Maria R Becerra & CS cũng không thấy có liên quan giữa điểm PRISM với NKBV [33]. Tuy nhiên, một số tác giả khác thấy PRISM có giá trị tiên đoán tử vong đối với những BN nặng ở HSCC. Volakli & CS thấy tỷ lệ tử vong càng cao khi điểm PRISM càng cao và điểm PRISM III – 24 > 8 là yếu tố nguy cơ tử vong. Pollack MM & CS ghi nhận tỷ lệ tử vong > 97% khi điểm PRISM – APS > 80 [102]. Trương Anh Thư áp dụng thang điểm APACHE II làm yếu tố tăng nặng trong nghiên cứu VPBV thấy BN có APACHE II > 13 có nguy cơ mắc VPBV gấp 2,4 lần những BN có điểm thấp hơn trong phân tích đơn biến [17].

Nghiên cứu của chúng tôi chỉ thu thập được xét nghiệm đánh giá tình trạng miễn dịch của 54 trẻ VPTM và 87 trẻ không VPTM (bảng 3.15). Kết quả cho thấy, trẻ VPTM có tỷ lệ suy giảm miễn dịch cao hơn tỷ lệ này ở nhóm không VPTM. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$; OR = 2,1). Fayon & CS ghi nhận suy giảm miễn dịch là nguy cơ độc lập đối với VPBV [51]. Larson & CS khi phân tích gộp 19 nghiên cứu đăng trên PubMed và EMBASE cũng thấy có 3 nghiên cứu chỉ ra suy giảm miễn dịch có liên quan đến VPTM và có giá trị tiên đoán tử vong. Như vậy, *suy giảm miễn dịch là yếu tố nguy cơ của VPTM khi phân tích đơn biến trong nghiên cứu chúng tôi.*

Trong khi đó, một yếu tố thường gây giảm sức đề kháng của cơ thể trẻ em là suy dinh dưỡng lại có sự phân bố tương đương nhau giữa nhóm trẻ có VPTM và nhóm chứng (bảng 3.16), mặc dù tỷ lệ suy dinh dưỡng nặng ở nhóm VPTM (25,6%) cao hơn nhóm không VPTM (17,7%) (OR = 1,6). Do vậy, không có liên quan có ý nghĩa thống kê giữa suy dinh dưỡng và VPTM. Kết quả chúng tôi khác với kết quả nghiên cứu trên

đối tượng trẻ sơ sinh thực hiện tại BV Nhi Trung ương năm 2012 của Lê Kiến Ngãi thấy tỷ lệ VPTM ở trẻ sơ sinh rất nhẹ cân (< 1500 gam) cao gấp 2 lần so với trẻ có cân nặng khi sinh lớn hơn [10].

Yếu tố bệnh nền cũng đã được đưa vào phân tích đơn biến. Bảng 3.17 ghi nhận tất cả các bệnh nền phổ biến trong nghiên cứu của chúng tôi không cho thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nhóm VPTM và nhóm không VPTM. Lê Kiến Ngãi cũng không thấy có mối liên quan giữa bệnh nền và VPTM ở trẻ sơ sinh [10], nhưng Trương Anh Thư ghi nhận bệnh hô hấp mạn tính là yếu tố nguy cơ độc lập của VPBV ở người lớn ($p < 0,05$; OR = 1,9) [17]. Torres & CS thấy bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính là yếu tố nguy cơ đối với VPTM trong phân tích đa biến ($p = 0,048$) [155]. Al – Dorzi & CS cũng ghi nhận VPTM có mối liên quan đến bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (HR = 1,55) trong nghiên cứu VPTM ở Ả rập Xê Út năm 2012 [23]. Trong nghiên cứu chúng tôi bệnh lý hô hấp cấp và mạn là bệnh nền phổ biến nhất và tỷ lệ bệnh này trong nhóm VPTM (45,6%) ngang bằng với nhóm không VPTM (45,6%). Như vậy, không có liên quan giữa bệnh nền và VPTM ở trẻ ngoài tuổi sơ sinh.

Qua kết quả và phân tích ở trên, chúng ta thấy được ngoại trừ yếu tố suy giảm miễn dịch, các đặc điểm cá thể còn lại của đối tượng nghiên cứu như tuổi, giới, bệnh nền, tình trạng dinh dưỡng và điểm nguy cơ tử vong của nhóm bệnh và nhóm chứng là không có sự khác biệt.

4.2.2. Yếu tố nguy cơ do can thiệp điều trị

So sánh thời gian nằm viện trước khi thở máy thấy sự khác biệt giữa 2 nhóm đối với thời gian nằm viện ≤ 1 ngày và > 7 ngày (bảng 3.18). Tỷ lệ nằm viện ≤ 1 ngày ở nhóm VPTM ($100/125 = 80\%$) thấp hơn nhóm không VPTM ($220/243 = 90,5\%$) ($p < 0,01$; OR = 0,4). Nhưng tỷ lệ nằm viện > 7 ngày trước khi thở máy của VPTM cao hơn có ý nghĩa thống kê nhóm không VPTM ($p < 0,01$; OR = 6,2). Nhiều nghiên cứu ngoài nước đều chỉ ra mối liên quan giữa VPTM và thời gian nằm viện. Isguder & CS thấy nhóm VPTM có thời gian nằm viện dài hơn nhóm không VPTM ($p < 0,001$) [62]. Gautam & CS cũng ghi nhận VPTM có ngày nằm HSCC (19,3 ngày) dài hơn nhóm

không VPTM (7,35 ngày) ($p < 0,001$) [68]. Patria & CS cũng thấy bệnh nhân VPTM có ngày nằm HSCC và ngày nằm viện toàn bộ dài hơn ($p < 0,001$) [97]. Như vậy, trong kết quả phân tích đơn biến của chúng tôi thời gian nằm viện trước khi thở máy ≤ 1 ngày là yếu tố bảo vệ và trẻ có thời gian nằm viện > 7 ngày có nguy cơ mắc VPTM cao gấp 6,2 lần trẻ có thời gian nằm viện ngắn hơn.

Nghiên cứu đã quan tâm đến vai trò một số thuốc được điều trị trước khi xuất hiện VPTM có phải là yếu tố nguy cơ hay không. Các yếu tố đó là: truyền máu, corticosteroid, thuốc phòng loét dạ dày (chẹn H_2) và hóa trị liệu (bảng 3.19). Bởi vì, corticosteroid và hóa trị liệu là các thuốc điều trị có nguy cơ gây giảm miễn dịch, thuốc phòng loét dạ dày làm tăng pH dịch vị nên giảm khả năng diệt khuẩn của dịch vị và truyền máu được cho làm tăng nguy cơ xâm nhập VK gây bệnh theo đường máu. Tuy nhiên, ngoại trừ yếu tố hóa trị liệu có số BN quá ít, cả 3 yếu tố còn lại trong nghiên cứu này đều không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa VPTM và không VPTM ($p > 0,05$). Lê Kiến Ngãi thấy VPTM có liên quan đến truyền máu trong phân tích đa biến (OR=2,9), nhưng không liên quan đến corticosteroid, surfactant và thuốc vận mạch [10]. Hai tác giả Gautam & CS [55] và Balasubramanian & CS [30] lại ghi nhận việc không sử dụng thuốc phòng loét dạ dày là yếu tố nguy cơ của VPTM trong phân tích đơn biến, trong khi Pravin Charles & CS lại thấy sử dụng thuốc chẹn H_2 lại là yếu tố có liên quan đến VPTM trong phân tích đơn biến [103]. Như vậy, corticosteroid, thuốc phòng chống loét dạ dày và truyền máu không có liên quan đến VPTM ở trẻ ngoài tuổi sơ sinh trong nghiên cứu của chúng tôi.

Một loại thuốc khác được sử dụng phổ biến nhất ở các đơn vị HSCC đó là kháng sinh, bởi BN thường vào viện trong tình trạng nhiễm trùng nặng hoặc bởi bác sĩ lo ngại BN bị bội nhiễm trong quá trình nằm điều trị với nhiều thủ thuật xâm lấn được sử dụng. Nhiều tác giả đã chứng minh việc điều trị KS trước khi chẩn đoán VPTM là yếu tố nguy cơ [24], [91], [143], nhưng Deng & CS phát hiện việc dùng KS trước đó không có mối liên quan đến VPTM [46]. Lê Kiến Ngãi nghiên cứu trên trẻ sơ sinh cũng thấy đổi KS trên 2 lần là yếu tố nguy cơ VPTM trong phân tích đơn biến [10]. Trong nghiên cứu của

chúng tôi, 100% BN đều được sử dụng KS ngay sau khi vào HSCC. Trong nhóm VPTM 46,4% (58/125) BN chỉ dùng 1 loại KS, 39,2% (49/125) dùng 2 KS kết hợp và 14,4% (18/125) kết hợp 3 KS với nhau; 72,8% (91/125) có đôi KS và có tới 56% (51/125) phải đổi KS ≥ 3 lần. Các tỷ lệ trên khá tương đương giữa 2 nhóm và kết quả là không có mối liên quan trong phân tích đơn biến giữa VPTM với việc dùng KS, đổi và kết hợp KS trước khi được chẩn đoán VPTM (bảng 3.20). Hơn nữa, việc chọn lựa KS trong thời gian đầu vào viện hầu hết là theo kinh nghiệm vì các kết quả cấy và kháng sinh đồ thông thường chỉ có sau 48-72 giờ. Vì vậy, việc sử dụng KS trước khi chẩn đoán VPTM không phải là yếu tố nguy cơ của VPTM trong nghiên cứu này và nó chỉ có thể ảnh hưởng đến kết quả điều trị mà thôi.

Nghiên cứu mối liên quan giữa đặt NKQ và VPTM, chúng tôi quan tâm đến yếu tố nơi đặt NKQ, số lần đặt NKQ và BN có bị tuột NKQ trong khi thở máy hay không. Kết quả bảng 3.21 cho thấy nhóm VPTM có số lần đặt NKQ trung bình cao hơn ($p < 0,01$), có tỷ lệ tuột NKQ cũng cao hơn nhóm không VPTM ($p < 0,05$; OR = 1,8). Theo cơ chế bệnh sinh của VPTM, đặt NKQ càng nhiều lần, tuột NKQ trong khi thở máy thì càng làm cho VK có cơ hội xâm nhập vào đường hô hấp dưới và càng dễ gây VPTM. Đã có nhiều nghiên cứu ghi nhận đặt lại NKQ là yếu tố nguy cơ của VPTM [24],[26], [49], [55], [87], [91], [97]. Al-Dorzi & CS thấy tuột NKQ là yếu tố nguy cơ VPTM (HR = 4,1) [24]. Lê Kiến Ngãi cũng rút ra kết luận trẻ sơ sinh đặt lại NKQ có nguy cơ mắc VPTM cao gấp 1,6 lần so với trẻ không phải đặt lại NKQ trong phân tích đơn biến [10]. Kết quả của chúng tôi cho thấy đặt lại NKQ là yếu tố liên quan có ý nghĩa thống kê đến VPTM trong phân tích đơn biến ($p < 0,01$). Tuy nhiên, yếu tố tuột NKQ trong quá trình thở máy chưa thực sự là yếu tố nguy cơ khi phân tích đơn biến (OR = 1,8) trong nghiên cứu của chúng tôi. Có lẽ cần nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn để xác định mối liên quan giữa yếu tố tuột NKQ và VPTM.

Bên cạnh đó, phân tích đơn biến cũng cho thấy rằng: nhóm VPTM có tỷ lệ đặt NKQ lần đầu tiên ở ngoài khoa HSCC (69,6%) thấp hơn tỷ lệ này ở nhóm không VPTM (81,1%). Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$; OR = 0,5). Hai tác giả Hamid

& CS [48] và Sonmez Duzkaya [123] đều cho rằng đặt NKQ không chuẩn bị (khẩn cấp) là yếu tố nguy cơ của VPTM. Thực tế việc xác định một trường hợp cụ thể là đặt NKQ có chuẩn bị hay không có chuẩn bị không phải dễ phân định. Hơn nữa, qua các khảo sát tại BV Nhi trung ương cho thấy tỷ lệ tuân thủ gói phòng ngừa VPTM còn chưa thực sự tốt. Điều đó có nghĩa rằng việc đảm bảo vô trùng trong khi đặt NKQ có thể thiếu tin cậy. Mặt khác môi trường tại khoa HSCC luôn chứa các mầm bệnh có nguồn gốc BV. Từ đó chúng tôi đưa ra giả thuyết có thể đặt NKQ tại khoa HSCC là yếu tố nguy cơ VPTM. Kết quả phân tích đơn biến nêu trên cho thấy phù hợp với giả thuyết của chúng tôi. Đặt NKQ tại các khoa lâm sàng ngoài khoa HSCC là yếu tố bảo vệ đối với VPTM ở trẻ ngoài tuổi sơ sinh trong phân tích đơn biến.

Hút NKQ trong quá trình thở máy là thủ thuật bắt buộc để giải phóng đường thở thông thoáng và tránh tắc NKQ. Tuy nhiên, đây là thủ thuật xâm lấn đường thở, có nguy cơ đưa VK xâm nhập vào đường hô hấp dưới do phải thực hiện nhiều lần. Nghiên cứu về số lần hút NKQ trung bình/ngày cho thấy nhóm VPTM có số lần hút NKQ ($6,4 \pm 1,0$) cao hơn nhóm không VPTM ($6,0 \pm 0,9$) ($p < 0,001$). Tương tự, nhóm VPTM có tỷ lệ hút NKQ > 6 lần/ngày là 64,8% (81/125) cao hơn nhóm không VPTM 42,8% (104/243) ($p < 0,001$; OR = 2,4) (bảng 3.22). Như vậy, trẻ thở máy có số lần hút NKQ > 6 lần/ngày có nguy cơ mắc VPTM cao gấp 2,4 lần trẻ có số lần hút NKQ/ngày ít hơn. Nghiên cứu y văn chúng tôi không tìm thấy nghiên cứu nào đề cập đến yếu tố này.

Kết quả bảng 3.23 cho thấy VPTM có liên quan đến yếu tố mở khí quản. Nhóm VPTM có tỷ lệ mở NKQ trước VPTM (9,6%) cao hơn nhóm không VPTM (2,5%) (OR = 4,1). Patria (Ý) và Balasubramanian (Ấn Độ) đều ghi nhận MKQ là yếu tố nguy cơ của VPTM [30], [97]. Nhưng 2 tác giả Trung Quốc là Xiao Liu [168] và Meng L [86] khi nghiên cứu vai trò của MKQ sớm và muộn thông qua 2 nghiên cứu phân tích gộp đều cho rằng không có mối liên quan giữa MKQ và VPTM. Thực tế, MKQ là chỉ định thường được áp dụng cho những BN có nguy cơ thở máy kéo dài và ở những BN khó đảm bảo thông thoáng đường thở bằng biện pháp đặt NKQ. Với những BN phải MKQ, đường thở của họ sẽ thông thương trực tiếp với môi trường bên ngoài nên rất dễ bị VK

xâm nhập vào đường hô hấp dưới để gây viêm phổi. Phân tích đơn biến của chúng tôi cho thấy trẻ MKQ có nguy cơ mắc VPTM cao gấp 4,1 lần so với trẻ không MKQ. Tuy nhiên cần có nghiên cứu sâu hơn về vấn đề này do cỡ mẫu trong nghiên cứu của chúng tôi về yếu tố mở khí quản còn nhỏ (tương ứng ở 2 nhóm là 12/125 và 6/243).

Việc sử dụng các thiết bị xâm lấn mạch máu là những thủ thuật thường được thực hiện trong các đơn vị HSCC. Nhiều tác giả đã chứng minh các thủ thuật này là nguy cơ gây nhiễm khuẩn máu bệnh viện [89], [146]. Isguder & CS [62] bằng nghiên cứu phân tích gộp từ 12 nghiên cứu với 3571 đối tượng nghiên cứu được công bố trên các tạp chí danh tiếng của thế giới đã chứng minh duy nhất chỉ có yếu tố cấy máu dương tính là yếu tố nguy cơ của VPTM trong phân tích đa biến. Hơn nữa, Sofianou thấy VPTM có liên quan đến nhiễm trùng catheter [122]. Vậy có mối liên quan nào giữa các thủ thuật xâm lấn mạch máu với VPTM? Chúng tôi đã nghiên cứu 3 thủ thuật có nguy cơ cao là đặt catheter tĩnh mạch trung ương, catheter động mạch và lọc máu. Tuy nhiên, kết quả thu được trong bảng 3.24 cho thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm VPTM và không VPTM. Trương Anh Thư cũng không thấy khác biệt khi có đặt catheter động mạch và tĩnh mạch ngoại vi, nhưng BN có đặt catheter tĩnh mạch trung ương có nguy cơ mắc VPBV gấp 2,7 lần nhóm chứng trong phân tích đơn biến ($p < 0,01$; $OR = 2,7$) [17]. Chúng tôi không tham khảo được bất cứ nghiên cứu nào của các tác giả ngoài nước về vấn đề này. Như vậy, các thủ thuật xâm lấn mạch máu không có liên quan đến VPTM ở trẻ ngoài tuổi sơ sinh trong nghiên cứu của chúng tôi.

Nuôi dưỡng ngoài ruột hoàn toàn (TPN) là biện pháp điều trị thường được áp dụng cho những trường hợp bệnh nặng như sốc, suy đa phủ tạng, suy hô hấp nặng, bệnh lý nặng của đường tiêu hóa. Đó là biện pháp nuôi dưỡng bắt buộc để đảm bảo dinh dưỡng cho BN, nhất là đối tượng trẻ em. Các BN thở máy khác không có chỉ định nuôi dưỡng ngoài ruột hoàn toàn sẽ được nuôi dưỡng bằng đường ruột qua ống thông dạ dày. Nghiên cứu về mối liên quan giữa cách nuôi

đường và VPTM, các tác giả đã rút ra các kết luận không thực sự giống nhau. Lê Kiến Ngãi thấy không có mối liên quan giữa TPN và VPTM [10], nhưng Shaath & CS và Gautam lại công bố TPN là yếu tố nguy cơ của VPTM ($p < 0,05$) [55], [116]. Ngược lại, Almuneef và Patria lại cho rằng tiếp tục cho ăn trong quá trình thở máy lại là yếu tố nguy cơ độc lập của VPTM [24], [97]. Trong nghiên cứu của chúng tôi (bảng 3.25), tỷ lệ TPN trong nhóm VPTM (52,6%) hơi thấp hơn nhóm không VPTM (56,0%), nhưng sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$; OR = 0,8). Do vậy, không có bằng chứng về sự liên quan giữa TPN với VPTM.

Tại Bệnh viện Nhi trung ương, chúng tôi phải đưa BN ra ngoài khoa HSCC trong quá trình thở máy khi cần chụp CT, MRI hoặc nội soi phế quản. Đã có một số tác giả chỉ ra rằng đưa BN ra ngoài khoa HSCC là yếu tố nguy cơ của VPTM như Elward & CS (OR = 8,9) [49], Noor (OR = 6,0) [91]. Kết quả của chúng tôi thấy tỷ lệ đưa ra ngoài HSCC ở nhóm VPTM (12,8%) cao hơn nhóm không VPTM (10,7%), nhưng sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$, OR = 1,8) (bảng 3.25). Kết quả này không phù hợp với những nghiên cứu nêu trên, tức không có liên quan thực sự giữa VPTM với yếu tố vận chuyển BN ra ngoài HSCC. Có lẽ số BN được đưa ra ngoài HSCC trong nghiên cứu này còn ít (tương ứng là 16/125 và 26.243) nên cần nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn trong tương lai.

Nhiều nghiên cứu đã ghi nhận có mối liên quan giữa VPTM và thời gian thở máy. Các tác giả Gautam & CS, Balasubramanian & CS và Al-Dorzi & CS thấy rằng VPTM có thời gian thở máy dài hơn nhóm không VPTM [23], [30], [55]. Rodrigues & CS thấy thời gian thở máy kéo dài là yếu tố nguy cơ của VPTM [109]. Khi phân tích đa biến trong nghiên cứu VPTM, Torres & CS ghi nhận thời gian thở máy trên 3 ngày là yếu tố nguy cơ độc lập ($p < 0,05$) [129], nhưng Shally Awasthi & CS lại thấy thời gian thở máy > 4 ngày là yếu tố nguy cơ của VPTM ($p < 0,01$; OR = 3,8) [26]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ thở máy trên 10 ngày của nhóm VPTM (68,8%) cao hơn rõ rệt so với nhóm không VPTM (14,0%). Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$; OR = 13,5) (bảng

3.26). Thời gian thở máy trung bình của nhóm bệnh cũng cao hơn nhóm chứng ($18,3 \pm 13,6$ so với $7,06 \pm 5,8$; $p < 0,001$). Lê Kiến Ngãi cũng thấy thời gian thở máy càng dài, khả năng mắc VPTM càng cao. Trẻ sơ sinh thở máy > 10 ngày có nguy cơ mắc VPTM cao so với những trẻ thở máy ít hơn 10 ngày. Những trẻ sơ sinh phải thở máy > 15 ngày có khả năng mắc VPTM cao gấp 13 lần so với nhóm chứng [10]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng phù hợp với kết quả của Sofianou & CS: thở máy > 10 ngày là yếu tố nguy cơ của VPTM ($p < 0,0001$; OR = 44,4) [146]. Qua phân tích trên đây có thể rút ra kết luận: VPTM có liên quan đến thời gian thở máy. Trẻ ngoài tuổi sơ sinh thở máy > 10 ngày có nguy cơ mắc VPTM cao gấp 13,5 lần so với trẻ có thời gian thở máy ngắn hơn.

