

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC THÁI BÌNH



GIANG HOÀI NAM

**THỰC TRẠNG NHIỄM KHUẨN PHỔI BỆNH VIỆN
VÀ ĐẶC ĐIỂM KHÁNG KHÁNG SINH CỦA MỘT SỐ VI KHUẨN
GÂY NHIỄM KHUẨN PHỔI BỆNH VIỆN
TẠI BỆNH VIỆN ĐA KHOA TỈNH THÁI BÌNH
NĂM 2016 - 2017**

LUẬN ÁN TIẾN SỸ Y HỌC

THÁI BÌNH - 2020

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC THÁI BÌNH

GIANG HOÀI NAM

**THỰC TRẠNG NHIỄM KHUẨN PHỔI BỆNH VIỆN
VÀ ĐẶC ĐIỂM KHÁNG KHÁNG SINH CỦA MỘT SỐ VI KHUẨN
GÂY NHIỄM KHUẨN PHỔI BỆNH VIỆN
TẠI BỆNH VIỆN ĐA KHOA TỈNH THÁI BÌNH
NĂM 2016 - 2017**

LUẬN ÁN TIẾN SỸ Y HỌC

Chuyên ngành: Vệ sinh xã hội học và Tổ chức y tế

Mã số: 62.72.01.64

HƯỚNG DẪN KHOA HỌC:

- 1. PGS.TS. Hoàng Năng Trọng**
- 2. PGS.TS. Phạm Văn Trọng**

THÁI BÌNH, NĂM 2020

LỜI CẢM ƠN

Để thực hiện thành công đề tài nghiên cứu và luận án này, tôi đã nhận được sự giúp đỡ của nhiều tập thể và cá nhân. Nhân dịp này tôi xin được gửi lời cảm ơn chân thành tới Ban Giám hiệu, Phòng Quản lý Đào tạo sau đại học, Khoa Y tế công cộng Trường Đại học Y Dược Thái Bình cùng các thầy giáo, cô giáo đã hướng dẫn và giúp đỡ tôi trong suốt quá trình học tập và nghiên cứu.

Tôi xin trân trọng gửi lời cảm ơn tới Ban Giám đốc Sở Y tế tỉnh Thái Bình, Ban Giám đốc bệnh viện, Khoa Hồi sức tích cực - Chống độc, Khoa Vi sinh cùng các đồng nghiệp tại Bệnh viện Đa khoa tỉnh Thái Bình, Trung tâm Sinh học phân tử Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới Trung ương đã tạo điều kiện và giúp đỡ tôi trong suốt thời gian học tập, thực hiện đề tài, thu thập, xử lý số liệu và hoàn thành luận án.

Tôi xin được bày tỏ lòng biết ơn chân thành tới Nhà giáo nhân dân, PGS.TS. Hoàng Năng Trọng và Nhà giáo nhân dân, PGS.TS. Phạm Văn Trọng - Những người Thầy đã tận tình hướng dẫn và giúp đỡ tôi trong suốt quá trình học tập, nghiên cứu và hoàn thành luận án này.

Cuối cùng tôi xin bày tỏ lòng cảm ơn tới gia đình, bạn bè đồng nghiệp của tôi - Những người luôn động viên khích lệ tôi trong suốt quá trình học tập và nghiên cứu.

Thái Bình, tháng 04 năm 2020

Giang Hoài Nam

LỜI CAM ĐOAN

Tôi xin cam đoan đây là công trình nghiên cứu khoa học của riêng tôi. Những kết quả nghiên cứu trong luận án này là trung thực, chính xác, chấp hành đầy đủ các quy định về y đức trong nghiên cứu Y sinh học và chưa được ai công bố trên bất kỳ tài liệu nào. Nếu có gì sai sót, tôi xin chịu hoàn toàn trách nhiệm.

Tác giả luận án

Giang Hoài Nam

DANH MỤC CHỮ VIẾT TẮT

ARDS	Acute respiratory distress syndrome (Hội chứng suy hô hấp cấp)
<i>A.baumannii</i>	<i>Acinetobacter baumannii</i>
BAL	Bronchoalveolar lavage (Dịch rửa phế quản phế nang)
BV	Bệnh viện
CDC	Centers for Disease Control and Prevention (Trung tâm kiểm soát và ngăn ngừa bệnh tật)
CFU	Colony Forming Units (Đơn vị khuẩn lạc)
CLS	Cận lâm sàng
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease (Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính)
CS	Cộng sự
ĐM	Động mạch
EIA	Enzyme immunoassay (Kỹ thuật miễn dịch men)
ESBL	Extended-spectrum beta-lactamases (Men beta-lactamase phổ rộng)
<i>E.coli</i>	<i>Escherichia coli</i>
FiO ₂	Fraction of Inspired Oxygen (Nồng độ oxy trong hỗn hợp khí thở vào)
GSNK	Giám sát nhiễm khuẩn
GSNKBV	Giám sát nhiễm khuẩn bệnh viện
HAP	Hospital acquired pneumonia (Viêm phổi bệnh viện mắc phải)
HSCC	Hội sức cấp cứu
HSTC - CD	Hội sức tích cực - chống độc
ICU	Intensive Care Unit (Khoa Hồi sức tích cực)
IFA	Immunofluorescent assay (Xét nghiệm miễn dịch huỳnh quang)
IHI	Institute for Health care Improvement of US (Viện Cải tiến chăm sóc Y tế Hoa Kỳ)
<i>K.pneunoniae</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
KS	Kháng sinh
KSD	Kháng sinh đồ
LS	Lâm sàng

MKQ	Mở khí quản
MRSA	Methicillin resistant <i>Staphylococcus aureus</i> (Tụ cầu vàng kháng methicillin)
NB	Người bệnh
NKBV	Nhiễm khuẩn bệnh viện
NC	Nghiên cứu
NDM-1	New Delhi Metallo-beta-lactamase 1
NICU	Neonatal Intensive Care Unit (Khoa hồi sức-cấp cứu sơ sinh)
NK	Nhiễm khuẩn
NKPBV	Nhiễm khuẩn phổi bệnh viện
NKQ	Nội khí quản
NVYT	Nhân viên y tế
NHSN	National Health Surveillance Network (Mạng lưới tầm soát sức khỏe quốc gia)
OXA	Oxacillinase
PaO ₂	Partial pressure of oxygen in arterial blood (Áp lực riêng phần của oxy trong máu động mạch)
PCR	Polymerase Chain Reaction (Phản ứng chuỗi polymerase)
PEEP	Positive End-Expiratory Pressure (Áp lực dương cuối kỳ thở ra)
<i>P.aeruginosa</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
PQ - PN	Phế quản - Phế nang
PSB	Protected specimen brush (Kỹ thuật chải bệnh phẩm có bảo vệ)
RIA	Radioimmunoassay (Kỹ thuật miễn dịch phóng xạ)
SL	Số lượng
<i>S.marcescens</i>	<i>Serratia marcescens</i>
<i>S.aureus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
TM	Thở máy
VK	Vi khuẩn
VSV	Vi sinh vật
WHO	World Health Organization (Tổ chức Y tế Thế giới)
XN	Xét nghiệm

MỤC LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ.....	1
CHƯƠNG 1. TỔNG QUAN TÀI LIỆU.....	3
<i>1.1. Thực trạng và một số yếu tố liên quan của nhiễm khuẩn phổi bệnh viện.....</i>	<i>3</i>
1.1.1. Đại cương về nhiễm khuẩn bệnh viện.....	3
1.1.2. Thực trạng nhiễm khuẩn phổi bệnh viện trên thế giới và Việt Nam	6
1.1.3. Một số yếu tố liên quan của nhiễm khuẩn phổi bệnh viện.....	16
1.1.4. Sinh lý bệnh nhiễm khuẩn phổi bệnh viện	18
1.1.5. Nguồn gốc của vi khuẩn	19
1.1.6. Các biện pháp phòng ngừa nhiễm khuẩn phổi bệnh viện	20
<i>1.2. Căn nguyên, tình hình kháng kháng sinh của một số vi khuẩn gây nhiễm khuẩn phổi bệnh viện.....</i>	<i>20</i>
1.2.1. Một số khái niệm, thuật ngữ	20
1.2.2. Căn nguyên gây nhiễm khuẩn phổi bệnh viện trên thế giới và Việt Nam	22
1.2.3. Tình hình kháng kháng sinh của một số vi khuẩn gây nhiễm khuẩn phổi bệnh viện	24
1.2.4. Kỹ thuật phân tử trong chẩn đoán nhanh tác nhân vi khuẩn gây NKPBV	29
<i>1.3. Một số thông tin về Bệnh viện Đa khoa tỉnh Thái Bình</i>	<i>33</i>
CHƯƠNG 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	35
<i>2.1. Địa điểm, đối tượng và thời gian nghiên cứu</i>	<i>35</i>
2.1.1. Địa điểm nghiên cứu: Nghiên cứu được tiến hành tại Khoa Hồi sức tích cực - Chống độc, Bệnh viện Đa khoa tỉnh Thái Bình.....	35
2.1.2. Đối tượng nghiên cứu	35
2.1.3. Thời gian nghiên cứu.....	36
<i>2.2. Phương pháp nghiên cứu.....</i>	<i>37</i>
2.2.1. Thiết kế nghiên cứu	37
2.2.2. Phương pháp chọn mẫu và cỡ mẫu nghiên cứu.....	37
2.2.3. Biến số và các chỉ số trong nghiên cứu	38

2.2.4. Phương pháp và kỹ thuật thu thập số liệu	41
2.2.5. Quy trình thu thập thông tin.....	50
2.3. Phương pháp xử lý số liệu	52
2.4. Sai số và khắc phục sai số	52
2.5. Đạo đức nghiên cứu	53
CHƯƠNG 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU	56
3.1. Thực trạng và một số yếu tố liên quan nhiễm khuẩn phổi bệnh viện.....	56
3.1.1. Thực trạng nhiễm khuẩn phổi bệnh viện.....	56
3.1.2. Một số yếu tố liên quan của nhiễm khuẩn phổi bệnh viện.....	65
3.2. Đặc điểm kháng kháng sinh của một số vi khuẩn gây nhiễm khuẩn phổi bệnh viện thường gặp.....	71
3.2.1 Căn nguyên gây nhiễm khuẩn phổi bệnh viện.....	71
3.2.2. Tỷ lệ kháng kháng sinh của một số vi khuẩn gây nhiễm khuẩn phổi thường gặp	76
3.2.3. Đặc điểm các gen đề kháng kháng sinh của <i>A.baumannii</i> và <i>K.pneumoniae</i> gây NKPBV.....	82
CHƯƠNG 4. BÀN LUẬN.....	88
4.1. Thực trạng và một số yếu tố nguy cơ nhiễm khuẩn phổi bệnh viện.....	88
4.1.1. Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu	88
4.1.2. Chỉ số mới mắc nhiễm khuẩn phổi bệnh viện	89
4.1.3. Yếu tố liên quan gây nhiễm khuẩn phổi bệnh viện.....	97
4.2. Đặc điểm kháng kháng sinh của một số vi khuẩn gây nhiễm khuẩn phổi bệnh viện thường gặp.....	102
4.2.1. Căn nguyên gây nhiễm khuẩn phổi bệnh viện.....	102
4.2.2. Tỷ lệ kháng kháng sinh của một số vi khuẩn gây nhiễm khuẩn phổi bệnh viện thường gặp.....	106
4.2.3. Đặc điểm các gen đề kháng kháng sinh của <i>A.baumannii</i> và <i>K.pneumoniae</i> gây NKPBV.....	116

<i>4.3. Một số hạn chế của đề tài nghiên cứu</i>	<i>124</i>
KẾT LUẬN.....	126
KIẾN NGHỊ.....	128
TÀI LIỆU THAM KHẢO	

DANH MỤC BẢNG

Bảng 3.1. Đặc điểm về nhân khẩu học của đối tượng nghiên cứu (n = 844)	56
Bảng 3.2. Tỷ lệ các bệnh mắc phải khi nhập viện - Bệnh nền (n=844)	57
Bảng 3.3. Tỷ lệ mới mắc NKPBV theo nhóm tuổi, giới tính (n=844)	58
Bảng 3.4. Tỷ lệ mới mắc nhiễm khuẩn phổi bệnh viện theo nhóm bệnh lý khi nhập viện (n=844)	58
Bảng 3.5. Tỷ lệ mới mắc nhiễm khuẩn phổi bệnh viện theo thủ thuật can thiệp (n=844).....	59
Bảng 3.6. Tỷ lệ mới mắc nhiễm khuẩn phổi bệnh viện theo thời gian nằm viện (n=844).....	60
Bảng 3.7. Tỷ lệ mới mắc nhiễm khuẩn phổi bệnh viện theo thời gian thở máy (n=844).....	61
Bảng 3.8. Tỷ lệ mới mắc nhiễm khuẩn phổi bệnh viện theo số ngày thở Oxy (n=547).....	61
Bảng 3.9. Tỷ suất mới mắc nhiễm khuẩn phổi bệnh viện theo phân loại số ngày điều trị (n=262).....	62
Bảng 3.10. Tỷ suất mới mắc nhiễm khuẩn phổi bệnh viện theo thời gian đặt nội khí quản (n=223).....	62
Bảng 3.11. Tỷ suất mới mắc nhiễm khuẩn phổi bệnh viện theo thời gian mở khí quản (n=72).....	63
Bảng 3.12. Tỷ suất mới mắc nhiễm khuẩn phổi bệnh viện theo thời gian thở máy (n=247).....	63
Bảng 3.13. Tỷ lệ nhiễm khuẩn phổi bệnh viện theo thang điểm APACHE II (n=262)	64
Bảng 3.14. Mối liên quan giữa nhiễm khuẩn phổi bệnh viện với tuổi và giới tính (n=844)	65

Bảng 3.15. Mối liên quan giữa nhiễm khuẩn phổi bệnh viện và tiền sử bệnh lý (n=262)	65
Bảng 3.16. Mối liên quan giữa nhiễm khuẩn phổi bệnh viện và sử dụng thuốc trong điều trị trước khi xuất hiện NKPBV (n=844).....	66
Bảng 3.17. Mối liên quan giữa nhiễm khuẩn phổi bệnh viện với bệnh lý nền (n=844)	67
Bảng 3.18. Mối liên quan giữa nhiễm khuẩn phổi bệnh viện với các loại thủ thuật xâm lấn (n=844)	68
Bảng 3.19 Mối liên quan giữa nhiễm khuẩn phổi bệnh viện với thời gian điều trị (n=844)	69
Bảng 3.20. Mối liên quan giữa nhiễm khuẩn phổi bệnh viện với kết quả điều trị (n= 844)	69
Bảng 3.21. Phân tích hồi quy logistic mối liên quan giữa nhiễm khuẩn phổi bệnh viện với một số yếu tố nhân khẩu học, tình trạng bệnh lý và can thiệp điều trị (n=844).....	70
Bảng 3.22. Phân bố các tác nhân gây nhiễm khuẩn phổi bệnh viện trên đối tượng nghiên cứu (n=262).....	71
Bảng 3. 23 Phân bố vi khuẩn gây bệnh theo nhóm tuổi (n=262).....	71
Bảng 3. 24 Phân bố vi khuẩn gây bệnh theo bệnh nền (n=262).....	72
Bảng 3.25. Phân bố vi khuẩn theo thủ thuật xâm lấn	73
Bảng 3.26. Phân bố vi khuẩn theo kết quả điều trị (n=262)	74
Bảng 3.27 Phân bố căn nguyên vi khuẩn theo thời gian khởi phát nhiễm khuẩn phổi bệnh viện (n=262).....	74
Bảng 3.28. Tỷ lệ kháng kháng sinh của A.baumannii (n=103).....	76
Bảng 3.29. Tỷ lệ kháng kháng sinh của Klebsiella pneumoniae (n=81)....	77
Bảng 3.30. Tỷ lệ kháng kháng sinh của Staphylococcus aureus (n=12)	78
Bảng 3.31. Tỷ lệ kháng kháng sinh của E.coli (n=18).....	79
Bảng 3.32. Tỷ lệ kháng kháng sinh của P.areuginosa (n=22)	80

Bảng 3.33. Tỷ lệ kháng kháng sinh của <i>Serratia marcescens</i> (n=12).....	80
Bảng 3.34. Tỷ lệ kháng số loại kháng sinh của một số vi khuẩn theo MIC81	
Bảng 3.35. Tỷ lệ mang gen kháng kháng sinh của <i>A.baumannii</i>	82
Bảng 3.36. Tỷ lệ mang gen kháng kháng sinh của <i>Klebsiella pneumoniae</i>	83
Bảng 3.37. Mức độ kháng nhóm β -lactam của <i>A.baumannii</i> với gen OXA	84
Bảng 3.38. Mức độ kháng nhóm β -lactam của <i>K.pneumoniae</i> mang gen kháng β -lactam.....	85

DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 3.1. Tỷ lệ đối tượng theo giới tính (n=844).....	56
Biểu đồ 3.2. Tỷ lệ mới mắc nhiễm khuẩn phổi bệnh viện (n=844).....	57
Biểu đồ 3.3. Tỷ lệ mới mắc nhiễm khuẩn phổi bệnh viện theo số thủ thuật can thiệp.....	60
Biểu đồ 3.4. Chi phí điều trị trung bình của đối tượng nghiên cứu (n=844)	64
Biểu đồ 3.5. Chi phí điều trị trung bình của một số vi khuẩn gây nhiễm khuẩn phổi bệnh viện (n=262).....	75
Biểu đồ 3.6. Chi phí điều trị của <i>A.baumannii</i> và <i>K.pneumoniae</i>	75

DANH MỤC HÌNH

Hình 3.1. Hình ảnh kết quả giải trình tự gen OXA-51 của chủng <i>A.baumannii</i>	85
Hình 3.2. Hình ảnh gen Oxacillinase (OXA-23; OXA-58; OXA-51) phát hiện bằng phương pháp PCR trên <i>A.baumannii</i>	86
Hình 3.3. Hình ảnh gen OXA-24 phát hiện bằng phương pháp PCR trên <i>A.baumannii</i> (M: thang chuẩn 100bp).....	86

Hình 3.4. Hình ảnh kết quả giải trình tự gen KPC của chủng K.pneumoniae	87
Hình 3.5 Hình ảnh gen KPC phát hiện bằng phương pháp PCR trên K.pneumoniae	87

ĐẶT VẤN ĐỀ

Nhiễm khuẩn phổi bệnh viện là loại nhiễm khuẩn mắc phải liên quan đến chăm sóc y tế, thường gặp tại Khoa Hồi sức tích cực và là nguyên nhân hàng đầu gây tử vong trong số các loại nhiễm khuẩn bệnh viện. Nhiễm khuẩn phổi bệnh viện là nhiễm khuẩn xuất hiện ở người bệnh đã và đang được điều trị tại bệnh viện và diễn ra ít nhất sau 48 giờ nhập viện, không ở trong giai đoạn ủ bệnh hoặc mắc bệnh vào thời điểm nhập viện [9]. Hậu quả của nhiễm khuẩn phổi bệnh viện làm gia tăng số ngày nằm viện, tăng chi phí điều trị, tăng tỷ lệ vong và tăng gánh nặng bệnh tật cho gia đình và xã hội.

Tỷ lệ nhiễm khuẩn phổi bệnh viện (NKPBV) thay đổi tùy theo mỗi bệnh viện, mỗi quốc gia. Tại Mỹ, tỷ lệ khoảng 3,63 ca/1.000 người bệnh nhập viện [104]. Nếu người bệnh thở máy tỷ lệ nhiễm khuẩn phổi tăng 6-21 lần, tỷ lệ gia tăng cùng với thời gian thở máy và 50% nhiễm khuẩn phổi thở máy xảy ra trong 4 ngày đầu thở máy. Tỷ lệ tử vong của nhiễm khuẩn phổi thở máy từ 30 -70% [131]. Tại Việt Nam, theo các nghiên cứu tại các bệnh viện trong toàn quốc, tỷ lệ NKPBV từ 21 - 75% trong số các NKBV. Nghiên cứu tại Bệnh viện Bạch Mai năm 2012, cho thấy tỷ lệ mới mắc nhiễm khuẩn phổi bệnh viện là 18,9%, tỷ suất mới mắc nhiễm khuẩn phổi bệnh viện đặc biệt cao ở người bệnh thở máy và có can thiệp xâm lấn đường hô hấp [46].

Căn nguyên chủ yếu do vi khuẩn Gram âm đa kháng kháng sinh, thậm chí kháng lại colistin là vũ khí cuối cùng hiện nay trong điều trị nhiễm khuẩn bệnh viện. Vi khuẩn Gram âm gây nhiễm khuẩn phổi bệnh viện thường gặp là *A.baumannii*, *K.pneumoniae*, *P.aeruginosa*, *E.coli* đa kháng kháng sinh, tỷ lệ kháng kháng sinh được cho là rất cao và khác nhau giữa các nước, các châu lục, giữa các bệnh viện, thậm chí giữa các khoa trong một bệnh viện [46].

Bệnh viện Đa khoa tỉnh Thái Bình với quy mô 1.200 giường bệnh nội trú, người bệnh luôn quá tải trên 130%. Trong khi đó cơ sở vật chất đa số xuống cấp, chật hẹp. Nhiễm khuẩn tại bệnh viện luôn hiện hữu nhưng chưa

được giám sát thường xuyên, đặc biệt ở Khoa Hồi sức tích cực - Chống độc. Nhiễm khuẩn phổi bệnh viện tại đây thường gặp ở những người bệnh thở máy, mở khí quản. Căn nguyên phân lập được chủ yếu là vi khuẩn Gram âm kháng kháng sinh với tỷ lệ cao. Nhiễm khuẩn bệnh viện tại Bệnh viện Đa khoa tỉnh Thái Bình chưa được nghiên cứu, giám sát đầy đủ, hệ thống. Hơn thế nữa, chưa xác định được đặc điểm kháng thuốc của tác nhân gây bệnh ở mức độ phân tử làm cơ sở cho dự phòng lây nhiễm và điều trị lâm sàng.

Câu hỏi đặt ra là nhiễm khuẩn phổi bệnh viện có thực sự là nhiễm khuẩn bệnh viện phổ biến, đặc điểm dịch tễ, lâm sàng, yếu tố liên quan và căn nguyên của nhiễm khuẩn phổi bệnh viện, mức độ kháng kháng sinh của vi khuẩn gây bệnh như thế nào. Trả lời cho những câu hỏi trên 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 phòng ngừa và kiểm soát nhiễm khuẩn bệnh viện hiệu quả. Xuất phát từ những cơ sở trên đây, chúng tôi tiến hành thực hiện đề tài: ***“Thực trạng nhiễm khuẩn phổi bệnh viện và đặc điểm kháng kháng sinh của một số vi khuẩn gây nhiễm khuẩn phổi bệnh viện tại Bệnh viện Đa khoa tỉnh Thái Bình, năm 2016 - 2017”*** nhằm mục tiêu:

MỤC TIÊU NGHIÊN CỨU:

1. Mô tả thực trạng và một số yếu tố liên quan gây nhiễm khuẩn phổi bệnh viện tại Khoa Hồi sức tích cực - Chống độc Bệnh viện Đa khoa tỉnh Thái Bình năm 2016-2017.

2. Xác định tỷ lệ nhiễm và đặc điểm kháng kháng sinh của một số vi khuẩn gây nhiễm khuẩn phổi bệnh viện tại Khoa Hồi sức tích cực - Chống độc Bệnh viện Đa khoa tỉnh Thái Bình năm 2016-2017.

CHƯƠNG 1

TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1 . Thực trạng và một số yếu tố liên quan của nhiễm khuẩn phổi bệnh viện

1.1.1 . Đại cương về nhiễm khuẩn bệnh viện

1.1.1.1 . Đại cương về nhiễm khuẩn bệnh viện và một số thuật ngữ

Nhiễm khuẩn bệnh viện (Nosocomial infections - NIs) - thuật ngữ 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 (WHO), nhiễm khuẩn bệnh viện được định nghĩa như sau: “Nhiễm khuẩn bệnh viện là những nhiễm khuẩn mắc phải trong thời gian người bệnh điều trị tại bệnh viện và nhiễm khuẩn này không hiện diện cũng như không nằm trong giai đoạn ủ bệnh tại thời điểm nhập viện. NKBV thường xuất hiện sau 48 giờ kể từ khi người bệnh nhập viện” [10]. Để phân định với nhiễm khuẩn mà người bệnh 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 [101].

- Nhiễm khuẩn phổi bệnh viện (Nosocomial Pneumonia - NP), ngày nay thường được gọi là Nhiễm khuẩn phổi bệnh viện mắc phải (Hospital Acquired Pneumonia – HAP), là nhiễm khuẩn phổi xuất hiện sau 48 giờ nhập viện mà trước đó không có triệu chứng hô hấp hay nhiễm khuẩn và không có tổn thương mới hay tiến triển trên X-quang phổi [9],[139].

- Nhiễm khuẩn phổi liên quan thở máy (Ventilator Associated Pneumonia - VAP) là tình trạng nhiễm khuẩn phổi xuất hiện ở người bệnh được thông khí hỗ trợ bằng máy thở qua nội khí quản hoặc mở khí quản từ 48 giờ trở lên [55],[67]. Đây là loại NKPBV đặc biệt ở các Khoa HSTC - CĐ.

- Nhiễm khuẩn phổi liên quan chăm sóc y tế (Healthcare Associated Pneumonia - HCAP): nhiễm khuẩn phổi xảy ra ở những người bệnh không nằm viện mà cư trú ở viện dưỡng lão hoặc cơ sở chăm sóc dài ngày 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 bệnh viện 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 [55].

1.1.1.2 . Hậu quả của nhiễm khuẩn bệnh viện

Hiện nay NKBV là một vấn đề nghiêm trọng tác động đến sức khỏe toàn cầu. 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%. Theo ước tính của Trung tâm Kiểm soát bệnh tật Châu Âu (ECDC) hàng năm có khoảng 4.131.000 người bệnh bị NKBV với khoảng 37.000 trường hợp tử vong [155]. Hay gặp là nhiễm khuẩn tiết niệu (27%); nhiễm khuẩn đường hô hấp dưới (24%); nhiễm khuẩn vết mổ (17%); nhiễm khuẩn huyết (10,5%). *S.aureus* kháng đa kháng sinh chiếm khoảng 5% các trường hợp NKBV tại Liên minh Châu Âu [87]. 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 NB bị mắc nhiễm khuẩn [155].

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 NB. Trong đó NKVM chiếm tỷ lệ cao nhất (29,1%), nhiễm khuẩn tiết niệu (23,9%), nhiễm khuẩn huyết 19,1%, NK đường hô hấp 14,8% và các nhiễm khuẩn khác là 13,1% [155].

Nhiễm khuẩn vết mổ làm tăng thời gian nằm viện lên 8,2 ngày, dao động từ 3 ngày đối với phụ khoa, 9,9 ngày đối với ngoại tổng hợp và 19,8 ngày đối với ngoại chấn thương [156]. Tại Anh, ước tính 56 triệu bảng được phát sinh sau khi người bệnh được xuất viện. Ngoài chi phí gia tăng, những nhiễm khuẩn này còn dẫn đến việc sử dụng thêm các nguồn lực, sự khó chịu của người bệnh và giảm sự an toàn của người bệnh [119]. Tại Mỹ, gánh nặng tài chính trực tiếp liên quan đến bệnh viện của NKBV được ước tính là giữa 25,0 và 31,5 tỷ đô la mỗi năm [91]. Một nghiên cứu từ Thái Lan đã xem xét các chi phí phụ liên quan đến nhiễm khuẩn vết mổ, chi phí vượt quá là US \$ 1.091 và thời gian nghỉ sau phẫu thuật trung bình là 21,3 ngày [93].

Vấn đề NKBV càng nghiêm trọng hơn ở Khoa Hồi sức - Cấp cứu bởi nguy cơ cao do sử dụng các thiết bị xâm lấn trong thăm dò, chẩn đoán và điều trị tại các đơn vị này. Tỷ lệ NKBV tại các Khoa HSTC - CĐ 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. Tại Pháp theo thống kê năm 2007 tỷ lệ NKBV trong các khoa HSTC là 14,4% trong đó nhiễm khuẩn tiết niệu bệnh viện chiếm tỷ lệ cao nhất 30,3%. 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 HSTC cho thấy ở các nước có thu nhập trung bình và thấp, tỷ lệ NKPBV 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 [136].

1.1.2. Thực trạng nhiễm khuẩn phổi bệnh viện trên thế giới và Việt Nam

1.1.2.1 . Thực trạng nhiễm khuẩn phổi bệnh viện trên thế giới

Nhiễm khuẩn phổi bệnh viện đứng hàng thứ hai trong số các loại nhiễm khuẩn bệnh viện thường gặp. Dù các kháng sinh phổ rộng, phương thức chăm sóc hỗ trợ với nhiều kĩ thuật cao và các biện pháp phòng ngừa được áp dụng, NKPBV vẫn luôn là nguyên nhân hàng đầu dẫn tới tình trạng nặng và tử vong cao tại Khoa Hồi sức tích cực (ICU). Tỷ lệ NKPBV dao động trong khoảng từ 5 đến 21 ca trên 1000 trường hợp nhập viện [125]. Đối tượng mắc nhiễm khuẩn phổi bệnh viện phần lớn là do thở máy hoặc có các thủ thuật xâm lấn như phẫu thuật, đặt ống thở hoặc nội khí quản, đặt sonde tiêu... [55],[139].

Theo thống kê của nhiều nghiên cứu, tỷ lệ mắc NKPBV chiếm khoảng 0,5 - 5% trong tổng số người bệnh nằm viện [75] và chiếm khoảng 10-47% tổng số người bệnh NKBV [83]. Một nghiên cứu của Mỹ, khảo sát trên 183 bệnh viện với 11.282 người bệnh, tỷ lệ NKBV là 4%. Trong đó tỷ lệ NKPBV chiếm 21,8% [92]. Tỷ lệ NKBV cao hơn ở Châu Á, các cơ sở y tế báo cáo tỷ lệ mắc từ 1 đến 21 ca/1000 người nhập viện [68]. Trong một nghiên cứu gần đây từ Malaysia, 14% người bệnh nhập viện bị NKBV và 21% trong số đó là NKPBV [89]. Tỷ lệ mắc NKPBV tại Ấn Độ là 18/1000 ca nhập viện, Hàn Quốc là 6,3/1000 ca, Philippines 6/1000 ca và Trung Quốc 1,0/1000 ca, Thái Lan 21,8/1000 ca. Tại Hồng Kông, một cuộc khảo sát cắt ngang cho thấy NKPBV chiếm 30% NKBV [68].

Khoa Hồi sức tích cực (ICU) nơi có tỷ lệ mắc NKPBV cao nhất, đặc biệt là ở những người bệnh thở máy. NKPBV xuất hiện ở 25% số ca nhiễm khuẩn tại ICU và con số này tăng lên tới trên 50% đối với những người bệnh đã có sử dụng kháng sinh trước đó [103], với tỷ lệ tử vong là 20-60% [83]. Như vậy với tất cả các dữ liệu có liên quan đến NKPBV tại ICU đã được công bố cho đến nay, có thể nói rằng NKPBV là đại diện cho một trong những bệnh nhiễm khuẩn bệnh viện thường gặp nhất trên thế giới và NKPBV thở máy là bệnh

phổ biến nhất thường diễn ra tại ICU. Tỷ lệ tử vong do NKPBV thường cao hơn so với các bệnh NKBV khác, dao động từ 30-70% [104]. Theo số liệu của một số nghiên cứu ghi nhận rằng các người bệnh thở máy bị mắc NKPBV có tỷ lệ lên tới 33-50%, nguy cơ tử vong tăng và phác đồ điều trị kháng sinh không có hiệu quả khi bị nhiễm vi khuẩn, đặc biệt là các loài vi khuẩn *P.aeruginosa* và *Acinetobacter baumannii* [96].

Tỷ lệ NKPBV tại ICU thay đổi theo từng khu vực địa lý [145]. Tại Mỹ, nghiên cứu với số liệu tổng hợp từ 61 đơn vị ICU trong thời gian từ 2001 đến 2005 cho thấy tỷ lệ NKBV là 5,68% trong đó NK huyết chiếm 28% và là NK phổ biến nhất, tiếp đến là NKPBV 21% [57]. Tại Châu Âu, một nghiên cứu lớn của Italia ở tại 125 Khoa ICU cho thấy 9,1% người bệnh nhập viện bị mắc NKBV, trong đó NKPBV tại ICU là phổ biến nhất chiếm 48,7% [112]. Trong một nghiên cứu tại 254 ICU ở Mexico, có 23,2% số người bệnh có mắc NKBV và NKPBV thở máy vẫn là nhiễm khuẩn phổ biến nhất (41,2%). Tại Ấn Độ một nghiên cứu ở New Delhi cho thấy tỷ lệ NKBV trong các đơn vị ICU là 27,3% trong đó 77% là NKPBV, sau đó là NKTN 24%. Tác nhân chủ yếu là các VK Gram (-): *Acinetobacter baumannii*, *P.aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* và *E.coli*. Trong đó 83,3% *E.coli* đã kháng với các KS cephalosporin thế hệ ba [82]. Nghiên cứu tiên cứu tại Singapore tìm thấy 17,7% số trường hợp người bệnh tại khoa ICU bị mắc NKPBV, nghiên cứu tại Thái Lan cũng ghi nhận số ca mắc NKPBV tại ICU từ 6 đến 10%. Trong khi đó nghiên cứu tại Pakistan cho thấy tỷ lệ mắc NKPBV chiếm tới 55% tổng số ca nhiễm khuẩn tại đơn vị ICU. Một nghiên cứu tại Đài Loan trong giai đoạn từ 1991 đến 1996 cho thấy tại Khoa ICU tỷ lệ NKBV là 4,8%, trong đó NKPBV chiếm tới 91% số ca NKBV [68].

Theo số liệu thống kê cho thấy ở các người bệnh thở máy có đặt nội khí quản thì tỷ lệ mắc NKPBV từ 9 - 27%, 90% các trường hợp mắc NKPBV

đang nằm điều trị tại ICU phải kéo dài thời gian thở máy, do vậy nếu thời gian thở máy càng dài thì nguy cơ mắc bệnh lại càng cao [103].

Thời gian khởi phát nhiễm khuẩn phổi bệnh viện là yếu tố dịch tễ quan trọng nhất để đánh giá nguy cơ của tác nhân gây bệnh cũng như kết quả điều trị, trong đó nếu bệnh khởi phát sớm dưới 5 ngày sau nhập viện thường có tiên lượng tốt hơn do nhiễm vi khuẩn còn nhạy cảm với kháng sinh. Trong khi đó nếu nhiễm khuẩn phổi khởi phát muộn hơn (sau 5 ngày nhập viện) thì thường là nhiễm vi khuẩn đa kháng kháng sinh và có tiên lượng xấu hơn. Nguy cơ mắc nhiễm khuẩn phổi bệnh viện ở những người bệnh thở máy gia tăng cao ở những ngày đầu mới nhập viện. Theo số liệu thống kê có khoảng 3% số người bệnh mắc nhiễm khuẩn phổi/ngày trong 5 ngày đầu thở máy, con số này giảm xuống 2% ngày trong 5-10 ngày thở máy tiếp theo và giảm xuống 1% ngày trong những ngày sau đó [149].

NKPBV tại đơn vị ICU (ICUAP) thường gặp ở người bệnh nguy kịch dẫn đến hiệu quả điều trị kém, phải kéo dài thời gian nằm viện và tăng chi phí liên quan. ICUAP bao gồm NKPBV thở máy (VAP) và NKPBV không thở máy (NV-ICUAP) [132]. Nghiên cứu tại nhiều cơ sở y tế cho thấy tỷ lệ NKPBV thở máy và NKPBV không thở máy tại Mỹ năm 2011 chiếm tới 21,8%, tương đương với 157.500 ca bệnh với 60,9% số trường hợp được xác định là bị NKPBV không thở máy [110].

Theo Harsha và cộng sự, tỷ lệ NKPBV thở máy là 27,7% trong đó 17,56% VAP khởi phát sớm, 82,43% khởi phát muộn [128]. Tại Pháp, nghiên cứu trên 11 đơn vị ICU, tỷ lệ mắc VAP là 13,1% [80]. Tỷ lệ mắc VAP dao động từ 2-16 NB/1000 ngày thở máy, tỷ lệ tử vong là 3-17% [60]. Tại Đức, tỷ lệ mắc VAP là 10,5 NB/1000 thở máy [161]. Tại Thụy Sĩ, tỷ lệ VAP là 37,6/1000 ngày thở máy, tỷ lệ tử vong của NB trong ICU ở NKPBV thở máy là 33,5 %, NKPBV không thở máy là 31,2% [90].

Số liệu thống kê các nước Châu Á cho thấy các trường hợp mắc NKPBV thở máy dao động từ 3,5-46 ca/1000 người bệnh/ngày. Nghiên cứu gần đây tại Thái Lan tìm thấy số ca người lớn mắc NKPBV thở máy là 10,8 ca/1000 người bệnh/ngày tại các khoa ICU, trong khi đó với đối tượng là trẻ em thì tỷ lệ mắc này là 70,3 ca/1000 người bệnh/ngày. Nghiên cứu tại Ấn Độ thực hiện ở 51 đơn vị ICU trên toàn quốc cũng tìm thấy tỷ lệ mắc NKPBV thở máy là 46 ca/1000 người bệnh/ngày, trong đó có 33% số ca NKPBV ở giai đoạn sớm và 67% nhiễm ở giai đoạn muộn. Tại Hàn Quốc, số trường hợp mắc NKPBV thở máy dao động từ 3,5 - 7,1 ca/1000 người bệnh/ngày. Trong khi đó tại Hồng Kông, số liệu giám sát thu thập từ giai đoạn 2004 đến 2005 tại nhiều đơn vị ICU cũng ghi nhận số ca mắc NKPBV thở máy là 10,6 ca/1000 người bệnh/ngày. Ở Trung Quốc, số liệu thống kê cũng cho thấy NKPBV thở máy chiếm 33,7% tổng số ca NKBV [160]. Tại Malaysia, một nghiên cứu năm 2009 cho thấy NKPBV thở máy chiếm tới 27% tổng số ca NKBV, trong đó chủ yếu ghi nhận các trường hợp mắc bệnh tại khoa ICU [68].

Nhiều nghiên cứu trong hai thập kỷ qua chủ yếu tập trung vào NKPBV thở máy do loại bệnh lý này dễ nhận biết và khoanh vùng, có ít các nghiên cứu về NKPBV không thở máy. Các biện pháp tăng cường phòng chống NKPBV thở máy đã được phát triển và thực hiện khá toàn diện, qua đó đã làm giảm tỷ lệ mắc, cải thiện được tình trạng người bệnh và giảm chi phí điều trị. Tuy nhiên, gần đây NKPBV không thở máy đang được nhiều quan tâm hơn để đảm bảo an toàn cho người bệnh. NKPBV không thở máy được cho rằng có chi phí cao hơn và nguy hiểm không kém NKPBV thở máy [71],[151]. Năm 2010, Esperatti và các cộng sự thực hiện nghiên cứu đầu tiên đánh giá các đặc điểm lâm sàng và vi sinh học của những trường hợp NKPBV tại đơn vị ICU, so sánh những trường hợp có và không thở máy, kết quả cho thấy 315 người bệnh mắc NKPBV trong đó 52% NKPBV thở máy và 48% NKPBV không thở máy [74]. Sau đó, một nghiên cứu về NKPBV ở Pennsylvania từ 2009-2011 cho thấy

NKPBV không thở máy ảnh hưởng đến nhiều người hơn NKPBV thở máy (5.597 so với 2.299), có tỷ lệ tử vong tương đương (18,7% so với 18,9%) và có tổng chi phí cao hơn (156 triệu đô la Mỹ so với 86 triệu đô la Mỹ) [72]. Số liệu trong nghiên cứu này cũng tương đồng với nhiều nghiên cứu khác cho thấy tỷ lệ mắc NKPBV không thở máy dao động từ 1,22-8,9 ca/1000 trường hợp nhập viện [59]. Một nghiên cứu gần đây cho thấy những người bệnh mắc NKPBV không thở máy có nguy cơ tử vong cao gấp 8,4 lần khi nhập viện và thời gian nằm viện dài hơn [115]. Cần có thêm các nghiên cứu đánh giá toàn diện hơn về NKPBV ở 2 nhóm này.

Sự xuất hiện của NKPBV làm gia tăng thời gian nằm viện và chi phí điều trị tăng thêm trên 40.000 đô la/người bệnh [67]. NKPBV thở máy xuất hiện ở 9-27% người bệnh đặt nội khí quản [67]. Ở người bệnh tại ICU, gần 90% NKPBV xảy ra ở người bệnh thở máy. Ở người bệnh thở máy, tỷ lệ mắc tăng cùng với thời gian thông khí [152]. Khoảng một nửa số người bệnh nhiễm NKPBV xảy ra trong 4 ngày đầu tiên của thở máy [79]. Quá trình đặt nội khí quản tạo ra nguy cơ nhiễm khuẩn rất cao, với người bệnh suy hô hấp cấp được điều trị bằng thông khí nhân tạo không xâm lấn, nhiễm khuẩn phổi bệnh viện sẽ ít gặp hơn [85].

Các tác nhân NKPBV bao gồm *Streptococcus spp.*, *Acinetobacter*, *Enterococci*, *Paeruginosa*, Tụ cầu khuẩn coagulase âm, *S.aureus*, *Bacillus cereus*, *Legionella* và *Enterobacteriaceae*, *K.pneumoniae*, *E.coli*, *Serratia marcescen* [86]. Nhiễm khuẩn phổi bệnh viện do vi khuẩn Gram dương, như *S.aureus*, đặc biệt là *S.aureus* kháng methicillin (MRSA), đã nhanh chóng xuất hiện ở Hoa Kỳ [133]. Nhiễm khuẩn phổi do *S.aureus* gây bệnh phổ biến hơn ở người bệnh mắc bệnh tiểu đường, chấn thương sọ não và những người bệnh nhập viện tại các khoa ICU [135]. Sự gia tăng đáng kể căn nguyên vi khuẩn như nhóm *Streptococci*, *Staphylococci coagulase-negative*, các loài *Neisseria* và các loài *Corynebacterium* từ mẫu phế quản là đáng lo ngại, các

vi khuẩn này có thể gây ra nhiễm khuẩn ở những người bị suy giảm miễn dịch và một số người bệnh khỏe mạnh khác. Tỷ lệ nhiễm vi khuẩn rất khác nhau, nhưng chủ yếu gia tăng và đặc biệt cao ở những người bệnh có hội chứng suy hô hấp cấp (ARDS) [67].

Tần suất các tác nhân đa kháng kháng sinh gây NKPBV có thể thay đổi theo từng bệnh viện, người bệnh, phương thức sử dụng kháng sinh, đặc điểm người bệnh và thời gian mắc bệnh [99]. Người bệnh cao tuổi là những đối tượng bị nhiễm khuẩn phổi nhiều nhất. Người cao tuổi sống trong các trại dưỡng lão thường bị nhiễm các mầm bệnh gần giống với NKPBV không thở máy và NKPBV thở máy. Trong nghiên cứu trên 104 người bệnh từ 75 tuổi trở lên bị nhiễm khuẩn phổi nặng, El-Solh tìm thấy *S.aureus* kháng methicillin (29%), *Enterobacteriaceae* spp. (15%), *Streptococcus pneumoniae* (9%) và *Pseudomonas* spp. (4%) là những căn nguyên thường gặp nhất của nhiễm khuẩn phổi tại trại dưỡng lão. Trong một nghiên cứu khác trên người bệnh từ 70 tuổi trở lên, những người bệnh điều trị kháng sinh không hiệu quả sau 72 giờ; các chủng MRSA (33%), *Enterobacteriaceae* spp. (24%) và *Pseudomonas* spp. (14%) là những căn nguyên thường gặp nhất.

Theo CDC Hoa Kỳ năm 2009-2010, có 81.139 mầm bệnh gây NKBV. Tám nhóm mầm bệnh chiếm khoảng 80% mầm bệnh được báo cáo là: *S.aureus* (16%), *Enterococcus* spp. (14%), *E.coli* (12%), Tụ cầu khuẩn coagulase âm (11%), *Candida* spp. (9%), *K.pneumoniae* và *Klebsiella oxytoca* (8%), *P.aeruginosa* (8%) và *Enterobacter* spp. (5%) [141].

Nghiên cứu của tác giả Tomas Herkel [83] về NKPBV tại một số nước Châu Âu năm 2016 ghi nhận rằng chỉ có 12,1% số người bệnh mắc NKPBV được chẩn đoán ở giai đoạn sớm, trong khi đó có tới 81,8% số người bệnh xuất hiện NKPBV ở giai đoạn muộn. Nghiên cứu này cũng đã tìm được hơn 22 loài vi khuẩn gây NKPBV, trong đó đáng chú ý là *K.pneumoniae* chiếm 20,4%, *P.aeruginosa* (20%), *E.coli* (10,8%), *Enterobacter* spp (8,1%),

S.aureus (6.2%) và *Burkholderia cepacia* là 5,8%. Những người bệnh bị nhiễm *S.aureus* có tỷ lệ mắc NKPBV giai đoạn sớm cao hơn so với nhiễm các căn nguyên vi khuẩn khác. Tỷ lệ tử vong do NKPBV được ghi nhận là 29,9%, trong đó khoảng 19,2% số người bệnh tử vong do bị mắc NKPBV giai đoạn sớm và 31,4% số người bệnh tử vong do bị mắc NKPBV giai đoạn muộn. Đặc biệt số liệu của nghiên cứu này cũng chỉ ra rằng những người bệnh NKPBV ở giai đoạn muộn nếu điều trị kháng sinh theo kinh nghiệm một cách đầy đủ thì tỷ lệ tử vong lại thấp hơn nhiều so với người bệnh được điều trị kháng sinh theo đúng phác đồ (23,8% so với 42,9%).

Tỷ lệ tử vong do nguyên nhân NKPBV phụ thuộc vào nhiều yếu tố như tình trạng người bệnh, bệnh lý nền, căn nguyên vi khuẩn... Nghiên cứu đa trung tâm thực hiện tại Thượng Hải và Bắc Kinh đã ghi nhận tử vong chung là 25,3%, tuy nhiên với những người bệnh mà nhiễm vi khuẩn *Pseudomonas spp.* và *S.aureus* thì tỷ lệ tử vong lên đến 70,6% và 66,7%. Nghiên cứu tại Đài Loan trong giai đoạn 5 năm cho thấy tỷ lệ tử vong ở người bệnh NKPBV từ 42,6-61,5%. Tại Ấn Độ, NKPBV có tỷ lệ tử vong là 67,4% đối với người bệnh tại ICU. Tại Philipine tỷ lệ tử vong do NKPBV chiếm 42,4%. Một nghiên cứu tiên cứu tại Singapore ghi nhận tỷ lệ tử vong của loại NKPBV này là 73%, tại Trung Quốc là 14%, Thái Lan là 22,5%, Ấn Độ là 37% [68].

1.1.2.2 . *Thực trạng nhiễm khuẩn phổi bệnh viện tại Việt Nam*

Tại Việt Nam, các nhà khoa học cũng ghi nhận NKPBV chiếm tỷ lệ khoảng từ 21 đến 75% số các trường hợp NKBV; trong đó NKPBV thở máy chiếm tỷ lệ đặc biệt cao ở nhóm người bệnh điều trị tại Khoa Hồi sức tích cực. Trên cơ sở này, các kết quả nghiên cứu cho thấy NKPBV là nguyên nhân hàng đầu gây tử vong, đồng thời có thể kéo dài thời gian điều trị thêm từ 6 đến 13 ngày và tăng viện phí đến hàng chục triệu đồng cho một người bệnh [7]. Nghiên cứu trên gần 10.000 người bệnh của 10 bệnh viện tại Việt Nam, tỷ lệ nhiễm khuẩn bệnh viện là 5,8% và nhiễm khuẩn phổi bệnh viện chiếm tới

55,4%. Một nghiên cứu gần đây ở Bệnh viện Chợ Rẫy cũng cho thấy, NKBV làm kéo dài thời gian điều trị là 15 ngày với viện phí phát sinh ước tính là khoảng 2,9 triệu đồng/ca.

NKPBV là một trong những nguyên nhân hay gặp nhất trong NKBV, trong đó NKPBV thở máy chiếm tỷ lệ mắc bệnh cao nhất, đặc biệt là tại các Khoa Hồi sức tích cực với tỷ lệ tử vong từ 30-50%. Tình hình NKPBV ở Việt Nam, đặc biệt là tại các Khoa Hồi sức tích cực đã và đang là một vấn đề thời sự đối với ngành Y tế do tỷ lệ mắc cao và gia tăng theo thời gian. Một nghiên cứu năm 2015 về thực trạng nhiễm khuẩn bệnh viện trong 3 năm (2012 - 2014) tại Bệnh viện Đa khoa tỉnh Thái Bình cho thấy tỷ lệ NKBV là 6,3% trong đó nhiễm khuẩn hô hấp thông khí nhân tạo chiếm 79,2% [33]. Nghiên cứu của Đoàn Quang Hà tại BV Bệnh Nhiệt đới TW (2019), tỷ lệ NKBV tại khoa HSCC là 43,8%, trong đó NKPBV chiếm 45,1% [19]. Nghiên cứu trên 7571 người bệnh của Trương Anh Thư (2012) đã ghi nhận có 7,8% trường hợp NKBV, trong đó có tới 41,9% số ca mắc NKPBV, còn lại là nhiễm khuẩn vết mổ (27,5%), nhiễm khuẩn tiêu hóa (13,1%) [46]. Tác giả Nguyễn Việt Hùng và Nguyễn Gia Bình nghiên cứu tại Khoa Hồi sức tích cực, Bệnh viện Bạch Mai trong giai đoạn từ 2006 đến 2007 trên 808 người bệnh có thời gian nhập viện trên 48 giờ cho thấy có tới 172 ca bị mắc NKPBV (chiếm 21,3%) và tỷ suất mới mắc NKPBV là 38/1000 ngày thở máy. Nghiên cứu của Giang Thục Anh năm 2004, tỷ lệ NKPBV do thở máy chiếm 64,8% trong tổng số NKBV. Tác giả Trịnh Văn Đồng nghiên cứu tại Bệnh viện Việt Đức năm 2004 cũng đã ghi nhận 26,8% số người bệnh mắc NKPBV ở những người bệnh bị chấn thương sọ não có đặt ống nội khí quản. Tác giả Lê Bảo Huy nghiên cứu tại Khoa Hồi sức cấp cứu, bệnh viện Thống Nhất TP HCM trong thời gian từ 2006 đến 2008 nhận thấy tỷ lệ người bệnh bị NKPBV do thở máy chiếm 52,5%, trong đó số người bệnh mắc NKPBV giai đoạn sớm thấp hơn so với nhóm người bệnh mắc NKPBV giai đoạn muộn.