Kết quả bảng 3.27 cho thấy có sự khác biệt giữa nhóm VPTM và nhóm không VPTM về thời gian nằm HSCC 2 - 10 ngày và > 20 ngày. Nhóm VPTM có tỷ lệ nằm HSCC 2 - 10 ngày (8,8%) thấp hơn nhóm chứng (55,1%) ($p < 0,001$; OR = 0,07). Ngược lại, nhóm VPTM có tỷ lệ nằm HSCC > 20 ngày (60,0%) cao hơn rõ rệt nhóm không VPTM (20,2%) ($p < 0,001$; OR = 5,9). Lê Kiến Ngãi thấy trẻ sơ sinh có thời gian nằm viện > 15 ngày là yếu tố nguy cơ VPTM trong phân tích đơn biến ($p < 0,001$; OR = 2,1) [10]. Nhiều tác giả cũng cho thấy liên quan giữa thời gian nằm HSCC và VPTM. Gautam & CS, Balasubramanian và Patria đều thấy VPTM có thời gian nằm HSCC dài hơn ($p < 0,001$) [30], [55], [97]. Sofianou & CS ghi nhận thời gian nằm HSCC > 10 ngày là yếu tố nguy cơ của VPTM ($p < 0,0001$; OR = 9,4) [122]. Kết quả của chúng tôi phù hợp với các nghiên cứu nêu trên: trong khi thời gian nằm HSCC 2-10 ngày có vẻ là yếu tố bảo vệ thì BN có thời gian nằm HSCC > 20 ngày có nguy cơ mắc VPTM cao gấp 5,9 lần BN có thời gian nằm HSCC < 20 ngày.

4.2.3. Phân tích hồi quy đa biến yếu tố nguy cơ của viêm phổi liên quan thở máy ở trẻ ngoài tuổi sơ sinh

Sau khi phân tích đơn biến, chúng tôi phát hiện có 9 yếu tố có ý nghĩa thống kê, bao gồm 6 yếu tố liên quan và 3 yếu tố bảo vệ đối với VPTM (bảng 3.28). Chúng tôi áp dụng mô hình hồi quy đa biến để phân tích, nhận diện các yếu tố nguy cơ của VPTM ở

trẻ ngoài tuổi sơ sinh. Các yếu tố liên quan có ý nghĩa với VPTM từ phân tích đơn biến được tập hợp để đưa vào mô hình hồi quy. Kết quả cho thấy chỉ còn các yếu tố: trẻ có tình trạng *giảm miễn dịch* (OR: 2,4), *hút NKQ > 6 lần/ngày* (OR: 3,3), và *thời gian thở máy > 10 ngày* (OR: 9,3) là yếu tố nguy cơ độc lập của VPTM. Yếu tố còn lại có ý nghĩa thống kê sau khi phân tích đa biến là thời gian nằm HSCC 2 - 10 ngày (OR: 0,03) là yếu tố bảo vệ (bảng 3.29). Đã có nhiều nghiên cứu về yếu tố nguy cơ của VPTM. Kết quả nghiên cứu cũng khác nhau tùy theo tác giả, phương pháp nghiên cứu, quần thể nghiên cứu và thời gian nghiên cứu. Nghiên cứu của Lê Kiến Ngãi (năm 2012) bằng phương pháp bệnh - chứng lồng trong nghiên cứu thuần tập thấy *truyền máu* và *thời gian thở máy > 10 ngày* là hai yếu tố nguy cơ độc lập của VPTM trẻ sơ sinh [n]. Balasubramanian & CS (năm 2014) qua phân tích đa biến thấy yếu tố nguy cơ duy nhất của VPTM là *cấy máu dương tính* [30]. Noor và Hussain (năm 2005) qua một nghiên cứu bệnh - chứng đã ghi nhận yếu tố nguy cơ của VPTM là *sốc trong 48 giờ đầu thở máy, vận chuyển BN ra ngoài khoa HSCC, đặt lại NKQ và sử dụng KS trước khi đặt NKQ* [91]. Elward & CS (năm 2002) công bố 3 yếu tố nguy cơ độc lập có khả năng tiên đoán VPTM là *bệnh di truyền, vận chuyển BN ra ngoài HSCC và đặt lại NKQ* [49]. Patria & CS (năm 2013) lại thấy *đặt lại NKQ, mở KQ và nuôi dưỡng bằng đường ruột* là yếu tố nguy cơ độc lập trong một nghiên cứu tiên cứu [97]. Sofianou & CS (năm 200) ghi nhận *thời gian nằm HSCC > 10 ngày* là yếu tố nguy cơ của VPTM [122]. Torres & CS (năm 1990) công bố rằng *đặt lại NKQ, hút dịch dạ dày, thời gian thở máy > 3 ngày, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính và thở PEEP* là yếu tố nguy cơ [129]. Kết quả của chúng tôi phù hợp với nhiều tác giả là VPTM có liên quan đến thời gian thở máy và yếu tố suy giảm miễn dịch. Yếu tố số lần hút NKQ trung bình > 6 lần/ngày là yếu tố mới được công bố lần đầu tiên. Nói chung, VPTM có liên quan đến thời gian nằm HSCC, thời gian thở máy kéo dài, các thủ thuật xâm lấn lặp lại nhiều lần nhất là các thủ thuật can thiệp vào đường thở của BN. Kết quả trên cho thấy cần có biện pháp phòng ngừa chuẩn nghiêm ngặt đối với trẻ có suy giảm miễn dịch để phòng ngừa NKBV nói chung và VPTM nói riêng. Hai yếu tố nguy cơ còn lại là những can thiệp

bắt buộc trong thực hành HSCC để cứu sống bệnh nhân. Tuy nhiên, chỉ hút NKQ khi cần thiết và rút ngắn thời gian thở máy xuống dưới 10 ngày là những chỉ dẫn thực hành có thể rút ra từ kết quả nghiên cứu này, giúp giảm nguy cơ nhiễm vi khuẩn vào đường hô hấp dưới. Từ đó, có thể giảm tỷ lệ VPTM ở trẻ ngoài tuổi sơ sinh tại Bệnh viện Nhi trung ương.

4.3. Căn nguyên của viêm phổi liên quan thở máy ở trẻ ngoài tuổi sơ sinh

Trong nghiên cứu của chúng tôi, phát hiện thấy vi sinh vật trong dịch NKQ là tiêu chuẩn bắt buộc kết hợp với các tiêu chuẩn lâm sàng và xét nghiệm khác để chẩn đoán VPTM. Trong số 125 VPTM, nghiên cứu đã phân lập được 143 vi sinh vật gây VPTM bao gồm 140 vi khuẩn, 1 vi rút và 2 nấm (bảng 3.30). VK là căn nguyên chính, chiếm 97,9% với chủ yếu là VK Gram âm (95,1%), mà 3 VK hàng đầu là *Acinetobacter spp.*, *P. aeruginosa* và *K. pneumoniae*. *S. aureus* là VK Gram dương duy nhất được tìm thấy với tỷ lệ thấp. Vi rút duy nhất được tìm thấy là *Rhinovirus* (0,7%). Hai loại nấm phát hiện được là *C. tropical* (0,7%) và *A. fumigatus* (0,7%).

Ở Việt nam, VK gây VPBV ở BN được thông khí hỗ trợ tại khoa HSCC, BV Nhi đồng 1, hàng đầu là VK Gram âm chiếm 78% (*Acinetobacter spp.* 24,45%, *Klebsiella spp.* 22%, *P. aeruginosa* 12,2%,...), kế đến là *S. aureus* (14,7%) và nấm *Candidas* (7,3%) [16]. Nghiên cứu của Trương Anh Thư (năm 2008 - 2009), tại khoa HSCC Bệnh viện Bạch Mai, cho thấy căn nguyên gây bệnh hay gặp của nhiễm khuẩn phổi BV là *Acinetobacter spp.* (44,7%), *P. aeruginosa* (17,4%), và nấm *C. albicans* (19,7%) [17]. Một nghiên cứu khác của Trần Hữu Thông cũng tại khoa HSCC, BV Bạch Mai lại cho thấy vi khuẩn gây VPTM phổ biến nhất là *Acinetobacter* (49,3%), tiếp đến là *Klebsiella spp.* (15,2%) và *P. aeruginosa* (11%), gặp ít nhất là *S. pneumoniae* (2,7%) [15]. Nghiên cứu về căn nguyên của VPTM tại BV các bệnh nhiệt đới ở miền Nam Việt Nam trong 11 năm (năm 2000 – 2010) cho thấy căn nguyên hàng đầu là *Acinetobacter spp.* (30,4%), kế đến là *P. aeruginosa* (26,4%), *K. pneumoniae* (17%), *Staphylococcus spp.* (8,3%) và *S. pneumoniae* (3,1%). Các tác giả đã tính toán và cho thấy tỷ lệ *Acinetobacter spp.* tăng 6,6% mỗi năm và từ năm 2008 tăng gấp 10

lần đạt tốc độ 66% [109]. Tại BV Nhi Trung ương, Vũ Văn Ngọ (năm 2000) thấy *Klebsiella* đứng đầu với 56%, kế đến là *P. aeruginosa* (28%), *Acinetobacter spp.* (9,5%) ở BN viêm phổi sau đặt NKQ [11]. Những nghiên cứu gần đây cũng ở tại Bệnh viện Nhi Trung ương [4], [11], [14], tuy đối tượng nghiên cứu không đồng nhất, và khác nhau về tỷ lệ, nhưng ba VK hàng đầu là ba VK Gram âm: *K. pneumoniae* (21%), *P. aeruginosa* (11,3%) và *A. baumannii* (9,7%). *S. aureus* vẫn là VK Gram dương hay gặp nhất (11,3). Nấm *C. albicans* chiếm tỷ lệ 6,5% trong nghiên cứu của Phạm Thị Thanh Tâm [14]. Lê Kiến Ngãi cũng thấy VK Gram âm và *S. aureus* là căn nguyên chủ yếu gây VPTM sơ sinh. Các VK gây VPTM theo thứ tự hay gặp là *P. aeruginosa* (41,7%), *S. aureus* (20%), *K. pneumoniae* (15%) và *A. baumannii* (8,5%). Tác giả không ghi nhận có trường hợp nào VPTM do vi rút hay do nấm [10]. Như vậy, kết quả nghiên cứu của chúng tôi khá tương đồng với kết quả của BV Nhi đồng 1 và so với kết quả các nghiên cứu khác tại BV Nhi Trung ương, mặc dù giống nhau về các VK hay gặp nhưng trong nghiên cứu của chúng tôi *Acinetobacter spp.* trở thành VK hàng đầu gây VPTM. Điều đó càng củng cố nhận định rằng trong khoảng 10 năm gần đây, *A. baumannii* nổi lên như là nguyên nhân hàng đầu gây VPTM với đặc tính kháng đa KS và gây tỷ lệ tử vong cao.

Nghiên cứu từ 1/2008 - 6/2010, trên 171 trẻ thở máy trên 48 giờ tại BV trẻ em Vũ Hán, Xiao-fang Cai và CS [141] đã phát hiện 46 trường hợp mắc VPTM. Trong 46 ca này, 24 ca (52,17%) có nhiễm đa căn nguyên. Tổng cộng có 119 chủng vi khuẩn gây bệnh được phân lập, bao gồm 78 chủng trực khuẩn Gram âm (65,55%), 25 chủng nấm (21,01%), và 16 chủng cầu khuẩn Gram dương (13,45%). Trong số các căn nguyên gây bệnh, các căn nguyên gây bệnh thường gặp nhất là *Acinetobacter baumannii*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Candida albicans* và *Staphylococci không sinh coagulase*. Nghiên cứu của Xia YL [140] về VPTM ở vùng cao, trong 2 năm (6/2011 – 6/2013) cũng cho thấy căn nguyên chính là VK gram âm (78%), nhất là *Klebsiella pneumoniae*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Acinetobacter baumannii* và *Pseudomonas aeruginosa*, với đặc tính là hầu hết đều kháng đa KS. Như vậy so với 2

nghiên cứu trên, kết quả của chúng tôi phù hợp ở điểm vi khuẩn, nhất là vi khuẩn Gram âm là căn nguyên chủ yếu gây VPTM ở trẻ em. Tuy nhiên, trong nghiên cứu của chúng tôi tuyệt đại đa số căn nguyên là vi khuẩn Gram âm, trong khi vi khuẩn Gram dương và nấm chiếm tỷ lệ rất thấp. Căn nguyên nấm là mối đe dọa thực sự đối với những BN thở máy kéo dài tại các khoa HSCC với tỷ lệ mắc cao và ngày càng kháng kháng sinh trị nấm. Nghiên cứu của Xiao-fang Cai và CS [141] có tới 21% VPTM do nấm gây nên, với *C.albicans* (9,2%), *C. glabrata* (2,5%) và *C. tropicalis* (1,7%). Trong khi nghiên cứu của chúng tôi chỉ gặp 1,4% VPTM do nấm với 2 loại nấm Candidas phân lập được là *C. tropicalis* và *C. fumigatus* mà thôi. Kết quả này có lẽ do thực tế tại khoa HSCC, BV Nhi Trung ương chỉ định điều trị nấm đối với nhóm có nguy cơ mặc dù chưa có kết quả xét nghiệm phát hiện nấm vì yếu tố sống còn của BN. Mặt khác, kinh nghiệm và kỹ thuật phát hiện nấm phần nào còn hạn chế.

4.3.1. Một số đặc điểm phân bố căn nguyên vi khuẩn của viêm phổi liên quan thở máy ở trẻ ngoài tuổi sơ sinh

Ngoại trừ các căn nguyên vi rút và nấm do số lượng còn quá ít, chúng tôi tập trung nghiên cứu phân bố của một số VK hay gặp nhất theo các tiêu chí như tuổi, loại VPTM, thời gian nằm viện v.v. Kết quả được trình bày trong các bảng từ 3.31 đến 3.40.

Xét phân bố VK theo tuổi (bảng 3.31), ta thấy tỷ lệ 3 vi khuẩn hàng đầu là *Acinetobacter spp.*, *P. aeruginosa* và *K. pneumoniae* phát hiện ở trẻ ≤ 1 tuổi đều cao hơn nhóm trẻ >1 tuổi. Tuy nhiên, sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Về độ tuổi trung bình theo căn nguyên, *S. aureus* gặp ở trẻ có độ tuổi trung bình cao nhất (61,5 tháng), kế đến là *Acinetobacter spp.* (16,7 tháng), *K. pneumoniae* (12,8 tháng) và *P. aeruginosa* (10,6 tháng). Đáng tiếc số VPTM do *S. aureus* chỉ có 4 ca mà thôi nên sự khác biệt trên chỉ là gợi ý cho nghiên cứu tiếp theo.

Nghiên cứu phân bố căn nguyên VK theo VPTM khởi phát sớm hay khởi phát muộn, kết quả ghi nhận tỷ lệ VPTM do *P. aeruginosa* ở nhóm VPTM khởi phát muộn (22,0%) cao hơn hẳn nhóm VPTM khởi phát sớm (8,2%) ($p < 0,05$), tức trẻ VPTM khởi phát muộn có nguy cơ nhiễm *P. aeruginosa* cao gấp 3,1 lần so với VPTM sớm. Trong

khi đó, không thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về căn nguyên của VPTM khởi phát sớm hay khởi phát muộn đối với các căn nguyên còn lại (bảng 3.32). Lê Kiến Ngãi công bố trong các trẻ sơ sinh VPTM có phân lập được căn nguyên vi khuẩn chiếm tỷ lệ cao là trẻ bệnh VPTM khởi phát muộn, nhưng sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Nghiên cứu trên cũng cho thấy tỷ lệ VPTM xuất hiện muộn theo từng nhóm căn nguyên lần lượt là *S. aureus* từ 83,3% (10/12), *P. aeruginosa* 88,0% (22/25), *K. pneumoniae* 88,9% (8/9), *A. baumannii* và các vi khuẩn gram âm khác cùng là 100% (5/5 và 9/9) [10]. Trong một nghiên cứu về VPTM trên đối tượng trẻ em và người lớn, Saroj Golia & CS, năm 2013, cũng thấy 5 VK phổ biến nhất như kết quả của chúng tôi và không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa VPTM khởi phát sớm và VPTM khởi phát muộn về căn nguyên [115]. Restrepo & CS trong nghiên cứu so sánh về căn nguyên vi khuẩn của VPTM khởi phát sớm và muộn, năm 2013, cũng đưa ra nhận xét không thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 2 loại VPTM về căn nguyên vi khuẩn [107]. Như vậy, đã có sự thay đổi về mô hình căn nguyên VK gây VPTM trong những năm gần đây. Trước đây, người ta cho rằng: ở VPTM khởi phát sớm (xảy ra trước 5 ngày thở máy), người ta vẫn tìm thấy VK cộng đồng: *S. pneumoniae*, *Haemophilus spp.*, VK kỵ khí nghiêm ngặt, *S. aureus* nhạy cảm Methicillin, VK đường ruột như *E. coli*, *Proteus spp.*, *Klebsiella spp.* còn nhạy cảm với KS. Trong khi đó, ở VPTM khởi phát muộn (khởi phát từ ngày thở máy thứ 5) thường gây ra bởi *P. aeruginosa* (20 - 30%), *S. aureus* kháng methicillin (20 - 30%), VK đường ruột "bệnh viện" như *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Serratia spp.* (10 - 30%), với đặc tính kháng KS mạnh mẽ [146].

Phân tích phân bố VK theo các yếu tố thời gian nằm viện trước khi vào HSCC (bảng 3.33), Khoa chuyển BN vào HSCC (bảng 3.34) và khoa đặt NKQ lần đầu tiên (bảng 3.35) chúng tôi thấy đều không thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm VPTM sớm hay VPTM muộn. Theo cơ chế bệnh sinh của VPTM, cơ chế phổ biến nhất của viêm phổi ở BN nhập viện là hít phải dịch tiết hầu họng vào đường hô hấp dưới. Điều này đã được chứng minh với việc sử dụng của các chất phóng xạ có

đánh dấu ở vùng hầu họng, và đã thấy phóng xạ trong đường hô hấp dưới ở khoảng một nửa số BN bình thường trong khi ngủ và ở 70% BN có rối loạn ý thức. Vi khuẩn chí ở hầu họng bình thường là vô cùng phong phú (khoảng 10^{10} VK), chủ yếu là *VK ái khí, liên cầu* và *Neisseria*. Các VK này cũng được tìm thấy trong các nhiễm khuẩn đường hô hấp cộng đồng ở BN không có bệnh từ trước [146]. Hơn nữa, trong viêm phổi cộng đồng, một số VK khác còn thường được tìm thấy là phế cầu, *Haemophilus spp.* và *S. aureus*. Tuy nhiên, có những thay đổi sâu sắc về VK chí ở hầu họng ở những BN nằm viện với sự xuất hiện khuẩn lạc hoá của *trực khuẩn Gram âm*, có xu hướng thay thế VK chí bình thường. Ở những BN nhập viện, nằm liệt giường, số lượng khuẩn lạc *VK Gram âm* ở hầu họng lên đến 60%. Walderma & cs. [134] tìm thấy số khuẩn lạc này tăng từ 22% lên gần 50% sau 5 - 10 ngày nhập viện vào khoa hồi sức. Các tác giả ghi nhận một tỷ lệ viêm phổi cao hơn rất nhiều (22% so với 3%) ở những BN có khuẩn lạc hóa *trực khuẩn Gram âm* so với BN không có khuẩn lạc hóa. Ở BN đặt NKQ sự khuẩn lạc hóa này tăng đến gần 100% sau 5 - 10 ngày nhập viện vào khoa hồi sức [146]. Như vậy, BN nằm viện càng lâu thì nguy cơ khuẩn lạc hóa VK Gram âm càng cao. Tuy nhiên kết quả của chúng tôi không thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về căn nguyên VK của nhóm nằm viện trước khi vào HSCC ≤ 7 ngày và > 7 ngày. Cùng với kết quả tương đương nhau về căn nguyên VK của VPTM khi so sánh BN được chuyển đến HSCC từ khoa Cấp cứu với BN được chuyển đến từ khoa khác; cũng như không có sự khác biệt về VK gây bệnh VPTM của nhóm BN được đặt NKQ tại HSCC và đặt NKQ ở các khoa khác trong BV, chúng tôi nghĩ rằng căn nguyên VK gây VPTM có thể có nguồn gốc tại khoa HSCC. Cần có nghiên cứu về sinh học phân tử VK gây VPTM để xác định nguồn lây nhiễm.

Tìm hiểu liên quan giữa căn nguyên VK gây VPTM với yếu tố đặt lại NKQ, kết quả bảng 3.36 cho thấy tỷ lệ 5 vi khuẩn phổ biến nhất ở nhóm có đặt lại NKQ hơi cao hơn nhóm không đặt lại NKQ, nhưng sự khác biệt này cũng không có ý nghĩa thống kê. Mỗi lần đặt NKQ là một lần có nguy cơ đưa VK vào đường hô hấp dưới và yếu tố đặt lại NKQ đã được nhiều nghiên cứu chứng minh là yếu tố nguy cơ độc lập của VPTM

[17], [146]. Tuy nhiên, còn quá ít nghiên cứu đề cập đến liên quan giữa yếu tố đặt lại NKQ với căn nguyên VPTM. Lê Kiến Ngãi chỉ thấy nhóm đặt lại NKQ có ưu thế nhiễm *P. aeruginosa* cao hơn nhóm không đặt lại NKQ [9]. Tuy nhiên kết luận này chưa thực sự chặt chẽ vì trong nghiên cứu đó nhóm không đặt NKQ chỉ có 1 trường hợp mà thôi.

Thực tế lâm sàng, tỷ lệ điều trị kháng sinh cho BN ở HSCC rất cao. Richard Pugh cho rằng gần $\frac{3}{4}$ BN ở HSCC được điều trị KS [112]. Kết quả của chúng tôi 100% BN đều được dùng KS. Hơn thế, việc điều trị KS ban đầu bằng kinh nghiệm không phải lúc nào cũng hiệu quả, nên phải thay đổi KS trong quá trình điều trị. Ở phần 3.2, đã chứng minh không có liên quan giữa VPTM với số lần đổi KS, số KS kết hợp trong điều trị trước VPTM. Tuy nhiên, việc sử dụng nhiều loại KS không hợp lý trước VPTM không những tạo nên sự kháng KS của VK mà còn làm thay đổi hệ vi khuẩn chí ở vùng hầu họng và dạ dày của BN, từ đó tạo nên những chủng VK gây bệnh có tính kháng KS cao. So sánh căn nguyên VK ở nhóm có thay đổi KS với nhóm không thay đổi KS trước VPTM (bảng 3.37) thấy rằng chỉ có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê đối với căn nguyên *K. pneumoniae*: tỷ lệ nhiễm VK này ở nhóm không thay đổi KS (20%) cao hơn hẳn nhóm có thay đổi KS (8,0%) ($p < 0,05$). Có nghĩa rằng, thay đổi KS trước VPTM là yếu tố bảo vệ của VPTM do *K. pneumoniae*.

Trẻ suy dinh dưỡng nhất là suy dinh dưỡng nặng sẽ có nguy cơ giảm khả năng đề kháng đối với nhiễm trùng. Nguy cơ nhiễm trùng bội phụ càng rõ rệt ở những BN có suy giảm miễn dịch. Như phần 3.2 đã phân tích, suy giảm miễn dịch là yếu tố nguy cơ độc lập của VPTM. Đối với nhóm trẻ suy dinh dưỡng nặng (cân nặng/tuổi $< - 3SD$), nhóm VPTM có tỷ lệ suy dinh dưỡng (25,6%) cao hơn nhóm chứng (17,7%) ($p = 0,07$; OR = 1,6) – một kết quả chưa thực sự thuyết phục về thuật toán thống kê nhưng cũng gợi mở vấn đề cho nghiên cứu tiếp theo. Mặc dù vậy, phân tích phân bố VK theo yếu tố có suy dinh dưỡng (bảng 3.38) và yếu tố suy giảm miễn dịch (bảng 3.39) đều không nghi nhận có liên quan giữa suy dinh dưỡng và suy giảm miễn dịch với căn nguyên VK của VPTM, mặc dù tỷ lệ VPTM do *Acinetobacter spp.* ở trẻ có suy giảm miễn dịch

(63,4%) cao hơn nhóm trẻ không giảm miễn dịch (47,1%) ($p > 0,05$). Như vậy, có thể nói rằng trẻ suy giảm miễn dịch và suy dinh dưỡng có nguy cơ cao mắc VPTM nhưng chưa ghi nhận thấy có mối liên quan đến căn nguyên của VPTM.

So với người lớn, tỷ lệ mắc và tỷ lệ tử vong do VPTM ở trẻ em luôn cao hơn do trẻ chưa có hệ miễn dịch hoàn chỉnh, tính chất nặng nề của bệnh nền, nhu cầu thở máy cao hơn và căn nguyên gây bệnh với đặc điểm kháng KS cao. Trong nghiên cứu của chúng tôi, *Acinetobacter spp.* nổi lên là căn nguyên chính, kế tiếp là các VK Gram âm *P. aeruginosa* và *K. Pneumoniae*, vốn dĩ là những VK có khả năng kháng KS rất cao. Tuy nhiên, khi phân tích phân bố VK theo kết quả điều trị (bảng 3.40) chúng tôi không ghi nhận thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về căn nguyên VK giữa nhóm BN tử vong và nhóm BN sống, mặc dù tỷ lệ VPTM do *Acinetobacter spp.* ở nhóm tử vong (65,5%) cao hơn nhóm VPTM sống (51,8%) ($p > 0,05$). Lê Kiến Ngãi cũng thấy tử vong cao nhất ở nhóm VPTM do *A. baumannii*, nhưng không ghi nhận thấy có mối liên quan giữa căn nguyên và tỷ lệ tử vong của VPTM ở trẻ sơ sinh [10]. Kết quả này cùng với những kết quả phân tích ở trên đây liên quan đến tử vong của VPTM (phần 3.2) cho thấy cần có một nghiên cứu sâu hơn và đầy đủ hơn về yếu tố liên quan đến kết quả điều trị VPTM nhằm giảm thấp tỷ lệ tử vong.

4.3.2. Đặc điểm kháng kháng sinh một số vi khuẩn thường gặp gây viêm phổi liên quan thở máy ở trẻ ngoài tuổi sơ sinh

Do các căn nguyên VK khác số lượng còn ít, chúng tôi tập trung vào phân tích đặc điểm kháng KS của 3 căn nguyên chính của VPTM là *Acinetobacter spp.*, *P. aeruginosa* và *K. pneumoniae*. Kết quả dựa vào kháng sinh đồ đối với các KS hay được sử dụng trong thực tế lâm sàng là penicillins, cephalosporins, aminoglycosid, carbapenem, quinolons và một số KS kết hợp.

Kết quả trình bày tại biểu đồ 3.11 cho thấy các chủng *Acinetobacter spp.* có mức độ kháng KS rất cao: gần 100% kháng cephalosporins thế hệ 3 và 4, gần 90% kháng carbapenem (imipenem và meronem) và khoảng 80% kháng quinolon (ciprofloxacin và levofloxacin). Còn 47,2 % số chủng *Acinetobacter spp.* nhạy cảm với amikacin. Chưa

phát hiện thấy có chủng nào kháng colistin. Lê Kiến Ngãi nghiên cứu VPTM ở trẻ sơ sinh (năm 2012) thấy *A. baumannii* kháng cao với cephalosporin và carbapenem, tuy mức độ kháng có thấp hơn (tương ứng là 80% và 75 - 80%), còn 60% các chủng nhạy cảm với amikacin và quinolons và cũng chưa phát hiện có chủng nào kháng colistin [10]. Một nghiên cứu khác về VPBV tại khoa HSCC, BV Nhi Trung ương, năm 2012 cho thấy *Acinetobacter spp.* kháng KS ở mức độ thấp hơn: kháng carbapenem (40%), amikacin (61,3%), ceftazidim (90,3%) và 100% nhạy cảm với colistin [14]. Như vậy, chỉ sau khoảng 3 năm căn nguyên *Acinetobacter spp.* gây VPTM đã tăng khả năng đề kháng KS một cách rõ rệt.

Nghiên cứu tại BV các bệnh nhiệt đới thành phố Hồ Chí Minh của Nguyen Thi Khanh Nhu & CS cũng cho thấy *Acinetobacter spp.* đề kháng với hầu hết KS thử nghiệm, bao gồm aminoglycosides, cephalosporins và carbapenem. Khả năng kháng piperacillin/tazobactam và carbapenem tăng lên trên 50%/năm. Từ 2005 – 2010, tăng tỷ lệ kháng lên 100% đối với cefepime và ticarcillin/tazobactam. Imipenem là KS được ưa chuộng lựa chọn cho điều trị kinh nghiệm tại các khoa HSCC đã bị *Acinetobacter spp.* tăng kháng 52% mỗi năm và tăng gấp 3 lần từ 2008 đến 2010 [90]. Nghiên cứu VPBV trên người lớn tại BV Bạch Mai, Trương Anh Thư nhận xét 98,1% vi khuẩn *A. baumannii* là vi khuẩn kháng đa KS: piperacillin, ceftazidime, ciprofloxacin và amikacin. Tỷ lệ *A. baumannii* kháng imipenem và meropenem theo trình tự là 84,9% và 86,8%. Vi khuẩn này kháng ở mức độ cao với piperacillin (≥ 512), ceftazidime (128 - > 512), ciprofloxacin (32 - > 128) [17]. Tại khoa HSCC Nhi, BV Nhi Wuhan từ 1/2008 – 6/2010, Xiao Feng Cai & CS thấy *A. baumannii* còn nhạy cảm 100% với amikacin, ciprofloxacin, levofloxacin và minocycline, 68% nhạy cảm với cefoperazone – sulbactam. Nhưng *A. baumannii* kháng trên 70% đối với penicillins và cephalosporins, kháng tới 72% đối với imipenem và meropenem [141].

Căn nguyên *P. aeruginosa* cũng đề kháng KS rất cao với các KS nhóm cephalosporins (75% kháng ceftazidime), quinolon và carbapenem (trên 70%), aminoglycosides (55–70%). Tỷ lệ *P. aeruginosa* nhạy cảm với colistin và

piperacillin/tazobactam còn khá cao (lần lượt là 95,7% và 63,6%) (biểu đồ 3.12). Năm 2000, Vũ Văn Ngọ thấy *P. aeruginosa* đề kháng KS còn thấp: amikacin (43%), fortum (43%), cefobis (17%), norfloxacin (23%) và 0% đối với imipenem [11]. Năm 2012, Phạm Thị Thanh Tâm nhận xét *P. aeruginosa* còn nhạy cảm cao với carbapenem, quinolon, piperacillin/tazobactam, kháng cephalosporins (53,4%) [14]. Cùng năm đó, Lê Kiến Ngãi đã thấy *P. aeruginosa* gây VPTM trẻ sơ sinh kháng cao với các KS thử nghiệm, nhưng còn nhạy cảm 100% với colistin [10]. Mặc dù kết quả không thực sự giống nhau nhưng đã cho thấy sự đề kháng KS của *P. aeruginosa* tăng lên rõ rệt sau hơn 10 năm qua tại BV Nhi Trung ương.

Tại BV Bạch Mai, Trương Anh Thư thấy *P. aeruginosa* cũng đề kháng cao với các KS thử nghiệm: kháng trên 60% với aminoglycosides, quinolons, carbapenem, 68,8% kháng piperacillin/tazobactam [17]. Ngược lại, Xiao Fang Cai & CS nghiên cứu tại BV Nhi Wuhan thấy mức độ kháng KS của *P. aeruginosa* thấp hơn: 0 đối với amikacin, ciprofloxacin và levofloxacin; 14,29% kháng imipenem và meropenem; 28,57% kháng piperacillin/tazobactam và cefoperazone/sulbactam; > 70% với các KS còn lại [141]. Các kết quả trên cho thấy sự đề kháng KS của *P. aeruginosa* gây VPTM ở nước ta thực sự đáng lo ngại.

K. pneumoniae là VK phổ biến thứ 3 gây VPTM ở trẻ ngoài tuổi sơ sinh. *K. pneumoniae* có khả năng đề kháng với tất cả các KS thử nghiệm (biểu đồ 3.13). 12,5% kháng colistin; 37,5% kháng gentamycin; 50% kháng amikacin; $\geq 75\%$ kháng quinolons và carbapenem; gần 100% kháng các KS còn lại. Kết quả của chúng tôi cao hơn kết quả các nghiên cứu khác tại BV Nhi Trung ương. Vũ Văn Ngọ thấy *K. pneumoniae* kháng imipenem (19%), fortum (37%), amikacin (53%) và acepim (60%) [11]. Phạm Thị Thanh Tâm nhận xét *K. pneumoniae* còn nhạy cảm cao với aminoglycosides và carbapenem [14]. Lê Kiến Ngãi thấy *K. pneumoniae* kháng 0% với colistin, gần 70% với carbapenem và khoảng 80% – 90% đối với các KS còn lại [10]. Xiao – Fang Cai & CS cho thấy sự đề kháng KS của *K. pneumoniae* cũng tương tự kết quả của chúng tôi đối với nhóm cephalosporins, nhưng 0% đối với imipenem, amikacin và quinolons [141].

Như vậy, vi khuẩn *K. pneumoniae* gây VPTM trong nghiên cứu của chúng tôi đã đề kháng với đa KS thử nghiệm.

4.3.3. Một số đặc điểm sinh học phân tử của vi khuẩn *Acinetobacter* gây viêm phổi liên quan thở máy ở trẻ ngoài tuổi sơ sinh

Ở trên thế giới đã ghi nhận nhiều vụ dịch xảy ra ở các bệnh viện do sự lây lan của các chủng *Acinetobacter spp.* kháng imipenem, bệnh nhân chuyển tuyến, tay của nhân viên y tế hay sự tồn tại của vi khuẩn này trong môi trường bệnh viện có thể làm tăng nguy cơ lây lan các chủng *Acinetobacter spp* kháng carbapenem sang các khoa khác nhau trong bệnh viện, giữa các bệnh viện và ra ngoài cộng đồng dân cư [7], [83].

Trong nghiên cứu nhằm phát hiện ra sự có mặt của các gen Oxacillinase (OXA) kháng carbapenem của 53 chủng *Acinetobacter* phân lập được từ các bệnh nhân VPTM này, kỹ thuật Multiplex-PCR được sử dụng để phát hiện các chủng vi khuẩn này có mang các gen OXA kháng carbapenem hay không. Kết quả nghiên cứu (bảng 3.41) cho thấy: Gen OXA_51 được phát hiện trên tất cả các chủng *A. baumannii*. Kết quả này phù hợp với các các nghiên cứu khác nhau ở trên thế giới [83], [101]. OXA_51 là gen chỉ nằm trên chromosome của *A. baumannii* và các nghiên cứu cũng chưa chứng minh được mối liên quan chặt chẽ giữa gen OXA_51 với mức độ kháng carbapenem. Tuy nhiên, có thể sử dụng gen này như là một gen đặc hiệu để xác định các chủng *A. baumannii* [101]. 44/48 chủng *A. baumannii* mang cả hai gen OXA_51 + OXA_23, chiếm 91,7%. Kết quả này cao hơn kết quả của Nguyễn Thị Thanh Hà nghiên cứu trên bệnh nhân nhiễm khuẩn máu do *A. baumannii* (47,1%) [5]. Đây là gen quan trọng kháng carbapenem, gây ra nhiều vụ dịch trong các bệnh viện trên thế giới. Điều này cho thấy cơ chế kháng carbapenem của các chủng *A. baumannii* phân lập trong nghiên cứu là do gen OXA_23 [64]. Có 4 chủng *A. baumannii* mang cả hai gen OXA_51+ OXA_58, chiếm 8,3% và 5 chủng *Acinetobacter spp.* được phát hiện mang gen OXA_58. Kết quả này thấp hơn so với nghiên cứu của Nguyễn Thị Thanh Hà (20%) [5]. OXA_58 là gen được phát hiện lần đầu tại Pháp năm 2003 và ở Thổ Nhĩ Kỳ. Gen này nằm trên các plasmid của các chủng *Acinetobacter spp.* Hiện nay nhiều báo cáo đã

ghi nhận OXA_58 ở nhiều quốc gia trên thế giới. Theo chúng tôi được biết, đây là báo cáo đầu tiên về sự có mặt của các gen OXA_51, OXA_58 và OXA_23 kháng carbapenem của *Acinetobacter spp.* phân lập trên bệnh phẩm dịch NKQ của các bệnh nhi mắc VPTM tại Việt Nam. Nghiên cứu cũng cho thấy việc sử dụng kỹ thuật Multiplex PCR là một kỹ thuật đơn giản có thể sử dụng để phát hiện nhanh chóng các chủng *Acinetobacter* mang gen OXA (OXA_58, OXA_51 và OXA_23) kháng carbapenem.

Khi phân tích đặc tính kháng KS, kết quả cho thấy *Acinetobacter* kháng carbapenem, KS nhóm cephalosporin và các KS kết hợp TZP, TCC ở mức độ rất cao (bảng 3.43a và 3.43b). Kết quả này cao hơn so với báo cáo về thực trạng kháng carbapenem của *Acinetobacter spp.* phân lập tại 6 bệnh viện năm 2008 [2] và kết quả của Nguyễn Thị Thanh Hà [5], nhưng tương đương kết quả của Trương Anh Thư [17]. Mặc dù, trên 90% số chủng mang gen OXA_51+ OXA_23 đã đề kháng CIP, LEV, và nhóm aminoglycoside, nhưng còn khoảng trên 50% số chủng mang gen OXA_58 và OXA_51+ OXA_58 vẫn còn nhạy cảm với KS nhóm quinolon và khoảng 75% các chủng này còn nhạy cảm với AN và TM. Điều này cho thấy, các chủng *A. baumannii* mang gen OXA_51+ OXA_23 không chỉ đề kháng cao với nhóm carbapenem mà còn với nhiều nhóm KS khác và khả năng kháng KS của chúng cao hơn các chủng mang gen OXA_58. Mặc dù, *Acinetobacter spp.* đã kháng lại carbapenem nhưng vẫn có thể sử dụng KS như ciprofloxacin, levofloxacin, tobramycin và amikacin là KS hiện đang được sử dụng rộng rãi để điều trị trong các bệnh viện của Việt Nam trong điều trị VPTM ở trẻ em. Trong nghiên cứu của chúng tôi, chưa phát hiện có bất cứ chủng *Acinetobacter spp.* nào kháng colistin. Kết quả này cũng phù hợp với các nghiên cứu khác ở Việt nam [5], [17].

Kết quả PCR và KS đồ cho thấy OXA - 23 đóng vai trò quan trọng quy định tính kháng carbapenem của các chủng *Acinetobacter spp.* phân lập trong nghiên cứu. Gen OXA_58 cũng phát hiện trên 4 chủng *A. baumannii* và 5 chủng *Acinetobacter spp.* kháng carbapenem phân lập từ dịch nội khí quản ở bệnh nhi VPTM. Tuy nhiên, cần

phải nghiên cứu thêm tần xuất gen OXA_58 trên một cỡ mẫu lớn hơn nhằm đánh giá mối liên hệ của gen này với mức độ kháng carbapenem của *Acinetobacter spp.* tại Việt Nam. Nghiên cứu của Nguyễn Thị Thanh Hà [5] có 23/70 chủng *A. baumannii* chỉ mang gen OXA_51 và 22/23 chủng này nhạy cảm với carbapenem. Nghiên cứu này cũng chưa chứng minh được vai trò của gen này với mức độ kháng carbapenem của *Acinetobacter spp.* Tuy nhiên, trong nghiên cứu của chúng tôi không phát hiện thấy bất cứ chủng *Acinetobacter spp.* nào chỉ mang gen OXA_51.

Đây là một trong những báo cáo đầu tiên về sự có mặt của các vi khuẩn *Acinetobacter spp.* mang gen OXA kháng carbapenem (OXA - 58, OXA - 51 và OXA - 23) phân lập trên các bệnh nhi VPTM ngoài lứa tuổi sơ sinh ở khoa HSCC, Bệnh viện Nhi Trung ương. Giám sát sự có mặt của gen OXA kháng carbapenem trên các bệnh phẩm lâm sàng để từ đó đưa ra các khuyến cáo phù hợp nhằm hạn chế sự lây lan của các chủng *Acinetobacter spp.* mang gen OXA kháng carbapenem là cần thiết.

Kết quả bảng 3.42 cho thấy nghiên cứu đã phát hiện 7 chủng *Acinetobacter spp.* đồng mang gen (coexistence) OXA và NDM_1, bao gồm 4 chủng *A. baumannii* (2 chủng vừa mang gen OXA_51 + 58 vừa mang gen NDM_1, 2 chủng có sự cùng tồn tại của gen OXA_51 + 23 và NDM_1); 3/5 chủng *Acinetobacter spp.* vừa mang gen OXA-58 vừa mang gen NDM_1.

NDM_1 là enzyme thuộc nhóm B (metallo-beta-lactamase) được công bố lần đầu tiên bởi Yong D & CS năm 2008. Enzyme này được phát hiện trên chủng *E. coli* và *K. pneumoniae* phân lập ở BN người Thụy Điển bị nhiễm khuẩn tiết niệu có tiền sử chữa bệnh tại Ấn Độ. Sau đó, các chủng VK mang enzyme này đã lây lan ra toàn thế giới. Sự xuất hiện VK mang gen siêu kháng thuốc này đã mở đầu một giai đoạn mới về tình trạng VK kháng KS trên thế giới, bởi VK kháng carbapenem mang gen NDM_1 không chỉ giới hạn trong phạm vi loài mà còn có thể lan truyền nhanh chóng thông qua plasmid sang các loại VK Gram âm khác sống bình thường trong đường tiêu hóa con người [7].

Ở Việt Nam Trần Huy Hoàng & CS đã lần đầu phát hiện gen NDM_1 ở vi

khuẩn *K. pneumoniae* phân lập từ bệnh phẩm và từ môi trường [90]. Tuy nhiên, báo cáo đầu tiên về *A. baumannii* dương tính với NDM_1 ở nước ta là của Nguyen Thi Khanh Nhu & CS tại BV các bệnh nhiệt đới thành phố Hồ Chí Minh [90]. Báo cáo của Zeliang Chen & CS phát hiện chủng *A. baumannii* đầu tiên ở Trung Quốc cũng dương tính với NDM_1, OXA_23 và IMP [145]. Các tác giả nhận xét rằng chủng *A. baumannii* này kháng KS cao hơn các chủng chỉ mang gen OXA_23 và IMP, nhưng còn nhạy cảm với ciprofloxacin, levofloxacin và polymycin B. Năm 2010, Karthikeyan & CS thông báo phát hiện 3 chủng *A. baumannii* ở Ấn Độ dương tính với OXA_51 + 23 và NDM_1 [66]. Cả 3 chủng này đều kháng tất cả các KS họ β -lactams, aminoglycosides và quinolons. Chúng chỉ nhạy cảm với tigecycline và colistin. Năm 2014, Handal Regeen & CS công bố phát hiện 1 chủng *A. junii* đầu tiên dương tính với OXA_58 và NDM_1 [106]. Chủng VK này cũng kháng tất cả các KS họ β -lactams, carbapenem và aminoglycosides nhưng còn nhạy cảm với ciprofloxacin, levofloxacin, trimethoprim-sulfamethoxazole và tetracycline.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi về sự cùng hiện diện gen kháng thuốc OXA_23, OXA_58 và NDM_1 trên vi khuẩn *Acinetobacter* phân lập từ dịch NKQ của bệnh nhân VPTM trẻ em cũng là phát hiện đầu tiên ở Việt nam. Kết quả này không những góp phần vào ngân hàng gen kháng thuốc của *Acinetobacter* gây VPTM tại Việt Nam mà còn giúp giải thích về cơ chế đề kháng KS rất cao của VK này.

MỘT SỐ HẠN CHẾ CỦA NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu chỉ thực hiện tại một đơn vị Hồi sức Nội Nhi. Cần có nghiên cứu đa trung tâm, kết hợp nghiên cứu lâm sàng với vi sinh, sinh học phân tử để có được toàn cảnh của VPTM ở trẻ em.

Nghiên cứu chưa xác định được nguyên nhân tử vong của bệnh nhi mắc VPTM là do mức độ nặng của bệnh nền hay do VPTM, mà chỉ mới ghi nhận tử vong ở trẻ bệnh mắc VPTM.

Nghiên cứu chưa đề cập đến hậu quả của VPTM như thiệt hại về kinh tế, chi phí điều trị tăng thêm và các di chứng cũng như tổn hại sức khỏe do VPTM gây ra.

Do hạn chế của bối cảnh nghiên cứu tại BV trong một khoa HSCC Nhi khoa, tình trạng BN rất nặng, tỷ lệ tử vong cao nên nhiều đối tượng nghiên cứu bị mất trong quá trình theo dõi giám sát, không dễ dàng đạt đủ cỡ mẫu nghiên cứu cũng như chọn lựa nhóm chứng thực sự chặt chẽ. Nghiên cứu can thiệp nhằm tìm ra biện pháp phòng ngừa VPTM hiệu quả cũng vì thế mà chưa thực hiện được.

Do đó, cần có những nghiên cứu có thiết kế tốt hơn và quy mô lớn hơn về VPTM ở trẻ em trong tương lai.