Trong điều tra cắt ngang tháng 11 năm 2001 tại 11 bệnh viện trên toàn quốc cho thấy tỷ lệ mắc NKPBV tại các Khoa Hồi sức tích cực luôn chiếm tỷ lệ cao nhất (khoảng 41,8%) [157]. Khảo sát năm 2005 tại 19 BV thấy tỷ lệ NKBV là 5,7% và NKPBV hay gặp nhất (55,4%) [8]. Thống kê tại bệnh viện Chợ Rẫy cho thấy tỷ lệ NKPBV chiếm khoảng 47,1%, đặc biệt là ở các đối tượng có các can thiệp xâm lấn như đặt nội khí quản và thông khí nhân tạo thì có nguy cơ rất cao mắc NKPBV, tần xuất mắc NKPBV do thở máy theo thống kê là 37,5 ca/1000 người bệnh [29],[43]. Theo Võ Hồng Lĩnh nghiên cứu năm 2001 tại Khoa chăm sóc đặc biệt bệnh viện Chợ Rẫy cho kết quả tỷ lệ mắc NKPBV giai đoạn sớm xuất hiện trong vòng 4 ngày đầu thở máy, giai đoạn muộn xuất hiện sau 4 ngày thở máy [29]. Theo một số nghiên cứu tại nhiều cơ sở y tế trên toàn quốc cho thấy có sự liên quan chặt chẽ giữa tỷ lệ mắc NKPBV và thời gian thở máy của người bệnh, thời gian thở máy càng dài thì tỷ lệ mắc NKPBV càng tăng. Với các nghiên cứu này dự tính mắc NKPBV do thở máy tăng khoảng 5% đối với các người bệnh có sử dụng thông khí nhân tạo trong một ngày và tỷ lệ này tăng lên đến 69% đối với các trường hợp người bệnh thở máy trên 30 ngày [48]. Tần xuất mắc NKPBV cũng thay đổi theo đặc điểm người bệnh, bệnh lý nền và có can thiệp thủ thuật xâm lấn.

Những loài vi khuẩn gây NKPBV tại Việt Nam thường gặp là *Paeruginosa*, *Acinetobacter* spp, *Enterobacteriaceae* spp, *Haemophilus* spp, *S.aureus*, *Streptococcus* spp [7]. Kết quả nghiên cứu của Nguyễn Thanh Bảo và cộng sự (2009-2010) tại các bệnh viện ở Thành phố Hồ Chí Minh đã phân lập được tổng số 785 chủng vi khuẩn từ người bệnh mắc NKPBV, trong đó căn nguyên là vi khuẩn Gram âm chiếm đa số với 87,4%. Trong nhóm vi khuẩn Gram âm gây NKPBV này thường gặp nhất là *Klebsiella* spp (33%), *Acinetobacter* spp (26%), *Pseudomonas* spp (12,5%), *E.coli* (8,8%). Vi khuẩn Gram dương gây NKPBV chỉ chiếm 12,6%, trong đó chủ yếu là *S.aureus* (5%), *Tụ cầu coagulase* âm (4,3%). Phân tích số liệu của từng bệnh viện cho

thấy có sự khác nhau về tỷ lệ mắc NKPBV và tỷ lệ căn nguyên vi khuẩn gây bệnh, vi khuẩn *Klebsiella* spp có tỷ lệ gây NKPBV cao nhất tại bệnh viện Nhân Dân Gia Định và Thống Nhất, nhưng lại đứng sau *Acinetobacter* spp tại bệnh viện Chợ Rẫy và bệnh viện 175 [2].

Nghiên cứu tại BV Bệnh Nhiệt đới TW (2019) cho thấy tác nhân gây NKBV do *A.baumannii* chiếm tỷ lệ cao nhất 34,1%. Ngày khởi phát NKBV do *A.baumannii* trung bình là ngày thứ $6,25 \pm 2,26$ [19]. Nghiên cứu tình trạng NKPBV thở máy tại BV Bạch Mai năm 2009-2011, loại vi khuẩn gây NKPBV thở máy gặp nhiều nhất là *A.baumannii* (40%), tiếp đến là *P.aeruginosa* (26,7%), các vi khuẩn khác ít gặp hơn là *K.pneumoniae*, *S.aureus*, *Serratia marcescens*, *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *E.coli*. Vi khuẩn gây viêm phổi muộn chủ yếu là *Acinetobacter* và *P.aeruginosa* [45].

Tác giả Cao Xuân Minh và cộng sự khi nghiên cứu NKPBV do *A.baumannii* năm 2008 thấy rằng loài vi khuẩn này là tác nhân thường gặp nhất tại các khoa Nội Thần kinh (28,6%), Hô hấp (27,7%) và ICU (13,9%) với tỷ lệ tử vong là 45,5%. Nguyễn Thị Ngọc Bích và cộng sự nghiên cứu về NKPBV tại bệnh viện Chợ Rẫy cũng ghi nhận phân lớn căn nguyên gây bệnh thường gặp là *Acinetobacter* spp (42%) và *Pseudomonas* spp (24%). Tác giả Phạm Thị Ngọc Thảo và cộng sự thực hiện nghiên cứu đa trung tâm ở 150 Khoa ICU tại 16 nước Châu Á nhận thấy tỷ lệ tử vong lên tới 44,9%, mặc dù trong đó có 64% số người bệnh được điều trị bằng kháng sinh phổ rộng [42].

Tại bệnh viện Chợ Rẫy, tỷ lệ nhiễm khuẩn phổi bệnh viện chiếm khá cao 47,1% [43]. Đặc biệt đối với người bệnh có đặt nội khí quản và thông khí nhân tạo thì nguy cơ nhiễm khuẩn phổi bệnh viện là khá cao, tần suất nhiễm khuẩn phổi bệnh viện liên quan thở máy là 37,5/1000 người bệnh.

Nguy cơ nhiễm khuẩn phổi gia tăng theo từng ngày, tăng 3% trong ngày thứ 5; 2% trong ngày thứ 10; 9% trong ngày thứ 15 [67]. Có sự liên quan giữa

tỷ lệ mắc bệnh và thời gian thở máy là tích lũy phát triển nhiễm khuẩn phổi liên quan thở máy: Trong một nghiên cứu, tỷ lệ dự tính cho nhiễm khuẩn phổi liên quan đến thở máy tăng 5% đối với người bệnh thông khí nhân tạo trong một ngày, thay đổi đến 69% đối với các trường hợp người bệnh thở máy trên 30 ngày [67]. Tần suất nhiễm khuẩn phổi bệnh viện thay đổi theo nhóm người bệnh khác nhau: theo tuổi, bệnh nền, có can thiệp thủ thuật xâm lấn.

1.1.3. Một số yếu tố liên quan của nhiễm khuẩn phổi bệnh viện

1.1.3.1 . Các yếu tố từ phía người bệnh

+ Trẻ sơ sinh, người già trên 65 tuổi, người béo phì, người bệnh phẫu thuật bụng, ngực, đầu và cổ, người bệnh có bệnh lý nặng kèm theo như có rối loạn chức năng phổi, bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính, bất thường lồng ngực, chức năng phổi bất thường, suy giảm miễn dịch, người bệnh hôn mê, khó nuốt do bệnh lý hệ thần kinh.v.v. là những yếu tố làm tăng khả năng nhiễm khuẩn phổi hít [142],[143],[146].

+ Ở người khỏe mạnh, tế bào biểu mô niêm mạc miệng được phủ một lớp fibronectin ngăn chặn sự bám dính của vi khuẩn Gram âm, lớp bảo vệ này bị mất đi trong những trường hợp bệnh nặng làm cho vi khuẩn Gram âm bám dính vào biểu mô vùng hầu họng nhiều hơn [114]. Ở vùng hầu họng của người bệnh nhập viện thường bị các vi khuẩn Gram âm hiếu khí đường ruột cư trú, điều này giải thích tỷ lệ vi khuẩn Gram âm thường nhiều hơn vi khuẩn Gram dương trong các trường hợp NKPBV [9].

1.1.3.2 . Các yếu tố do can thiệp y tế

Đặt nội khí quản hoặc mở khí quản, đặt ống thông mũi dạ dày: ống thông làm gia tăng vi sinh vật ký sinh ở vùng mũi, hầu họng, gây trào ngược dịch dạ dày, vi khuẩn từ dạ dày theo ống thông lên đường hô hấp trên [79].

Các điều kiện tạo thuận lợi cho quá trình trào ngược hoặc nhiễm khuẩn phổi do hít sặc như: đặt nội khí quản, đặt ống thông dạ dày, tư thế nằm ngửa. Nghiên cứu cho thấy lòng ống nội khí quản nhanh chóng bị phủ một lớp

màng sinh học có thể chứa đến hàng triệu vi khuẩn/cm² làm gia tăng tình trạng nhiễm khuẩn [105]. Sự phát triển của vi sinh vật ở ống nội khí quản và khí quản do vi khuẩn từ chất tiết đọng phía trên bóng chèn của ống nội khí quản đi vào và phát triển ở khí phế quản [54].

Người bệnh thở máy bị mất các cơ chế bảo vệ bình thường do ống nội khí quản ngăn cản là nơi vi khuẩn đến cư trú và phát triển. Người bệnh thở máy có khả năng nhiễm khuẩn phổi gấp từ 6 - 11 lần so với người bệnh không thở máy [9]. Nguy cơ nhiễm khuẩn phổi gia tăng 1% cho mỗi ngày thở máy và trung bình khoảng 25% số người bệnh thở máy nằm điều trị ở Khoa Hồi sức tích cực bị NKPBV [54]. Wałaszek và cộng sự cho rằng thông khí cơ học dài hơn 20 ngày là yếu tố chính quyết định NKPBV thở máy [152].

Người bệnh được dùng thuốc kháng acid dạ dày để dự phòng xuất huyết tiêu hóa do stress có nguy cơ NKPBV cao hơn người bệnh được dự phòng bằng sucralfate. pH acid dạ dày có tác dụng diệt vi khuẩn được nuốt vào cùng với thức ăn và nước bọt, duy trì môi trường vô khuẩn ở đường tiêu hóa trên. Khi độ acid của dịch dạ dày bị giảm do dùng thuốc kháng acid, ức chế bơm ion H⁺ hoặc nuôi ăn qua ống thông, vi khuẩn nuốt vào trong dạ dày sẽ là nguồn dự trữ vi khuẩn gây NKPBV khi có tình trạng trào ngược. Việc sử dụng thuốc ức chế axit có liên quan đến tăng 30% tỷ lệ NKPBV so với nhóm chứng [84].

Nuôi ăn qua đường tiêu hóa có thể gây lây truyền vi khuẩn thông qua quá trình chuẩn bị dung dịch nuôi ăn và làm cho pH dạ dày tăng lên, ngoài ra sự trào ngược và nhiễm khuẩn phổi hít dễ xảy ra khi dạ dày gia tăng về thể tích và áp lực [9].

1.1.3.3 . Các yếu tố môi trường, dụng cụ

Lây truyền các vi khuẩn gây NKPBV như trực khuẩn Gram âm và tụ cầu qua bàn tay của NVYT bị nhiễm bản thông qua các thao tác như hút đờm, cầm vào dây máy thở, vào ống nội khí quản. Vì thế NVYT phải tuyệt đối chú ý đến vấn đề rửa tay, mang găng khi chăm sóc người bệnh, đặc biệt tại các

khoa ICU [84],[98]. Lây truyền các vi sinh vật gây NKPBV qua dụng cụ không được khử khuẩn đúng quy cách, lây truyền các vi sinh vật gây NKPBV qua môi trường không khí, qua bề mặt bị nhiễm cũng là các yếu tố được khẳng định.

1.1.4. Sinh lý bệnh nhiễm khuẩn phổi bệnh viện

1.1.4.1 . Nhiễm khuẩn phổi bệnh viện do hít (microaspiration)

Cơ chế phổ biến nhất của nhiễm khuẩn phổi ở người bệnh nhập viện là hít phải dịch tiết hầu họng vào đường hô hấp dưới. Người bệnh giảm phản xạ đường hô hấp trên, giảm ý thức dễ lặp đi lặp lại việc 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 người bệnh bình thường trong khi ngủ và ở 70% người bệnh có rối loạn ý thức. Thử nghiệm cũng ghi nhận rằng tư thế nằm làm tăng hít phải phóng xạ từ vùng hầu họng vào đường hô hấp dưới [69]. 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 tạo điều kiện cho VK Gram âm dễ dàng phát triển [84].

1.1.4.2 . NKPBV do tạo màng sinh học (biofilm) tại ống nội khí quản

Sự hiện diện của ống nội khí quản ở người bệnh thở máy làm suy yếu sự thanh thải chất nhầy và phá vỡ phản xạ ho, do đó thúc đẩy sự tích tụ của dịch tiết khí quản và làm tăng nguy cơ viêm phổi. Ngoài ra, việc đặt nội khí quản có thể gây thương tích và làm phát triển vi khuẩn nội sinh ở đường hô hấp. Bên cạnh đó, sự hình thành màng sinh học chứa dịch tiết và vi khuẩn ở bóng chèn và trong lòng nội khí quản là một trong các cơ chế quan trọng đưa vi khuẩn xuống đường hô hấp dưới và gây NKPBV [81].

Sự sống sót của vi khuẩn trong màng sinh học có thể thúc đẩy sự tồn tại của vi khuẩn NKPBV thở máy và do đó ảnh hưởng đến tiên lượng người bệnh. Các vi sinh vật bám vào các bề mặt tổng hợp, nhân lên và phát triển các

màng sinh học thông qua việc tạo ra một chất hoặc ma trận polyme ngoại bào. Trong những bệnh nhiễm khuẩn liên quan đến thiết bị, màng sinh học có liên quan đến tình trạng kháng kháng sinh của vi khuẩn [129].

1.1.4.3 . NKPBV do sự thay đổi của cơ chế bảo vệ phổi

Đường hô hấp dưới và phế nang được bảo vệ bằng 3 cơ chế: Chuyển động của lông chuyển, 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 [121].

1.1.4.4 . 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*. Tuy nhiên, có sự thay đổi sâu sắc về VK chí ở hầu họng ở những người bệnh nằm viện với sự xuất hiện khuẩn lạc hoá của trực khuẩn Gram âm. Ở những người bệnh nằm liệt giường, số lượng khuẩn lạc VK Gram âm ở hầu họng lên đến 60%. Walderma và cộng sự tìm thấy số khuẩn lạc này tăng từ 22% lên gần 50% sau 5 - 10 ngày nhập viện vào Khoa Hồi sức. Ở người bệnh đặt NKQ sự khuẩn lạc hoá này tăng đến gần 100% sau 5 - 10 ngày nhập viện. Số lượng vi khuẩn gắn vào các tế bào biểu mô miệng hoặc lông mao ở đường hô hấp gia tăng sau phẫu thuật lớn, bỏng rộng hoặc suy dinh dưỡng cấp tính. Điều này có thể do thuộc tính nội tại của VK và sự hiện diện chất kết dính bề mặt hoặc thay đổi bề mặt tế bào thúc đẩy độ bám dính của VK, chẳng hạn như sự suy giảm fibronectin.

1.1.5. Nguồn gốc của vi khuẩn

Có ba nguồn VK được cho là gây NKPBV như sau:

- *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 nhiễm trong khi sử dụng các thiết bị y tế.

- *Lây truyền chéo*: VK có thể lây truyền giữa các người bệnh 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 người bệnh trong quá trình chăm sóc.

- *Hệ vi khuẩn chí nội sinh*: Hệ vi khuẩn chí nội sinh của NB, 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 NB.

1.1.6. Các biện pháp phòng ngừa nhiễm khuẩn phổi bệnh viện

Để phòng ngừa nhiễm khuẩn phổi bệnh viện, cần thực hiện các biện pháp phối hợp chặt chẽ với nhau để mang lại hiệu quả cao là (i) Huấn luyện, đào tạo; (ii) Giám sát, (iii) Khử khuẩn, tiệt khuẩn dụng cụ hỗ trợ hô hấp (máy thở, máy khí dung, máy gây mê), (iv) Phòng ngừa lây nhiễm do nhân viên y tế (vệ sinh tay, mang găng, các phương tiện phòng hộ khác,..), (v) Chăm sóc người bệnh hôn mê, phòng ngừa nhiễm khuẩn phổi do hít phải, (vi) Chăm sóc người bệnh có đặt nội khí quản, mở khí quản, thông khí hỗ trợ khác, (vii) Các biện pháp dự phòng khác [9].

1.2 . Căn nguyên, tình hình kháng kháng sinh của một số vi khuẩn gây nhiễm khuẩn phổi bệnh viện

1.2.1. Một số khái niệm, thuật ngữ

Năm 1928, với việc phát hiện Penicillin của Flemming đã mở ra một kỷ nguyên mới - kỷ nguyên kháng sinh (KS). Sau đó là sự phát hiện và sản xuất thương mại của rất nhiều loại KS khác nhau. Kháng sinh được sản xuất với quy mô khoảng 100.000 tấn mỗi năm trên thế giới và sử dụng KS đã có một tác động lớn đến đời sống của VK trên trái đất [122]. Nhiều chủng VK gây bệnh đã trở nên kháng thuốc KS, hiện tượng VK kháng đa KS bắt đầu. Nổi bật là *S.aureus* có khả năng kháng không chỉ methicillin mà còn kháng cả aminoglycosides, macrolides, tetracyclin, chloramphenicol và lincosamide [100],[140]. Năm 1980, lần đầu tiên người ta phát hiện chủng *Enterococcus* kháng vancomycin (Vancomycin Resistant Enterococcus - VRE), hiện tượng

VRE đã lan truyền nhanh chóng và trở thành một vấn đề lớn trên thế giới [65],[134]. Một mối đe dọa nghiêm trọng hơn là sự xuất hiện gần đây của các VK Gram âm có khả năng kháng tất cả các KS (pan-resistant), đặc biệt là *P.aeruginosa* và *A.baumannii* [11],[26].

1.2.1.1 . 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 [8],[70].

- 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 [111].

1.2.1.2 . Phân loại đề kháng

Tính đề kháng KS của VK có nguồn gốc ở gen. Các gen 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. 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).

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

1.2.1.3 . Cơ chế đề kháng:

Có bốn cơ chế chính gây đề kháng KS của VK [118].

- Ức chế bằng men: VK sản xuất ra men gây phân hủy hoặc 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.

1.2.2. Căn nguyên gây nhiễm khuẩn phổi bệnh viện trên thế giới và Việt Nam

Theo số liệu thống kê các căn nguyên vi khuẩn gây NKPBV thường gặp bao gồm nhóm vi khuẩn Gram âm như *P.aeruginosa*, *A.baumannii*, *H.influenzae*, *Enterobacteriaceae* spp và nhóm vi khuẩn Gram dương như *S.aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* [62].

- Phế cầu khuẩn (*Streptococcus pneumoniae*) là nguyên nhân chủ yếu của nhiễm khuẩn phổi thùy. Chúng phát triển ở niêm mạc hầu họng bằng cách gắn với nhóm đường đôi Nacetylglucosamin 1-3 galactose của tế bào biểu mô đường hô hấp trên. Nhiễm khuẩn phổi thường xảy ra ở những người có số lượng cao phế cầu ở niêm mạc hầu họng. Vỏ polysaccharid của phế cầu ức chế khả năng thực bào của bạch cầu đa nhân trung tính thông qua hiện tượng opsonin. Glycopeptid màng phế cầu thu hút bạch cầu đa nhân trung tính đến. Bạch cầu đa nhân trung tính tiết ra cytokin và yếu tố hoạt hoá tiểu cầu khởi đầu cho quá trình viêm [95].

- Tụ cầu vàng, tên khoa học là *Staphylococcus aureus*. *S.aureus* là một loại vi khuẩn gây nhiễm khuẩn bệnh viện và là tác nhân bệnh lý thường gặp nhất trong NKPBV [50],[116]. Viêm phổi tụ cầu do cơ chế hút thường xảy ra sau cúm hoặc trên những cơ địa suy giảm miễn dịch, tụ cầu theo dịch tiết đường hô hấp trên bị hút vào phổi [124]. Cơ chế thứ hai là tụ cầu theo đường máu đến phổi từ ổ nhiễm khuẩn ngoài phổi. Theo cơ chế này, nhiễm khuẩn phổi có nhiều ổ, thường xảy ra ở người nghiện chích ma túy, người bệnh lọc

máu, người được đặt dụng cụ nội mạch bị nhiễm khuẩn, viêm tắc tĩnh mạch, viêm màng trong tim vùng van ba lá [123]. Mụn nhọt ngoài da do tụ cầu, nhất là vùng mặt, có thể biến chứng viêm phổi. Khi xuất hiện viêm phổi, có thể đã khởi mụn nhọt ở da.

- *Haemophilus influenzae* là chủng vi khuẩn ngoại bào tồn tại ở đường hô hấp trên của người khỏe mạnh [102]. Chúng là căn nguyên gây nhiễm khuẩn phổi ở trẻ em tuổi từ 4 tháng đến 4 năm. Tại Mỹ, người trưởng thành ≥ 65 tuổi hiện chiếm tỷ lệ mắc bệnh *H.influenzae* lớn nhất và nguy cơ mắc bệnh tăng theo tuổi. Yếu tố liên quan gây nhiễm khuẩn phổi người lớn của *H.influenzae* là nghiện rượu, mắc bệnh phổi mạn tính, tuổi cao [61],[109].

- Trực khuẩn mủ xanh (*P.aeruginosa*): nhiễm khuẩn phổi do *P.aeruginosa* thường xảy ra ở những người bị suy giảm cơ chế bảo vệ đường thở. Trực khuẩn mủ xanh và tụ cầu vàng là nguyên nhân nhiễm khuẩn phổ biến nhất đối với bệnh xơ kén. Nhiễm khuẩn phổi do trực khuẩn mủ xanh chủ yếu là nhiễm khuẩn phổi mắc phải trong bệnh viện, đặc biệt là những người bệnh ở các đơn vị điều trị tích cực [77],[159].

- *Enterobacteriaceae*: Họ vi khuẩn ruột *Enterobacteriaceae* bao gồm các vi khuẩn Gram âm như *E.coli*, *Klebsiella*, *Shigella*, *Edwardsiella*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Hafnia*, *Proteus*, *Morganella*, *Providencia*,... trong đó nhiều loại trong nhóm này là nguyên nhân của NKPBV. Trong nghiên cứu này, tập trung đến tình trạng NKPBV do *K.pneumoniae* gây NKPBV chủ yếu qua đường không khí, bệnh thường khởi phát cấp tính và gây phá hủy nặng nhu mô phổi. Triệu chứng thường gặp là rét run, sốt cao, ho khạc đờm. Đờm giống “mứt nho đặc (*currant jelly*)” [113]. Hình ảnh Xquang điển hình là đông đặc cả thùy với rãnh liên thùy vòng xuống giống như “*cánh cung*”. Tỷ lệ tử vong cao, có thể tới 20-50%. *Klebsiella* còn gây viêm phế quản cấp, phế quản - phế viêm.

- *Moraxella catarrhalis* là vi khuẩn Gram âm không di động, ái khí, tạo oxydaza, tồn tại ở đường hô hấp trên nhưng không gây bệnh viêm đường hô hấp trên. Loại vi khuẩn này có thể gây viêm tai giữa, viêm xoang, viêm phế quản, viêm phổi [94]. Lâm sàng có bệnh cảnh tương tự nhiễm khuẩn phổi do *H.influenzae* và sử dụng kháng sinh giống như đối với *H.influenzae*.

1.2.3. Tình hình kháng kháng sinh của một số vi khuẩn gây nhiễm khuẩn phổi bệnh viện

1.2.3.1 . Tình hình kháng kháng sinh của một số vi khuẩn gây nhiễm khuẩn phổi bệnh viện trên thế giới

Kể từ khi ra đời vào những năm 1940, kháng sinh đã giữ một vai trò quan trọng trong công tác chăm sóc sức khỏe, từ vai trò điều trị các bệnh nhiễm khuẩn nặng cho đến sử dụng điều trị dự phòng các nhiễm khuẩn vết mổ và ở những người bệnh suy giảm miễn dịch. Tuy nhiên, hiện nay, vấn đề điều trị nhiều nhiễm khuẩn đang ngày càng trở nên khó khăn hơn, tốn kém hơn do vi khuẩn ngày càng trở nên đề kháng kháng sinh. Đề kháng kháng sinh là hậu quả trực tiếp của việc sử dụng và tiêu thụ kháng sinh. Càng nhiều kháng sinh được sử dụng, càng nhiều cơ hội cho các quần thể vi khuẩn đề kháng sống sót và chiếm ưu thế trong quần thể vi khuẩn. Trung tâm Kiểm soát bệnh dịch Hoa Kỳ đã ước lượng có khoảng hơn 2 triệu ca nhiễm khuẩn và khoảng 23 nghìn ca tử vong do các vi khuẩn đề kháng gây ra mỗi năm. Còn ở châu Âu, mỗi năm ước tính cũng có đến 25 nghìn ca tử vong do nhiễm khuẩn các vi khuẩn đa kháng [64]. Sự đề kháng kháng sinh ở các chủng vi khuẩn gây bệnh thường gặp trong bệnh viện cũng như ngoài cộng đồng gia tăng ở mọi nơi trên thế giới với mức độ đề kháng khác nhau giữa các khu vực. *Enterobacteriaceae* sinh ESBL, vi khuẩn Gram âm sinh carbapenemase, ... đã, đang và sẽ tạo nên những vụ dịch nhiễm khuẩn hết sức khó điều trị [64].

Trong khoảng 10 năm gần đây, tỷ lệ các trường hợp nhiễm khuẩn do các chủng vi khuẩn Gram âm ngày càng nhiều. Đây là vấn đề nghiêm trọng ở

những cơ sở điều trị nội trú, đặc biệt là ở các khoa Điều trị tích cực, Hồi sức cấp cứu. Những căn nguyên chủ yếu phân lập được là *P.aeruginosa* đa kháng, các chủng *Enterobacteriaceae* sinh beta-lactamase phổ rộng, sinh carbapenemase và *A.baumannii* kháng carbapenem [126],[128].

Trong Báo cáo tổng kết quốc gia về tình trạng NKBV ở Hoa Kỳ từ 1992 đến 2004 đã cho thấy, tỷ lệ nhiễm khuẩn do các vi khuẩn đa kháng có xu hướng tăng dần đều. Báo cáo còn cho biết, tỷ lệ kháng với cephalosporin thế hệ thứ ba ở *K.pneumoniae* là 5,8%, ở *E.coli* là 21%, ở *Enterobacter spp.* là 31% và ở *P.aeruginosa* từ 21 đến 32% [120].

Nhiều báo cáo khác cũng nêu lên sự phổ biến của các chủng vi khuẩn đa kháng liên quan tới các trường hợp nhiễm khuẩn nặng. Các chủng vi khuẩn thường gặp là *E.faecium*, *S.aureus*, *K.pneumoniae*, *A.baumannii*, *P.aeruginosa* và *Enterobacter spp*, chúng thường được gọi là ESKAPE [63]. Các báo cáo này cùng với số liệu thống kê của Hiệp hội quốc tế về Kiểm soát NKBV (International Nosocomial Infection Control Consortium) đã chỉ ra rằng, tỷ lệ kháng kháng sinh của các vi khuẩn được nêu ở trên có xu hướng ngày càng gia tăng, đặc biệt là ở các nước đang phát triển. Các số liệu trên cũng cho thấy, tỷ lệ kháng kháng sinh có biểu hiện tăng dần đều và không có xu hướng giảm nếu so sánh với các số liệu tương tự trong giai đoạn 1998-2003. Đáng chú ý hơn, báo cáo chỉ ra tỷ lệ kháng cephalosporin thế hệ 3 của *K.pneumoniae* là 20%. Tỷ lệ này cao hơn hẳn với những báo cáo tương tự trước đó. Các chủng *E.coli* và *Enterobacter* kháng với cephalosporin thế hệ 3 là 5,6 % và 30% [127].

Nhiễm khuẩn do các vi khuẩn Gram dương đa kháng kháng sinh là một gánh nặng về sức khỏe toàn cầu, thể hiện qua tỷ lệ mắc bệnh, tỷ lệ tử vong và chi phí y tế cho chăm sóc, điều trị và kiểm soát nhiễm khuẩn. *S.aureus* và *Enterococcus spp* là các tác nhân gây nhiễm khuẩn bệnh viện nguy hiểm, thường đa kháng kháng sinh và gây khó khăn trong điều trị. Methicillin-

resistant *S.aureus* (MRSA) là một trong những tác nhân gây bệnh quan trọng nhất trên toàn thế giới, chiếm hơn 80 000 nhiễm khuẩn nghiêm trọng trong năm 2011 ở Mỹ và hơn một nửa số bệnh viện liên quan đến nhiễm *S.aureus* ở hầu hết các nước châu Á [107],[157].

Sự xuất hiện của các chủng vi khuẩn kháng đồng thời nhiều loại kháng sinh là một vấn đề nghiêm trọng vì sẽ còn rất ít hoặc không còn kháng sinh hiệu quả để điều trị các chủng vi khuẩn này. Có rất nhiều mức độ kháng kháng sinh của vi khuẩn như đa kháng (multidrug-resistant), kháng mở rộng (extensively drug-resistant) hay toàn kháng (pandrug-resistant). Tuy nhiên, các thuật ngữ và khái niệm này chưa có sự thống nhất, gây khó khăn cho vấn đề thống kê, báo cáo số liệu dịch tễ học ở qui mô quốc gia và toàn cầu. Từ năm 2008 đến 2010, nhóm các chuyên gia quốc tế đến từ nhiều nước do Trung tâm Kiểm soát bệnh tật của châu Âu phối hợp với Trung tâm Kiểm soát bệnh tật của Mỹ tổ chức đã thảo luận và đưa ra khái niệm thống nhất về đa kháng, kháng mở rộng hay toàn kháng [111].

1.2.3.2 . Tình hình kháng kháng sinh của một số vi khuẩn gây nhiễm khuẩn phổi bệnh viện tại Việt Nam

Cơ quan Hợp tác phát triển quốc tế Thụy Điển và Bộ Y tế đã phối hợp tiến hành thực hiện Chương trình Giám sát Quốc gia về tính kháng thuốc của vi khuẩn gây bệnh thường gặp trong vòng hơn 15 năm tính đến năm 2006. Các bệnh viện đủ điều kiện cơ sở vật chất và con người trên toàn quốc tham gia vào chương trình này đã xây dựng được các báo cáo hàng năm. Tuy nhiên, tác động của các báo cáo này, cũng như thành tựu của chương trình vẫn chưa được đánh giá một cách toàn diện và rõ ràng. Mới đây, Bộ Y tế cũng mới xây dựng Chương trình giám sát kháng thuốc mới nhằm thu thập các báo cáo về tình hình sử dụng thuốc cũng như kháng thuốc kháng sinh từ 20 bệnh viện khác nhau. Tuy nhiên vẫn chưa có báo cáo đầy đủ các thông tin về kháng

kháng sinh của các vi khuẩn gây bệnh thường gặp cũng như các thông tin khác như cách sử dụng kháng sinh của nhân viên y tế và người dân.

Dưới đây là một số số liệu về mức độ kháng thuốc của các vi khuẩn gây bệnh thường gặp ở Việt Nam đã được công bố qua một số nghiên cứu giám sát:

S.pneumoniae: Mức độ kháng penicillin của *S.pneumoniae* tăng đáng kể. Trong vòng 15 năm, mức độ kháng thuốc tăng từ 8% đến hơn 70%. Trong chương trình nghiên cứu quốc gia về kháng thuốc kháng sinh, các chủng *S.pneumoniae* ở Việt Nam có mức độ kháng cao với penicillin (71,4%) và erythromycin (92,1%). Hơn nữa, 75% các chủng này kháng với ít nhất 3 loại kháng sinh trở lên. Hầu hết các chủng *S.pneumoniae* vẫn còn nhạy cảm với cephalosporin thế hệ 3.

S.aureus kháng cao với kháng sinh nhóm Betalactam, nhưng nhạy cảm trên 85% với vancomycin.

K.pneumoniae: Vi khuẩn này đã kháng ampicillin với tỷ lệ rất cao, thay đổi từ 85-98% tùy từng nghiên cứu khác nhau. Những kháng sinh như amikacin, cefotaxim bị kháng ở mức độ thấp hơn (dưới 30%). Riêng với fluoro-quinolon, mức độ kháng với *K.pneumoniae* thay đổi từ 1,3% ở Nhật Bản đến 26,2% ở Phi-lip-pin. Nghiên cứu của Lê Thị Thu Thảo ở Bệnh viện Bệnh Nhiệt Đới thành phố Hồ Chí Minh cho thấy mức độ nhạy cảm của *K.pneumoniae* với một số kháng sinh như sau: cefepime (100%), ceftazidime (100%), imipenem (100%), amikacin (100%), ceftriaxone (92,1%), (82,2%) và ampicillin (10%). *K.pneumoniae* kháng trên 50% với cephalosporin thế hệ III và quinolon, nhưng nhạy cảm trên 80% với amikacin và gần 100% với carbapenem [41].

A.baumannii: Nghiên cứu của Văn Đình Tráng và cộng sự năm 2010 cho thấy, 100% các chủng *A.baumannii* nhạy cảm với colistin và 59,2% với tigecycline. Tỷ lệ đề kháng của *A.baumannii* với hai kháng sinh ampicillin và sulfamethosazole/trimethoprim là 100%. *A.baumannii* gần như kháng

hoàn toàn với kháng sinh nhóm beta-lactam, cephalosporin và nhóm fluoroquinolone. Nhóm carbapenem: imipenem và meropenem cũng bị kháng với tỷ lệ 91,5%. Tỷ lệ *A.baumannii* kháng kháng sinh nhóm aminoglycoside như amikacin là 18,3%, gentamicin 53,5%. Theo Đỗ Minh Thái, *A.baumannii* kháng trên 80% với kháng sinh cephalosporin và quinolon, chỉ còn nhạy với amikacin, carbapenem [41].

P.aeruginosa: Nghiên cứu tại BVĐK tỉnh Thanh Hóa cho thấy *P.aeruginosa* kháng trên 50% với ceftazidim, amikacin, ciprofloxacin, cepepim, khoảng 20% với imipenem [41]. Số liệu thống kê tại Khoa Hồi sức tích cực Bệnh viện Thống Nhất (2004-2012) cho thấy Carbapenem, Cephalosporine và Fluoroquinolones bị đề kháng trên 75% đối với các chủng *P.aeruginosa* và *Acinetobacter spp* gây bệnh [23].

Haemophilus influenzae: 57% các chủng *H.influenzae* typ b phân lập từ trẻ viêm màng não mũ ở Hà Nội (2000-2002) sinh β -lactamase dẫn đến kháng ampicillin. Mức độ kháng tương tự cũng được ghi nhận ở trẻ viêm đường hô hấp trên ở Nha Trang.

Enterobacteriaceae: Theo báo cáo của Bệnh viện Chuyên khoa giải phẫu thành phố Hồ Chí Minh (2004), trong số các chủng vi khuẩn Gram (-) phân lập được, 14,7% sinh ESBL. Trong số các chủng sinh ESBL, 70% kháng gentamicin và 72,5% kháng ciprofloxacin. Tình trạng kháng cephalosporins phổ rộng là khá phổ biến trong số các chủng *E.coli*, *K.pneumoniae* và *Proteus mirabilis*. Một nghiên cứu khác cũng ở thành phố Hồ Chí Minh cho thấy, 42% các chủng *Enterobacteriaceae* kháng ceftazidime, 63% kháng với gentamicin và 74% kháng nalidixic acid.

Mặc dù đã có những số liệu liên quan đến mức độ nhạy cảm với kháng sinh của một số vi khuẩn gây bệnh, nhưng những nghiên cứu ứng dụng sinh học phân tử trong xác định cơ chế và cơ sở di truyền của sự kháng kháng sinh của vi khuẩn còn hạn chế. Đoàn Hồng Hạnh đã nghiên cứu 1.143 chủng thuộc

4 loài vi khuẩn gây bệnh thường gặp ở Việt Nam (gồm 710 chủng *E.coli*, 272 chủng *K.pneumoniae*, 78 chủng *A.baumannii* và 83 chủng *P.aeruginosa*) cho thấy: Có 4 nhóm ESBL được phân loại bằng PCR, trong đó TEM chiếm tỷ lệ cao nhất (34,8%), sau đó là CTX-M (31,6%), SHV (23,2%) và OXA (10,4%).

Vi khuẩn đề kháng có thể chịu được sự tấn công của các thuốc chống vi khuẩn dẫn đến việc áp dụng các thuốc điều trị đặc hiệu sẽ trở nên không hiệu quả, nhiễm khuẩn kéo dài (thậm chí gây tử vong) và có thể lây lan cho người khác. AMR là hệ quả tất yếu của quá trình sử dụng thuốc trong điều trị và đặc biệt gia tăng khi việc lạm dụng thuốc kháng sinh ngày càng phổ biến hơn. Trên thế giới đã xuất hiện các vi khuẩn kháng với hầu hết kháng sinh, còn gọi là vi khuẩn siêu kháng thuốc.

Ở Việt Nam, hầu hết các cơ sở khám, chữa bệnh đang phải đối mặt với tốc độ lan rộng các vi khuẩn kháng với nhiều loại kháng sinh. Gánh nặng do kháng thuốc ngày càng tăng do chi phí điều trị tăng lên, ngày điều trị kéo dài, ảnh hưởng đến sức khỏe người bệnh và cộng đồng. Hiện nay, kháng thuốc không phải là vấn đề mới, nhưng đã trở nên nguy hiểm, cấp bách, đòi hỏi phải có sự nỗ lực nhằm giúp nhân loại tránh khỏi nguy cơ quay trở lại thời kỳ chưa có kháng sinh. Tổ chức Y tế Thế giới (TCYTTG) nhận định, chúng ta đang sống trong kỷ nguyên phụ thuộc kháng sinh và yêu cầu toàn cầu có trách nhiệm bảo vệ nguồn thuốc kháng sinh quý giá cho thế hệ sau.

Ngày sức khỏe thế giới năm 2011, TCYTTG đã lấy khẩu hiệu phòng chống kháng thuốc là “*Không hành động ngày hôm nay, ngày mai không thuốc chữa*” và kêu gọi các quốc gia phải có kế hoạch kịp thời để đối phó với tình trạng kháng thuốc. Do đó việc xây dựng Kế hoạch chống kháng thuốc mang tính toàn diện, dài hạn là hết sức cần thiết đối với Việt Nam hiện nay.

1.2.4. Kỹ thuật phân tử trong chẩn đoán nhanh tác nhân vi khuẩn gây NKPBV

Xác định nhanh căn nguyên gây nhiễm khuẩn phổi bệnh viện là hết sức quan trọng, qua đó có thể giúp giảm tỷ lệ tử vong cũng như chi phí điều trị.

Nguyên tắc cơ bản của các xét nghiệm dựa trên chuỗi axit nucleic cần tạo ra các sản phẩm khuếch đại đặc hiệu và từ đó có thể sử dụng các đầu dò (probe) để phát hiện các căn nguyên gây bệnh trong mẫu bệnh phẩm.

Hiện nay đã có một số bộ sinh phẩm dùng trên hệ thống máy tự động tập trung vào một số căn nguyên gây nhiễm khuẩn phổi bằng các hệ thống GeneXpert (của hãng Cepheid), AccuProbe (của hãng Gen-Probe), GeneOhm (Becton-Dickinson), StaphPlex và ResPlex (Qiagen), Light Cycler (Roche), MALDI-TOF, khối phổ (MS) và các hệ thống FilmArray (Idaho Technologies). Các xét nghiệm phân tử gần đây nhất được giới thiệu là hệ thống cảm biến sinh học (Biosensor) T5000 và thế hệ tiếp theo là Biosensor PLEX-ID (Ibis Biosciences, công ty con của Abbott Molecular, Inc.).

1.2.4.1 . Ứng dụng kỹ thuật sinh học phân tử xác định dịch tễ học vi khuẩn gây nhiễm khuẩn phổi bệnh viện

Việc định danh và mô tả yếu tố dịch tễ bằng phương pháp sinh học phân tử những chủng *A.baumannii* phân lập từ các trường hợp nhiễm khuẩn giúp cho việc xác định nguồn gốc và cách lây truyền. Nhiều kỹ thuật sinh học phân tử được sử dụng từ kỹ thuật đơn giản như định phage, định danh dựa trên huyết thanh, cho tới kỹ thuật sinh học phân tử phức tạp đòi hỏi phương tiện máy móc hiện đại như phân tích plasmid ribosom, kỹ thuật điện xung trường (PFGE), kỹ thuật phản ứng tổng hợp dây truyền nhờ polymerase (Single PCR/Multiplex - PCR, kỹ thuật phân tích đa hình các đoạn enzyme khuếch đại RAPD, AFLP (Amplified Fragment Length Polymorphism PCR), kỹ thuật giải trình tự gen (Multilocus Sequen Typhing - MLST). Các kỹ thuật được chọn lựa nhiều nhất hiện nay nghiên cứu về sinh học phân tử là:

❖ Kỹ thuật PCR (Polymerase Chain Reaction)

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 AND trong tế bào được nhân lên theo cơ chế

bảo tồn. Quá trình tổng hợp AND được bắt đầu theo chu trình: hai sợi AND làm khuôn mẫu bị tách ra dưới tác dụng của nhiệt độ. Hai đoạn mỗi oligonucleotide từ 20 - 40 nucleotide sẽ gắn vào các vị trí bổ sung trên đoạn AND mẫu. Trong điều kiện của PCR, hai sợi sẽ được kéo dài về hai phía, tạo ra các đoạn AND mới bổ sung với đoạn khuôn mẫu. Với một cặp sợi đặc hiệu, một đoạn AND đó 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 AND mong muốn bằng cách sử dụng nhiều cặp sợi trong một phản ứng. Multiplex - PCR lần đầu tiên được mô tả bởi Chamberlain năm 1988. Từ đó đến nay kỹ thuật này đang được sử dụng rộng rãi trong các lĩnh vực y học, sinh học, nông nghiệp với nhiều mục đích khác nhau như phát hiện các căn nguyên gây bệnh do vi khuẩn hay phát hiện gen kháng kháng sinh của các vi khuẩn.

❖ Kỹ thuật giải trình tự gen

Từ những năm 1977 một số phương pháp giải trình tự gen đã được phát minh như: Giải trình tự gen theo phương pháp hóa học và giải trình tự gen bằng enzyme (hay phương pháp Dideoxy).

Nguyên lý chung của hai phương pháp là đều tạo ra các đoạn oligonucleotide có chiều dài khác nhau và có xác suất xuất hiện như nhau trong phản ứng. Sau đó các trình tự này được phân tích bằng điện di trên gel polyacrilamid và kết quả được đọc trên bản phóng xạ tự ghi hoặc nhờ máy dò tự động. Máy giải trình tự gen tự động được thiết kế trên nguyên tắc sử dụng dideoxynucleotid (dNTP). Với các máy thế hệ sau này người ta dùng 4 màu huỳnh quang khác nhau để đánh dấu 4 loại dNTP. Nhờ vậy phản ứng giải trình tự có thể thực hiện trong một ống nghiệm và chỉ cần điện di trên 1 hàng chứ không phải trên 4 hàng như trước đây. Đối với phương pháp này, mỗi khi có một vạch điện di đi qua, phân tử dNTP cuối cùng ở đầu 3' của đoạn DNA

sẽ phát ra một màu huỳnh quang tương ứng, máy sẽ ghi nhận màu sắc và chuyển về máy tính phân tích. Dựa vào màu huỳnh quang, máy sẽ nhận diện được các nucleotid, từ đó biết được trình tự của DNA đích. Phương pháp này giúp phát hiện chính xác các đột biến xuất hiện ở gen BRCA1 và BRCA2.

1.2.4.2 . Vai trò của gen đề kháng beta-lactam

Cơ chế phổ biến và quan trọng nhất trong đề kháng kháng sinh β -lactam ở vi khuẩn là sản sinh β -lactamase, ví dụ như các β -lactamase phổ rộng (ESBL), AmpC, carbapenemase. Họ enzyme β -lactamase được chia thành nhiều nhóm khác nhau dựa trên vai trò và cấu trúc phân tử của chúng. Mặc dù enzyme penicillinase được phát hiện ở các vi khuẩn Gram dương sớm hơn, tuy nhiên các β -lactamase lại được phát hiện ở các vi khuẩn Gram âm, trong đó TEM-1 được phát hiện những năm 1960, cho đến nay có hơn 1.150 loại β -lactamase có nguồn gốc từ genome, plasmid và transposon đã được tìm thấy. Gần đây, các ESBL liên quan đến đề kháng penicillin thế hệ thứ nhất, thứ hai, các cephalosporin thế hệ thứ 3 và aztreonam đã gia tăng nhanh chóng và trở thành mối lo ngại trong điều trị nhiễm khuẩn. Thêm vào đó các enzyme blaTEM-1, blaTEM-2, blaSHV-1, đã và đang biến đổi trình tự nucleotide để tạo ra các enzyme mới như blaTEM-3 và blaSHV-1. Trong thập kỷ qua, các enzyme CTX-M, OXA, PER cũng đã trở nên phổ biến hơn trong nhóm ESBL ở các vi khuẩn nhiễm khuẩn bệnh viện và cộng đồng.

Hiện tại, vẫn còn ít nghiên cứu sâu về cơ chế đề kháng với nhóm β -lactam của *A.baumannii* và *K.pneumoniae* rộng rãi trên quy mô nhiều bệnh viện tại Việt Nam. Đặc biệt là phát hiện gen Oxacillinase kháng carbapenem. Nổi bật nhất việc phát hiện gen OXA-51, OXA-23 là những gen kháng với nhóm carbapenem đã phân lập được ở nhiều quốc gia Châu Á, thì mới chỉ được báo cáo lẻ tẻ trong vài nghiên cứu ở quy mô một vài bệnh viện và còn rất ít. Hơn thế nữa, vấn đề lớn hiện nay ở Việt Nam là chúng ta chưa có bản đồ gen của các vi khuẩn này, cũng như hệ thống chuẩn và các thiết bị

sinh học phân tử ở nhiều bệnh viện, giúp phát hiện sớm chủng kháng thuốc, điều tra dịch tễ học ở mức độ sinh học phân tử ở Việt Nam.

1.3 . Một số thông tin về Bệnh viện Đa khoa tỉnh Thái Bình

Bệnh viện Đa khoa tỉnh Thái Bình là bệnh viện hạng I, quy mô 1200 giường bệnh. Số người bệnh nội trú trung bình 1300-1400 NB/ngày. Công suất sử dụng giường bệnh 120-130%. Mỗi năm BV khám, điều trị ngoại trú từ 250.000 đến 300.000 lượt NB; Điều trị nội trú khoảng 70.000 lượt người bệnh. Tình hình người bệnh quá tải tập trung ở các Khoa Hồi sức tích cực, Ngoại tổng hợp, Ung bướu, Chấn thương chỉnh hình, Nội Tim mạch, Thần kinh, các Khoa Nội... Bệnh viện là tuyến cuối trong hệ thống khám chữa bệnh của tỉnh, NB chuyển từ các tuyến lên thường nặng và phối hợp nhiều bệnh, nhất là NB cao tuổi. Đây là một trong những nguyên nhân tỷ lệ NKBV luôn xu hướng tăng cao, nhất là NB điều trị tại Khoa HSTC - CD.

Công tác kiểm soát nhiễm khuẩn Bệnh viện đã được Bệnh viện quan tâm và tổ chức thực hiện theo qui chế và tài liệu hướng dẫn của Bộ Y tế. Tuy nhiên cơ sở vật chất và đầu tư trang thiết bị của bệnh viện còn hạn chế, bên cạnh đó NB luôn quá tải, ý thức chấp hành vệ sinh còn hạn chế. Lực lượng kiểm soát nhiễm khuẩn của BV còn thiếu và chưa được đào tạo cơ bản. Hệ thống Labo vi sinh đã được đầu tư đạt chuẩn Bộ Y tế, tuy nhiên kỹ thuật chẩn đoán nhanh bằng hệ thống định danh tự động, sinh học phân tử chưa có điều kiện triển khai.

Theo điều tra cắt ngang của bệnh viện, tại thời điểm khác nhau trong các năm 2012, 2013, 2014 tại Bệnh viện Đa khoa tỉnh Thái Bình, tỷ lệ nhiễm khuẩn bệnh viện trung bình là 6,3%, cao nhất là NKPBV ở người bệnh thông khí nhân tạo, trung bình là 79,2%. Tại Khoa Hồi sức tích cực và Chống độc tỷ lệ NKBV trung bình là 36,8%.

Mức độ kháng kháng sinh của vi khuẩn gây nhiễm khuẩn máu cụ thể là: *E.coli* kháng kháng sinh Cefepime là 33,3%, kháng Imipenem là 53,3%.

K.pneumoniae kháng Imipenem là 42,8%. *A.baumannii* kháng các loại kháng sinh ở mức 66,7%. *P.aeruginosa* kháng Cefepime với tỷ lệ 35,7%.

NKPBV tại các đơn vị điều trị tích cực tại Bệnh viện đang ở mức cao. Căn nguyên vi khuẩn gây NKPBV phân lập được chủ yếu là VK Gram âm, các VK đã kháng với hầu hết các kháng sinh được thử. Căn nguyên thường gặp gây NKPBV là *A.baumannii*, *K.pneumoniae*, *E.coli* đa kháng KS và kháng với những kháng sinh phổ rộng nhóm β -lactam như carbapenem, thậm chí kháng Colistin là kháng sinh cuối cùng được lựa chọn.

Khoa Hồi sức tích cực - Chống độc: Là một khoa lâm sàng điều trị và chăm sóc tích cực những người bệnh nặng, có chức năng sống bị đe dọa cần phải hồi sức và điều trị tích cực. Khoa có 35 giường hồi sức, trên 30 máy thở, hệ thống Monitor theo dõi, hệ thống máy lọc máu liên tục, máy truyền dịch, bơm tiêm điện và sử dụng Hệ thống khí trung tâm.

Mỗi năm, khoa tiếp nhận khoảng 3000 lượt người bệnh với nhiều mặt bệnh. Người bệnh vào Khoa trong tình trạng nặng, cấp cứu đòi hỏi phải điều trị hồi sức tích cực. Tại Khoa Hồi sức tích cực và Chống độc người bệnh luôn bị phơi nhiễm với nhiều yếu tố liên quan đến NKPBV như thở máy, các thủ thuật xâm lấn khác.

CHƯƠNG 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Địa điểm, đối tượng và thời gian nghiên cứu

2.1.1. Địa điểm nghiên cứu: Nghiên cứu được tiến hành tại Khoa Hồi sức tích cực - Chống độc, Bệnh viện Đa khoa tỉnh Thái Bình.

2.1.2. Đối tượng nghiên cứu

2.1.2.1. *Đối tượng cho mục tiêu 1:* 844 người bệnh điều trị tại Khoa Hồi sức tích cực và Chống độc Bệnh viện Đa khoa tỉnh Thái Bình

* *Tiêu chuẩn lựa chọn:*

Người bệnh nằm điều trị trên 48 giờ tại Khoa Hồi sức tích cực – Chống độc, Bệnh viện Đa khoa tỉnh Thái Bình không mắc và hoặc không có dấu hiệu ủ bệnh nhiễm khuẩn phổi bệnh viện tại thời điểm nhập viện và đáp ứng các tiêu chuẩn chẩn đoán NKPBV của Bộ Y tế. Người bệnh tình nguyện tham gia nghiên cứu.