KẾT LUẬN

1. Một số đặc điểm dịch tễ học của viêm phổi liên quan thở máy ở trẻ ngoài tuổi sơ sinh

Viêm phổi liên quan thở máy ở trẻ ngoài tuổi sơ sinh tại khoa Hồi sức – cấp cứu, Bệnh viện Nhi Trung ương, năm 2013 - 2015 là khá phổ biến, tỷ lệ mới mắc 34,0% (125/368) và tỷ suất mật độ mới mắc là 31,2/1000 ngày thở máy. Tỷ lệ mắc viêm phổi liên quan thở máy cao hơn ở trẻ trai, ≤ 1 tuổi, vào mùa Thu, Đông, ở bệnh nhân có bệnh nền là bệnh tim - mạch (47,1%), thần kinh-cơ (45,5%) và bệnh hô hấp mạn (38,8%). Tỷ lệ viêm phổi liên quan thở máy tăng lên theo thời gian thở máy và thời gian nằm tại khoa hồi sức cấp cứu.

Tỷ lệ tử vong của VPTM cao (39,2%) chủ yếu ở trẻ trai, ≤ 1 tuổi và ở trẻ viêm phổi thở máy khởi phát muộn (77,6%); tử vong nhiều nhất (46,9%) trong khoảng thời gian từ 5-10 ngày sau chẩn đoán viêm phổi liên quan thở máy.

2. Một số yếu tố nguy cơ của viêm phổi liên quan thở máy ở trẻ ngoài tuổi sơ sinh

Kết quả cuối cùng của phân tích đa biến cho thấy có 3 yếu tố nguy cơ độc lập thực sự liên quan đến viêm phổi liên quan thở máy bao gồm:

- Trẻ có tình trạng suy giảm miễn dịch ($p < 0,05$; OR: 2,4; 95%CI: 1,01- 6,17).
- Hút nội khí quản > 6 lần/ngày ($p < 0,05$; OR: 3,3; 95%CI: 1,30 - 8,16).
- Thời gian thở máy > 10 ngày ($p < 0,01$; OR: 9,3; 95%CI: 3, 65 - 23,52).

3. Căn nguyên, đặc điểm kháng kháng sinh của một số chủng vi khuẩn gây viêm phổi liên quan thở máy ở trẻ ngoài tuổi sơ sinh

Căn nguyên chính gây viêm phổi liên quan thở máy là vi khuẩn (97,9%) với hầu hết là vi khuẩn Gram âm (95,1%) trong đó 3 vi khuẩn hay gặp nhất là *Acinetobacter spp.* (55,9%), *P. aeruginosa* (16,8%) và *K. pneumoniae* (11,2%).

Các chủng vi khuẩn có mức độ kháng kháng sinh rất cao: *Acinetobacter spp.* kháng cephalosporins (gần 100%), carbapenem (gần 90%) và quinolon (80%). Chưa

phát hiện thấy có chủng nào kháng colistin; *P.aeruginosa* kháng trên 70% đối với cephalosporins, quinolon, carbapenem, aminoglycosides; $\geq 75\%$ chủng *K. pneumoniae* kháng quinolons và carbapenem; gần 100% kháng cephalosporins.

Các chủng vi khuẩn *Acinetobacter* mang gen kháng kháng sinh Oxacillinase 23 và 58 là rất phổ biến trong đó, *A. baumannii* chủ yếu mang gen OXA_23 và *Acinetobacter spp* chủ yếu mang gen OXA_58. Bên cạnh đó, nghiên cứu cũng đã phát hiện các chủng *Acinetobacter spp* đồng mang gen OXA và NDM_1 (7/53 chủng). Các chủng *A. baumannii* mang gen OXA_23 không chỉ đề kháng cao với nhóm carbapenem mà còn kháng với nhiều nhóm kháng sinh khác và khả năng kháng kháng sinh của chúng cao hơn các chủng mang gen OXA_58.

KIẾN NGHỊ

1. Bệnh viện Nhi Trung ương:

- Đẩy mạnh hơn nữa các biện pháp đồng bộ kiểm soát VPTM tại các khoa Hồi sức trong bệnh viện như: thiết lập hệ thống giám sát và phát hiện sớm VPTM, huấn luyện và đào tạo kiểm soát VPTM, thực hiện và giám sát thường xuyên các biện pháp phòng ngừa chuẩn cũng như gói phòng ngừa VPTM, đặc biệt đối với trẻ có suy giảm miễn dịch, chỉ hút nội khí quản khi cần thiết và thực hành cai máy sớm < 10 ngày. Bên cạnh đó, cần cân nhắc các yếu tố khác như đặt nội khí quản tại khoa HSCC, mở khí quản, thời gian nằm viện kéo dài có thể gây tỷ lệ viêm phổi liên quan thở máy ở trẻ ngoài tuổi sơ sinh tăng cao.

- Xây dựng hướng dẫn điều trị VPTM ở trẻ em, nhất là hướng dẫn sử dụng kháng sinh cập nhật dựa trên kết quả các nghiên cứu tại BV Nhi Trung ương, trong nước và hướng dẫn điều trị của thế giới, chẳng hạn lựa chọn colistin là KS điều trị VPTM do *A. baumannii* bởi đặc tính kháng đa KS của nó. Tổ chức giám sát liên tục căn nguyên gây VPTM và đặc tính kháng KS của vi sinh vật gây bệnh.

- Tiếp tục có những nghiên cứu tổng thể, thiết kế chuẩn mực, đòi hỏi thời gian dài hơn để có thể đánh giá nguy cơ một cách khoa học, chính xác và thuyết phục; nghiên cứu can thiệp nhằm tìm ra biện pháp hữu hiệu phòng ngừa VPTM.

2. Bộ Y tế:

Xây dựng và ban hành hướng dẫn phòng ngừa và kiểm soát VPTM ở trẻ em nhằm nâng cao hiệu quả kiểm soát loại NKBV này trong các cơ sở khám và chữa bệnh trong cả nước.

NHỮNG ĐÓNG GÓP CỦA NGHIÊN CỨU

1. Đây là nghiên cứu tương đối đầy đủ về dịch tễ, lâm sàng và vi sinh của viêm phổi liên quan đến thở máy ở trẻ em ngoài tuổi sơ sinh tại Việt Nam, góp phần giúp nhà lâm sàng, vi sinh, kiểm soát nhiễm khuẩn và nhà quản lý có cái nhìn đúng về bệnh này và có thái độ tích cực và chủ động hơn trong tiếp cận chẩn đoán, điều trị và phòng ngừa bệnh.

2. Đây là nghiên cứu đầu tiên tại 1 bệnh viện Nhi khoa ở Việt Nam phát hiện các chủng *A. baumannii* mang gen kháng kháng sinh OXA_23, OXA_58 và đồng mang gen OXA và NDM1 trong dịch hút phế quản của bệnh nhi viêm phổi liên quan thở máy.

3. Kết quả nghiên cứu làm tiền đề cho nhiều nghiên cứu sâu hơn về các yếu tố nguy cơ, giải pháp phòng ngừa, sự kháng kháng sinh và khả năng phát tán gen kháng kháng sinh của *A. baumannii* trong các khoa Hồi sức cấp cứu Nhi khoa.

**DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU ĐÃ CÔNG BỐ
LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN**

- 1. Lê Xuân Ngọc, Trần Huy Hoàng, Lê Thanh Hải, Trần Như Dương (2017).** Một số đặc điểm dịch tễ học viêm phổi liên quan đến thở máy ở trẻ ngoài lứa tuổi sơ sinh tại Bệnh viện Nhi Trung ương, 2013-2015. Tạp chí Y học dự phòng , tập 27, số 3 Phụ bản, tr. 132 – 138.
- 2. Lê Xuân Ngọc, Lê Thanh Hải, Trần Như Dương (2017).** Một số yếu tố nguy cơ của viêm phổi liên quan đến thở máy ở trẻ ngoài lứa tuổi sơ sinh tại Bệnh viện Nhi Trung ương, 2013-2015. Tạp chí Y học dự phòng , tập 27, số 3 Phụ bản, tr. 139 – 145.
- 3. Lê Xuân Ngọc, Trần Huy Hoàng, Lê Thanh Hải, Trần Như Dương (2016).** Tình trạng kháng carbapenem và cephalosporin của *Acinetobacter spp.* mang gen Oxacillinase ở bệnh nhi viêm phổi liên quan đến thở máy ngoài lứa tuổi sơ sinh tại Bệnh viện Nhi Trung ương, 2014-2015. Tạp chí Y học dự phòng , tập XXVI, số 13 (186), tr 103-109.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

Tài liệu tiếng Việt:

1. **Bệnh viện Nhi Trung ương, khoa Vi sinh** (2017), Quy trình nuôi cấy và định danh hệ thống tự động (dịch ty hầu/dịch nội khí quản/dịch rửa phế quản) QTXN.VS.007.V1.0.
2. **Bộ Y tế** (2013), "Kế hoạch hành động quốc gia về chống kháng thuốc giai đoạn từ năm 2013 đến năm 2020".
3. **Hoàng Doãn Cảnh, Vũ lê Ngọc Lan, Uông Nguyễn Đức minh & CS** (2014), "Tình hình kháng kháng sinh của *Pseudomonas aeruginosa* phân lập được trên bệnh phẩm tại Viện Pasteur, TP Hồ Chí Minh", *Tạp chí Khoa học ĐHSP TPHCM*, số 61
4. **Lê Thanh Duyên** (2008), "*Xác định tỷ lệ NKBV và một số yếu tố liên quan tại khoa HSCC, bệnh viện nhi Trung ương*", Luận văn thạc sĩ Y học, trường đại học Y Hà nội.
5. **Nguyễn Thị Thanh Hà** (2014), "*Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng và vi sinh ở bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết do Acinetobacter baumannii (2011-2012)*", Luận án Tiến sĩ Y học, Viện Nghiên cứu khoa học Y Dược lâm sàng 108.
6. **Nguyễn Thị Thanh Hà, Trần Huy Hoàng, Nguyễn Trọng Chinh, Phan Quốc Hoàn** (2013), "Phát hiện gen Oxacillinase kháng carbapenem của *Acinetobacter baumannii* phân lập trên các bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết tại Việt Nam". *Tạp chí Y Dược lâm sàng 108*, tập 8, số 4/2013:87-93.
7. **Trần Huy hoàng** (2014), "*Một số đặc điểm dịch tễ học của nhiễm khuẩn bệnh viện do vi khuẩn kháng carbapenem mang gen NDM-1 tại Bệnh viện Việt Đức Hà nội, 2010-2011*" Luận án Tiến sĩ Y học, Viện Vệ sinh Dịch tễ trung ương.
8. **Đậu Việt Hùng, Phạm Văn Thắng, Hoàng Hạnh Phúc, Trần Hồng Hà** (2008), "Giá trị tiên lượng tử vong của thang điểm PRISM đối với bệnh nhân

hồi sức cấp cứu Bệnh viện Nhi Trung ương từ năm 2006-2007”, *Tạp chí Nghiên cứu Y học*, tập 57(4), tr. 116 – 122.

9. **Hoàng Trọng Kim, Nguyễn Hoài Phong** (2005) “Đặc điểm nhiễm khuẩn bệnh viện tại khoa hồi sức tăng cường Bệnh viện Nhi đồng 1”, *Nghiên cứu y học*, Y học TP Hồ Chí Minh, tập 9, phụ bản của số 1, tr.147-153.
10. **Lê Kiến Ngãi** (2016), “*Đặc điểm dịch tễ học lâm sàng, yếu tố nguy cơ và một số tác nhân vi khuẩn của viêm phổi thở máy sơ sinh tại Bệnh viện Nhi Trung ương*”, Luận án Tiến sĩ Y học, Viện Vệ sinh Dịch tễ trung ương.
11. **Vũ Văn Ngọ** (2000), "*Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng và VK gây viêm phổi mắc phải sau đặt NKQ ở trẻ em (tại khoa điều trị tích cực trẻ em)* ", Luận văn tốt nghiệp bác sĩ chuyên khoa cấp II, trường đại học Y Hà nội.
12. **Lê Xuân Ngọc, Lê Kiến Ngãi** (2013), "Tình hình chỉ định sử dụng kháng sinh tại một số khoa Bệnh viện Nhi Trung ương", *Y học thực hành*, 873(6), tr. 116-118.
13. **Trần Văn Ngọc** (2015), “Viêm phổi bệnh viện”, *Trang mạng của Hội Hô hấp TP. Hồ Chí Minh*.
14. **Phạm Thị Thanh Tâm** (2012), “ *Nghiên cứu căn nguyên vi sinh và sự phù hợp của kháng sinh ban đầu điều trị viêm phổi bệnh viện tại khoa hồi sức cấp cứu bệnh viện Nhi Trung ương*”, Luận văn tốt nghiệp nội trú BV, trường đại học Y Hà nội.
15. **Trần Hữu Thông** (2013), “*Nghiên cứu căn nguyên gây viêm phổi liên quan thở máy và hiệu quả dự phòng biến chứng này bằng phương pháp hút dịch liên tục hạ thanh môn*”, Luận án Tiến sĩ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
16. **Nguyễn Thị Lệ Thúy, Hoàng Trọng Kim** (2005),“*Đánh giá viêm phổi trên trẻ được thông khí hỗ trợ tại khoa Hồi sức cấp cứu, Bệnh viện Nhi đồng 1*” *Nghiên cứu y học*, Y học TP Hồ Chí Minh, phụ bản của số 1, tr.1-6.

17. **Trương Anh Thu** (2012), “*Đặc điểm dịch tễ học nhiễm khuẩn phổi bệnh viện tại khoa hồi sức tích cực, Bệnh viện Bạch Mai, 2008-2009*”, Luận án Tiến sĩ y học, Viện Vệ sinh Dịch tễ Trung ương.
18. Hà Mạnh Tuấn, Hoàng Trọng Kim (2005), “Tần suất nhiễm khuẩn bệnh viện tại khoa Hồi sức cấp cứu nhi”, *Y học Thành phố Hồ Chí Minh*, 9(2), tr.78-85.
19. **Phạm Anh Tuấn** (2011), "*Nghiên cứu viêm phổi liên quan thở máy ở BN sau mổ tim mở tại khoa hồi sức ngoại bệnh viện nhi Trung ương từ 4/2011-9/2011*", Luận văn thạc sĩ Y học, trường đại học Y Hà nội.
20. **Phạm Hùng Vân và nhóm nghiên cứu MIDAS** (2005), “Nghiên cứu đa trung tâm về tình hình đề kháng imipenem và meronem của trực khuẩn Gram (-) dễ mọc – kết quả trên 16 bệnh viện tại Việt Nam”, *Nghiên cứu Y học, Y học TP. Hồ Chí Minh*, tập 14 phụ bản số 2, tr. 279 – 286.
21. **Viện Dinh dưỡng** (2014), “*Cách phân loại và đánh giá tình trạng dinh dưỡng dựa vào Z-Score (WHO 2006)*”

Tài liệu tiếng Anh:

22. **Abroug F, Ouanes-Besbes L, Elatrous S, Brochard L** (2008), “The effect of prone positioning in acute respiratory distress syndrome or acute lung injury: a meta-analysis. Areas of uncertainty and recommendations for research”, *Intensive Care Med*, 34, pp. 1002–1011.
23. **Al-Dozi HM, El-Saed A, Rishu AH, et al** (2012), “The results of a 6-year epidemiologic surveillance for ventilator-associated pneumonia at a tertiary care intensive care unit in Saudi Arabia), *Am J Infect Control*, 40(9), pp.794-799.
24. **Almuneeff M, Memish ZA, Balkhy H, Alalem H, and Abutaled A** (2004), “Ventilator associated pneumonia in a pediatric intensive care unit in Saudi Arabia: a 30 month prospective surveillance”, *Infect. Control Hosp. Epidemiol.*, 25(9), pp. 753-758.
25. **Apisarnthanarak, A., G. Holzmann-Pazgal, A. Hamvas, et al.** (2003), “Ventilator-associated pneumonia in extremely preterm neonates in a neonatal

intensive care unit: characteristics, risk factors, and outcomes.”, *Pediatrics* 112, pp. 1283-1289

26. **Awasthi S, Tahazzul M, Ambast A, et al** (2013 Jan), “Longer duration of mechanical ventilation was found to be associated with ventilator-associated pneumonia in children aged 1 month to 12 years in India.” *J Clin Epidemiol.* 66 (1), pp. 62-66.
27. **Azoulay, E., J. F. Timsit, M. Tafflet, et al.** (2006), “Candida colonization of the respiratory tract and subsequent Pseudomonas ventilator-associated pneumonia”. *Chest* 129, pp. 110-117.
28. **Babcock, H. M., J. E. Zack, T. Garrison, et al** (2004), “An educational intervention to reduce ventilator-associated pneumonia in an integrated health system: a comparison of effects” *Chest*, 125, pp. 2224-2231.
29. **Babcock, H. M., J. E. Zack, T. Garrison, et al.** (2003). “Ventilator-associated pneumonia in a multi-hospital system: differences in microbiology by location”. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 24, pp. 853-858.
30. **Balasubramanian P, Tullu MS.** (2014 Nov), “Study of ventilator-associated pneumonia in a pediatric intensive care unit”, *Indian J Pediatr*, 81(11), pp. 1182-1186..
31. **Barbier F, Andremont A, Wolff M, Bouadma L** (2013), “Hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia: recent advances in epidemiology and management”, *Curr Opin Pulm Med Rev*, 19, pp. 216-228.
32. **Batchelor M, Hopkins K, Threlfall E.J, et al** (2005) “Blactx-m genes in clinical salmonella isolates recovered from humans in England and Wales from 1992 to 2003”, *Antimicrob Chemother*, 49, pp. 1319 – 1322.
33. **Becerra MR, Tantaleán JA, Suárez VJ, et al** (2010), “Epidemiologic surveillance of nosocomial infections in a Pediatric Intensive Care Unit of a developing country” *BMC Pediatr*, pp. 10 - 66.

34. **Bo Liu et al.** (8/2013), “Risk factors of ventilator-associated pneumonia in pediatric intensive care unit: a systematic review and meta-analysis”, *J Thorac Dis.*; 5(4), pp. 525–531.
35. **Cai XF¹, Sun JM¹, Bao LS¹, Li WB** (2011), “Distribution and antibiotic resistance of pathogens isolated from ventilator-associated pneumonia patients in pediatric intensive care unit.” *World J Emerg Med.*, Vol 2 No 2, pp. 117-121.
36. **Caruso P, Denari S, Ruiz SA, et al** (2009), “Saline instillation before tracheal suctioning decreases the incidence of ventilator-associated pneumonia”, *Crit Care Med*, 37, pp. 32–38.
37. **CDC/NHSN** (April 2013), “*Protocol Corrections, Clarification, and Additions*”, www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/17pscnosinfdef_current.pdf
38. **Chang I, Schibler A** (2016), “Ventilator Associated Pneumonia in Children”, *Paediatr Respir Rev*, 20 pp.10-16.
39. **Chung DR, Song JH, Kim SH, et al** (2011) “High prevalence of multidrug-resistant nonfermenters in hospital-acquired pneumonia in Asia”, *Am J Respir Crit Care Med*, 184, pp. 1409–1417.
40. **Citak A, Karaböcüoğlu M, Uçsel R, et al.** (2000), “Bacterial nosocomial infections in mechanically ventilated children”, *Turk J Pediatr.* 42(1), pp. 39-42.
41. **Cordero, L., L. W. Ayers, R. R. Miller, et al.** (2002), “Surveillance of ventilator-associated pneumonia in very-low-birth-weight infants”, *Am. J. Infect. Control.*, 30, pp. 32-39.
42. **Cortiñas Sáenz M, Lizán García M, Jiménez-Vizúete JM, et al.** (2007 Mar), “Incidence of early-and late-onset ventilator-associated pneumonia in a postanesthesia and critical care unit.”, *Rev Esp Anestesiol Reanim*, 54(3), pp. 147-154.
43. **Curley MA, Schwalenstocker E, Deshpande JK, et al** (2006), “Tailoring the Institute for Health Care Improvement 100,000 Lives Campaign to pediatric

settings: the example of ventilator-associated pneumonia”, *Pediatr Clin North Am*, 53(6), pp.1231-1251.

44. **De Lencastre H, Oliveira D, Tomasz A.** (2007), “Antibiotic resistant *Staphylococcus aureus*: a paradigm of adaptive power”, *Curr. Opin. Microbiol.*10, pp. 428–435.
45. **Delaney A, Gray H, Laupland KB, Zuege DJ** (2006), “Kinetic bed therapy to prevent nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients: a systematic review and meta-analysis”. *Crit Care*, 10, pp. R70.
46. **Deng C., Li X., Zou Y., et al** (2011), "Risk factors and pathogen profile of ventilator - associated pneumonia in a neonatal intensive care unit in China", *Pediatrics International*, 53(3), pp. 332-337.
47. **Dunn PM** (2005), “Ignac Semmelweis (1818 – 1865) of Budapest and the prevention of puerperal fever”, *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.*, 90(4), pp. F345-348.
48. **ECDC** (2010), “Annual Epidemiological Report on Communicable Diseases in Europe”, *European Centre for Disease Prevention*, pp. 174-178.
49. **Elward A.M., Warren D.K.,and Fraser V.J** (2002), “Ventilator associated pneumonia in a pediatric intensive care unit patients: risk factors and outcomes”, *Pediatrics*, 109(5), pp. 758-764.
50. **Fabregas, N., S. Ewig, A. Torres, et al.** (1999), “Clinical diagnosis of ventilator associated pneumonia revisited: comparative validation using immediate post-mortem lung biopsies”, *Thorax*, 54, pp. 867-873.
51. **Fayon MJ., Tucci M., Lacroix C., et al.** (1997), “Nosocomial pneumonia and tracheitis in pediatric intensive care unit : a prospective study”, *Am. J. Respir. Crit Care med.*, 155(1), pp. 162-169.
52. **Ferrer M, Liapikou A, Valencia M, et al.** (2010), “Validation of the American Thoracic Society–Infectious Diseases Society of America guidelines

- for hospital-acquired pneumonia in the intensive care unit”, *Clin Infect Dis*, 50, pp. 945–952.
53. **Foglia E, Meier MD, Elward A.** (2007 Jul), “Ventilator-associated pneumonia in neonatal and pediatric intensive care unit patients”, *Clin Microbiol Rev.* Vol 20 (3), pp. 409-425.
 54. **Forel JM, Voillet F, Pulina D, et al.** (2012), “Ventilator-associated pneumonia and ICU mortality in severe ARDS patients ventilated according to a lung-protective strategy”, *Crit Care*, 16, pp. R65.
 55. **Gautam A, Ganu SS, Tegg OJ, et al.** (2012 Dec), "Ventilator-associated pneumonia in a tertiary paediatric intensive care unit: a 1-year prospective observational study" *Crit Care Resusc.* 14(4), pp. 283-289.
 56. **Hamid MH, Malik MA, Masood J, et al.** (2012 Mar), “Ventilator-associated pneumonia in children.”, *J Coll Physicians Surg Pak*, 22(3), pp.155-158.
 57. **Harsha V, Patil and Virendra C patil** (2017), “Incidence, bacteriology, and clinical outcome of ventilator-associated pneumonia at tertiary care hospital”, *J Nat Sci Biol Med*, 8(1), pp. 46 – 55.
 58. **Herkel T, Uvizl R, Doubravska L, et al** (2016), “Epidemiology of hospital-acquired pneumonia: Results of Central European multicenter, prospective, observational study compared with data from the European region”, *Biomed Pap Med Univ Palacky Olomouc Czech Repb*, 160(3), pp. 448 – 455.
 59. **Hess DR** (2005), “Noninvasive positive-pressure ventilation and ventilator-associated pneumonia”, *Respir Care*, 50, pp. 924–929.
 60. **Hsieh TC, Hsia SH, Wu CT, et al.** (2010 Feb), “Frequency of ventilator-associated pneumonia with 3-day versus 7-day ventilator circuit changes.”, *Pediatr Neonatol.*, 51 (1), pp. 37-43.
 61. **Iosifidis E, Stabouli S, Tsolaki A, et al.** (2015 Apr), “Diagnosing ventilator-associated pneumonia in pediatric intensive care”, *Am J Infect Control*, 43(4), pp. 390-393.