Tiêu chuẩn chẩn đoán NKPBV:

Theo Quyết định số 3916/QĐ-BYT ngày 28/8/2017 của Bộ trưởng Bộ Y tế [6] về tiêu chuẩn chẩn đoán NKPBV.

- *Tiêu chuẩn phim X-quang phổi :*

Có 2 hoặc nhiều phim chụp X-quang tim phổi có ít nhất một trong các kết quả:

- + Hình ảnh hang phổi
- + Hình ảnh đông đặc phổi
- + Hình ảnh mới tiến triển hoặc thâm nhiễm cũ tiến triển
- + Tràn khí phổi

- *Tiêu chuẩn về Dấu hiệu/ Triệu chứng/ Xét nghiệm:*

- + Người bệnh có ít nhất 1 tiêu chí sau:
 - Sốt ($> 38^{\circ} \text{C}$) hoặc hạ thân nhiệt
 - BC giảm ($< 4.000 \text{ BC/mm}^3$) hoặc BC tăng ($\geq 12.000 \text{ BC/mm}^3$)
 - Người bệnh ≥ 70 tuổi, thay đổi trạng thái tâm thần không rõ nguyên nhân.

+ Và có ít nhất 2 tiêu chí sau:

- Xuất hiện đờm mủ hoặc thay đổi tính chất đờm hoặc tăng dịch tiết hô hấp, hoặc tăng yêu cầu hút đờm
- Xuất hiện ho hoặc tiếng ho nặng hơn, hoặc khó thở, hoặc thở nhanh.
- Rale phổi hoặc tiếng thổi thanh phế quản
- Thông khí xấu đi: độ bão hòa O₂ (PaO₂/FiO₂ ≤ 240), tăng nhu cầu O₂ hoặc tăng nhu cầu thở máy

- *Kết quả vi sinh:*

+ Nuôi cấy định lượng (+) vi khuẩn mẫu xét nghiệm dịch đường hô hấp dưới (dịch hút phế quản/đờm)

+ Trên 5% dịch hút phế quản chứa tế bào bao gồm vi khuẩn nội bào qua soi trực tiếp trên kính hiển vi (ví dụ: nhuộm Gram)

+ Làm kháng sinh đồ với các loại kháng sinh đang sử dụng tại BV

* *Tiêu chuẩn loại trừ:*

- Người bệnh nằm viện ≥ 48 giờ nhưng có biểu hiện hoặc dấu hiệu ủ bệnh NKPBV tại thời điểm nhập viện/nhập Khoa HSTC - CD.

- NB được chẩn đoán NKPBV chuyển từ khoa lâm sàng khác đến Khoa Hồi sức tích cực và Chống độc.

2.1.2.2. Đối tượng nghiên cứu mục tiêu 2:

- Các chủng vi khuẩn phân lập được từ bệnh phẩm là dịch phế quản/đờm của người bệnh nhiễm khuẩn phổi bệnh viện tại Khoa Hồi sức tích cực và Chống độc: Đưa vào nghiên cứu những chủng vi khuẩn phân lập, định danh lần đầu dương tính (+) để chẩn đoán NKPBV và phân tích đặc điểm kháng KS.

- Các chủng của 2 loài vi khuẩn gây NKPBV có tỷ lệ nhiễm cao nhất phân lập được để phân tích xác định gen kháng kháng sinh bằng kỹ thuật sinh học phân tử.

2.1.3. Thời gian nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện từ 01/7/2016 đến 30/6/2019

Trong đó:

- Thời gian chuẩn bị cho nghiên cứu: từ 01/01/2016 đến 30/6/2016
- Thời gian thu thập người bệnh nghiên cứu: từ 01/7/2016 đến 30/9/2017
- Thời gian xử lý thô, nhập số liệu và xử lý số liệu, viết báo cáo: từ 01/10/2017 đến 30/6/2019

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

+ *Thiết kế nghiên cứu chung:*

Đề tài sử dụng thiết kế nghiên cứu mô tả có phân tích.

+ *Thiết kế nghiên cứu cho mục tiêu 1:*

Sử dụng nghiên cứu mô tả tiến cứu có phân tích những người bệnh điều trị tại Khoa Hồi sức tích cực và Chống độc Bệnh viện Đa khoa tỉnh Thái Bình (đủ tiêu chuẩn nghiên cứu) để mô tả thực trạng nhiễm khuẩn phổi bệnh viện và một số yếu tố liên quan của NKPBV.

+ *Thiết kế nghiên cứu cho mục tiêu 2:*

Sử dụng nghiên cứu mô tả tại phòng xét nghiệm để xác định tỷ lệ nhiễm của VK gây bệnh, đặc điểm kháng kháng sinh và xác định gen kháng kháng sinh của một số vi khuẩn gây NKPBV phân lập được.

2.2.2. Phương pháp chọn mẫu và cỡ mẫu nghiên cứu

+ *Phương pháp chọn mẫu và cỡ mẫu cho mục tiêu 1:*

- Phương pháp chọn mẫu: Chọn mẫu thuận tiện, tất cả NB đủ tiêu chuẩn nghiên cứu nhập Khoa Hồi sức tích cực - Chống độc được chọn, cho đến khi đủ mẫu nghiên cứu.
- Cỡ mẫu: Được tính theo công thức tính cỡ mẫu cho việc xác định một tỷ lệ của Tổ chức Y tế thế giới:

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

Trong đó:

. n: Cỡ mẫu nghiên cứu (số người bệnh được điều tra)

. $Z_{(1-\alpha/2)}$: hệ số tin cậy tính theo α , với ngưỡng tin cậy $\alpha = 0,05$ (độ tin cậy 95%), tra bảng ta có $Z_{(1-\alpha/2)} = 1,96$

. p: là tỷ lệ người bệnh bị NKPBV tham khảo, được lấy theo kết quả nghiên cứu về NKPBV ở Việt Nam năm 2016, $p = 23,4\%$ [130].

. d: Sai số tuyệt đối, trong nghiên cứu này chúng tôi lấy $d = 0,03$

Thay các tham số vào công thức, tính được cỡ mẫu tối thiểu cho nghiên cứu là 765 NB. Thực tế, nghiên cứu trên 844 NB đủ tiêu chuẩn nghiên cứu.

+ *Phương pháp chọn mẫu và cỡ mẫu cho mục tiêu 2:*

- Xác định tỷ lệ nhiễm và đặc điểm kháng kháng sinh của VK gây NKPBV:

. Chọn mẫu: Chọn mẫu thuận tiện, tất cả các chủng vi khuẩn phân lập được từ các mẫu bệnh phẩm của NB NKPBV (Mẫu bệnh phẩm được lấy từ Dịch hút phế quản/đờm của đối tượng nghiên cứu).

. Cỡ mẫu: 262 chủng vi khuẩn phân lập được từ các mẫu bệnh phẩm của người bệnh NKPBV.

- Xác định gen kháng kháng sinh của một số chủng VK gây NKPBV:

. Chọn mẫu: Chọn mẫu chủ đích, toàn bộ các chủng vi khuẩn của hai loài VK có tỷ lệ nhiễm cao nhất trong số các VK phân lập được. Thực tế nghiên cứu đã phân lập được 2 vi khuẩn gây bệnh có tỷ lệ nhiễm cao nhất là *A.baumannii* và *K.pneumoniae*.

. Cỡ mẫu: Toàn bộ 67 chủng *A.baumannii* và 53 chủng *K.pneumoniae* phân lập được ở trên.

2.2.3. Biến số và các chỉ số trong nghiên cứu

2.2.3.1. Thực trạng và một số yếu tố liên quan gây nhiễm khuẩn phổi bệnh viện

- Tuổi, tổng số ngày nằm viện thuộc loại biến rời rạc

- Giới tính: gồm có nam giới và nữ giới thuộc loại biến nhị phân

- Nghề nghiệp, địa chỉ, chẩn đoán vào khoa, chẩn đoán ra khoa thuộc loại biến danh mục

- Tổng kinh phí điều trị là chi phí người bệnh phải trả trong quá trình nằm viện, thuộc loại biến liên tục

- Thuốc sử dụng là loại thuốc người bệnh có hoặc không dùng trong điều trị tại bệnh viện gồm thuốc ức chế miễn dịch, thuốc điều trị dạ dày, điều trị tia xạ thuộc loại biến nhị phân

- Bệnh nền là bệnh mà người bệnh mắc khi nhập viện gồm bệnh hô hấp, tim mạch, tiêu hóa,.. thuộc loại biến nhị phân

- Thủ thuật xâm lấn là số thủ thuật áp dụng trên NB gồm thở oxy, mở khí quản, đặt nội khí quản, thở máy, đặt catheter, đặt sonde foley,.. thuộc loại biến nhị phân

- Tỷ lệ mới mắc (Incidence Proportion – IP) NKPBV là tỷ lệ % số người bệnh mới mắc NKPBV trên tổng số người bệnh nghiên cứu từ 01/7/2016 đến 30/9/2017

- Tỷ suất mới mắc (Incidence Rate-IR) là Số mới mắc NKPBV x 1000/Tổng số người-ngày phơi nhiễm

- Các yếu tố phơi nhiễm: ngày điều trị tại Khoa Hồi sức tích cực và Chống độc, các thủ thuật xâm lấn trên NB (thở máy, đặt NKQ, MKQ, đặt sonde dạ dày, sonde tiểu, thở oxy, tĩnh mạch trung tâm, tĩnh mạch ngoại vi, hút đờm...)

- Ngày điều trị tại HSTC - CD là số ngày điều trị từ khi nhập HSTC - CD đến khi /Ra viện/ Chuyển viện/Tử vong/Nặng về

- Ngày điều trị trung bình là tổng số ngày điều trị của tất cả NB/tổng số NB nghiên cứu

- Số ngày thở máy là số ngày người bệnh phải dùng máy thở, thuộc loại biến rời rạc

- Số ngày có NKQ là số ngày từ khi đặt NKQ cho NB đến khi rút NKQ

- Số ngày MKQ là số ngày từ khi MKQ cho NB đến khi rút ống canuyn

- Thời điểm khởi phát NKPBV [153]: Khởi phát sớm là NKPBV sau <5 ngày nhập Khoa HSTC - CD/Thở máy/NKQ/MKQ. Khởi phát muộn là

NKPBV từ ngày thứ 5 trở đi sau khi nhập Khoa HSTC - CD/Thở máy/ NKQ/MKQ.

- Chi phí điều trị trung bình là tổng chi phí của tất cả NB nghiên cứu/Tổng số NB được nghiên cứu.

- Điểm APACHE II là thang điểm đánh giá bệnh mạn tính và chỉ số sinh lý cấp tính gồm nhiều biến số như thân nhiệt, HA trung bình, tần số tim,...(Phụ lục 3). Các biến số này thuộc loại biến thứ hạng.

- Kết quả điều trị: Đề tài phân chia kết quả điều trị thành 2 nhóm: Nhóm sống (người bệnh khỏi ra viện, chuyển khoa hoặc chuyển viện), nhóm tử vong (NB chết tại BV và hoặc tình trạng nặng xin về).

- Tỷ lệ tử vong là tỷ lệ % tổng số người bệnh tử vong/tổng số người bệnh được nghiên cứu.

- Các yếu tố liên quan gây NKPBV gồm:

- + Nhóm các yếu tố liên quan từ chính bản thân người bệnh: tuổi, giới, bệnh nền, mức độ nặng khi nhập viện, bệnh phối hợp.

- + Nhóm các yếu tố liên quan đến can thiệp, điều trị, chăm sóc: đặt NKQ, thở máy, MKQ, số lần hút NKQ, thời gian nằm viện, đặt ống thông dạ dày.

2.2.3.2. Căn nguyên, đặc điểm KKS của một số vi khuẩn gây NKPBV

- Loại bệnh phẩm gồm bệnh phẩm từ dịch phế quản/bệnh phẩm đờm, thuộc loại biến nhị phân

- Tên vi khuẩn thuộc loại biến danh mục

- Tỷ lệ vi khuẩn gây NKPBV là tỷ lệ % của từng loại vi khuẩn/tổng số vi khuẩn được phân lập

- MIC của một số kháng sinh với một số chủng vi khuẩn gây NKPBV thuộc loại biến danh mục.

- Loại kháng sinh được sử dụng sau khi phát hiện NKPBV thuộc biến danh mục

- Kết quả kháng sinh đồ của tác nhân gây NKPBV gồm nhạy cảm, trung bình và kháng kháng sinh thuộc loại biến thứ hạng

- Một số đặc điểm sinh học phân tử của các chủng *A.baumannii*, *K.pneumoniae* gây NKPBV:

- + Tỷ lệ mang gen kháng kháng sinh của *A.baumannii* hoặc *K.pneumoniae* gây NKPBV là tỷ lệ % số vi khuẩn mang gen kháng KS của *A.baumannii* hoặc *K.pneumoniae*/tổng số vi khuẩn *A.baumannii* hoặc *K.pneumoniae* phân lập

- + Mức độ kháng một số kháng sinh của các chủng *A.baumannii* và *K.pneumoniae* mang gen kháng kháng sinh.

2.2.4. Phương pháp và kỹ thuật thu thập số liệu

2.2.4.1. Thu thập số liệu cho mục tiêu 1

* Kỹ thuật giám sát nhiễm khuẩn phổi bệnh viện

- Tất cả NB điều trị tại Khoa HSTC - CD trong thời gian nghiên cứu đều được theo dõi, giám sát và làm xét nghiệm thăm dò NKPBV từ khi nhập khoa đến khi ra viện/chuyển khoa/tử vong/nặng xin về.

- Đối với những NB tiếp tục điều trị ≥ 48 giờ và thỏa mãn tiêu chuẩn NC sẽ được lựa chọn tham gia vào nghiên cứu theo trình tự thời gian được chẩn đoán NKPBV 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 phế quản/đờm lặp lại nhiều lần tùy theo diễn biến cho đến khi NB ra viện/chuyển khoa/chuyển viện/xin về. Cụ thể:

- + Nghiên cứu hồ sơ bệnh án, xem xét bệnh sử, các triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng của NB, trực tiếp thăm khám NB hàng ngày.

- + Tiến hành làm các xét nghiệm chẩn đoán cần thiết như tổng phân tích tế bào máu ngoại vi, chụp X-quang phổi, cấy dịch phế quản.

+ Đối chiếu kết quả giám sát với bộ tiêu chuẩn chẩn đoán NKPBV để chẩn đoán xác định NKPBV hoặc loại trừ NKPBV.

+ Đối với những trường hợp khó xác định chẩn đoán, nghiên cứu sinh sẽ thảo luận về chẩn đoán với bác sĩ Khoa HSTC-CĐ, Khoa Kiểm soát nhiễm khuẩn – BV Đa khoa tỉnh để đi đến chẩn đoán cuối cùng.

- NB không đáp ứng tiêu chuẩn NKPBV của Bộ Y tế được chẩn đoán không NKPBV. Tất cả các biến số và chỉ số nghiên cứu đều được đánh giá liên tục ở cả 2 nhóm nghiên cứu là nhóm NKPBV và nhóm không NKPBV cho đến khi NB được ra viện/chuyển khoa/tử vong/nặng xin về.

** Kỹ thuật xác định các yếu tố liên quan NKPBV*

- Các yếu tố liên quan NKPBV được xác định qua thăm khám lâm sàng, nghiên cứu hồ sơ bệnh án.

- Thời gian thu thập dữ liệu về yếu tố liên quan: Với người bệnh NKPBV dữ liệu được thu thập trong khoảng thời gian từ khi người bệnh nhập viện tới ngày NB ra viện/chuyển khoa/chuyển viện hoặc tử vong/nặng về. Với người bệnh không NKPBV, dữ liệu được thu thập trong khoảng thời gian điều trị tại Khoa Hồi sức tích cực - Chống độc.

- Các dữ liệu sẽ được so sánh giữa nhóm NKPBV và nhóm không NKPBV về các biến số: Tuổi, giới, chẩn đoán bệnh khi nhập viện (bệnh nền), bệnh kèm theo, điểm APACHE II, thủ thuật xâm nhập, phẫu thuật.

** Kỹ thuật đánh giá hậu quả nhiễm khuẩn bệnh viện*

- Hậu quả của NKPBV được đánh giá qua so sánh tỷ lệ tử vong, chi phí điều trị trung bình, số ngày nằm viện trung bình giữa các nhóm có và không có NKPBV có khoảng thời gian nằm viện tương ứng với người bệnh NKPBV tại thời điểm phát hiện NKPBV

- Người bệnh được xác định tử vong khi tử vong tại Khoa HSTC - CĐ hoặc người bệnh xin về do tình trạng nặng, không còn khả năng cứu chữa.

- Chi phí điều trị được tính gồm các chi phí trực tiếp trong thời gian người bệnh điều trị (thuốc, sinh phẩm, vật tư tiêu hao...) và các dịch vụ kỹ thuật trong khám và điều trị tại Khoa HSTC - CĐ.

2.2.4.2. Thu thập số liệu cho mục tiêu 2

a. Thu thập bệnh phẩm xác định căn nguyên gây bệnh

* *Dịch phế quản*: Đối với NB thở máy, có NKQ hoặc MKQ. Lấy dịch tiết của đường hô hấp dưới thông qua phương pháp hút dịch phế quản (Endotracheal Aspirate)

- Thời điểm lấy dịch phế quản:

- Lần 1: Ngay sau đặt NKQ/MKQ/thở máy (kết quả nuôi cấy bắt buộc là âm tính).
- Lần 2: Ngày thứ 3 sau đặt NKQ/MKQ/thở máy.
- Các lần tiếp theo: Cứ 3 ngày 1 lần lấy dịch phế/Đờm để nuôi cấy cho đến khi chẩn đoán NKPBV hoặc người bệnh được rút NKQ.

- Cách lấy dịch phế 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.

* *Đờm*: Dùng cho NB không thở máy, không có NKQ hoặc MKQ.

- Thời điểm lấy bệnh phẩm đờm:

- Lần 1: Ngay sau khi NB nhập Khoa HSTC - CĐ (kết quả nuôi cấy bắt buộc là âm tính).
- Lần 2: Ngày thứ 3 sau nhập viện.
- Các lần tiếp theo: Cứ 3 ngày 1 lần lấy bệnh phẩm đờm để nuôi cấy cho đến khi chẩn đoán NKPBV hoặc NB xuất viện.

- Cách lấy bệnh phẩm đờm [5]:

Người bệnh được yêu cầu súc miệng sạch, hít thở sâu từ 3-5 lần, lần cuối sau khi thở ra sẽ ho khạc đờm. Lượng đờm cần lấy 5-10ml. Lấy đờm vào lọ

vô khuẩn có nắp kín. Đờm được lấy vào buổi sáng ngay sau khi ngủ dậy hoặc có thể lấy bất cứ thời điểm nào trong ngày.

Mẫu đờm được chọn cấy khi đủ độ tin cậy: < 10 tế bào biểu bì, > 25 bạch cầu/ vi trường. Bệnh phẩm được cấy định lượng và làm kháng sinh đồ.

b. Kỹ thuật nuôi cấy định danh vi khuẩn

Theo kỹ thuật thường quy vi sinh của Bộ Y tế [5] và được thực hiện tại BVĐK tỉnh Thái Bình:

- Các mẫu bệnh phẩm sau khi thu thập sẽ được cấy lên các môi trường phù hợp ở 37⁰C trong 18-24 giờ. Vi khuẩn gây bệnh sẽ được nhuộm soi, phân lập, định danh VK dựa vào: Hình dạng, kích thước, tính chất của khuẩn lạc.

- Lựa chọn các khuẩn lạc mọc trên đĩa thạch để định danh trên máy Vitek2-compact xác định vi khuẩn gây nhiễm khuẩn phổi bệnh viện.

- Card định danh bảo quản 2-8⁰C, để 30 phút ở nhiệt độ phòng trước khi sử dụng.

- Lấy một ống nghiệm vô trùng kích cỡ 12x75mm, cho 3 ml nước muối vô trùng 0,45%. Lấy khuẩn lạc nuôi cấy 18-24h trên đĩa thạch máu cho vào ống, dùng que cấy nghiền vi khuẩn ở thành trong của ống sau đó trộn đều tạo thành huyền dịch vi khuẩn

- Đo độ đục để đạt 0,5- 0,63 Mcfarland.

- Lấy card định danh cho đầu hút vào ống, đặt ống và thẻ lên giá đỡ. Đối với vi khuẩn Gram âm thì sử dụng card GN và Gram dương sử dụng card GP

- Cho ống vào máy VITEK[®]2 Compact và thao tác theo hướng dẫn sử dụng máy.

- Kết quả sẽ được máy tự động in ra.

c. Kỹ thuật làm kháng sinh đồ

Theo kỹ thuật vi sinh của Bộ Y tế [5], sử dụng phương pháp xác định nồng độ ức chế tối thiểu (Minimum Inhibitory Concentration-MIC) bằng máy Vitek 2 compact. Kết quả được tính toán dựa theo tiêu chuẩn của CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) 2018 [66].

- Card kháng sinh đồ bảo quản 2-8⁰C, để 30 phút ở nhiệt độ phòng trước khi sử dụng.

- Lấy hai ống nghiệm vô trùng kích cỡ 12x75mm, mỗi ống cho 3 ml nước muối vô trùng 0,45% đánh số thứ tự 1, 2. Lấy khuẩn lạc nuôi cấy 18-24h trên đĩa thạch máu cho vào ống 1, dùng que cấy nghiền vi khuẩn ở thành trong của ống sau đó trộn đều tạo thành huyền dịch vi khuẩn

- Cho ống 1 vào máy đo độ đục để đạt 0,5- 0,63 Mcfarland.

- Dùng pipette hút 280 µl huyền dịch từ ống 1 sang ống 2 rồi trộn đều.

- Lấy card kháng sinh đồ cho đầu hút vào ống 2, đặt ống và thẻ lên giá đỡ. Đối với vi khuẩn Gram âm thì sử dụng card AST-N và Gram dương sử dụng card AST-GP

- Cho ống 2 vào máy VITEK[®]2 Compact và thao tác theo hướng dẫn sử dụng máy

- Kết quả MIC sẽ được máy tự động in ra, đơn vị µg/ml

d, Kỹ thuật PCR và giải trình tự gen phát hiện gen OXA, ESBL, KPC, MBL và NDM-1 của A.baumannii và K.pneumoniae (Chi tiết tại phụ lục 6)

*** Kỹ thuật PCR**

Thành phần phản ứng:

Thành phần	Thể tích (µl)
2x Master mix	25
MgCl ₂ (25 mM)	4
DMSO	2
Primer F (***) (10 µM)	1
Primer R (***)(10 µM)	1
ADN khuôn	2,5
H ₂ O	14,5
Tổng thể tích phản ứng	50

Chu trình nhiệt:

Các bước	Nhiệt độ	Thời gian	
Biến tính giai đoạn 1	94 °C	5 phút	
Biến tính giai đoạn 2	94 °C	30 giây	} 35 chu kỳ
Gắn mồi	*** °C	30 giây	
Kéo dài	72 °C	1 phút	
Kéo dài lần cuối	72 °C	5 phút	

Các cặp mồi và nhiệt độ bắt cặp của gen đề kháng kháng sinh của *A.baumannii* và *K. pneumoniae*. Sử dụng các cặp mồi đặc hiệu: OXA23, OXA24, OXA51, OXA58, NDM-1, VIM, IMP, SPM, SIM, GIM (Bảng 2.2 và 2.3).

Bảng 2.2. Nhiệt độ bắt cặp của các gen OXA 23, 24, 51, 58, các gen VIM, IMP, SPM và SIM

Mồi	OXA23	OXA24	OXA51	OXA58	VIM	IMP	SPM	SIM
T°	52	52	52	52	52	52	52	52

Bảng 2.3. Nhiệt độ bắt cặp của các gen ESBL, các gen NDM-1, KPC và GIM

Mồi	TEM	OXA	SHV	CTX-M	PER	NDM-1	KPC	GIM
T°	58	57	60	60	54	64	62	52

Với một cặp mồi đặc hiệu, một đoạn ADN đó sẽ được tổng hợp trong thời gian ngắn và chúng ta có thể phát hiện được các đoạn gen đặc hiệu cần khuếch đại.

Trong mỗi mẻ xét nghiệm PCR phát hiện căn nguyên vi khuẩn, cần chạy kèm với các mẫu chứng dương và chứng âm để đảm bảo chất lượng, trong đó chứng âm dùng để kiểm soát quá trình thao tác không bị nhiễm và chứng dương dùng để kiểm soát chất lượng hóa chất, sinh phẩm cũng như thao tác xét nghiệm. Chứng âm là nước cất cho vào tách cùng các mẫu. Chứng dương là các gen của các chủng *A.baumannii* và *K.pneumoniae*.

- **Kỹ thuật điện di sản phẩm PCR**

Điện di các sản phẩm sau khi thực hiện xong PCR trên gel agarose 1,2% với dung dịch đệm TAE 1X.

+ Điện di với hiệu điện thế 120V, cường độ dòng điện 100 mA trong thời gian 30 phút.

+ Các mẫu thực nghiệm được điện di song song cùng với chứng âm và dương.

+ Luôn có thang ADN chuẩn để đối chiếu kết quả khi đọc.

- **Kỹ thuật nhuộm ADN và đọc kết quả**

Bản gel sau khi điện di được ngâm trong dung dịch Gel red 1% pha trong nước cất (trong 5 phút) (hoặc bỏ sung ngay ở khâu chuẩn bị gel), sau đó vớt bản gel ra ngâm vào nước cất 10 phút để rửa. Sau khi nhuộm, các vạch ADN trên bản gel sẽ phát sáng dưới ánh đèn cực tím. Đọc kết quả điện di trên hệ thống máy GelDoc (BioRad), chụp ảnh bằng thiết bị và phần mềm chuyên dụng và lưu trong máy tính

- **Kỹ thuật đo nồng độ ADN của sản phẩm PCR**

Sử dụng máy Bio photometer (Đức)

Ống chứng: 50 μ l dung dịch PBS hoặc nước cất

Ống mẫu: 5 μ l sản phẩm PCR + 45 μ l dung dịch PBS hoặc nước cất

Đo ở bước sóng 260 nm: 1 đơn vị = 50 μ g/ml

Đọc kết quả: Lượng ADN có trong mẫu (μ g/ml) $\times 10 \times 10^3/10^3(\mu$ l) = nanogam (ng)/ μ l

(x10: Độ pha loãng 10 lần, $\times 10^3/10^3$: đổi đơn vị từ μ g/ml sang ng/ μ l)

* **Kỹ thuật giải trình tự gen**

Thực hiện phản ứng PCR cho giải trình tự gen:

Sử dụng bộ kit BigDye® Terminator v3.1 sequencing Kit (Mỹ), pha mix theo hướng dẫn của nhà sản xuất:

Thành phần phản ứng:

Thành phần	Thể tích (μl)
Big Dye [®] Terminator (Ready mix)	4,0
Big Dye [®] Terminator (5X buffer)	2,0
Primer (sử dụng cả primer F và R)	1,0
ADN template (sản phẩm PCR đã tinh sạch)	2,0
Nước khử ion	11,0
Tổng thể tích phản ứng	20,0

Thành phần phản ứng bao gồm:

Thành phần	Thể tích (μl)
Big Dye [®] Terminator (Ready mix)	4,0
Big Dye [®] Terminator (5X buffer)	2,0
Primer M13F	1,0
Vector pGEM-3Zf	1,0
Nước khử ion	12,0
Tổng thể tích phản ứng	20,0

Chu kỳ nhiệt:

Bước nhiệt	Thời gian	
96 ⁰ C	1 phút	
96 ⁰ C	10 giây	} 25 chu kỳ
50 ⁰ C	5 giây	
60 ⁰ C	4 phút	
4 ⁰ C	Duy trì	

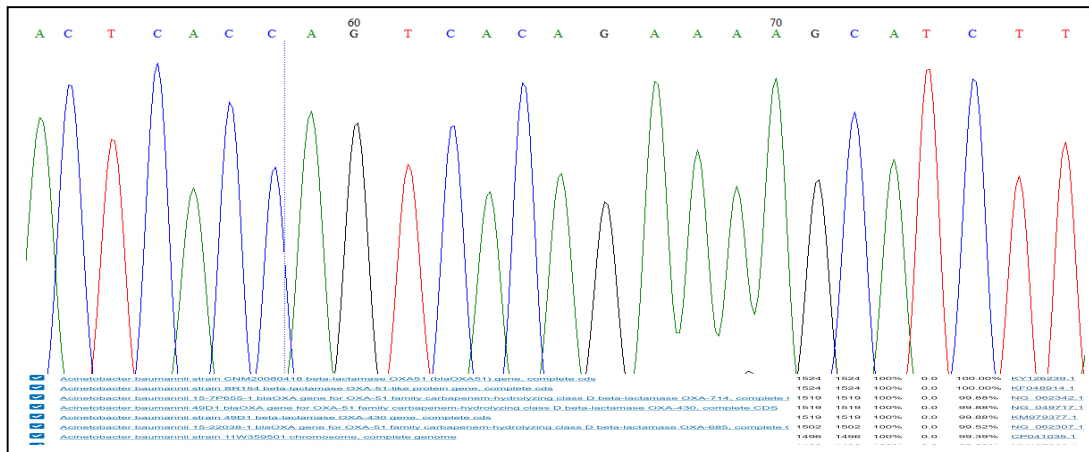
Tinh sạch sản phẩm PCR sequencing:

Sử dụng kit BigDye® X Terminator Purification Kit (Mỹ) để tinh sạch:

Trong quá trình giải trình tự, cần sử dụng chất chuẩn (standards) để kiểm tra quá trình sequencing. Sử dụng bộ kit Big Dye® Terminator v1.1/Matrix Standards Kit: Pha 170-200 µl Hi-Di™ Formamide vào 1 ống Matrix Standard và vortex đều.

Kết quả sequence thu được từ máy ABI PRISM 3130 (Mỹ) sẽ được phân tích bằng phần mềm ATGC 7.2 và đối chiếu với các trình tự chuẩn trên ngân hàng dữ liệu gen NBCI (Genbank).

- Các số liệu được xử lý bằng phương pháp thống kê thông thường, tỷ lệ kháng kháng sinh được biểu thị bằng %.



Hình 2.3. Kết quả giải trình tự gen OXA-51 của chủng *A.baumannii* có mã bệnh phẩm 45 và so sánh mức độ tương đồng trên ngân hàng dữ liệu gen quốc tế NBCI (GenBank).

e, Xét nghiệm khác

* Xét nghiệm Sinh hóa:

- Xét nghiệm: Đường máu, ure, creatinin, protein, albumin máu, ... thực hiện trên hệ thống máy AU 6800 Hãng Beckman Coulter - Mỹ.

- XN miễn dịch thực hiện trên máy DXI Unicel 800 - Beckman Coulter - Mỹ

- XN khí máu thực hiện trên máy Gastat 1820 - Techno Medica - Nhật Bản

* *Xét nghiệm Huyết học:*

- XN công thức máu thực hiện trên hệ thống máy XT 4000i - Sysmex - Nhật Bản.

- XN đông máu thực hiện trên máy Stacomcompact Stago - Pháp

Các kỹ thuật xét nghiệm được thực hiện trên các máy, trang thiết bị đang hiện có tại các khoa xét nghiệm thuộc Bệnh viện Đa khoa tỉnh Thái Bình. Các chỉ số đánh giá được áp dụng theo các tiêu chuẩn do Bộ Y tế ban hành hiện đang được áp dụng tại Việt Nam. Các thông tin về kết quả xét nghiệm và yếu tố liên quan được ghi và lưu trên mẫu phiếu xét nghiệm chuẩn bị trước.

Với các xét nghiệm sinh học phân tử (PCR và Multiplex-PCR): được thực hiện tại Khoa Vi sinh, Bệnh viện Bệnh nhiệt đới Trung ương trên hệ thống Proflex 96 - well PCR System - Applied Biosystems - Mỹ và giải trình tự gen trên hệ thống ABI 3130 - Applied Biosystems - Mỹ. Các thông tin về kết quả xét nghiệm được ghi và lưu trên mẫu phiếu xét nghiệm chuẩn bị trước.

2.2.5. Quy trình 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 số liệu được thu thập qua phiếu điều tra NKPBV chuẩn bị trước:

- Phụ lục 1: Danh sách người bệnh nghiên cứu.
- Phụ lục 2: Phiếu điều tra NKPBV, sử dụng để giám sát NKPBV.
- Phụ lục 3: Phiếu đánh giá bệnh mạn tính và chỉ số sinh lý cấp tính (APACHE II).
- Phụ lục 4: Phiếu thu thập thông tin chủng vi khuẩn NKPBV. Sử dụng cho việc thu thập các thông tin của xét nghiệm vi sinh, kháng sinh đồ, và MIC của các chủng vi khuẩn phân lập được. Phiếu này được xây

dựng bởi nghiên cứu sinh và các chuyên gia về vi sinh, dựa trên các yêu cầu của đề tài.

- Phụ lục 5: Phiếu kết quả PCR - giải trình tự gen của *A.baumannii* và *K.pneumoniae*. Phiếu này được xây dựng dựa trên các yêu cầu của đề tài và được thực hiện bởi nghiên cứu sinh cùng các chuyên gia về sinh học phân tử thuộc Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới Trung ương.
- Phụ lục 6: Kỹ thuật PCR và giải trình tự gen phát hiện gen OXA, ESBL, KPC, MBL và NDM-1 của *A.baumannii* và *K.pneumoniae*.

Các bộ phiếu này được nhóm nghiên cứu thảo luận và xây dựng dựa trên các nội dung nghiên cứu. Sau đó các bộ phiếu này được các chuyên gia về kiểm soát nhiễm khuẩn, các chuyên gia hồi sức tích cực, các chuyên gia huyết học và sinh hóa, các chuyên gia vệ sinh xã hội học và tổ chức y tế, các chuyên gia dịch tễ và môi trường góp ý chỉnh sửa và hoàn thiện. Các bộ phiếu này cũng đã được điều tra thử trước khi sử dụng làm các bộ phiếu chính thức của nghiên cứu.

** 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 lựa chọn người bệnh, tiêu chuẩn loại trừ, sơ đồ chọn mẫu... và biết sử dụng thành thạo “Phiếu giám sát NKPBV” trước khi tiến hành nghiên cứu.

Cán bộ tham gia nghiên cứu và cán bộ tham gia lấy mẫu xét nghiệm và xét nghiệm làm việc hoàn toàn độc lập trong quá trình thực hiện.

** Cách thu thập thông tin:*

Nghiên cứu viên sử dụng “Phiếu giám sát nhiễm khuẩn phổi bệnh viện” để thu thập thông tin thông qua: quan sát NB, thông số theo dõi NB 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 HSTC - CD.

2.3. Phương pháp xử lý số liệu

Toàn bộ các mẫu phiếu sau khi đã hoàn thành việc thu thập số liệu sẽ được tập hợp và do nghiên cứu sinh kiểm tra từng phiếu. Sau đó số liệu nghiên cứu được nhập trên phần mềm EPI DATA 6.0 và được chuyển sang phần mềm SPSS 20.0 để xử lý, phân tích.

- Phân tích số liệu theo yêu cầu mục tiêu của đề tài, các chỉ số sau khi phân tích được thể hiện bằng số trung bình (\bar{X}), độ lệch chuẩn (SD), tỷ lệ %. Kết quả nghiên cứu được trình bày bằng các bảng tần số (đơn chiều, đa chiều) hoặc biểu đồ theo quy định.

- Sử dụng các thuật toán test Chi Square (χ^2), test t-Student thông qua giá trị p (p-value) để phân tích sự khác nhau giữa kết quả của biến định tính hoặc biến định lượng (khác biệt được xem có ý nghĩa thống kê với giá trị $p < 0,05$). Các yếu tố liên quan gây NKPBV được xác định qua phân tích hồi quy đơn biến và hồi quy logistic. Các thuật toán để xác định liên quan là OR, OR hiệu chỉnh và khoảng tin cậy 95%CI.

- Hậu quả NKPBV được xác định qua tác động của NKPBV tới tỷ lệ tử vong, số ngày nằm điều trị và chi phí điều trị trung bình.

+ Đánh giá tác động của NKPBV tới tỷ lệ tử vong qua phân tích hồi quy logistic đơn biến.

+ Đánh giá tác động của NKPBV tới chi phí điều trị, số ngày nằm viện qua phân tích hồi quy logistic đa biến. Các yếu tố gây nhiễu và được kiểm soát trong phân tích đa biến như: Tuổi, giới, bệnh nền hô hấp mạn tính, thủ thuật xâm lấn đường hô hấp.

- Phân tích kết quả đặc điểm sinh học phân tử của VSV gây NKPBV

2.4. Sai số và khắc phục sai số

+ *Dự kiến các sai số có thể gặp:*

- Sai số ngẫu nhiên: vì quần thể nghiên cứu là quần thể định danh, số lượng người bệnh (đối tượng nghiên cứu) thu thập hoàn toàn phụ thuộc vào thực tiễn của quá trình nghiên cứu, cho nên việc đảm bảo cho cỡ mẫu đạt so với cỡ mẫu đã xác định là khó khăn.

- Các sai số hệ thống: do đề tài có rất nhiều công việc phải làm, nhiều kỹ thuật được áp dụng, từ việc thăm khám, chẩn đoán lâm sàng, lấy mẫu làm xét nghiệm, bảo quản vận chuyển bệnh phẩm, thực hiện các xét nghiệm đến việc phân tích và nhận định kết quả.v.v., do vậy có thể có các sai sót có thể xảy ra ở từng khâu của quá trình triển khai thực hiện.

+ Biện pháp khắc phục sai số:

- Thống nhất nội dung nghiên cứu, tập huấn phương pháp và kỹ thuật phỏng vấn cho toàn bộ cán bộ tham gia nghiên cứu.

- Phân công trách nhiệm cụ thể cho từng nhóm thành viên tham gia nghiên cứu: điều tra NKPBV, lấy mẫu cho xét nghiệm và làm xét nghiệm.

- Khảo sát phương pháp thu thập số liệu một cách khách quan, trung thực và chính xác để tập huấn cho những người tham gia điều tra.

- Chuẩn hoá lại máy xét nghiệm, hoá chất, dụng cụ xét nghiệm, môi trường nuôi cấy và các phụ kiện khác phục vụ cho công tác xét nghiệm (Nội kiểm và ngoại kiểm).

- Điều tra thử để chuẩn hoá lại bộ công cụ phục vụ nghiên cứu.

- Thực hiện chế độ giám sát nghiêm túc hàng ngày toàn bộ các trường hợp, công việc đã thực hiện để kịp thời khắc phục những sai sót có thể xảy ra.

- Kéo dài thời gian thu thập người bệnh để đảm bảo cỡ mẫu đã xác định

- Sử dụng kỹ thuật phân tích đa biến và phân tích logistic để loại bỏ nhiễu

2.5. Đạo đức nghiên cứu

- Đề tài được Hội đồng xét duyệt đề cương và đạo đức nghiên cứu của Trường Đại học Y Dược Thái Bình chấp nhận, đồng thời đề tài cũng được Hội đồng Y đức của Bệnh viện Đa khoa tỉnh Thái Bình xét và cho phép thực hiện.

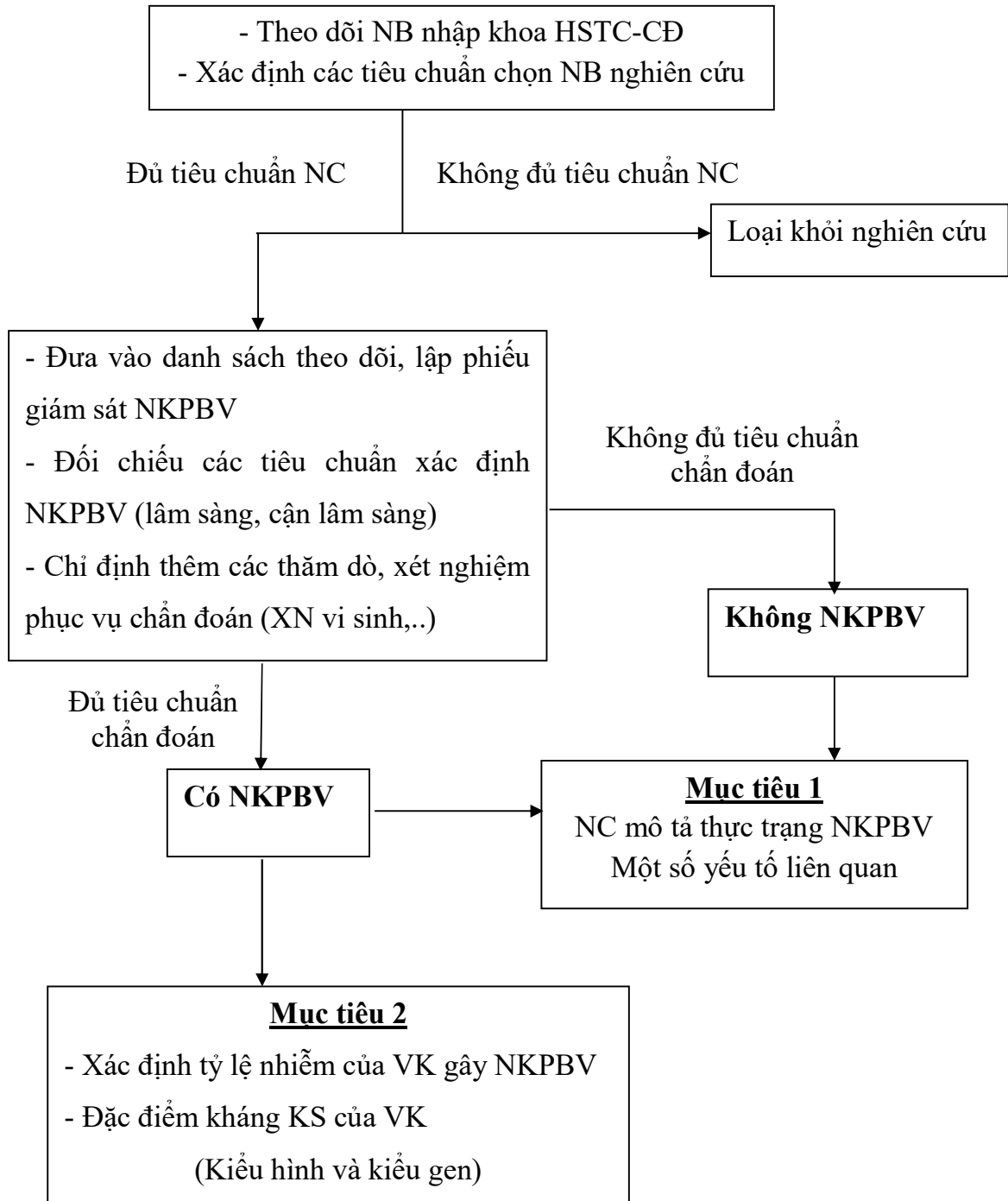
- Nghiên cứu áp dụng các biện pháp, kỹ thuật đã được chuẩn hóa, do các bác sĩ, nhân viên y tế có kinh nghiệm của BVĐK tỉnh Thái bình thực hiện không ảnh hưởng tới sức khỏe, quyền lợi người bệnh và chất lượng KCB của bệnh viện.

- Kết quả nghiên cứu không ảnh hưởng gì đến uy tín của đối tượng và chất lượng cơ sở nghiên cứu.

- Mọi người bệnh tham gia nghiên cứu đều được giải thích về mục đích, nội dung nghiên cứu và tình nguyện tham gia nghiên cứu.

- Trên cơ sở kết quả nghiên cứu chỉ ra những thiếu sót trong công tác kiểm soát nhiễm khuẩn bệnh viện sẽ giúp cho bệnh viện kịp thời sửa chữa, bổ sung và hoàn thiện công tác kiểm soát nhiễm khuẩn góp phần nâng cao chất lượng khám, chữa bệnh phục vụ người dân trong cộng đồng.

SƠ ĐỒ NGHIÊN CỨU



CHƯƠNG 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

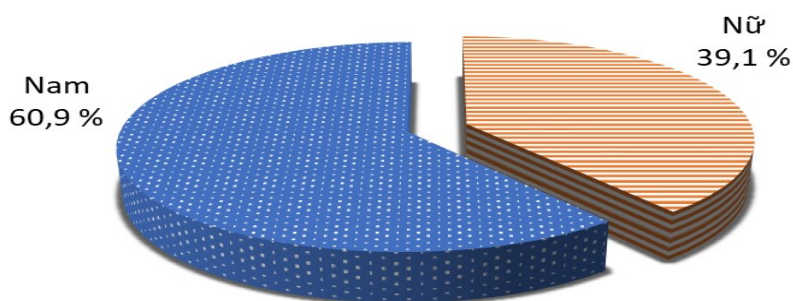
3.1. Thực trạng và một số yếu tố liên quan nhiễm khuẩn phổi bệnh viện

3.1.1. Thực trạng nhiễm khuẩn phổi bệnh viện

Bảng 3.1. Đặc điểm về nhân khẩu học của đối tượng nghiên cứu (n = 844)

Đặc điểm	SL	%
Nhóm tuổi		
< 30	51	6,0
30-39	22	2,6
40- 49	68	8,1
50-59	127	15,0
≥ 60	576	68,2
Nghề nghiệp		
Công nhân	16	1,9
Nông dân	688	81,5
Cán bộ	6	0,7
Hưu trí	120	14,2
Khác	14	1,7

Kết quả bảng 3.1 cho thấy, đối tượng nghiên cứu có xu hướng tăng dần theo lứa tuổi, nhiều nhất ở tuổi trên 60 (68,2%), thấp nhất ở độ tuổi từ 30 đến 39 (2,6%). Nghề nghiệp chủ yếu là nông dân (81,5%) và hưu trí (14,2%).



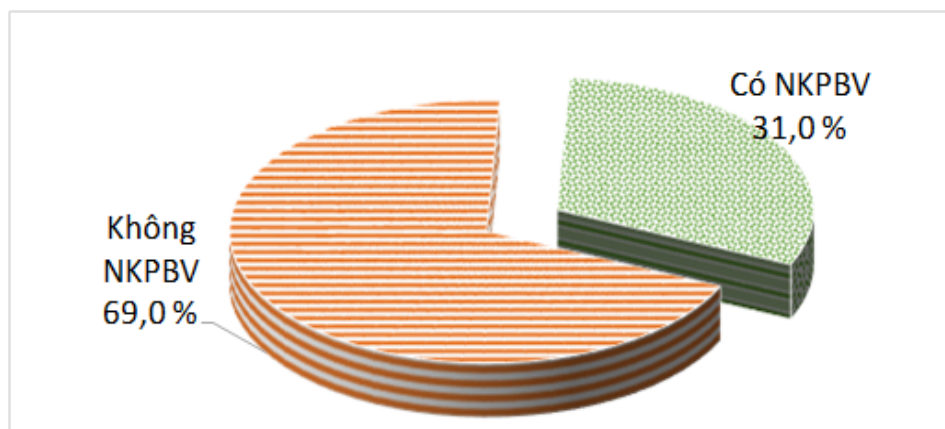
Biểu đồ 3.1. Tỷ lệ đối tượng theo giới tính (n=844)

Kết quả biểu đồ 3.1 cho thấy, đối tượng nghiên cứu là nam nhiều hơn nữ (60,9% so với 39,1%).

Bảng 3.2. Tỷ lệ các bệnh mắc phải khi nhập viện - Bệnh nền (n=844)

Chẩn đoán bệnh chính khi vào viện	SL	%
Thần kinh	173	20,5
Tim mạch	31	3,7
Tiêu hóa	37	4,4
Bệnh thận	4	0,5
Hô hấp mạn tính	360	42,7
Nội tiết	7	0,8
Chấn thương	44	5,2
Ngộ độc	45	5,3
Nhiễm khuẩn huyết	6	0,7
Phẫu thuật	8	0,9
Khác	129	15,3

Số liệu bảng 3.2 cho thấy, đối tượng nhập viện chủ yếu vì mắc các bệnh về hô hấp mạn tính (42,7%) và thần kinh (20,5%), các bệnh thận và nội tiết lần lượt là (0,5% và 0,8%).



Biểu đồ 3.2. Tỷ lệ mới mắc nhiễm khuẩn phổi bệnh viện (n=844)

Biểu đồ 3.2 cho thấy trong 844 người bệnh đủ tiêu chuẩn nghiên cứu, có 262 đối tượng mới mắc NKPBV chiếm tỷ lệ 31,0%.

Bảng 3.3. Tỷ lệ mới mắc NKPBV theo nhóm tuổi, giới tính (n=844)

Đặc điểm \ Nhóm NB	Có NKPBV (n=262)		Không NKPBV (n=582)		p
	SL	%	SL	%	
Nhóm tuổi					
< 30 (n=51)	4	7,8	47	92,2	< 0,05
30-39 (n=22)	2	9,1	20	90,9	
40-49 (n=68)	9	13,2	59	86,8	
50-59 (n=127)	31	24,4	96	75,6	
≥ 60 (n=576)	216	37,5	360	62,5	
Giới tính					
Nam	195	37,9	319	62,1	< 0,05
Nữ	67	20,3	263	79,7	

Kết quả bảng 3.3 cho thấy, tỷ lệ mới mắc nhiễm khuẩn phổi bệnh viện tăng dần theo nhóm tuổi, nhóm tuổi trên 60 có tỷ lệ mới mắc cao nhất (37,5%), thấp nhất ở nhóm dưới 30 tuổi (7,8%). Tỷ lệ mới mắc nhiễm khuẩn phổi bệnh viện ở nam nhiều hơn nữ (37,9% so với 20,3%) và sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê.

Bảng 3.4. Tỷ lệ mới mắc nhiễm khuẩn phổi bệnh viện theo nhóm bệnh lý khi nhập viện (n=844)

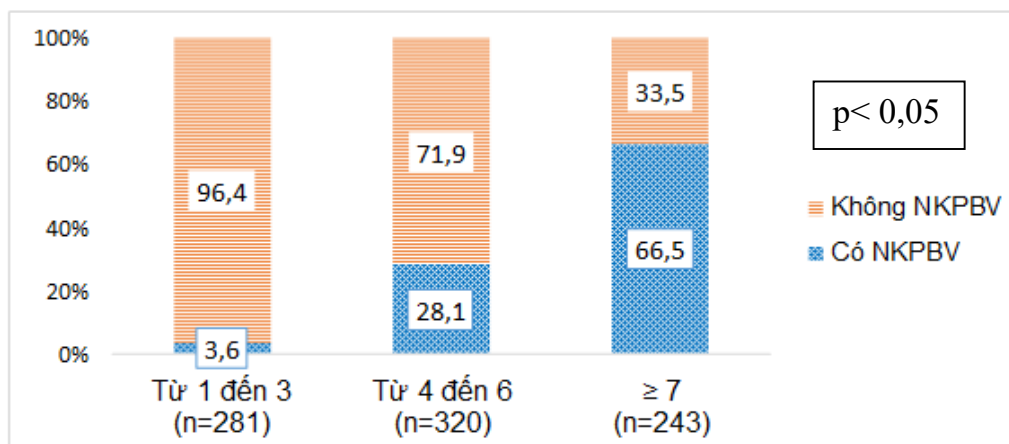
Bệnh nền \ Nhóm NB	Có NKPBV (n=262)		Không NKPBV (n=582)	
	SL	%	SL	%
Thần kinh	49	28,3	124	71,7
Tim mạch	7	22,6	24	77,4
Tiêu hóa	8	21,6	29	78,4
Tiết niệu	0	0,0	4	100,0
Hô hấp mạn tính	155	43,1	205	56,9
Nội tiết	1	14,3	6	85,7
Chấn thương	16	36,4	28	63,6
Ngoại (phẫu thuật)	3	37,5	5	62,5
Ngộ độc	2	4,4	43	95,6
Nhiễm khuẩn huyết	0	0,0	6	100,0
Khác	21	16,3	108	83,7

Bảng 3.4 cho thấy nhóm NB mắc bệnh hô hấp mạn tính có tỷ lệ mới mắc nhiễm khuẩn phổi bệnh viện 43,1%, Nhóm NB bị chấn thương mới mắc 36,4%, nhóm NB mắc bệnh tim mạch gặp 22,6%.