62. **İşgüder R, Ceylan G, Ağin H, et al** (2017), “New parameters for childhood ventilator associated pneumonia diagnosis”, *Pediatr Pulmonol*, 52(1), pp.119-128.
63. **Jaimes F., De la Rosa G., Gomez E., et al.** (2007), “Incidence and risk factors for Ventilator associated pneumonia in a developing country: Where is the difference?”, *Respiratory Medicine*, 101, pp. 762-767.
64. **Jeon, B., S. H. Jeong, I. K. Bae, et al.** (2005) “Investigation of a nosocomial outbreak of imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* producing the OXA-23 beta-lactamase in Korea”, *J. Clin. Microbiol.* 43:2241–2245.
65. **Jones RN.** (2010), “Microbial etiologies of hospital-acquired bacterial pneumonia and ventilator-associated bacterial pneumonia”, *Clin Infect Dis*, 51 (Suppl 1), pp. S81–S87.
66. **Karthikeyan K, Thirunarayan MA, Krishnan P** (2010), “Coexistence of bla_{oxa-23} with bla_{NDM-1} and armA in clinical isolates of *Acinetobacter baumannii* from India”, *J Antimicrob Chemother*, 65, pp. 2253 – 2270.
67. **Ke Xu, David B Evans, Kei Kawabata, et al.** (2003), “Household catastrophic health expenditure: a multicountry Analysis”, *Lancet* Vol 362, pp. 111-117.
68. **Kennedy A.M, Elward, A.M, Fraser V** (2004) “Survey of knowledge, belief, and practices of neonatal intensive care unit healthcare workers regarding nosocomial infections, central venous catheter care, and hand hygiene”, *Infection control and hospital epidemiology*, Vol. 25 No 9, pp. 747-752.
69. **Khan H.A, Ahmad A, Mehbood R** (2015), “Nosocomial infections and their control strategies”, *Asian Pac J Trop Biomed*, 5(7), pp. 509 – 514.
70. **Kollef MH, Afessa B, Anzueto A, et al** (2008), “Silver-coated endotracheal tubes and incidence of ventilator-associated pneumonia: the NASCENT randomized trial”, *JAMA*, 300, pp. 805–813.

71. **Kollef M, Pittet D, Sanchez Garcia M, et al** (2006), “A randomized double-blind trial of isegaganan in prevention of ventilator-associated pneumonia”, *Am J Respir Crit Care Med*, 173, pp. 91–97.
72. **Koleff M.H** (1993), “Ventilator associated pneumonia: a multivariate analysis” *JAMA.*, 270 (16), pp.1965-1970.
73. **Kress JP, Pohlman AS, O’Connor MF, Hall JB** (2000), “Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation”, *N Engl J Med*, 342, pp.1471–1477.
74. **Labeau SO, Van de Vyver K, Brusselaers N, et al** (2011), “Prevention of ventilator-associated pneumonia with oral antiseptics: a systematic review and metaanalysis”, *Lancet Infect Dis*, 11, pp. 845–854.
75. **Laxminarayan, R., A. Malani.**(2007), “Extending the Cure: Policy responses to the growing threat of antibiotic resistance”. *Washington, DC, Resources for the Future.*
76. **Lee JH, Koo CH, Lee SY, Kim EH, et al.** (2016 Oct), “Effect of early vs. late tracheostomy on clinical outcomes in critically ill pediatric patients”, *Acta Anaesthesiol Scand.* 60(9), pp.1281-8.
77. **Lellouche F, Mancebo J, Jolliet P, et al** (2006), “A multicenter randomized trial of computer-driven protocolized weaning from mechanical ventilation”, *Am J Respir Crit Care Med*, 174, pp. 894–900.
78. **Lorente L, Lecuona M, Jimenez A, et al** (2007), “Influence of an endotracheal tube with polyurethane cuff and subglottic secretion drainage on pneumonia”, *Am J Respir Crit Care Med*, 176, pp. 1079–1083.
79. **Mackowiak PA, Martin RM, Jones SR, Smith JW** (1978 Aug), “Pharyngeal colonization by gram-negative bacilli in aspiration-prone persons”, *Arch Intern Med.* 138(8), pp. 1224-1227.

80. **Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Mandell. Douglas and Bennett's** (2009) "principles and practice of infectious diseases", *Elsevier, Churchill Livingstone éditeurs, USA*, Sixième édition. Édition en ligne. <http://www.ppdonline.com>.
81. **Manzano F, Fernandez-Mondejar E, Colmenero M, et al** (2008), "Positive-end expiratory pressure reduces incidence of ventilator-associated pneumonia in nonhypoxemic patients", *Crit Care Med*, 36, pp. 2225–2231.
82. **Markowicz, P., M. Wolff, K. Djedaini, et al.** (2000), "Multicenter prospective study of ventilator-associated pneumonia during acute respiratory distress syndrome. Incidence, prognosis, and risk factors", *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 161, pp. 1942-1948.
83. **Marti S, Sanchez-Cespedes J, Dolores Blasco M et al** (2008), "Characterization of the Carbapenem-Hydrolyzing Oxacillinase Oxa-58 in an *Acinetobacter* Genospecies 3 Clinical Isolate" *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 52(8), pp. 2955 - 2958.
84. **Mehrdad A, Farideh K** (2012), "Nosocomial infections: the definition criteria", *Iran J Med Sci*, vol 37 No 2, pp. 72 – 73.
85. **Melsen WG, Rovers MM, Bonten MJ** (Oct 2009) "Ventilator-associated pneumonia and mortality: a systematic review of observational studies". *Crit Care Med.* 37 (10), pp. 2709 - 2718.
86. **Meng L, Wang C, Li J, Zhang J** (2016), "Early vs late tracheostomy in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis", *Clin Respir J*, 10(6), pp. 684- 692.
87. **Morrow LE, Kollef MH, Casale TB.** (2010), "Probiotic prophylaxis of ventilator-associated pneumonia: a blinded, randomized, controlled trial", *Am J Respir Crit Care Med*, 182, pp. 1058–1064.
88. **Muscedere J, Rewa O, McKechnie K, et al** (2011), "Subglottic secretion drainage for the prevention of ventilator-associated pneumonia: a systematic review and meta-analysis", *Crit Care Med*, 39, pp.1985–1991.

89. **National Nosocomial Infection Surveillance (NNIS) System** (2004), "National Nosocomial Infection Surveillance (NNIS) System report: Data summary from January 1992 to June 2004", *Am J Infect Control*, 30, pp. 470 - 485.
90. **Nguyen Thi Khanh Nhu, Nguyen Thi Huong Lan, James L. Cambell, Christopher M. Parry, et al.** (2014), "Emergence of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* as the major cause of ventilator-associated pneumonia in intensive care unit patients at an infectious disease hospital in southern Vietnam", *Journal of Medical Microbiology*, 63, pp. 1386-1394.
91. **Noor A, Hussain SF** (2005), "Risk factor associated with development of ventilator associated pneumonia", *J Coll Physicians Surg Pak*, 15(2), pp. 92-95.
92. **Nordmann P, et al.** (2009), "The real threat of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing bacteria", *Lancet Infect Dis.*; 9, pp. 228-236.
93. **Noyal MJ, Sujatha S, Tarun KD, et al.** (2010), "Ventilator-associated pneumonia in a tertiary care hospital in India: role of multi-drug resistant pathogens", *J Infect Dev Ctries*, 4(4), pp. 218 – 225.
94. **Nseir S, Zerimech F, Fournier C, et al** (2011), "Continuous control of tracheal cuff pressure and microaspiration of gastric contents in critically ill patients.", *Am J Respir Crit Care Med*; 184:1041–1047.
95. **Paterson DL.** (2006) "Resistance in gram-negative bacteria: enterobacteriaceae", *Am J Med.*; 119(6 Suppl 1), pp. 62-70
96. **Patman S, Jenkins S, Stiller K** (2009), "Physiotherapy does not prevent, or hasten recovery from, ventilator-associated pneumonia in patients with acquired brain injury", *Intensive Care Med*, 35, pp. 258–265.
97. **Patria MF, Chidini G, Ughi L, Montani C, et al.** (2013 Nov), "Ventilator-associated pneumonia in an Italian pediatric intensive care unit: a prospective study.", *World J Pediatr.* 9(4), pp. 365-368.

98. **Pitout JD, Hanson ND, Church DL, Laupland KB.** (2004), “Population-based laboratory surveillance for Escherichia coli-producing extended-spectrum β -lactamases: importance of community isolates with blaCTX-M Genes”, *Clin Infect Dis*; 38, pp. 1736-41.
99. **Pittet, D.** (2000), “Improving compliance with hand hygiene in hospitals.”, *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 21:381-386.
100. **Poelaert J, Depuydt P, De Wolf A, et al** (2008), “Polyurethane cuffed endotracheal tubes to prevent early postoperative pneumonia after cardiac surgery: a pilot study. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 135, pp. 771–776.
101. **Poirel L, Nordmann P** (2006), “Carbapenem resistance in *A. baumannii*: mechanisms and epidemiology”, *Clin Microbiol Infect.*,12(9), pp. 826-836.
102. **Pollack MM, Patel KM, Rutimann UE** (1996), “PRISM III: an updated pediatric risk of mortality score”, *Crit Care Med*, 24(5), pp. 743 – 752.
103. **Pravin Charles MV, Joshy M Easow, Noyal M Joseph, et al** (2013), “Incidence and risk factors of ventilator associated pneumonia in a tertiary care hospital”, *Australas Med J*, 6(4), pp. 178 – 182.
104. **Ramirez J., Rosenthal VD., Francisco H., et al.** (2006), “Device associated hospital acquired infection rates in four mexican public hospitals”, *American Journal of Infection Control*, 34 (4), pp. 244-247.
105. **Ranjan N, Chaudhary U, Chaudhry D, and Ranjan KP** (2014), “Ventilator-associated pneumonia in a tertiary care intensive care unit: Analysis of incidence, risk factors and mortality”, *Indian J Crit Care Med*, 18(4), pp. 200–204.
106. **Regeen H, Al-Sharafa-Kittaneh D, Kattan R, et al** (2014), “First report of bla_{NDM} and bla_{OXA-58} coexistence in *Acinetobacter junii*”, *J Clin Microbiol*, pp. 3492 – 3493.
107. **Restrepo MI, Peterson J, Fernandez JF, et al** (2013), “Comparison of the bacterial etiology of early-onset and late-onset ventilator-associated pneumonia

in subjects enrolled in 2 large clinical studies”, *Respir Care*, 58(7), pp. 1220 – 1225.

108. **Ribet D, Cossart P** (2015), “How bacterial pathogens colonize their hosts and invade deeper tissues ; review”, *Microbes and Infection*, 17, pp. 173 – 183.
109. **Rodrigues PMA, Carmo nete E, Santos LRC, Knibel MF** (2009), “Ventilator-associated pneumonia: epidemiology and impact on the clinical evolution of ICU patients”, *J Bras Pneumol*, 35(11), pp. 1084 – 1091.
110. **Rosenthal VD, Álvarez-Moreno C, Villamil-Gómez W, et al.** (2012), “ Effectiveness of a multidimensional approach to reduce ventilator-associated pneumonia in pediatric intensive care units of 5 developing countries: International Nosocomial Infection Control Consortium findings”, *Am J Infect Control*, 40 (6), pp. 497-501.
111. **Rosenthal VD, Bijie H, Maki DG, Mehta Y, et al.** (2012), “International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) report, data summary of 36 countries, for 2004-2009.” *Am J Infect Control.*, 40 (5), pp. 396-407.
112. **Rosenthal VD., Guzman S., Crnich C.** (2006), “Impact of an infection control program on rates of Ventilator associated pneumonia in a pediatric intensive care units in 2 Argentinian Hospitals”, *American Journal of Infection Control*, 34 (2), pp. 58-63.
113. **Rosenthal VD., Maki DG., Salomao R., et al.** (2006), “Device associated nosocomial infections in 55 intensive care units of 8 developing countries”, *Annal of Internal medicine*, 145 (8), pp. 582-591.
114. **Samransamruajkit R, Jirapaiboonsuk S, Siritantiwat S, et al.** (2010 Mar) “Effect of frequency of ventilator circuit changes (3 vs 7 days) on the rate of ventilator-associated pneumonia in PICU.” *J.Crit.Care.*, 25 (1), pp. 56-61.
115. **Saroj G, Sangeetha KT, Vasudha CL** (2013), “Microbial profile of early and late onset ventilator-associated pneumonia in the intensive care unit of a

- tertiary care hospital in Bangalore, India”, *J Clin Diagnos Res*, 7(11), pp. 2462 – 2466.
116. **Shaath GA, Jijeh A, Faruqui F et al** (2014), “Ventilator-associated pneumonia in children after cardiac surgery”, *Pediatr Cardiol*, 35(4), pp. 627 – 631.
117. **Shakeel A., Zab M.** (2013), “Overview of nosocomial pneumonia”, *www.Medscape.com*.
118. **Sharma H, Singh D, Pooni P, Mohan U.** (2009 Dec), “A study of profile of ventilator-associated pneumonia in children in Punjab”, *J Trop Pediatr.*, 55(6), pp. 393-395.
119. **Siempos II, Ntaidou TK, Falagas ME** (2010), “Impact of the administration of probiotics on the incidence of ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis of randomized controlled trials”, *Crit Care Med*, 38, pp. 954–962.
120. **Simonsen GS, Tapsall JW, Allegranzi B, et al.** (2004) “The antimicrobial resistance containment and surveillance approach – a public health tool”, *Bulletin of World Health Organization*; 82, pp. 928-34.
121. **Singh A., Goering RV., Simjee S. et al.** (2006), "Application of Molecular Techniques to the Study of Hospital Infection", *Clinical Microbiology Reviews*, 19 (3), pp.512-530.
122. **Sofianou DC, Constandinidis TC, Yannacou M, et al.** 2000), “Analysis of risk factors for ventilator-associated pneumonia in a multidisciplinary intensive care unit”, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, pp. 460-463.
123. **Sönmez Düzkaya D, Yildiz S,** (2016), “Effect of two different feeding methods on preventing ventilator associated pneumonia in the paediatric intensive care unit (PICU): A randomised controlled study” *Aust Crit Care*, 29(3), pp. 139-45
124. **Suka M, Yoshida K, Uno H, Takezawa J** (2007), “Incidence and outcome of ventilator-associated pneumonia in Japan intensive care units: the Japanese

nosocomial infection surveillance system”, *Infect Control Hosp Epidemiol*, 28(3), pp. 307 – 313.

125. **Tablan OC, Anderson LJ, Besser R, et al., CDC, Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (2004 Mar 26)** “Guidelines for preventing health-care-associated pneumonia, 2003: recommendations of CDC and the healthcare Infection Control Practices Advisory Committee.” *MMWR Recomm Rep*, 53(RR-3): 1-36.
126. **Teresa C, Horan MPH, Mary A and Margaret AD (2008)**, “CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infection in the acute care setting”, *Am J Infect Control*, 36 (5), pp. 309-332.
127. **Thu TA, Mahbur Rahman, Susan Coffin et al (2012)**, "Antibiotic use among Vietnamese hospitals: a multicenter point-prevalence study", *Am J Infect Control*, 40(9), pp. 840-844.
128. **Torres A, Ebriary M, Conzales J, et al. (1993)** “Gastric and pharyngeal film in nosocomial pneumonia acquired during mechanical ventilation”, *Am. Rev. Respir. Dis.*, 148, pp. 352-357.
129. **Torres A., Aznar R., gatell JM., et al. (1990)**, “Incidence, risk, and prognosis factors of nosocomial pneumonia in mechanical ventilated patients”, *Am. Rev. Respir. Dis.* 142(3), pp. 523-528.
130. **Valentine SC., Contreras D., Tan S., Real LJ. (2008)**, "Phenotypic and Molecular Characterization of *Acinetobacter baumannii* Clinical Isolates from Nosocomial Outbreaks in Los Angeles County, California", *Journal Of Clinical Microbiology*, 46 (8), pp. 2499-2507.
131. **Valencia M, Ferrer M, Farre R, et al (2007)**, “Automatic control of tracheal tube cuff pressure in ventilated patients in semirecumbent position: a randomized trial” *Crit Care Med*, 35, pp.1543–1549.

132. **van Nieuwenhoven CA, Vandenbroucke-Grauls C, van Tiel FH, et al** (2006), “Feasibility and effects of the semirecumbent position to prevent ventilator-associated pneumonia: a randomized study”, *Crit Care Med*, 34, pp. 396–402.
133. **Vu Dinh Phu, Heiman F.L, Mattias Larsson et al** (2016), “Burden of hospital acquired infections and antimicrobial use in Vietnamese adult intensive care units”, *PloS ONE* 11(1): e0147544.
134. **Walderma G, Johanson W.G, Pierce A.K, Sanford J.F, et al.** (1969) “Changing flora of hospitalized patients. Emergence of Gram-negative bacilli”, *N. Engl. J. Med.*, 281, pp. 1138.
135. **Wang F, Wu Y, Bo L, et al** (2011), “The timing of tracheotomy in critically ill patients undergoing mechanical ventilation: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials”, *Chest*, 140, pp.1456–1465.
136. **Webber, S., A. R. Wilkinson, D. Lindsell, et al.**(1990) “Neonatal pneumonia”, *Arch. Dis. Child.* 65, pp. 207-211.
137. **World Health Organization** (2011), *Report on the Burden of Endemic Health Care-Associated Infection Worldwide.*
138. **WHO/CDC/CSR/EPH** (2002.12), “Prevention of hospital-acquired infections”, A practical guide, 2nd edition, pp. 1 – 7.
139. **Woodford N., Ellington MJ., Coelho JM. et al.** (2006), "Multiplex PCR for genes encoding prevalent OXA carbapenemases in *Acinetobacter spp*", *Int J Antimicrob Agents.* Apr;:, 27(4), pp.351-3.
140. **Xia YL, Ge M, Wang Z** (2014), “Pathogenic analysis of ventilator-associated pneumonia in the pediatric intensive care unit in high-altitude areas”, *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*, 16(8), pp.787 - 790.
141. **Xiao-fangCai, Ji-min Sun, Lian-sheng Bao, Wen-bin Li** (2011), “Distribution and antibiotic resistance of pathogens isolated from ventilator-

- associated pneumonia patients in pediatric intensive care unit”, *World J Emerg Med*, 2(2), pp. 117–121.
142. **Xie DS, Xiong W, Lai RP, Liu L, et al** (2011 Aug), “Ventilator-associated pneumonia in intensive care units in Hubei Province, China: a multicentre prospective cohort survey” *J Hosp Infect.*, 78 (4), pp. 284-288.
143. **Yasmine S. Galal, Meray rene L. Youssef, Sally K. Ibrahiem** (2016), “Ventilator-associated pneumonia: Incidence, risk factors and outcome in paediatric intensive care units at Cairo university hospital”, *Journal of clinical and diagnostic research*, vol 10(6), pp. 6-11.
144. **Yildizdas D, Yapicioglu H, Yilmaz HL.**(2002 Dec), “Occurrence of ventilator-associated pneumonia in mechanically ventilated pediatric intensive care patients during stress ulcer prophylaxis with sucralfate, ranitidine, and omeprazole”, *J Crit Care.*, 17(4), pp. 240-245.
145. **Zelliang chen, Shaofu Qui, Yong Wang et al** (2016), “Coexistence of bla_{NDM-1} with the prevalent bla_{oxa23} and bla_{imp} in pan-drug resistant *Acinetobacter baumannii* isolates in China”, *CID*, pp.692-693.

Tài liệu tiếng Pháp:

146. **Lê Xuân Ngọc** (2001), “*Les infections nosocomiales en réanimations Pédiatriques*”, Luận văn thực tập sinh tại Đại học Y khoa Lille, Cộng hòa Pháp.
147. **Picard C** (2013), “Quand rechercher un deficit immunitaire héréditaire chez l’enfant”, *Archives de Pédiatrie, Elsevier masson*, Vol 20 No 4, pp. 412-417.