Bảng 3.5. Tỷ lệ mới mắc nhiễm khuẩn phổi bệnh viện theo thủ thuật can thiệp
(n=844)

Loại thủ thuật \ Nhóm NB	Tổng số NB	Có NKPBV		Không NKPBV	
		SL	%	SL	%
Thở Oxy	547	146	26,7	401	73,3
Đặt NKQ	406	223	54,9	183	45,1
Mở khí quản	78	72	92,3	6	7,7
Thở máy	444	247	55,6	197	44,4
Catheter TM trung tâm	73	41	56,2	32	43,8
Catheter TM ngoại vi	811	244	30,1	567	69,9
Catherter ĐM	6	3	50,0	3	50,0
Lọc máu chu kỳ	8	6	75,0	2	25,0
Đặt sonde foley	563	250	44,4	313	55,6
Sonde dạ dày	550	249	45,3	301	54,7
Hút rửa PQ-PN	243	99	40,7	144	59,3
Dẫn lưu màng phổi	23	4	17,4	19	82,6
Hút đờm	222	159	71,6	63	28,4
Khác	74	26	35,1	48	64,9

Số liệu bảng 3.5 cho thấy, tỷ lệ mới mắc nhiễm khuẩn phổi bệnh viện xuất hiện nhiều nhất ở loại thủ thuật mở khí quản (92,3%), tiếp theo là lọc máu chu kỳ (75%), hút đờm (71,6%), catheter TM trung tâm (56,2%), thở máy (55,6%), đặt nội khí quản (54,9%) và xuất hiện ít nhất ở thủ thuật dẫn lưu màng phổi (17,4%).



Biểu đồ 3.3. Tỷ lệ mới mắc nhiễm khuẩn phổi bệnh viện theo số thủ thuật can thiệp

Theo biểu đồ 3.3, tỷ lệ mới mắc nhiễm khuẩn phổi bệnh viện ở người bệnh sử dụng trên 7 thủ thuật can thiệp (66,5%) cao hơn so với sử dụng từ 4 đến 6 thủ thuật can thiệp (28,1%) và sử dụng từ 1 đến 3 thủ thuật can thiệp (3,6%). Có sự khác nhau về tỷ lệ mới mắc NKPBV với số thủ thuật can thiệp và sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

Bảng 3.6. Tỷ lệ mới mắc nhiễm khuẩn phổi bệnh viện theo thời gian nằm viện
($n=844$)

Ngày nằm viện	Nhóm NB	Tổng NB	Có NKPBV		Không NKPBV		p
			SL	%	SL	%	
≤ 5 ngày		194	12	6,2	182	93,8	<0,05
Từ 6 đến 10		290	48	16,6	242	83,4	
Từ 11 đến 15		171	73	42,7	98	57,3	
Trên 15 ngày		189	129	68,3	60	31,7	

Số liệu bảng 3.6 cho thấy, số ngày nằm viện càng nhiều thì tỷ lệ mới mắc nhiễm khuẩn phổi bệnh viện càng cao và gặp nhiều nhất ở người bệnh nằm viện trên 15 ngày (68,3%), tiếp theo là nằm viện từ 11 đến 15 ngày (42,7%), từ 6 đến 10 ngày (16,6%) và gặp ít nhất ở người bệnh nằm viện từ 5 ngày trở xuống (6,2%). Sự khác biệt về tỷ lệ nhiễm khuẩn phổi bệnh viện theo số ngày nằm viện ($p < 0,05$).

*Bảng 3.7. Tỷ lệ mới mắc nhiễm khuẩn phổi bệnh viện theo thời gian thở máy
(n=844)*

Nhóm NB Ngày thở máy	Tổng NB	Có NKPBV		Không NKPBV		p
		SL	%	SL	%	
Không thở máy	400	15	3,8	385	96,2	<0,05
Có thở máy	444	247	55,6	197	44,4	
Từ 1 đến 5 ngày	155	37	23,9	117	76,1	<0,05
Từ 6 đến 10	119	70	58,8	49	41,2	
Từ 11 đến 15	71	53	74,6	18	25,4	
Trên 15 ngày	99	87	87,9	12	12,1	

Số liệu từ bảng 3.7 cho thấy, tỷ lệ mới mắc NKPBV ở người bệnh không có thở máy và có thở máy lần lượt là 3,8% và 55,6%. Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ nhiễm khuẩn phổi bệnh viện giữa nhóm có và không có thở máy ($p < 0,05$). Trong nhóm người bệnh có thở máy, tỷ lệ mới mắc nhiễm khuẩn phổi bệnh viện tăng dần theo thời gian thở máy. Nhóm thở máy 1-5 ngày có tỷ lệ NKPBV là 23,9% và tỷ lệ này tăng lên đến 87,9% ở nhóm thở máy trên 15 ngày ($p < 0,05$).

*Bảng 3.8. Tỷ lệ mới mắc nhiễm khuẩn phổi bệnh viện theo số ngày thở Oxy
(n=547)*

Nhóm NB Ngày thở oxy	Tổng NB	Có NKPBV		Không NKPBV		p
		SL	%	SL	%	
Từ 1 đến 5 ngày	338	97	28,7	241	71,3	>0,05
Từ 6 đến 10	138	33	23,9	105	76,1	
Từ 11 đến 15	50	12	24,0	38	76,0	
Trên 15 ngày	21	4	19,0	17	81,0	

Kết quả bảng 3.8 cho thấy, tỷ lệ mới mắc NKPBV ở người bệnh thở oxy từ 1 đến 5 ngày có tỷ lệ NKPBV cao hơn so với các mốc thời gian còn lại, tuy nhiên không có sự khác biệt về tỷ lệ NKPBV và số ngày thở oxy ($p > 0,05$).

Bảng 3.9. Tỷ suất mới mắc nhiễm khuẩn phổi bệnh viện theo phân loại số ngày điều trị (n=262)

Thời gian	Số NKPBV	Tổng số ngày điều trị	Số NKPBV/1.000 ngày điều trị
Từ 1-5 ngày	12	823	14,6
Từ 6-10 ngày	48	2255	21,3
Từ 11-15 ngày	73	2182	33,5
> 15 ngày	129	4074	31,7
Tổng	262	9334	28,1

Số liệu từ bảng 3.9 cho thấy, tỷ suất mới mắc NKPBV/1000 ngày điều trị là 28,1 trong đó xuất hiện cao nhất ở người bệnh nằm viện trong khoảng thời gian từ 11-15 ngày (33,5); kế đến là trên 15 ngày (31,7); từ 6-10 ngày (21,3) và thấp nhất ở người bệnh nằm viện từ 1-5 ngày (14,6).

Bảng 3.10. Tỷ suất mới mắc nhiễm khuẩn phổi bệnh viện theo thời gian đặt nội khí quản (n=223)

Thời gian	Số NKPBV	Tổng số ngày đặt NKQ	Số NKPBV/1.000 ngày đặt NKQ
Từ 1-5 ngày	47	551	85,3
Từ 6-10 ngày	79	923	85,6
Từ 11-15 ngày	47	806	58,3
> 15 ngày	50	1364	36,7
Tổng	223	3644	61,2

Kết quả từ bảng 3.10 cho thấy, tỷ suất mới mắc NKPBV/1000 ngày đặt NKQ là 61,2 trong đó xuất hiện chủ yếu ở người bệnh đặt NKQ trong khoảng thời gian từ 6-10 ngày (85,6) và từ 1-5 ngày (85,3), kế đến là từ 11-15 ngày (58,3) và thấp nhất ở người bệnh đặt NKQ trên 15 ngày (36,7).

Bảng 3.11. Tỷ suất mới mắc nhiễm khuẩn phổi bệnh viện theo thời gian mở khí quản (n=72)

Thời gian	Số NKPBV	Tổng số ngày mở khí quản	Số NKPBV/1.000 ngày mở khí quản
≤ 5 ngày	7	27	259,3
Từ 6-10 ngày	20	180	111,1
Từ 11-15 ngày	22	286	76,9
> 15 ngày	23	523	44,0
Tổng	72	1016	70,9

Kết quả từ bảng 3.11 cho thấy, tỷ suất mới mắc NKPBV/1000 ngày mở khí quản là 70,9; tỷ suất này có xu hướng giảm dần theo số ngày mở khí quản, cao nhất ở người bệnh mở khí quản ≤ 5 ngày (259,3); tiếp theo là từ 6-10 ngày (111,1); từ 11- 15 ngày (76,9) và thấp nhất là trên 15 ngày (44,0).

Bảng 3.12. Tỷ suất mới mắc nhiễm khuẩn phổi bệnh viện theo thời gian thở máy (n=247)

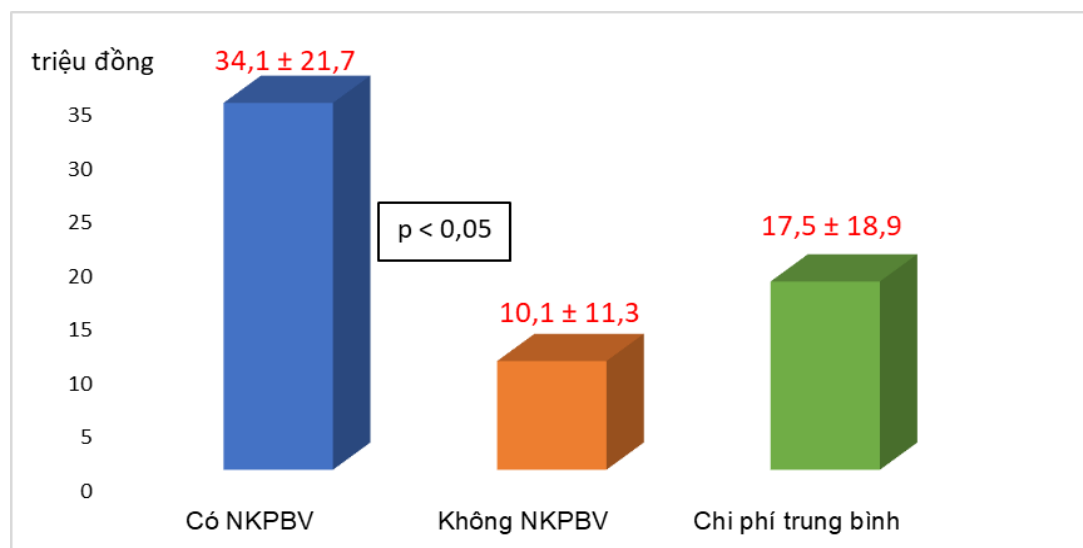
Thời gian	Số NKPBV	Tổng số ngày thở máy	Số NKPBV/1.000 ngày thở máy
Từ 1-5 ngày	37	501	73,9
Từ 6-10 ngày	70	936	74,8
Từ 11-15 ngày	53	901	58,8
> 15 ngày	87	2205	39,5
Tổng	247	4543	54,4

Kết quả bảng 3.12 cho thấy, tỷ suất mới mắc NKPBV/1000 ngày thở máy là 54,4 trong đó cao nhất là ở người bệnh có thời gian thở máy từ 6-10 ngày (74,8); kế đến là từ 1-5 ngày (73,9); từ 11-15 ngày (58,8) và thấp nhất là trên 15 ngày (39,5).

*Bảng 3.13. Tỷ lệ nhiễm khuẩn phổi bệnh viện theo thang điểm APACHE II
(n=262)*

Điểm APACHE II	Số NKPBV	%
< 13	55	20,99
13 - 30	206	78,63
>30	1	0,38

Số liệu từ bảng 3.13 cho thấy, tỷ lệ nhiễm khuẩn phổi bệnh viện cao nhất ở nhóm có điểm APACHE II từ 13-30 (78,63%); tiếp đến là từ < 13 điểm (20,99%); trên 30 điểm (0,38%).



Biểu đồ 3.4. Chi phí điều trị trung bình của đối tượng nghiên cứu (n=844)

Kết quả biểu đồ 3.4 cho thấy, chi phí điều trị ở đối tượng có nhiễm khuẩn phổi bệnh viện là $34,1 \pm 21,7$ triệu đồng, chi phí điều trị trung bình ở nhóm không có nhiễm khuẩn phổi bệnh viện là $10,1 \pm 11,3$ triệu đồng. Có sự khác biệt về chi phí điều trị trung bình của đối tượng với tình trạng mới mắc nhiễm khuẩn phổi bệnh viện. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

3.1.2. Một số yếu tố liên quan của nhiễm khuẩn phổi bệnh viện

Bảng 3.14. Mối liên quan giữa nhiễm khuẩn phổi bệnh viện với tuổi và giới tính (n=844)

Biến số	Có NKPBV		Không NKPBV		OR (95%CI)
	SL	%	SL	%	
Giới tính					
Nam (n=514)	195	37,9	319	62,1	2,4 (1,7-3,3)
Nữ (n=330)	67	20,3	263	79,7	1
Nhóm tuổi					
> 80 (n=198)	75	37,9	123	62,1	6,1 (2,7-13,9)
61-80 (n=363)	138	38,0	225	62,0	6,1 (2,7-13,7)
41-60 (n=206)	42	20,4	164	79,6	2,6 (1,1-5,9)
≤ 40 (n=77)	7	9,1	70	90,9	1

Kết quả bảng 3.14 cho thấy, có mối liên quan giữa tình trạng mới mắc NKPBV với nhóm tuổi và giới tính. NKPBV ở nam giới cao gấp 2,4 lần so với nữ giới (OR = 2,4; 95%CI = 1,7- 3,3). Tuổi trên 60 có nhiều khả năng mắc NKPBV, nguy cơ mắc cao hơn 6,1 lần so với tuổi dưới 40 (OR = 6,1; 95%CI = 2,7- 13,7).

Bảng 3.15. Mối liên quan giữa nhiễm khuẩn phổi bệnh viện và tiền sử bệnh lý (n=262)

Biến số	Có NKPBV		Không NKPBV		OR (95%CI)
	SL	%	SL	%	
Hô hấp					
Có (n=279)	139	49,8	140	50,2	3,6 (2,6-4,9)
Không (n=565)	123	21,8	442	78,2	1
Tim mạch					
Có (n=336)	125	37,2	211	62,8	1,6 (1,2-2,2)
Không (n=508)	137	27,0	371	73	1
Đái tháo đường					
Có (n=94)	34	36,2	60	63,8	1,3 (0,8-2,0)
Không (n=750)	228	30,4	522	69,6	1
Bệnh lý khác					
Có (n=164)	63	38,4	101	61,6	1,5 (1,1-2,2)
Không (n=680)	199	29,3	481	70,7	1

Kết quả bảng 3.15 cho thấy, có mối liên quan giữa tiền sử bệnh lý với nhiễm khuẩn phổi bệnh viện. Đối tượng có tiền sử bệnh hô hấp mắc NKPBV cao hơn 3,6 lần so với đối tượng không có tiền sử bệnh này (OR=3,6; 95%CI=2,6-4,9); với tiền sử bệnh tim mạch mắc NKPBV cao gấp 1,6 lần so với nhóm không mắc (OR=1,6; 95%CI= 1,2-2,2). Tuy nhiên, không có mối liên quan giữa tiền sử mắc đái tháo đường và mới mắc NKPBV (OR=1,3; 95%CI= 0,8-2,0)

Bảng 3.16. Mối liên quan giữa nhiễm khuẩn phổi bệnh viện và sử dụng thuốc trong điều trị trước khi xuất hiện NKPBV (n=844)

Biến số	Có NKPBV		Không NKPBV		OR (95%CI)
	SL	%	SL	%	
<i>Dùng UCMD không steroid</i>					
Có (n=76)	30	39,5	46	60,5	1,5 (0,9-2,4)
Không (n=768)	232	30,2	536	69,8	1
<i>Dùng corticoid</i>					
Có (n=275)	125	45,5	150	54,5	2,6 (1,9-3,5)
Không (n=569)	137	24,1	432	75,9	1
<i>Dùng kháng acid dạ dày</i>					
Có (n=632)	219	34,7	413	65,3	2,1 (1,4-3,0)
Không (n=212)	43	20,3	169	79,7	1

Kết quả bảng 3.16 cho thấy, có mối liên quan giữa NKPBV và đối tượng sử dụng một số loại thuốc trong điều trị trước khi xuất hiện NKPBV. Đối tượng có sử dụng Corticoid có NKPBV cao hơn 2,6 lần nhóm không sử dụng (OR=2,6; 95%CI=1,9-3,5), ở nhóm đối tượng có sử dụng thuốc kháng acid dạ dày mắc NKPBV cao hơn 2,1 lần nhóm không dùng (OR=2,1; 95%CI=1,4-3,0). Không có mối liên quan giữa NKPBV với việc dùng thuốc ức chế miễn dịch không steroid.

*Bảng 3.17. Mối liên quan giữa nhiễm khuẩn phổi bệnh viện với bệnh lý nền
(n=844)*

Biến số	Có NKPBV		Không NKPBV		OR (95%CI)
	SL	%	SL	%	
<i>Hô hấp mạn tính</i>					
Có (n=360)	155	43,1	205	56,9	2,7 (2,0-3,6)
Không (n=484)	107	22,1	377	77,9	1
<i>Tim mạch</i>					
Có (n=31)	7	22,6	24	77,4	0,6 (0,3-1,5)
Không (n=813)	255	31,4	558	68,6	1
<i>Thần kinh</i>					
Có (n=173)	49	28,3	124	71,7	0,9 (0,6-1,2)
Không (n=671)	213	31,7	458	68,3	1
<i>Chấn thương, ngoại</i>					
Có (n=52)	19	36,5	33	63,5	1,3 (0,7-2,3)
Không (n=792)	243	30,7	549	69,3	1

Kết quả bảng 3.18 cho thấy, có mối liên quan giữa nhiễm khuẩn phổi bệnh viện và bệnh lý nền. Ở nhóm bệnh hô hấp mạn tính, mắc NKPBV cao hơn 2,7 lần so với không có bệnh (OR= 2,7; 95%CI=2-3,6). Không có mối liên quan với các bệnh lý nền là bệnh Tim mạch, Thần kinh và Chấn thương, ngoại (OR= 0,6; 95%CI= 0,3-1,5 và OR= 0,9; 95%CI= 0,6-1,2 và OR= 1,3; 95%CI= 0,7-2,3)

Bảng 3.18. Mối liên quan giữa nhiễm khuẩn phổi bệnh viện với các loại thủ thuật xâm lấn (n=844)

Biến số	Có NKPBV		Không NKPBV		OR (95%CI)
	SL	%	SL	%	
Đặt NKQ					
Có (n=406)	223	54,9	183	45,1	12,5 (8,5-18,3)
Không (n=438)	39	8,9	399	91,1	1
Mở khí quản					
Có (n=78)	72	92,3	6	7,7	36,4 (15,6-85,0)
Không (n=766)	190	24,8	576	75,2	1
Thở máy					
Có (n=444)	247	55,6	197	44,4	32,1 (18,6-55,7)
Không (n=400)	15	3,8	385	96,2	1
Catheter tĩnh mạch trung tâm					
Có (n=73)	41	56,2	32	43,8	3,2 (1,9-5,2)
Không (n=771)	221	28,7	550	71,3	1
Đặt sonde foley					
Có (n=563)	250	44,4	313	55,6	17,9 (9,8-32,7)
Không (n=281)	121	4,3	269	95,7	1
Sonde dạ dày					
Có (n=550)	249	45,3	301	54,7	17,9 (10,0-31,9)
Không (n=294)	13	4,4	281	95,6	1
Hút rửa PQ-PN					
Có (n=243)	99	40,7	144	59,3	1,8 (1,4-2,5)
Không (n=601)	163	27,1	438	72,9	1
Hút đờm					
Có (n=222)	159	71,6	630	28,4	12,7 (8,9-18,2)
Không (n=622)	103	16,6	519	83,4	1

Kết quả từ bảng 3.19 cho thấy có mối liên quan giữa nhiễm khuẩn phổi bệnh viện và các loại thủ thuật xâm lấn: đặt Nội khí quản (OR=12,5; 95%CI=8,5-18,3), Mở khí quản (OR=36,4; 95%CI=15,6-85,0), Thở máy (OR=32,1; 95%CI= 18,6-55,7), đặt Catheter tĩnh mạch trung tâm (OR=3,2; 95%CI= 1,9-5,2), đặt sonde Foley (OR=17,9; 95%CI= 9,8-32,7), đặt sonde dạ dày (OR=17,9; 95%CI= 10,0-31,9), Hút rửa PQ-PN (OR=1,8; 95%CI=1,4-2,5) và Hút đờm (OR=12,7; 95%CI= 8,9-18,2).

Bảng 3.19 Mối liên quan giữa nhiễm khuẩn phổi bệnh viện với thời gian điều trị (n=844)

Thời gian điều trị	Có NKPBV		Không NKPBV		OR (95%CI)
	SL	%	SL	%	
> 14 ngày (n=220)	145	65,9	75	34,1	21 (12,6-35,0)
7-14 ngày (n=351)	94	26,8	257	73,2	3,9 (2,4-6,5)
< 7 ngày (n=273)	23	8,4	250	91,6	1

Số liệu từ bảng 3.19 cho thấy có mối liên quan giữa NKPBV với thời gian điều trị. Mắc NKPBV ở đối tượng có thời gian điều trị 7-14 ngày cao gấp 3,9 lần so với nhóm điều trị dưới 7 ngày (OR= 3,9; 95%CI= 2,4-6,5), ở nhóm đối tượng điều trị trên 14 ngày cao hơn 21 lần (OR= 21; 95%CI= 12,6-35,0).

Bảng 3.20. Mối liên quan giữa nhiễm khuẩn phổi bệnh viện với kết quả điều trị (n= 844)

Kết quả điều trị	Tử vong/Nặng xin về		Sống		OR (95%CI)
	SL	%	SL	%	
Có NKPBV (n=262)	183	63,8	79	14,2	10,6 (7,6-14,9)
Không NKPBV (n=582)	104	36,2	478	85,8	1
Tổng	287	100	557	100	

Kết quả bảng 3.20 cho thấy, có mối liên quan giữa NKPBV và kết quả điều trị. Mắc NKPBV có khả năng tử vong cao hơn 10,6 lần so với nhóm không NKPBV (OR=10,6; 95%CI = 7,6-14,9).

Bảng 3.21. Phân tích hồi quy logistic mối liên quan giữa nhiễm khuẩn phổi bệnh viện với một số yếu tố nhân khẩu học, tình trạng bệnh lý và can thiệp điều trị (n=844)

Biến số	n	% NKPBV	OR* (95%CI)
Tuổi			
> 80	198	37,9	2,8 (0,9-8,5)
61-80	363	38,0	2,1 (0,8-6,3)
41-60	206	20,4	1,5 (0,5-4,6)
≤ 40	77	9,1	1
Giới tính			
Nam	514	37,9	1,9 (1,3-3,1)
Nữ	330	20,3	1
Bệnh lý hô hấp mạn tính khi vào viện			
Có	360	43,1	0,9 (0,6-1,5)
Không	484	22,1	1
Dùng corticoid			
Có	275	45,5	1,4 (0,9-2,2)
Không	569	24,1	1
Can thiệp xâm nhập đường hô hấp			
Có	486	51,9	30,4 (15,2-60,9)
Không	358	2,8	1
Thời gian nằm viện			
> 14 ngày	220	65,9	20,8 (11,5-37,6)
7-14 ngày	351	26,8	4,4 (2,6-7,5)
< 7 ngày	273	8,4	1

OR* hiệu chỉnh

Số liệu bảng 3.21 cho thấy, các yếu tố liên quan qua phân tích hồi quy logistic gồm: yếu tố giới tính (OR=1,9; 95%CI=1,3-3,1), có can thiệp xâm nhập đường hô hấp (OR=30,4; 95%CI=15,2-60,9) và thời gian nằm viện (OR=4,4; 95%CI=2,6-7,5). Trong đó can thiệp xâm nhập đường hô hấp bao gồm: đặt NKQ, mở khí quản, thở máy, hút phế quản phế nang hoặc hút đờm.

3.2. Đặc điểm kháng kháng sinh của một số vi khuẩn gây nhiễm khuẩn phổi bệnh viện thường gặp

3.2.1 Căn nguyên gây nhiễm khuẩn phổi bệnh viện

Bảng 3.22. Phân bố các tác nhân gây nhiễm khuẩn phổi bệnh viện trên đối tượng nghiên cứu (n=262)

Tác nhân	Số lượng	Tỷ lệ %
<i>A.baumannii</i>	103	39,3
<i>K. pneumoniae</i>	81	30,9
<i>P.aeruginosa</i>	22	8,4
<i>E.coli</i>	18	6,9
<i>S.aureus</i>	12	4,6
<i>Serratia marcescens</i>	12	4,6
Vi khuẩn khác	14	6,5

Kết quả bảng 3.22 cho thấy, tác nhân gây NKPBV trên đối tượng nghiên cứu phần lớn là vi khuẩn Gram âm gồm: *A.baumannii* (39,3%), *K.pneumoniae* (30,9%), *P.aeruginosa* (8,4%), *E.coli* (6,9%).