Phụ lục 1

TIÊU CHUẨN CHẨN ĐOÁN VIÊM PHỔI LIÊN QUAN ĐẾN THỞ MÁY

(theo CDC/ NHSN, cập nhật 1/2014) [21]

1. Tiêu chuẩn chẩn đoán VPTM dựa vào Lâm sàng (PNU1)

X-quang phổi	Lâm sàng, xét nghiệm
<p>BN có hai lần chụp trở lên (nếu BN không mắc các bệnh nền là tim hoặc phổi như: Hội chứng suy hô hấp, loạn sản phổi, phù phổi, bệnh phổi tắc nghẽn, thì có thể chấp nhận một lần chụp) và có ít nhất một trong các tiêu chuẩn sau ^{1,2}:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hình ảnh thâm nhiễm mới hoặc tồn tại dai dẳng và tiến triển - Hình ảnh đông đặc - Hang phổi 	<p>Đối với trẻ ≤ 1 tuổi: Quá trình trao đổi khí xấu đi (giảm độ bão hòa oxy (Ví dụ: Độ bão hòa oxy qua da < 94%), tăng nhu cầu oxy hoặc tăng đòi hỏi về thở máy)</p> <p>Và</p> <p>có ít nhất ba trong các tiêu chuẩn sau:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nhiệt độ không ổn định. - Bạch cầu giảm (< 4000/mm³) hoặc tăng (≥15 000/mm³) và chuyển trái. - Mới xuất hiện đờm mủ³ hoặc thay đổi tính chất của đờm⁴, hoặc tăng lượng dịch tiết của đường hô hấp hoặc tăng nhu cầu hút dịch tiết - Ngừng thở, thở nhanh⁵, phập phồng cánh mũi cùng với co kéo thành ngực hoặc thở rên - Khò khè, ran phổi⁶ hoặc ran ngáy - Ho - Nhịp tim chậm (<100 lần/phút) hoặc nhanh (>170 lần/phút)
	<p>Đối với trẻ > 1 - 12 tuổi: có ít nhất ba trong các tiêu chuẩn sau:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sốt (>38,4°C) hoặc hạ thân nhiệt (<36,5°C). - Bạch cầu giảm (< 4000/mm³) hoặc tăng (≥15 000/mm³) - Mới xuất hiện đờm mủ hoặc thay đổi tính chất của đờm, hoặc tăng lượng dịch tiết của đường hô hấp hoặc tăng nhu

<p>- Bóng khí (ở trẻ ≤ 1 tuổi).</p>	<p>cầu hút dịch tiết.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ho mới khởi phát hoặc ho nặng lên hoặc khó thở, ngừng thở, hoặc thở nhanh - Ran ẩm/nở hoặc ran phé quản - Sự trao đổi khí xấu hơn (giảm độ bão hòa oxy, Vd : $SpO_2 < 94\%$) tăng nhu cầu oxy hoặc tăng đòi hỏi về thở máy). <p>Đối với trẻ >12 tuổi: Có ít nhất một trong những tiêu chuẩn sau:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sốt (> 38°C) - Bạch cầu giảm (< 4000/mm³) hoặc tăng (≥12 000/mm³) <p>Và</p> <p>có ít nhất hai trong các tiêu chuẩn sau:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mới xuất hiện đờm mủ hoặc thay đổi tính chất của đờm, hoặc tăng lượng dịch tiết của đường hô hấp hoặc tăng nhu cầu hút dịch tiết. - Ho mới khởi phát hoặc ho nặng lên hoặc khó thở, hoặc thở nhanh - Ran ẩm/nở hoặc ran phé quản - Sự trao đổi khí xấu hơn (giảm độ bão hòa oxy, Vd : $PaO_2/FiO_2 \leq 240$)⁷, tăng nhu cầu oxy hoặc tăng đòi hỏi về thở máy,
---	---

2. Tiêu chuẩn chẩn đoán VPTM do vi khuẩn hay nấm với phát hiện đặc hiệu trong phòng thí nghiệm (PNU2).

X-quang Phổi	Dấu hiệu/Triệu chứng	Xét nghiệm
BN có hai lần chụp trở lên (nếu	Có ít nhất một trong những tiêu chuẩn sau:	Có ít nhất một trong những tiêu chuẩn sau ⁹⁻¹¹ :

<p><i>BN không mắc các bệnh nền là tim hoặc phổi như: Hội chứng suy hô hấp, loạn sản phổi, phù phổi, bệnh phổi tắc nghẽn, thì có thể chấp nhận một lần chụp</i>) và có ít nhất một trong các tiêu chuẩn sau:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hình ảnh thâm nhiễm mới hoặc tồn tại dai dẳng và tiến triển - Hình ảnh đông đặc - Hang phổi - Bóng khí (ở trẻ ≤ 1 tuổi). 	<ul style="list-style-type: none"> - Sốt (>38°C) - Bạch cầu giảm (< 4000/mm³) hoặc tăng (≥12 000/mm³) <p>Và có ít nhất một trong các tiêu chuẩn sau:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mới xuất hiện đờm mủ hoặc thay đổi tính chất của đờm, hoặc tăng lượng dịch tiết của đường hô hấp hoặc tăng nhu cầu hút dịch tiết. - Ho mới khởi phát hoặc ho nặng lên hoặc khó thở, hoặc thở nhanh - Ran ẩm/nở hoặc ran phế quản - Sự trao đổi khí xấu đi (giảm độ bão hòa oxy, tăng nhu cầu oxy hoặc tăng đòi hỏi về thở máy, PaO₂/FiO₂ ≤ 240). 	<ul style="list-style-type: none"> • Cây máu dương tính không có nguồn nhiễm khuẩn nào khác ⁸. • Cây dịch màng phổi dương tính. • Cây định lượng dương tính dịch đường hô hấp dưới ít nhiễm bản (Vd, BAL hoặc PSB). • ≥ 5% tế bào dịch BAL chứa VK nội bào trên soi kính hiển vi trực tiếp (Vd: Nhuộm Gram). • Cơ thể bệnh học cho thấy ít nhất một trong những bằng chứng viêm phổi sau: <ul style="list-style-type: none"> - Áp xe hoặc các ổ đông đặc với tích tụ PMN trong tiểu phế quản và phế nang. - Cây định lượng nhu mô phổi dương tính. - Bằng chứng của sự xâm lấn nhu mô phổi bởi sợi nấm hoặc giả sợi nấm.
---	--	--

3. Tiêu chuẩn chẩn đoán VPTM ở BN suy giảm miễn dịch¹² (PNU3)

X-quang Phổi	Dấu hiệu/Triệu chứng	Xét nghiệm
BN có hai lần chụp trở lên (<i>nếu BN không</i>	Có ít nhất một trong những tiêu chuẩn sau:	Có ít nhất một trong những tiêu chuẩn sau ⁹⁻¹¹ :

<p><i>mắc các bệnh nền là tim hoặc phổi như: Hội chứng suy hô hấp, loạn sản phổi, phù phổi, bệnh phổi tắc nghẽn, thì có thể chấp nhận một lần chụp) và có ít nhất một trong các tiêu chuẩn sau:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Hình ảnh thâm nhiễm mới hoặc tồn tại dai dẳng và tiến triển - Hình ảnh đông đặc - Hang phổi - Bóng khí (ở trẻ ≤ 1 tuổi). 	<ul style="list-style-type: none"> - Sốt (>38°C) - Ran ẩm/nở hoặc ran phế quản - Sự trao đổi khí xấu đi (giảm độ bão hòa oxy, Mói xuất hiện đờm mủ hoặc thay đổi tính chất của đờm, hoặc tăng lượng dịch tiết của đường hô hấp hoặc tăng nhu cầu hút dịch tiết. - Ho mới khởi phát hoặc ho nặng lên hoặc khó thở, hoặc thở nhanh - Tăng nhu cầu oxy hoặc tăng đòi hỏi về thở máy, PaO₂/FiO₂ ≤ 240). - Ho ra máu. - Đau ngực (Pleuritic chest pain) 	<ul style="list-style-type: none"> - Cây máu và cây đờm dương tính với Candida spp.¹³ - Tìm thấy nấm hoặc Pneumocystis carinii trong bệnh phẩm đường hô hấp dưới ít bị nhiễm bẩn (Ví dụ, BAL hoặc PSB) từ một trong các cách sau: <ul style="list-style-type: none"> • Soi trực tiếp dưới kính hiển vi. • Cây nấm dương tính.
	<p>Bất cứ tiêu chuẩn xét nghiệm xác định PNU2 nào.</p>	

4. Tiêu chuẩn chẩn đoán viêm phổi do Vi rút, Legionella và vi khuẩn khác

X-quang Phổi	Dấu hiệu/Triệu chứng	Xét nghiệm
BN có hai lần chụp trở lên (<i>nếu BN không mắc các bệnh nền là</i>	Có ít nhất một trong những tiêu chuẩn sau: <ul style="list-style-type: none"> - Sốt (>38°C) - Bạch cầu giảm (< 	Có ít nhất một trong những tiêu chuẩn sau: <ul style="list-style-type: none"> - Cây dịch tiết đường hô hấp dương tính với vius hoặc Chlamydia

<p><i>tim hoặc phổi như : Hội chứng suy hô hấp, loạn sản phổi, phù phổi, bệnh phổi tắc nghẽn, thì có thể chấp nhận một lần chụp</i>) và có ít nhất một trong các tiêu chuẩn sau:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hình ảnh thâm nhiễm mới hoặc tồn tại dai dẳng và tiến triển - Hình ảnh đông đặc - Hang phổi - Bóng khí (ở trẻ ≤ 1 tuổi). 	<p>4000/mm³) hoặc tăng ($\geq 12\ 000/\text{mm}^3$)</p> <p>Và</p> <p>có ít nhất một trong các tiêu chuẩn sau:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mới xuất hiện đờm mủ hoặc thay đổi tính chất của đờm, hoặc tăng lượng dịch tiết của đường hô hấp hoặc tăng nhu cầu hút dịch tiết. - Ho mới khởi phát hoặc ho nặng lên hoặc khó thở, hoặc thở nhanh - Ran ẩm/nổ hoặc ran phé quản - Sự trao đổi khí xấu đi (giảm độ bão hòa oxy, tăng nhu cầu oxy hoặc tăng đòi hỏi về thở máy, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 240$). 	<ul style="list-style-type: none"> - Phát hiện kháng nguyên hoặc kháng thể kháng vi rút ở dịch tiết hô hấp (như EIA, FAMA, PCR) - Hiệu giá kháng thể IgG tăng 4 lần trong huyết thanh kép cho tác nhân gây bệnh (Vd: Vi rút Cúm, Chlamydia) - PCR dương tính với <i>Chlamydia</i> hoặc <i>Mycoplasma</i> - Chlamydia dương tính với test nhuộm miễn dịch-huỳnh quang vi thể - Nuôi cấy dương tính hoặc quan sát qua vi miễn dịch – huỳnh quang <i>Legionella spp</i> từ mẫu dịch tiết hoặc mẫu mô đường hô hấp - Phát hiện kháng nguyên nhóm nhóm huyết thanh 1 của Legionella pneumophila trong nước tiểu bằng kỹ thuật RIA hoặc EIA - Tăng lên gấp 4 lần Kháng thể kháng nhóm huyết thanh 1 của Legionella pneumophila giữa hai pha cấp tính và pha đảo chiều tại hệ số pha loãng $\geq 1:128$ bằng kỹ thuật IFA.
---	--	---

***Chữ viết tắt**

BAL- bronchoalveolar lavage: Rửa phế quản-phế nang

EIA- enzyme immunoassay: Thử nghiệm miễn dịch- enzyme

FAMA- fluorescent-antibody staining of membrane antigen: Nhuộm kháng thể huỳnh quang kháng nguyên màng

IFA- immunofluorescent antibody: Kháng thể miễn dịch huỳnh quang

LRT- lower respiratory tract: Đường hô hấp dưới

PCR- polymerase chain reaction: Phản ứng Chuỗi polymerase

PMN- polymorphonuclear leukocyte: Bạch cầu đa nhân trung tính

PSB – Protected specimen brush: Chải phế quản có bảo vệ.

RIA- radioimmunoassay: Thử nghiệm miễn dịch- phóng xạ

***Chú thích:**

1. Đôi khi, ở những BN không thở máy, chẩn đoán VPBV có thể khá rõ ràng trên cơ sở của các triệu chứng, dấu hiệu, và X-quang ngực duy nhất. Tuy nhiên, ở BN bị bệnh phổi hoặc tim (ví dụ, bệnh phổi kẽ hoặc suy tim sung huyết), chẩn đoán viêm phổi có thể là đặc biệt khó khăn. Điều kiện không lây nhiễm khác (Ví dụ, phù phổi do suy tim sung huyết mất bù) có thể mô phỏng các biểu hiện của bệnh viêm phổi. Trong những trường hợp khó khăn hơn, cần chụp một loạt X quang phổi để giúp phân biệt các bệnh phổi do nhiễm trùng và không do nhiễm trùng. Để khẳng định đối với trường hợp khó khăn, có thể hữu ích để xem xét X quang vào ngày chẩn đoán, 3 ngày trước khi chẩn đoán và phim của ngày 2 và 7 sau khi chẩn đoán. Viêm phổi có thể khởi phát và tiến triển nhanh, nhưng không khởi một cách nhanh chóng. Thay đổi trên X quang phổi kéo dài vài tuần. Kết quả, độ phân giải nhanh chóng hình ảnh X quang cho thấy BN không có viêm phổi mà là một quá trình không do nhiễm trùng, như xẹp phổi hoặc suy tim xung huyết.

2. Lưu ý rằng có rất nhiều cách để mô tả hình ảnh X quang của viêm phổi. Ví dụ, bao gồm, nhưng không giới hạn, "tràn khí màng phổi", "mờ thành đám", "khu vực mờ không đồng đều". Mặc dù bác sĩ X-quang không mô tả đặc hiệu như viêm phổi, nhưng những từ ngữ mô tả thay thế cần được xem xét nghiêm túc vì có khả năng khẳng định nếu lâm sàng phù hợp.

3. Đờm mủ được xác định là dịch tiết từ phổi, phế quản, hoặc khí quản có chứa ≥ 25 bạch cầu trung tính và ≤ 10 tế bào biểu mô bong trên vi trường có độ phóng đại thấp ($\times 100$). Nếu phòng thí nghiệm của bạn báo cáo những dữ liệu định tính (ví dụ, "nhiều bạch cầu" hoặc "vài tế bào bong"), là phù hợp định nghĩa của đờm mủ. Xác nhận trong phòng thí nghiệm này là cần thiết vì mô tả lâm sàng đờm mủ rất khác nhau.

4. Một ghi chép duy nhất đờm mủ hoặc thay đổi tính chất đờm là không có ý nghĩa; nhiều ghi chép lặp đi lặp lại trong khoảng thời gian 24 tiếng sẽ là chỉ điểm của sự khởi đầu của một quá trình nhiễm trùng. Thay đổi tính chất đờm đề cập đến màu sắc, nhất quán, mùi, và số lượng.

5. Ở người lớn, thở nhanh được định nghĩa là tần số hô hấp > 25 lần/ phút. Thở nhanh được xác định như > 75 lần/ phút ở trẻ đẻ non < 37 - 40 tuần tuổi; > 60 /phút ở trẻ < 2 tháng tuổi; > 50 lần/ phút ở trẻ 2-12 tháng tuổi; và > 30 lần/ phút ở trẻ em > 1 tuổi.

6. Ran có thể được mô tả như "ran nổ".

7. Oxy hóa động mạch được định nghĩa là tỷ lệ của áp lực o-xy máu động mạch (PaO_2) / nồng độ oxy trong khí thở vào (FiO_2).

8. Cần thận trọng khi xác định nguyên nhân của viêm phổi ở BN cấy máu dương tính và bằng chứng X quang viêm phổi, đặc biệt nếu BN đang có các thiết bị xâm lấn như catheter TM hoặc ống thông tiểu. Nói chung, ở BN suy giảm miễn dịch, cấy máu dương tính với tụ cầu không có men coagulase, phổ biến trên da, và nấm men sẽ không phải là căn nguyên của bệnh viêm phổi.

9. Một khi phòng thí nghiệm xác nhận viêm phổi do vi rút hợp bào hô hấp (RSV), adenovirus, hoặc vi rút cúm đã được xác định trong một bệnh viện, chẩn đoán của nhà lâm sàng các tác nhân gây bệnh này đối với các trường hợp sau đó có dấu hiệu lâm sàng và triệu chứng tương tự là một tiêu chí chấp nhận được cho sự hiện diện của nhiễm trùng liên quan đến chăm sóc sức khỏe.

10. Đờm rất ít hoặc đờm loãng thường gặp ở người lớn bị viêm phổi do Vi rút và vi khuẩn Mycoplasma mặc dù đôi khi đờm nhầy mủ. Ở trẻ sơ sinh, viêm phổi do RSV hoặc cúm thường có nhiều đờm. Bệnh nhân, trừ trường hợp trẻ sinh non, với viêm phổi

do vi rút hoặc Mycoplasma có thể có ít dấu hiệu hoặc triệu chứng, ngay cả khi có thâm nhiễm đáng kể trên X quang phổi.

11. Có ít Vi khuẩn có thể được nhìn thấy trên tiêu bản nhuộm các chất tiết đường hô hấp của BNviêm phổi do Legionella spp, mycoplasma, hoặc Vi rút.

12. BN suy giảm miễn dịch bao gồm những người có giảm bạch cầu trung tính (bạch cầu trung tính tuyệt đối $<500/mm^3$), Bệnh bạch cầu, ung thư hạch, HIV với CD4 <200 , hoặc cắt lách, những người ngay sau ghép tạng, đang điều trị hóa trị liệu độc tế bào, hoặc dùng liều cao corticosteroid (ví dụ, $> 40mg$ prednisone hoặc tương đương của nó [$>160mg$ hydrocortisone, $> 32mg$ methylprednisolone, $> 6mg$ dexamethasone, $> 200mg$ cortisone] hàng ngày > 2 tuần).

13. Máu và đờm phải được lấy trong vòng 48 giờ .

Phụ lục 2

PHIẾU NGHIÊN CỨU VIÊM PHỔI LIÊN QUAN ĐẾN THỞ MÁY

Ngày giám sát:

Mã nghiên cứu:.....

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Mã BA :

1. Hành chính:

Họ & tên:Giới: trai gái

Tuổi:.....tháng năm

Ngày sinh :

Địa chỉ :

Họ, tên Bố:..... Họ, tên Mẹ:

Ngày vào viện: lúc:..... ngày:/...../2014 Tại khoa :.....

Ngày vào HSCC: Lúc : ngày. :..... /...../ 2014.. Từ khoa :

Chẩn đoán lúc vào HSCC:

Ngày RV/CK/TV/XV:/...../2014

Số ngày ĐT :.....ngày

Chẩn đoán lúc RV/CK/TV/XV:.....

Kết quả điều trị: Khỏi Chuyển khoa Tử vong Xin về

Nguyên nhân TV/XV:

2. Triệu chứng lâm sàng : Ngày phát hiện:

Cân nặng :.....kg

SDD Có không

Độ:

Sốt (>38,4°C) : Có không

Ngày phát hiện:/...../201

Hạ nhiệt độ (<36,5°C) : Có không

Ngày phát hiện:/...../201

Ho : Có không

Ngày phát hiện:/...../201

Khò khè : Có không

Ngày phát hiện:/...../201

Tăng xuất tiết : Có không

Ngày phát hiện:/...../201

Ran phổi : Có không

Ngày phát hiện:/...../201

Đờm mủ : Có không

Ngày phát hiện:/...../201

Thay đổi tính chất đờm : Có không

Ngày phát hiện:/...../201

Nhịp tim <100 (trẻ≤1 tuổi): Có không

Ngày phát hiện:/...../201

Nhịp tim >170 (trẻ ≤ 1 tuổi): Có không Ngày phát hiện:...../...../201

Nhu cầu Oxy:

FiO2: Ngày 1:..... Ngày 2:..... Ngày 3:Ngày 4:Ngày 5:Ngày 6: Ngày 7: Ngày 8:Ngày 9: Ngày 10:Ngày 11: Ngày 12: Ngày 13:Ngày 14: Ngày 15:Ngày 16:Ngày 17:Ngày 18: Ngày 19:.....

Khí máu:

Ngày,	FiO ₂	pH	PaO ₂	PCO ₂	Tot. CO ₂	PaO ₂ /	Mode/

Giảm bão hòa Oxy : Có không Ngày :

Tăng nhu cầu thở máy: Có không Ngày :

PRISM III

Chỉ số	PRISM III - 24	
	Giá trị	Điểm
Nhiệt độ		
Huyết áp Tâm thu (mmHg)		
Nhịp tim (lần/phút)		
Điểm Glasgow		
Phản xạ đồng tử <ul style="list-style-type: none">• Đáp ứng cả 2 bên <input type="checkbox"/>• Đáp ứng 1 bên VÀ (1 bên không đáp ứng VÀ >3mm) <input type="checkbox"/>• Cả 2 bên không đáp ứng VÀ >3mm <input type="checkbox"/>		
Số lượng bạch cầu /mm ³		
Tiểu cầu / μL		
PT (giây)		

PTT (giây)		
Glucose (mmol/L)		
Kali máu (mEq/L)		
Ure máu (mmol/L)		
Creatinine máu (mmol/L)		
BUN (mmol/L)		
Tổng điểm		

3. Cận lâm sàng khác: Ngày phát hiện VPTM:

***X- quang phổi:**

- + Thâm nhiễm mới Có Không
- + Thâm nhiễm tồn tại dai dẳng và tiến triển Có Không
- + Hình ảnh đông đặc Có Không
- + Hang Có Không
- + Bóng khí Có Không

***Bạch cầu máu:**/ mm³

< 4000/mm³ Có Không ;

- ≥12 000/mm³ (Trẻ >12 tuổi): Có Không ;

- ≥15 000/mm³ (Trẻ < 12 tuổi) Có Không .

-CTM khi VV: BC:...../mm³ BCTT:.....%, Lymph:.....%,

Mono:.....%, khác: E:B:%. Tiểu cầu:/ μL

- CRP khi VV:mg/l

- CD3:..... CD4:..... CD8: Ngày XN:

- IgA: IgG: IgM: Ngày XN:

4. Chẩn đoán

VPTM: Có không Nếu có, Ngày phát hiện:/...../201...

5. Yếu tố liên quan:

5.1. Thuốc sử dụng:

Loại thuốc	Ngày bắt đầu	Ngày kết thúc
Corticosteroid Không <input type="checkbox"/> Có <input type="checkbox"/> Tên thuốc :...../...../201.../...../201...
Điều trị tia xạ Có <input type="checkbox"/> Không <input type="checkbox"/>/...../201.../...../201...
Liệu pháp hoá học : Không <input type="checkbox"/> Có <input type="checkbox"/> Tên thuốc :...../...../201.../...../201...
Chống loét dạ dày : Không <input type="checkbox"/> Có <input type="checkbox"/> Tên thuốc :...../...../201.../...../201.../...../201.../...../201...
Kháng sinh: Loại 1 : Loại 2 : Loại 3 : Loại 4 : Loại 5 :/...../201.../...../201.../...../201.../...../201.../...../201.../...../201.../...../201.../...../201.../...../201.../...../201..
Truyền máu : Có <input type="checkbox"/> Không <input type="checkbox"/>/...../201.../...../201...	

5.2. Bệnh nền:

Thần kinh TW TK-cơ Tiêu hóa
 Tim mạch : Huyết học : Chuyển hóa
 Hô hấp mạn tính Ung thư Tiểu đường
 Hô hấp cấp Ngộ độc Bệnh khác :

5.3. Thủ thuật xâm nhập

Đặt NKQ : Khoa khác <input type="checkbox"/>			Khoa HSCC <input type="checkbox"/>	
Lần đặt	Ngày bắt đầu	Ngày kết thúc	Ngày bắt đầu	Ngày kết thúc
1/...../201.../...../201.../...../201.../...../201...
Mở khí quản: Có <input type="checkbox"/> không <input type="checkbox"/>			Thở máy <input type="checkbox"/>	

Cefepime									
Vancomycin									
Clindamycin									
Chloramphenicol									
Erythromycin									
Tetracycline									
Doxycycline									
Nalidixic acid									
Norfloxacin									
Ciprofloxacin									
Ofloxacin									
Levofloxacin									
Gentamycin									
Tobramycin									
Amikacine									
Trimethoprim-									
Nitrofurantoin									
Tazocin									
Fosmicin									
Imipenem									
Meropenem									
Piperacillin/tazobactam									
Ticarcillin/clavulanic									
Ticarcillin									
Piperacillin									
Atreonam									
Colistin									
Rifamycin									
KS khác :									

Kết luận :.....

Người điền phiếu

Phụ lục 3

THANG ĐIỂM NGUY CƠ TỬ VONG - PRISM III

(Pediatric Risk Of Mortality) (**Áp dụng cho trẻ ≥ 1 tháng tuổi**) [125].

* **Nhóm tuổi:** Trẻ nhỏ: 1- 12 tháng

Trẻ lớn: >12 –144 tháng (12 tuổi)

Trẻ Vị thành niên: >144 tháng (>12 tuổi)

Dấu hiệu Tuần hoàn và Thần kinh	Trẻ nhỏ	Trẻ lớn	Trẻ Vị thành niên	Điểm
Huyết áp Tâm thu (mmHg)	> 65 45-65 < 45	>75 55-75 < 55	> 85 65-85 < 65	0 3 7
Nhịp tim (lần/phút)	< 215 215 – 225 > 225	<185 185-205 >205	< 145 145-155 > 155	0 3 4
Nhiệt độ (°C)	Mọi nhóm tuổi : < 33°C 33-40°C > 40			3 0 3
Điểm Glasgow	Mọi nhóm tuổi: ≥ 8 <8			0 5
Phản xạ đồng tử	Mọi nhóm tuổi: Đáp ứng cả 2 bên Đáp ứng 1 bên VÀ (1 bên không đáp ứng VÀ >3mm) Cả 2 bên không đáp ứng VÀ >3mm			0 7 11

* Không nên đo nhịp tim khi trẻ khóc hoặc kích thích do điều trị.

- * Không nên đánh giá kích thước đồng tử khi có giãn đồng tử do điều trị.
- * Thân nhiệt có thể đo ở hậu môn, miệng, hố nách hoặc máu.
- * Không nên đánh giá điểm Glasgow trong vòng 2 giờ sau điều trị An thần, Gây liệt hoặc Gây mê. Nếu những điều trị đó kéo dài liên tục thì dựa vào tình trạng tinh thần trước khi điều trị An thần, Gây liệt hoặc Gây mê.

Khí máu	Mọi nhóm tuổi	Điểm
Nhiễm toan	pH >7,28 VÀ total CO ₂ ≥17 mEq/L	0
	pH 7,0-7,28 HOẶC total CO ₂ 5- 16,9 mEq/L	2
	pH < 7,0 HOẶC total CO ₂ < 5 mEq/L	6
pH	< 7,48	0
	7,48-7,55	2
	>7,55	3
PCO₂ (mmHg)	< 50	0
	50 – 75	1
	> 75	3
total CO₂	≤ 34	0
	> 34	4
PaO₂ (mmHg)	≥ 50	0
	42,0- 49,9	3
	< 42	6

* PaO₂ đo ở máu động mạch.

* PCO₂ có thể đo ở máu động mạch, tĩnh mạch hoặc mao mạch.

Sinh hóa máu	Mọi nhóm tuổi	Điểm
Glucose	≤ 200 mg/dl (11,1 mmol/l)	0
	> 200 mg/dl (11,1 mmol/l)	2

Kali (mEq/l)	$\leq 6,8$			0
	$> 6,9$			3
Creatinine	Trẻ nhỏ	Trẻ lớn	Trẻ Vị thành niên	0
	$\leq 0,9$ mg/dl (79,57mmol/l)	$\leq 0,9$ mg/dl (79,57 mmol/l)	$\leq 1,3$ mg/dl (114,92 mmol/l)	
	$> 0,9$ mg/dl (79,57 mmol/l)	$> 0,9$ mg/dl (79,57 mmol/l)	$> 1,3$ mg/dl (114,92 mmol/l)	2
BUN	$\leq 14,9$ mg/dl (5,32 mmol/l)			0
	$> 14,9$ mg/dl (5,32 mmol/l)			3

- Glucose đo ở máu toàn phần cao hơn đo ở huyết thanh 10%. Tương tự, đối với kali là 0,4 mEq/l.
- BUN (mmol/l) = ure máu (mmol/l) x 2

Huyết học	Mọi nhóm tuổi	Điểm
Bạch cầu máu	$\geq 3000 / \mu\text{L}$	0
	$< 3000 / \mu\text{L}$	4
Tiểu cầu	$> 200\ 000 / \mu\text{L}$	0
	100 000 – 200 000// μL	2
	50 000 – 99 000 / μL	4
	$< 50\ 000 / \mu\text{L}$	5
PT và PTT	PT ≤ 22 giây VÀ PTT ≤ 57 giây.	0
	PT > 22 giây VÀ PTT > 57 giây.	3

***Thang điểm nguy cơ tử vong – PRISM III =** Dấu hiệu Tuần hoàn và Thần kinh (30 điểm) + Khí máu (22 điểm) + Sinh hóa máu (10 điểm) + Huyết học (12 điểm)

Tổng điểm tối thiểu = 0

Tổng điểm tối đa = 74

Điểm càng cao, tiên lượng càng xấu.

PHIẾU CHẤP THUẬN THAM GIA NGHIÊN CỨU

- **Tên của nghiên cứu:** *Đặc điểm dịch tễ học viêm phổi liên quan đến thở máy ở trẻ ngoài lứa tuổi sơ sinh tại khoa Hồi sức-cấp cứu, Bệnh viện Nhi Trung ương.*
- **Chủ nhiệm đề tài:** PGS.TS.BS. Lê Thanh Hải – PGS. TS. BS. Trần Như Dương
- **Cơ quan chủ trì đề tài:** BV Nhi Trung ương

Nội dung cam kết của người Bố/Mẹ/Người Giám hộ hợp pháp của BN:

Tôi tên:, là Bố/Mẹ/Người Giám hộ hợp pháp của BN:....., hiện đang điều trị tại khoa HSCC, BV Nhi Trung ương. Tôi xin cam kết những nội dung sau:

1. Tôi đã đọc các thông tin liên quan tới nghiên cứu và được chủ nhiệm đề tài giải thích rõ các nội dung của bản thông tin.
2. Tôi đã có thời gian suy nghĩ, đưa ra các câu hỏi liên quan tới nội dung nghiên cứu, các quyền lợi và trách nhiệm của mình khi tham gia vào nghiên cứu này. Chủ nhiệm đề tài đã có giải thích, giải đáp đầy đủ và thoả đáng các câu hỏi của tôi.
3. Tôi tự nguyện đồng ý cho con/cháu.....tham gia vào nghiên cứu
4. Tôi hiểu rằng con/cháu tôi có thể rút ra khỏi nghiên cứu bất cứ khi nào mà không cần đưa ra lý do và được hưởng đầy đủ các quyền lợi đã được nêu trong phiếu thông tin về nghiên cứu này.
5. Tôi đồng ý cho phép sử dụng các thông tin cá nhân theo nguyên tắc bảo mật thông tin trong nghiên cứu và bản thân sẽ tuân thủ các quy định về bảo mật thông tin.

Chữ ký của Bố/Mẹ/Người giám hộ....., ngày ký...../...../201...

Phụ lục 5.

DANH SÁCH BỆNH NHÂN NGHIÊN CỨU

STT	Mã NC	Mã BA	HỌ VÀ TÊN	NGÀY VV	NGÀY RV	CHẨN ĐOÁN
1	1	15020439	NONG H.Y.N	13/01/2015	25/01/2015	VPQP
2	2	14662623	DO Q.H	21/12/2014	30/01/2015	VPQP
3	3	15026853	NGUYEN A.D	15/01/2015	08/02/2015	VPQP
4	4	14258486	NGUYEN A.D	23/01/2015	08/02/2015	VPQP
5	5	15016634	TRAN V.S	14/01/2015	04/02/2015	VPQP-TD NKH-NKBV
6	6	14422442	NGUYEN D.A	25/12/2014	06/02/2015	TD SOC TIM
7	7	15035176	TRAN N.L	23/01/2015	06/02/2015	SUY ĐA TẠNG
8	8	14203551	TRAN T.N.Q	10/08/2014	09/09/2014	VPQP
9	9	14306138	DUONG V.Q	17/10/2014	10/11/2014	VPQP
10	10	14239388	PHAM T. K.L	23/10/2014	16/11/2014	VN
11	11	14377279	NGUYEN T.L	06/11/2014	15/11/2014	VPQP/DE NON
12	12	14324377	NGUYEN P.H.T	17/10/2014	17/11/2014	NKH
13	13	14698784	NGO L.Q	02/11/2014	21/11/2014	VPQP /TEO THUC QUAN
14	14	14682522	HA P.C	20/10/2014	23/11/2014	VPQP/LOAN SAN PHOI
15	15	14372551	NGUYEN T.L	08/11/2014	23/11/2014	SOC NK
16	16	16147194	VU V.P	20/10/2014	21/11/2014	VPQP
17	17	14228234	TRAN T.T	17/09/2014	21/09/2014	VPQP/BAI NAO
18	18	14259095	NGUYEN T.C	12/09/2014	03/10/2014	TCKD-NKM
19	19	14274279	HOANG V.T	07/08/2014	06/09/2014	VPQP
20	20	14610247	LY Q.H	06/07/2014	05/08/2014	VNNB
21	21	14232750	DIEP T.H.Y	14/07/2014	05/08/2014	VMNM DO ECOLI
22	22	14690421	NGO T.T	18/06/2014	24/07/2014	VPQP/SOI/NKM
23	23	14246550	NGUYEN H.P.L	24/07/2014	22/08/2014	VPQP
24	24	14215957	NGUYEN C.D.A	18/07/2014	24/08/2014	NKM
25	25	14439034	NGUYEN M.L	19/08/2014	07/10/2014	VMNM
26	26	14264841	NGUYEN T.M	03/08/2014	09/08/2014	VPQP
27	27	14978291	SUNG T.L	03/07/2014	18/07/2014	GUILLAIN BARRE'
28	28	14185851	NGUYEN A.D	15/06/2014	07/07/2014	RAN CAN
29	30	14233246	NGUYEN H.B.M	04/07/2014	28/07/2014	VPQP/THOAI HOA CO TUY
30	31	14035787	DUONG D.H	17/06/2014	07/07/2014	VPQP
31	32	14734354	TRIEU T.T.M	01/08/2014	19/08/2014	VPQP/SAC DAU
32	33	14698142	HOANG N.H	17/06/2014	10/07/2014	NKM
33	34	14167769	NGUYEN T.A	18/06/2014	05/07/2014	VPQF/DE NON
34	35	14785645	VU T.T.L	25/06/2014	04/07/2014	VP/SOI
35	36	14302886	NGUYEN H.A	22/10/2014	17/11/2014	VPQP/LOAN SAN PHOI
36	37	2454555	VI T.M	24/08/2014	12/09/2014	VPQP/SDD BAO THAI
37	38	14347456	NGUYEN H.N	29/10/2014	25/11/2014	VPQP/TD DOWN
38	39	14336438	PHAM N.U.L	26/09/2014	18/10/2014	VPQP/DE NON
39	40	14795626	TRAN T.N	27/10/2014	10/11/2014	VPQP / NEUROBLASTOME L2
40	41	14315922	NGUYEN T.K	09/09/2014	15/10/2014	VPQP/NKH
41	42	14315179	NGUYEN T.T.B	03/09/2014	22/09/2014	VPQP/SHH
42	43	14343204	HA D.N	27/09/2014	24/11/2014	VN-MN
43	44	14197610	NGUYEN H.T	12/06/2014	01/07/2014	VPQP
44	45	14120565	HOANG M.P	27/08/2014	17/09/2014	VPQP/CHAM PHAT TRIEN
45	46	14341425	CU H.N	18/08/2014	29/09/2014	VPQP/SOI
46	47	14371670	TRAN V.C	21/11/2014	04/12/2014	VPQP/DE NON
47	48	14323218	TANG T.V	17/09/2014	26/11/2014	VPQP/SVT
48	49	13282851	NGUYEN N.C.A	10/11/2014	26/11/2014	VP
49	50	14307499	HOANG M.K	23/10/2014	30/11/2014	NKM/VP
50	51	14992656	TO H.B	03/07/2014	07/07/2014	RLCH ACID BEO
51	52	14203613	CU B.C	06/07/2014	28/07/2014	VPQP

52	53	14294173	PHAM D.H	09/10/2014	04/12/2014	HCTH/LUPUS BAN DO
53	54	14396522	DOAN B.P.H	26/11/2014	27/12/2014	VPQP
54	55	14151095	DUONG T.A	28/12/2014	14/01/2015	VPQP/DI CHUNG VN
55	56	14394081	NGUYEN T.D	20/11/2014	08/01/2015	DI CHUNG VN
56	57	14592687	NGUYEN P.A	22/12/2014	13/01/2015	SOC NHIEM KHUAN
57	58	14372769	NGUYEN V.T	08/11/2014	20/12/2014	VPQP
58	59	9089410	NGUYEN T.T	15/11/2014	26/11/2014	VPQP
59	60	14394639	LAI X.B	30/12/2014	05/02/2015	VPQP KEO DAI
60	61	15851155	NGUYEN H.T.L	12/01/2015	25/01/2015	VPQP/SUY GIAM MIEN DICH
61	62	14078208	PHAM V.M	23/11/2014	30/01/2015	VPQP/CODM/ PIERRE ROBIN
62	63	14338200	TA B.N	01/10/2014	24/12/2014	VPQP/TBS/NAO UNG THUY
63	64	14419707	NGUYEN D.N.N	24/12/2014	06/01/2015	TD SOC/NKH
64	65	14157268	VU Q.T	23/09/2014	09/10/2014	NKH
65	66	14624612	TRAN V.T	03/10/2014	26/11/2014	VP/TCC
66	67	14396610	TRAN T.H.L	25/11/2014	11/12/2014	SHH CRNN
67	68	14137700	TRAN P.C	19/11/2014	09/12/2014	VPQP/LOAN SAN PHOI
68	69	14140564	NGUYEN G.H	26/09/2014	08/12/2014	VP DONG DAC/LIET MOT
69	70	14380444	NGUYEN T.A.T	05/12/2014	15/12/2014	VPQP
70	71	14255730	TO N.L	04/11/2014	17/12/2014	VPQP
71	72	14271879	DO H.Y	22/08/2014	07/10/2014	VPQP/DE NON
72	73	13253754	NGUYEN H.V	03/11/2014	17/11/2014	VPQP/NHUOC CO
73	74	14334727	TRAN B.M.N	29/09/2014	17/11/2014	VPQP/NKM
74	75	9017937	PHAM B.T	21/07/2014	14/08/2014	VPQP/BAI NAO
75	76	14136329	NGO H.K.L	16/06/2014	24/07/2014	VPQP/SOI/NAO TRON
76	77	14330457	TRAN K.H	12/09/2014	07/10/2014	VPQP
77	78	14306491	TRAN T.Q	18/10/2014	05/12/2014	VPQP
78	79	14068697	VI M.L	09/10/2014	20/10/2014	VPQP/BAI NAO
79	80	14605542	BUI Q.V	30/06/2014	22/07/2014	VIEM NAO
80	81	14179264	TRIEU T.U	28/05/2014	26/06/2014	VP DO SAC DAU/SHH
81	82	13310252	NGUYEN T.D	06/09/2014	17/09/2014	NKH
82	83	14147194	VU V.P	06/08/2014	23/09/2014	VPQP
83	84	14320295	HOANG T.Q.P	16/09/2014	25/09/2014	HLH
84	85	13036477	DANG T.K	25/09/2014	09/10/2014	VPQP/BAI NAO
85	86	14901454	HO M.Q	07/08/2014	25/08/2014	VIEM TPQ
86	87	14297191	NGUYEN H.T	27/08/2014	01/10/2014	VPQP/CIV/TANG AP PHOI
87	88	14289284	PHAM M.D	19/10/2014	07/11/2014	TD U HA HAU
88	89	14327006	NGUYEN M.L	29/10/2014	12/11/2014	SUT MOI HO HAM ECH/TBS
89	90	15138211	TRUONG B.K	17/04/2015	27/05/2015	VPQP
90	91	13089565	DINH T.N	14/03/2015	13/04/2015	VP
91	92	15195281	PHAM T.Q	02/06/2015	23/06/2015	CO GIAT/HON ME
92	93	15107983	DO V.T	30/03/2015	12/05/2015	VPQP
93	94	15245527	NGUYEN A.T	12/07/2015	14/08/2015	VPQP
94	95	15321401	NGUYEN T.T	22/08/2015	01/10/2015	VP/DI CHUNG NAO
95	96	15782554	NGUYEN Q.B	04/05/2015	27/05/2015	VP/TBS
96	97	15198222	THACH T.C.T	01/06/2015	12/08/2015	VP/TEO NAO
97	98	15309860	TRAN T.H	19/09/2015	27/10/2015	VPQP
98	99	15140665	TRAN A.D	18/04/2015	10/06/2015	VPQP/NHUOC CO
99	100	15523169	NGUYEN L.B.B	22/06/2015	07/08/2015	VPQP
100	101	15415513	DAM T.P.T	01/11/2015	20/11/2015	VPQP
101	102	15310974	NGUYEN D.P	11/08/2015	14/09/2015	VPQP/SHH
102	103	15448454	TRAN T.D	11/08/2015	17/08/2015	VPQP
103	104	15315297	LE M.H	25/08/2015	20/09/2015	VIEM NAO
104	105	15293686	PHAM T.H	01/08/2015	24/08/2015	SOC /TIEU CHAY
105	106	15632154	DAO V.K.L	06/08/2015	04/09/2015	VIEM NAO

106	107	15281664	NGUYEN D.L.H	25/07/2015	20/08/2015	HON ME
107	108	15230332	DO T.D	28/06/2015	30/07/2015	VIEM NAO NHAT BAN
108	109	15821422	VU T.K	20/06/2015	26/07/2015	VPQP
109	110	14421035	PHAN A.T	29/12/2014	29/01/2015	VPQP
110	111	15385320	PHAM H.M	09/10/2015	17/12/2015	VPQP
111	112	14684344	VU C.H.A	16/06/2014	16/08/2014	NKM/LAO TT/U LYMPHO
112	113	14374061	NGUYEN C.N	10/11/2014	09/12/2014	VPQP
113	114	14418193	VI M.L	16/12/2014	08/04/2015	VP
114	115	14283451	CHU B.M	25/09/2014	30/10/2014	VPQP/BAI NAO
115	116	14090914	NGUYEN D.H	13/10/2014	10/01/2015	VP/DE NON
116	117	15295051	LE K.A	07/09/2015	22/10/2015	HO GA
117	118	14145295	LAI T.H	25/05/2014	21/07/2014	VPQP SAU SOI
118	119	14399063	NGUYEN N.D	25/05/2015	09/06/2015	VPQP/DI CHUNG NAO
119	120	14624612	TRAN V.T	20/03/2015	03/05/2015	VPQP/NHUOC CO
120	121	15135012	NGUYEN M.H	10/05/2015	27/06/2015	VPQP/TBS
121	122	15067385	DO T.T.H	25/03/2015	05/04/2015	VPQP/TBS
122	123	15765054	LE T.A.M	31/05/2015	23/07/2015	VPQP
123	124	14334615	PHAM T.C	29/06/2015	13/07/2015	VPQP
124	125	15250379	NGUYEN N.H	21/09/2015	05/11/2015	VPQP
125	126	14867843	DO H.P	24/10/2014	26/11/2014	VMNM
126	127	14199760	DUONG N.N	23/07/2014	27/07/2014	VPQP
127	128	14625914	NGUYEN H.M	03/11/2014	01/12/2014	VPQP
128	129	14394275	TRAN Q.D	20/11/2014	29/11/2014	VPQP
129	130	14321350	HOANG T.B.C	18/11/2014	27/11/2014	VPQP
130	131	14371870	TRIEU D.T	10/11/2014	20/11/2014	VP/TDNKBV
131	132	14311186	PHANG A.C	29/08/2014	10/09/2014	VN
132	133	14375784	DANG D.T	04/11/2014	20/12/2014	VPQP
133	134	5407413	PHAN D.C	20/12/2014	16/02/2015	VPQP
134	135	14031592	VU Q.M	03/11/2014	14/02/2015	NKH
135	136	15034988	CAO X.H	24/01/2015	23/03/2015	VPQP
136	137	14404429	NGUYEN T.T.D	30/11/2014	04/12/2014	VMNM
137	138	11031891	PHAN N.H.Q	12/08/2014	15/08/2014	VP/BCC
138	139	14315490	MAI G.B	05/09/2014	30/09/2014	VPQP/TLT
139	140	12374041	NGUYEN T.H.P	05/12/2014	15/12/2014	DONG KINH
140	141	14248943	DAO T.X	23/07/2014	04/08/2014	NKH/SOC
141	142	13195291	NGUYEN T.Q.T	26/07/2014	15/08/2014	VPQP
142	143	14403652	PHAM T.M	24/11/2014	08/12/2014	CO GIAT CRNN
143	144	14273873	LE D.Q	07/08/2014	11/08/2014	CON NNKPTT/SOC TIM
144	145	14239272	VU T.P	29/07/2014	05/08/2014	VN
145	146	14645121	DANG V.T	16/07/2014	04/08/2014	HON ME/RAN CAN
146	147	14240766	PHAM D.T	20/10/2014	26/11/2014	VPQP
147	148	13427919	NGUYEN D.T.D	30/11/2014	06/12/2014	HEP HA THANH MON /TBS
148	149	14597095	TRANG A. T	27/12/2014	02/01/2015	ARDS/SOI
149	150	14132592	TO A.Q	29/04/2014	31/05/2014	VPQP/SOI
150	151	14369241	NGUYEN N.N	21/11/2014	12/12/2014	NKM
151	152	14286540	NGUYEN D.Q.M	24/11/2014	18/12/2014	NKM
152	153	14628511	LA B.A	08/12/2014	15/12/2014	VPQP/TD NKM
153	154	14326050	DAM Q.C	04/01/2015	16/01/2015	NKH
154	155	2489011	HOANG Q.C	08/12/2014	18/12/2014	XHN
155	156	13253754	NGUYEN H.V	19/12/2014	27/12/2014	VPQP/NHUOC CO
156	157	14353909	HONG A.E	07/12/2014	17/12/2014	VN/THUY DAU
157	158	14096801	NGUYEN A.V	02/11/2014	24/11/2014	VP/LOAN SAN PHOI
158	159	14323655	PHUNG D.L	28/10/2014	07/12/2014	VPQP/BAI NAO
159	160	14338440	NGUYEN B.H.D	08/11/2014	16/12/2014	VPQP

160	161	14371787	NGUYEN T.Q	21/11/2014	14/12/2014	SUY DA TANG/TD NKH/VMN
161	162	14398661	NGUYEN H.V	05/12/2014	14/12/2014	BCC
162	163	14394124	DOAN P.N	20/11/2014	05/12/2014	VPQP
163	164	14059709	DO T.L	25/06/2014	18/07/2014	VPQP SAU SOI
164	165	14254502	DANG P.L	05/09/2014	12/11/2014	NKH/VRHT
165	166	14147016	PHUNG T.L	05/11/2014	14/11/2014	SOC/SUY DA TANG/ONG DOT
166	167	13405279	PHAM T.H	21/09/2014	17/10/2014	VPQP
167	168	14340321	DOAN T.T	24/09/2014	10/11/2014	NKM/MU MANG TIM
168	169	14160984	NGUYEN M.D	09/07/2014	20/08/2014	VPQP/ARDS/TD NTM
169	170	14288395	NGUYEN L	16/08/2014	22/08/2014	VPQP/DE NON
170	171	14623757	NGUYEN H.A	30/09/2014	09/10/2014	VPQP
171	172	12263027	NGUYEN T.T	01/10/2014	10/10/2014	VPQP
172	173	14410908	LE T.B	29/12/2014	07/01/2015	HLH
173	174	14396563	LE D.M	25/11/2014	02/01/2015	VPQP/THOAI HOA CO TUY
174	175	14393948	NGO N.M	05/01/2015	07/02/2015	VP/MEM SUN THANH QUAN/
175	176	14149746	DO D.H	25/01/2015	11/02/2015	VPQP
176	177	15006589	NGUYEN G.L	06/01/2015	23/01/2015	VPQP
177	178	14277790	LUU H.L	20/08/2014	08/09/2014	VPQP/SOI
178	179	14583334	DUONG B.A	20/10/2014	02/11/2014	VMNM
179	180	14224825	NGUYEN T.A	06/09/2014	12/10/2014	VPQP
180	181	14258974	NGUYEN D.K	25/10/2014	04/11/2014	VMNM/NKM
181	182	13044529	NGUYEN Q.A	04/10/2014	09/10/2014	NKM
182	183	14522478	TRAN T.T.K	13/10/2014	17/11/2014	VPQP/NHUOC CO
183	184	14308093	VU N.L.C	07/09/2014	22/09/2014	VIEM TIEU PHE QUAN
184	185	14263202	NGUYEN L.B.H	02/08/2014	19/08/2014	VN
185	186	14051224	NGUYEN N.H.P	17/09/2014	08/10/2014	VPQP
186	187	14296510	DOAN T.T	24/09/2014	06/10/2014	SOC NK
187	188	14330865	TRANG A P	28/09/2014	10/10/2014	VP/SOI/ARDS
188	189	14296215	HOANG T.K	26/08/2014	05/09/2014	CO GIAT
189	190	13383043	LUONG T.Y	21/11/2013	07/01/2014	VPQP/DE NON
190	191	14323541	HOANG B.V	17/10/2014	31/10/2014	VMNM
191	192	14032288	MAI T.N	20/10/2014	04/11/2014	NKH
192	193	14875412	PHAM H.D	25/10/2014	07/11/2014	VPQP
193	194	1150451	TRAN T.P	25/11/2014	12/01/2015	VPQP
194	195	14288328	MA T.N	15/08/2014	01/10/2014	SHH/CHAM PTTVD
195	196	14903444	NGUYEN B.K	26/07/2014	04/08/2014	VN
196	197	14187819	TRAN D.K	10/06/2014	02/07/2014	VPQP/SDD
197	198	14137700	TRAN P.C	04/08/2014	13/08/2014	LOAN SAN PHOI/SHH
198	199	14008411	NGUYEN T.T	14/07/2014	30/07/2014	VPQP/TD THIEU HUT CITRIN
199	200	1150747	PHAM T.D	17/06/2014	04/07/2014	VPQP/BCC
200	201	14182948	TRAN N.H	02/06/2014	07/07/2014	VPQP TD LOAN SAN PHOI
201	202	14485788	LE H.P	24/06/2014	30/06/2014	HCTHBS/SOC
202	203	14937023	NGUYEN D.T	03/07/2014	13/07/2014	VPQP/SOI
203	204	13360483	HOANG N.M	30/06/2014	06/07/2014	VPQP/HIV(+)/ARDS
204	205	14186079	VU C.Q	07/06/2014	30/06/2014	VPQP/SHH
205	206	14068697	VIM.L	06/07/2014	15/07/2014	VPQP SAU SOI
206	207	14961246	DOA C.T	29/06/2014	09/07/2014	DUOI NUOC
207	208	14522478	TRAN T.T.K	30/07/2014	09/08/2014	VPQP/TKMP TRAI
208	209	14158559	NGUYEN M.D	10/07/2014	19/07/2014	NKM
209	210	15004294	NGO V.T	06/01/2015	02/02/2015	NKH/LY THUONG BI BS
210	211	14242944	NGUYEN T.T.M	14/10/2014	23/10/2014	UON VAN
211	212	14224336	TRUONG N.B.T	31/08/2014	16/09/2014	VPQP
212	213	14323238	TRINH V.K	17/09/2014	07/10/2014	VP/SHH
213	214	14657405	NGUYEN V.T	10/09/2014	25/09/2014	VPQP/LOAN SAN PHOI

214	215	14331474	NGUYEN X.D	12/09/2014	17/09/2014	VPQP/HEP KHI QUAN
215	216	14549878	HA T.C	10/07/2014	14/08/2014	VPQP/SOC NHIEM TRUNG
216	217	11171773	DUONG T.H	16/08/2014	01/09/2014	SUY THAN/ONG DOT
217	218	14325660	PHAM H.T	22/09/2014	21/10/2014	VPQP
218	219	14333918	HA D.A	01/10/2014	22/10/2014	VPQP
219	220	14418193	VI M.L	16/12/2014	27/12/2014	VPQP
220	221	14423977	LE B.A	26/12/2014	15/01/2015	SOC NK
221	222	15020755	VO C.C	12/01/2015	19/01/2015	VPQP
222	223	14375107	NGUYEN T.C	20/12/2014	16/01/2015	VPQP
223	224	13329845	NGO Q.D	02/01/2015	14/01/2015	VPQP/BAI NAO
224	225	14235952	DANG T.T.H	12/07/2014	15/08/2014	VIEM NAO
225	226	13772492	VU M.T	01/07/2014	01/08/2014	VP/DUOI NUOC
226	227	14337272	HOANG A.M	26/09/2014	20/10/2014	VP DO VIEM NAO
227	228	14337288	DINH T.C	26/09/2014	13/10/2014	VPQP/BAI NAO
228	229	14242937	TRAN G.H	13/10/2014	18/10/2014	VP/DE NON/LOAN SAN PHOI
229	230	13937589	DAO M.H	21/11/2013	17/12/2013	TD NKM
230	231	13411134	TRAN T.U	23/11/2013	02/12/2013	VIEM NAO
231	232	13409738	VI T.K	22/11/2013	01/12/2013	HOI CHUNG GAN THAN
232	233	12368401	HOANG H.L	27/11/2013	07/12/2013	VPQP
233	234	13308521	LUONG G.B	07/11/2013	02/12/2013	VPQP
234	235	13367382	NGUEYN V.P	12/11/2013	16/12/2013	VPQP
235	236	13374760	DINH G.B	28/11/2013	19/12/2013	VPQP/DE NON
236	237	13299285	NGUYEN T.H	25/11/2013	10/12/2013	VPQP/LOAN SAN PHOI/DE NON
237	238	13390131	NGO A.T	22/11/2013	24/12/2013	VPQP/DE NON
238	239	13877438	PHAN B.B.L	29/11/2013	19/12/2013	VMNM
239	240	13413181	TRUONG T.T	7/12/2013	10/02/2014	VPQP/DE NON
240	241	13392025	NGUYEN D.M.T	7/12/2013	10/12/2013	VPQP/DE NON
241	242	13906421	VU P.A	25/11/2013	10/12/2013	VP/LUPUS
242	243	14286227	PHAN D.K	15/08/2014	19/08/2014	VP/TBS
243	244	14222934	TRINH Q.A	6/09/2014	24/10/2014	VPQP/LOAN SAN PHOI
244	245	14281933	DO D.T.L	17/10/2014	27/10/2014	VP/DUOI NUOC
245	246	14546465	MAI T.A	2/07/2014	21/07/2014	VPQP/DE NON
246	247	14331004	PHAM H.A	14/09/2014	08/10/2014	VPQP/BENH PHOI MAN TINH
247	248	14926546	HO D.C	26/09/2014	06/10/2014	VPQP/NKM
248	249	14456659	NGUYEN M.H	11/08/2014	18/08/2014	NKH
249	250	14093720	DO K.N	11/08/2014	17/08/2014	VMNM
250	251	14439034	NGUYEN M.L	19/08/2014	07/10/2014	VMNM
251	252	14255674	NGUYEN T.D	11/10/2014	04/11/2014	VPQP/ARDS
252	253	14029323	NGUYEN H.D	25/10/2014	15/11/2014	VPQP
253	254	14234151	NGUYEN T.L	14/07/2014	08/09/2014	VPQP
254	255	12410840	NGUYEN X.T.G	15/09/2014	29/09/2014	VPQP/NGUNG THO KHI NGU
255	256	14198983	BUI T.N.T	20/07/2014	25/07/2014	TCH/TN/ST
256	257	14252339	NGUYEN B.A	31/08/2014	08/09/2014	VPQP/SOI/SUY TUYEN YEN
257	258	14289624	DAO H.T	22/08/2014	26/08/2014	NKH CO GIAM 3 DONG
258	259	14484485	TRAN L.D	20/08/2014	28/08/2014	VPQP/DE NON
259	260	11354231	PHAM V.H	14/06/2014	05/07/2014	VIEM NAO
260	261	14029319	PHAM L.P	25/10/2014	02/11/2014	NKH
261	262	13261289	HOANG H.Q	23/08/2014	20/09/2014	VPQP
262	263	14152784	LA V.T	06/07/2014	14/07/2014	VIEM NAO
263	264	14213896	NGUYEN V.D	01/07/2014	18/07/2014	NKH
264	265	14548784	PHUNG T.M.L	19/07/2014	25/07/2014	NKM DO RICKETSIA/SOC
265	266	14685443	HOANG B.M	16/07/2014	25/07/2014	U SAUPHUC MAC/SUY THAN
266	267	6856513	VU A.D	19/07/2014	23/07/2014	CHET NAO/DUOI NUOC
267	268	14242247	NGUYEN T.L	10/11/2014	03/12/2014	VPQP/DE NON

268	269	14297695	NGUYEN D.P	27/08/2014	15/09/2014	VP KEO DAI/SHH
269	270	14222733	DO D.A	01/08/2014	21/08/2014	VPQP/SOI
270	271	14305809	NGUYEN D.H	08/09/2014	26/09/2014	VIEM TIEU PHE QUAN
271	272	14965698	NGUYEN M.D	12/08/2014	26/08/2014	NKM
272	273	14296016	NGO T.N.Q	14/10/2014	27/10/2014	VPQP
273	274	14332674	TRAN N.T.A	04/10/2014	08/10/2014	VPQP
274	275	14092698	VU T.K	24/09/2014	27/10/2014	NKH
275	276	12410840	NGUYEN X.T.G	05/08/2014	01/09/2014	VPQP/CHAM PHAT TRIEN
276	277	14272313	NGUYEN Q.A	05/08/2014	01/09/2014	VPQP/MEM SUN TQ
277	278	14994140	DANG D.C	01/09/2014	12/09/2014	VP/NKH
278	279	14525899	NGUYEN L.N	14/10/2014	24/10/2014	NKM
279	280	14182948	TRAN N.H	24/09/2014	30/10/2014	VPQP/DE NON
280	281	14311659	MUA A.L	30/08/2014	26/09/2014	NKH
281	282	12077775	VO Q.C	24/08/2014	03/09/2014	SOC TIM/VCT DO VIRUS
282	283	14540231	NGUYEN M.P	12/10/2014	24/10/2014	SUY HO HAP
283	284	14229870	TRUONG B.K.L	04/08/2014	24/08/2014	VPQP
284	285	13065846	NGUYEN T.H	14/11/2013	28/11/2013	NGO DOC PARAQUAT
285	286	13404389	NGUYEN T.V	21/12/2013	20/01/2014	VPQP
286	287	13386820	BUI T.H	19/11/2013	16/01/2014	VPQP
287	288	13418744	TRAN H.N	29/12/2013	14/01/2014	VPQP
288	289	1416998	DAO A.M	03/01/2014	11/01/2014	VPQP/THOAT VI BEN
289	290	1451454	NGUYEN H.T	03/01/2014	23/01/2014	VPMP DO TC
290	291	13569325	NGUYEN N.A	05/01/2014	08/01/2014	VPQP/NHUOC CO
291	292	13364909	NGUYEN T.D	02/01/2014	15/01/2014	XUAT HUYET GIAM TC
292	293	14917889	NGUYEN T.H.L	05/01/2014	15/01/2014	VMNM/SOC NK
293	294	13407667	LE N.N.L	08/01/2014	19/01/2014	VPQP
294	295	14012927	PHAM T.K.Y	03/01/2014	10/01/2014	VPQP/VIEM GAN
295	296	13097251	NGUYEN M.K	20/12/2013	14/01/2014	VPQP/TAO XUONGBATTOAN
296	297	13635749	HOANG D.V	13/12/2013	19/12/2013	SOC TIM/TBS/SUY DA TANG
297	298	13418097	PHUNG D.P	26/11/2013	06/12/2013	VPQP
298	299	13307165	TA M.H	27/11/2013	16/12/2013	VPQP
299	300	13989455	MUA T.M.T	18/11/2013	22/11/2013	VMNM/GIAN NAO THAT
300	301	13387037	NGUYEN T.M.P	25/12/2013	27/12/2013	SOC NK
301	302	13856766	THAO T.T	09/12/2013	12/12/2013	SUY DA TANG
302	303	13056074	NGUYEN P.P.N	12/12/2013	21/12/2013	SOC NK
303	304	14010522	PHAM N.K	29/12/2013	09/01/2014	TD VIEM NAO/TBS
304	305	14011431	VAN H.M	02/01/2014	10/01/2014	VMNM/SOC NK
305	306	13965785	VAN H	18/12/2013	28/12/2013	VPQP/DE NON
306	307	13331212	NGUYEN T.H.M	23/12/2013	27/12/2013	RLCH ACID
307	308	14017946	NGUYEN P.N	11/01/2014	17/01/2014	SOC/TD VIEM NAO
308	309	13408159	DINH N.H	24/11/2013	06/12/2013	VPQP
309	310	13425270	DO V.Q.H	12/12/2013	21/12/2013	VPQP
310	311	14013562	PHUNG T.A	01/01/2014	14/01/2014	DE NON
311	312	10094021	NGUYEN P.G.B	29/12/2013	07/01/2014	SOC/NKH
312	313	13394849	NGUYEN D.B	15/12/2013	20/12/2013	BENH CHUYEN HOA
313	314	13415471	DO H.T	24/11/2013	05/12/2013	VP/GUILLAIN BARR'E
314	315	13421599	NGUYEN Y.N	07/01/2014	16/01/2014	VPQP
315	316	13405634	HA T.T	26/12/2013	30/12/2013	SUY THUONG THAN BS
316	317	1349448	TRAN V.H.N	18/12/2013	25/12/2013	VPQP/COI XUONG KHANG D
317	318	13083677	DO H.T	10/12/2013	18/12/2013	VPQP/SOC NK
318	319	13383530	DAO T.K	16/11/2013	29/11/2013	DUOI NUOC
319	320	13346624	HOANG P.H	04/01/2014	19/01/2014	VPQP
320	321	13317683	PHAM A.P	12/12/2013	28/12/2013	VPQP/SOI
321	322	13167720	NGUYEN H.M	03/01/2014	20/01/2014	VPQP

322	323	13382689	PHAM D.N	13/12/2013	17/12/2013	CON NGUNG TIM CRNN
323	324	13332035	NGUYEN C.H	07/11/2013	10/12/2013	VPQP/LOAN SAN PHOI
324	325	14421757	NGUYEN M.K	29/12/2014	23/01/2015	NKM DO TU CAU
325	326	15024576	DO Q.M	16/01/2015	03/02/2015	VPQP
326	327	14576544	NGUYEN D.K.P	02/01/2015	19/01/2015	VPMP
327	328	2320325	NGUYEN T.D	24/01/2015	29/01/2015	VP/DUOI NUOC
328	329	15016939	DAU Q.V	14/01/2015	21/01/2015	VPQP
329	330	13184482	HA Q.H	04/07/2014	07/07/2014	NKM/SOC NT
330	331	15014162	PHAN T.Y.N	09/01/2015	20/01/2015	HLH
331	332	13434583	NGUYEN T.A.T	13/12/2013	16/12/2013	VPQP/NHUOC CO
332	333	13578487	TRAN M.S	15/12/2013	24/12/2013	VPQP
333	334	13411617	NGUYEN D.D	17/12/2013	24/12/2013	SOC GIAM THE TICH
334	335	13614414	DUONG T.M.H	19/12/2013	25/12/2013	BAI NAO/VPQP
335	336	13357686	TRAN K.N	19/12/2013	23/12/2013	VPQP/TBS(TLN-CODM)
336	337	13404427	TRAN N.L	16/12/2013	26/12/2013	VMNM
337	338	149326	NGUYEN T.H.H	30/12/2013	05/01/2014	VMNM
338	339	13406420	LE D.V	25/12/2013	07/01/2014	VPQP/BENH PHOI MAN
339	340	13359841	NGUYEN H.D	23/12/2013	01/01/2014	VMNM
340	341	13382689	PHAM D.N	16/11/2013	19/12/2013	NGUNG TIM CRNN
341	342	13945566	PHAM D.A	15/11/2013	05/12/2013	VPQP
342	343	13386083	NGUYEN T.M.A	20/11/2013	12/12/2013	AP XE PHOI
343	344	13299417	DO B.L	12/11/2013	30/11/2013	VPQP
344	345	13644587	NGUYEN D.D	21/11/2013	28/11/2013	VPQP/SHH
345	346	13424642	NGUYEN T.T.L	10/12/2013	23/12/2013	VN-MN
346	347	13411603	HOANG T.T	17/12/2013	05/01/2014	VPQP KEO DAI
347	348	13384729	NGUYEN L.H	18/11/2013	29/11/2013	VPQP/DA DI TAT
348	349	13384434	HOANG N.L	18/11/2013	29/11/2013	VNNB
349	350	13078873	NGUYEN M.T	13/11/2013	21/11/2013	NKH
350	351	13270673	NGUYEN V.B	02/01/2014	21/01/2014	VPQP/DOWN
351	352	13432322	NGUYEN T.H	11/12/2013	04/01/2014	VPQP/CHAM PT TT-VD
352	353	13308156	NGUYEN K.T	30/12/2013	02/01/2014	VPQP
353	354	13412347	NGUYEN P.A	27/12/2013	06/01/2014	VPQP
354	355	13339944	NGUYEN B.A	21/12/2013	30/12/2013	TD NKM/SUY GIAP
355	356	13331212	TRAN N.H.M	27/10/2014	04/11/2014	RLCH PROPIONIC
356	357	15038806	NGUYEN T.L	24/01/2015	01/02/2015	STEVEN JHONSON / NKH
357	358	14184892	TRIEU S.T	03/06/2014	20/07/2014	HLH/NTM
358	359	14357946	PHAN T.H.M	14/08/2014	29/08/2014	VPQP/DE NON
359	360	14286760	DINH B.D	22/08/2014	04/09/2014	VPQP/DE NON
360	361	13674676	DINH H.V	16/12/2013	21/12/2013	VPQP
361	381	14347456	NGUYEN H.N	29/10/2014	25/11/2014	VPQP/TD DOWN
362	461	14341425	CU H.N	18/08/2014	29/09/2014	VPQP/SOI
363	541	14396522	DOAN B.P.H	26/11/2014	27/12/2014	VPQP
364	621	14078208	PHAM V.M	23/11/2014	30/01/2015	VPQP/CODM/ PIERRE ROBIN
365	761	14136229	NGO H.K.L	16/06/2014	24/07/2014	VPQP/SOI/NAO
366	951	15321401	NGUYEN T.T.	22/08/2015	01/10/2015	VPQP/DI CHUNG NAO
367	998	15295051	LE K.A	07/09/2015	22/10/2015	HO GA
368	999	15385320	PHAM H.M	09/10/2015	17/12/2015	VPQP

XÁC NHẬN CỦA CƠ QUAN CHỦ TRÌ