Bảng 3. 23 Phân bố vi khuẩn gây bệnh theo nhóm tuổi (n=262)

Vi khuẩn	≤ 60 tuổi (n=49)		Trên 60 tuổi (n=213)	
	SL	%	SL	%
<i>A.baumannii</i>	22	44,9	81	38,0
<i>K. pneumoniae</i>	13	26,5	68	31,9
<i>P.aeruginosa</i>	7	14,3	15	7,0
<i>E.coli</i>	1	2,0	17	8,0
<i>S.aureus</i>	1	2,0	11	5,2
<i>S.marcescens</i>	3	6,1	9	4,2
Vi khuẩn khác	2	4,1	12	5,6

Kết quả bảng 3.23 cho thấy, vi khuẩn gây bệnh NKPBV ở cả 2 nhóm tuổi ≤ 60 tuổi và trên 60 tuổi chủ yếu là vi khuẩn *A.baumannii* với tỷ lệ lần lượt 44,9% và 38%, tiếp đến là *K.pneumoniae* với tỷ lệ lần lượt 26,5%; 31,9%, *P.aeruginosa* tỷ lệ là 14,3% và 7,0%. Tuổi trên 60 mắc có tỷ lệ mắc *A.baumannii* và *K.pneumoniae* cao hơn so với nhóm dưới 60 tuổi (81 trường hợp so với 21 trường hợp và 68 trường hợp so với 13 trường hợp).

Bảng 3. 24 Phân bố vi khuẩn gây bệnh theo bệnh nền (n=262)

Vi khuẩn	Thần kinh (n=49)		Hô hấp mạn tính (n=155)		Bệnh lý khác (n=58)	
	SL	%	SL	%	SL	%
<i>A.baumannii</i>	11	22,4	66	42,6	26	44,8
<i>K.pneumoniae</i>	18	36,7	50	32,3	13	22,4
<i>S.aureus</i>	2	4,1	8	5,2	2	3,4
<i>E.coli</i>	7	14,3	6	3,9	5	8,6
<i>P.aeruginosa</i>	5	10,2	10	6,5	7	12,1
<i>Serratia marcescens</i>	2	4,1	6	3,9	4	6,9
Vi khuẩn khác	4	8,2	9	5,8	1	1,7

Theo bảng 3.24 cho thấy vi khuẩn gây bệnh NKPBV ở đối tượng có bệnh nền là Thần kinh chủ yếu là *K.pneumoniae* (36,7%), sau đó đến *A.baumannii*. Tuy nhiên, *A.baumannii* lại là nguyên nhân chính gây NKPBV ở đối tượng có bệnh nền là bệnh hô hấp mạn tính (42,6%) và các bệnh lý khác (44,8%).

Bảng 3.25. Phân bố vi khuẩn theo thủ thuật xâm lấn

Thủ thuật Vi khuẩn	NKQ (n=223)	MKQ (n=72)	Thở máy (n=247)	Sonde Foley (n=250)	Sonde dạ dày (n=249)	Hút Đờm (n=159)
<i>A.baumannii</i> (n,%)	89 (39,9)	33 (45,8)	97 (39,3)	99 (39,6)	99 (39,8)	59 (37,1)
<i>K. pneumoniae</i> (n,%)	68 (30,5)	14 (19,4)	77 (31,2)	78 (31,2)	76 (30,5)	52 (32,7)
<i>S.aureus</i> (n,%)	11 (4,9)	1 (1,4)	11 (4,5)	11 (4,4)	11 (4,4)	8 (5,0)
<i>E.coli</i> (n,%)	14 (6,3)	9 (12,5)	16 (6,5)	17 (6,8)	17 (6,8)	10 (6,3)
<i>P.aeruginosa</i> (n,%)	19 (8,5)	8 (11,1)	21 (8,5)	21 (8,4)	22 (8,8)	12 (7,5)
<i>Serratia</i> <i>marcescens</i> (n,%)	11 (4,9)	4 (5,6)	12 (4,9)	12 (4,8)	12 (4,8)	8 (5,0)
Vi khuẩn khác (n,%)	11 (4,9)	3 (4,2)	13 (5,3)	12 (4,8)	12 (4,8)	10 (6,3)

Số liệu từ bảng 3.25 cho thấy, ở những đối tượng phải dùng các thủ thuật xâm lấn như đặt nội khí quản, mở khí quản, thở máy, đặt sonde Foley, sonde dạ dày và hút đờm thì vi khuẩn chủ yếu gây NKPBV là *A.baumannii* (từ 37,1% đến 45,8%) và *K.pneumoniae* (từ 19,4% đến 32,7%). Các vi khuẩn khác chiếm tỷ lệ ít hơn như *P.aeruginosa* (từ 8,5% đến 11,1%) hay *E.coli* (từ 6,3% đến 12,5%).

Bảng 3.26. Phân bố vi khuẩn theo kết quả điều trị (n=262)

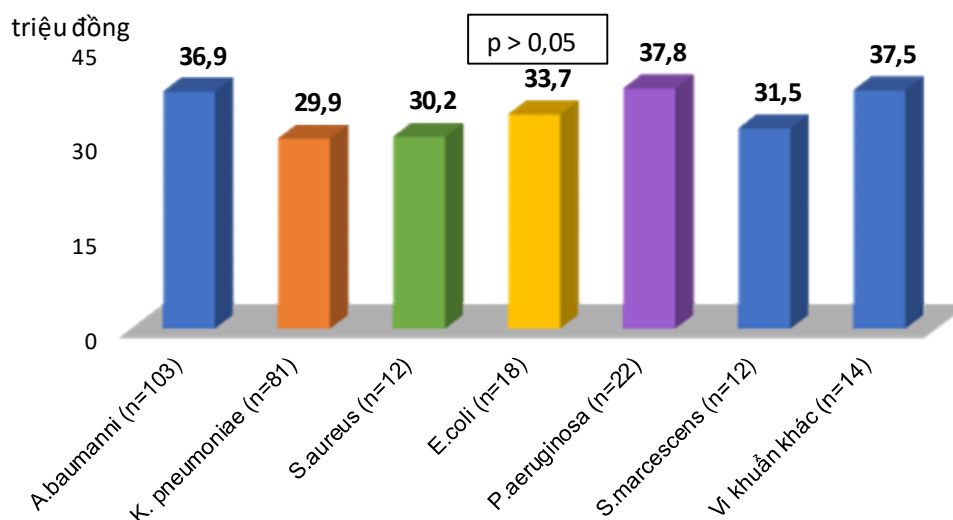
Vi khuẩn	n	Sống		Tử vong, nặng xin về	
		SL	%	SL	%
<i>A.baumannii</i>	103	29	28,2	74	71,8
<i>K.pneumoniae</i>	81	33	40,7	48	59,3
<i>S.aureus</i>	12	2	16,7	10	83,3
<i>E.coli</i>	18	1	5,6	17	94,4
<i>P.aeruginosa</i>	22	7	31,8	15	68,2
<i>S.marcescens</i>	12	2	16,7	10	83,3
Vi khuẩn khác	14	5	35,7	9	64,3
Chung	262	79	30,2	183	69,8

Kết quả bảng 3.26 cho thấy, khi nhiễm *A.baumannii* tỷ lệ tử vong cao là 71,8%. Tỷ lệ nhiễm các vi khuẩn *E.coli*, *S.aureus*, *S.marcescens* thấp nhưng có tỷ lệ tử vong cao (94,4%; 83,3% và 83,3%).

Bảng 3.27 Phân bố căn nguyên vi khuẩn theo thời gian khởi phát nhiễm khuẩn phổi bệnh viện (n=262)

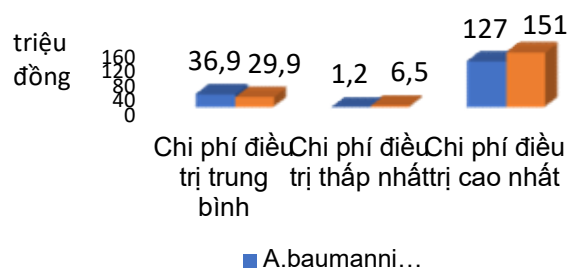
Loại NKPBV Tên VK	NKPBV khởi phát sớm		NKPBV khởi phát muộn		p
	SL	%	SL	%	
<i>A.baumannii</i>	1	1,0	102	99,0	0,555
<i>K.pneumoniae</i>	5	6,2	76	93,8	
<i>E.coli</i>	0	0	18	100	
<i>P.aeruginosa</i>	1	4,5	21	95,5	
<i>S.aureus</i>	1	11,1	8	88,9	
Vi khuẩn khác	0	0	29	100,0	
Tổng	8	3,1	254	96,9	

Trong tổng số 262 người bệnh NKPBV thì có tới 254/262 trường hợp NKPBV muộn, chỉ có 8/262 người bệnh NKPBV sớm, trong đó có tới 5/8 ca bệnh là do *K.pneumoniae*, các vi khuẩn *A.baumannii*, *P.aeruginosa* và *S.aureus* mỗi vi khuẩn có một trường hợp, riêng *E.coli* không có mặt trong các ca bệnh NKPBV sớm.



Biểu đồ 3.5. Chi phí điều trị trung bình của một số vi khuẩn gây nhiễm khuẩn phổi bệnh viện (n=262)

Số liệu biểu đồ 3.5 cho thấy, chi phí điều trị trung bình của một số vi khuẩn gây NKPBV dao động từ 29,9 triệu đồng đến 37,8 triệu đồng. Chi phí điều trị trung bình của các vi khuẩn trên không có sự khác nhau ở mức ý nghĩa 5% ($p > 0,05$).



Biểu đồ 3.6. Chi phí điều trị của *A.baumannii* và *K.pneumoniae*

Kết quả biểu đồ 3.6 cho thấy, *A.baumannii* và *K.pneumoniae* đều có chi phí điều trị cao (36,9 triệu và 29,9 triệu). Chi phí điều trị thấp nhất ở đối tượng mang vi khuẩn *A.baumannii* là 1,2 triệu và thấp hơn so với

K.pneumoniae (6,5 triệu). Đối tượng có chi phí điều trị cao nhất ở *A.baumannii* là 127 triệu, ở *K.pneumoniae* là 151 triệu.

3.2.2. Tỷ lệ kháng kháng sinh của một số vi khuẩn gây nhiễm khuẩn phổi thường gặp

Bảng 3.28. Tỷ lệ kháng kháng sinh của *A.baumannii* (n=103)

Kháng sinh	Ký hiệu	MIC (µg/ml)	Mức độ nhạy cảm với KS theo MIC		
			S n (%)	I n (%)	R n (%)
Imipenem	IMP	2-8	42 (41,2)	1 (0,98)	59 (57,8)
Meropenem	MEM	2-8	14 (60,9)	0	9 (39,1)
Ceftazidim	CAZ	8-32	19 (19,4)	2 (2,0)	77 (78,6)
Ceftriaxon	CRO	8-64	10 (10,0)	6 (6,0)	84 (84,0)
Cefotaxim	CTX	8-64	10 (9,9)	5 (4,9)	86 (85,2)
Cefepime	FEP	8-32	20 (19,8)	1 (2,0)	79 (78,2)
Amikacin	AK	16-64	26 (27,7)	0	68 (72,3)
Ciprofloxacin	CIP	1-4	20 (19,6)	0	82 (80,4)
Colistin	CO	2-4	44 (97,8)	0	1 (2,2)

Kết quả bảng 3.28 cho thấy, vi khuẩn *A.baumannii* kháng với hầu hết các kháng sinh nhóm β -lactam, Fluroquinolon, Glycopeptid với tỷ lệ đề kháng trên 70%. Tuy nhiên, *A.baumannii* còn rất nhạy cảm với Colistin, tỷ lệ kháng là 2,2%.

Bảng 3.29. Tỷ lệ kháng kháng sinh của *Klebsiella pneumoniae* (n=81)

Kháng sinh	Ký hiệu	MIC (µg/ml)	Mức độ nhạy cảm với KS theo MIC		
			S n (%)	I n (%)	R n (%)
Imipenem	IMP	1-4	52 (78,8)	0	14 (21,2)
Meropenem	MEM	1-4	11 (78,6)	0	3 (21,4)
Cefazolin	CZ	16-32	12 (16,4)	0	61 (83,6)
Cefamandol	CM	8-32	7 (17,5)	0	33 (82,5)
Cefuroxim	CXM	8-32	10 (18,9)	0	43 (81,1)
Ceftazidim	CAZ	4-16	27 (34,2)	1 (1,3)	51 (64,5)
Ceftriaxon	CRO	1-4	23 (28,4)	0	58 (71,6)
Cefotaxim	CTX	1-4	21 (26,6)	2 (2,5)	56 (70,9)
Cefoperazone	CFP	16-64	20 (25,6)	2 (2,6)	56 (71,8)
Cefepime	FEP	2-16	33 (40,7)	0	48 (59,3)
Amoxicillin+ acid clavulanic	AMC	8-32	12 (24,0)	2 (4,0)	36 (72,0)
Ampicillin + Sulbactam	SAM	8-32	11 (23,4)	2 (4,3)	34 (72,3)
Amikacin	AK	16-64	41 (62,1)	1 (1,5)	24 (36,4)
Ciprofloxacin	CIP	1-4	34 (51,5)	1 (1,5)	31 (47,0)
Levofloxacin	LVX	2-8	36 (55,4)	1 (1,5)	28 (43,1)
Fosmycin	FOS	64-256	31 (53,45)	2 (3,45)	25 (43,1)

Kết quả bảng 3.29 cho thấy, vi khuẩn *K.pneumoniae* kháng kháng sinh cao: kháng Cephalosporin thế hệ 1, 2 (từ 64,6% đến 83,6%), kháng Quinolon (43,2% và 47%). Tuy nhiên, *K.pneumoniae* còn nhạy cảm với Imipenem (kháng 21,2%); Meropenem (kháng 21,4%).

Bảng 3.30. Tỷ lệ kháng kháng sinh của *Staphylococcus aureus* (n=12)

Kháng sinh	Ký hiệu	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	Mức độ nhạy cảm với KS theo MIC		
			S n (%)	I n (%)	R n (%)
Imipenem	IMP	2-8	4 (44,4)	0	5 (55,6)
Cefazolin	CZ	16-32	4 (44,4)	0	5 (55,6)
Cefamandol	CM	8-32	2 (28,6)	0	5 (71,4)
Cefuroxim	CXM	4-32	4 (50,0)	0	4 (50,0)
Ceftazidim	CAZ	8-32	4 (44,4)	0	5 (55,6)
Ceftriaxon	CRO	8-64	4 (44,4)	0	5 (55,6)
Cefotaxim	CTX	8-64	4 (44,4)	0	5 (55,6)
Cefoperazone	CFP	16-64	4 (44,4)	0	5 (55,6)
Cefepime	FEP	8-32	4 (44,4)	0	5 (55,6)
Amoxicillin+ acid clavulanic	AMC	8-32	3 (42,9)	0	4 (57,1)
Ampicillin + Sulbactam	SAM	8-32	3 (42,9)	0	4 (57,1)
Gentamycin	GM	4-16	2 (66,7)	1 (33,3)	0
Ciprofloxacin	CIP	1-4	4 (44,4)	0	5 (55,6)
Levofloxacin	LVX	1-4	5 (55,6)	0	4 (44,4)
Vancomycin	VA	2-16	8 (100,0)	0	0

Số liệu từ bảng 3.30 ghi nhận, *S.aureus* có tỷ lệ kháng kháng sinh khá cao với Cephalosporin (từ 41,7% đến 71,4%); Quinolon (50% và 66,7%), nhóm ức chế Beta-lactamase (57,1%). Chưa phát hiện chủng nào đề kháng với Vancomycin (kháng 0%).

Bảng 3.31. Tỷ lệ kháng kháng sinh của *E.coli* (n=18)

Kháng sinh	Ký hiệu	MIC (µg/ml)	Mức độ nhạy cảm với KS theo MIC		
			S n (%)	I n (%)	R n (%)
Imipenem	IMP	1-4	17 (94,4)	0	1 (5,6)
Meropenem	MEM	1-4	8 (100,0)	0	0
Cefazolin	CZ	16-32	0	0	16 (100,0)
Cefamandol	CM	8-32	0	0	9 (100,0)
Cefuroxim	CXM	8-32	0	0	13 (100,0)
Ceftazidim	CAZ	4-16	2 (11,1)	0	16 (88,9)
Ceftriaxon	CRO	1-4	1 (5,6)	0	17 (94,4)
Cefotaxim	CTX	1-4	1 (5,9)	0	16 (94,1)
Cefoperazone	CFP	16-64	2 (11,1)	0	16 (88,9)
Cefepime	FEP	2-16	4 (22,2)	0	14 (77,8)
Amoxicillin+ acid clavulanic	AMC	8-32	4 (26,7)	0	1 (73,3)
Ampicillin + Sulbactam	SAM	8-32	1 (6,7)	0	14 (93,3)
Gentamycin	GM	4-16	0	0	1 (100,0)
Amikacin	AK	16-64	12 (70,6)	1(5,9)	4 (23,5)
Ciprofloxacin	CIP	1-4	4 (22,2)	0	14 (77,8)
Levofloxacin	LVX	2-8	5 (27,8)	0	13 (72,2)
Fosmycin	FOS	64-256	14 (77,8)	0	4 (22,2)

Kết quả bảng 3.31 cho thấy, các chủng *E.coli* có tỷ lệ kháng cao với các loại kháng sinh thuộc nhóm Cephalosporins các thế hệ từ 1-4 (77,8% đến 100%); kháng ampicillin + sulbactam (93,3%); nhóm Quinolon với kháng ciprofloxacin (77,8%) và levofloxacin (72,2%). *E.coli* còn nhạy cảm với Imipenem (kháng 5,6%); amikacin (kháng 23,5%). Chưa phát hiện chủng nào đề kháng với meropenem.

Bảng 3.32. Tỷ lệ kháng kháng sinh của *P.areuginosa* (n=22)

Kháng sinh	Ký hiệu	MIC (µg/ml)	Mức độ nhạy cảm với KS theo MIC		
			S n (%)	I n (%)	R n (%)
Imipenem	IMP	2-8	18 (81,8)	0	4 (18,2)
Meropenem	MEM	2-8	3 (75,0)	0	1 (25,0)
Ceftazidim	CAZ	8-32	9 (42,9)	0	12 (57,1)
Cefepime	FEP	8-32	10 (45,5)	1(4,5)	11 (50,0)
Gentamycin	GM	4-16	0	0	0
Amikacin	AK	16-64	16 (76,2)	0	5 (23,8)
Ciprofloxacin	CIP	1-4	16 (72,7)	0	6 (27,3)
Levofloxacin	LVX	2-8	14 (66,7)	1(4,7)	6 (28,6)
Colistin	CO	2-8	5 (83,3)	0	1 (16,7)

Kết quả bảng 3.32 cho thấy *P.areuginosa* kháng với Ceftazidime (57,1%); Cefepime (50%). Tuy nhiên, trực khuẩn mũ xanh còn nhạy cảm với Colistin (kháng 16,7%); Imipenem (kháng 18,2%).

Bảng 3.33. Tỷ lệ kháng kháng sinh của *Sereatia marcences* (n=12)

Kháng sinh	Ký hiệu	MIC (µg/ml)	Mức độ nhạy cảm với KS theo MIC		
			S n (%)	I n (%)	R n (%)
Imipenem	IMP	2-8	8 (66,7)	0	4 (33,3)
Meropenem	MEM	2-8	2 (66,7)	0	1 (33,3)
Ceftazidim	CAZ	8-32	3 (25,0)	1 (8,3)	8 (66,7)
Ceftriaxon	CRO	8-64	0	0	12 (100,0)
Cefotaxim	CTX	8-64	0	0	12 (100,0)
Cefoperazone	CFP	16-64	1 (8,3)	0	11 (91,7)
Cefepime	FEP	8-32	3 (25,0)	0	9 (75,0)
Ampicillin + Sulbactam	SAM	8-32	1 (10,0)	0	9 (90,0)
Gentamycin	GM	4-16	2 (66,7)	0	1 (33,3)
Amikacin	AK	16-64	4 (33,3)	1 (8,3)	7 (58,4)
Ciprofloxacin	CIP	1-4	9 (75,0)	1 (8,3)	2 (16,7)
Levofloxacin	LVX	2-8	10 (83,3)	0	2 (16,7)

Theo bảng 3.33, tỷ lệ các chủng vi khuẩn *S.marcences* kháng kháng sinh cao: 100% kháng Ceftriaxone; Cefotaxim; 90% kháng Ampicillin + Sulbactam. Vi khuẩn này còn nhạy cảm với Ciprofloxacin và Levofloxacin (kháng 16,7%).

Bảng 3.34. Tỷ lệ kháng số loại kháng sinh của một số vi khuẩn theo MIC

Chủng vi khuẩn/số loại kháng sinh		Số lượng	Tỷ lệ (%)
<i>E.coli</i> (n=18)	0	17	94,4
	1	1	5,6
	2	0	0,0
	≥ 3	0	0,0
<i>K.pneumoniae</i> (n=81)	0	36	44,4
	1	20	24,7
	2	10	12,3
	≥ 3	15	18,5
<i>A.baumannii</i> (n=103)	0	21	20,4
	1	21	20,4
	2	15	14,6
	≥ 3	46	44,6

Kết quả bảng 3.34 cho thấy, tỷ lệ kháng kháng sinh của *E.coli* theo MIC trong nhóm kháng sinh được thử (imipenem, meropenem, cefepime) là 94,4% không kháng kháng sinh. Chỉ 5,6% kháng 1 loại kháng sinh.

Tỷ lệ kháng kháng sinh của *K.pneumoniae* theo MIC (thử với imipenem, meropenem, cefepime) là 44,4% không kháng kháng sinh; 24,7% kháng 1 loại kháng sinh; 12,3% kháng 2 loại kháng sinh; 18,5% kháng ≥ 3 loại KS.

Tỷ lệ kháng kháng sinh của *A.baumannii* theo MIC (thử với imipenem, meropenem, cefepime, colistin) là 20,4% không kháng kháng sinh; 20,4% kháng 1 loại kháng sinh; 14,6% kháng 2 loại kháng sinh; 44,6% kháng ≥ 3 loại KS.

3.2.3. Đặc điểm các gen đề kháng kháng sinh của *A.baumannii* và *K.pneumoniae* gây NKPBV

Bảng 3.35. Tỷ lệ mang gen kháng kháng sinh của *A.baumannii*

Gen	Tỷ lệ mang gen kháng (n=67)	
	SL	(%)
Gen sinh β- lactamase nhóm A		
TEM	52	77,6
SHV	4	6,0
CTX-M	3	4,5
PER	2	3,0
KPC	2	3,0
Gen sinh β- lactamase nhóm B (Metallico-lactamase)		
VIM; IMP; SPM; SIM; GIM	0	0,0
NMD-1	17	25,4
Gen sinh β- lactamase nhóm D (OXAs)		
OXA-23	45	67,2
OXA-24	2	3,0
OXA-51	45	67,2
OXA-58	4	6,0
OXA-51+23	39	58,2
OXA-51+58	1	1,5

Kết quả bảng 3.35 cho thấy, trong số các vi khuẩn *A.baumannii* mang gen kháng kháng sinh, ở nhóm gen sinh β -lactamase nhóm A, enzyme TEM chiếm đa số (77,6%), các nhóm enzyme sinh ESBL khác như SHV, CTX-M chiếm tỷ lệ khá thấp (từ 3% đến 6%)

Nhóm gen sinh β - lactamase nhóm B (Metallico-lactamase), phổ biến là loại mang gen NDM-1 (25,4%). Nhóm gen sinh β - lactamase nhóm D, chiếm tỷ lệ cao là enzyme OXA-23 và OXA-51 (67,2%), trong đó có 39 trường hợp mang cả 2 gen OXA-51+23 (58,2%).

Bảng 3.36. Tỷ lệ mang gen kháng kháng sinh của *Klebsiella pneumoniae*

Gen	Tỷ lệ mang gen kháng (n=53)	
	SL	(%)
Gen sinh β- lactamase nhóm A		
TEM	50	94,3
SHV	53	100,0
CTX-M	0	0,0
PER	0	0,0
KPC	30	56,6
Gen sinh β- lactamase nhóm B		
NMD-1	46	86,8
VIM	7	13,2
IMP	24	45,3
SPM	26	49,1
SIM	0	0,0
GIM	0	0,0
Gen sinh β- lactamase nhóm D		
OXA	33	62,3

Kết quả bảng 3.36 cho thấy, trong số các vi khuẩn *K.pneumoniae* mang gen kháng kháng sinh, ở nhóm gen sinh β - lactamase nhóm A, enzyme SHV có mặt ở 100% chủng mang gen, đồng thời 94,3% vi khuẩn có mang gen TEM, và 56,6% chủng có chứa enzyme KPC. Không có chủng nào có enzyme PER hoặc CTX-M

Nhóm gen sinh β -lactamase nhóm B (Metallico-lactamase), phổ biến là loại mang gen NDM-1 (86,8%). Trong nhóm gen sinh β -lactamase nhóm D, gen OXA chiếm 62,3%.

Bảng 3.37. Mức độ kháng nhóm β -lactam của *A.baumannii* với gen OXA

Gen OXA Kháng KS theo MIC		OXA-23		OXA-51	
		SL	%	SL	%
Imipenem	I (n=0)	-	-	-	-
	R (n=53)	35	66,0	40	75,5
	S (n=13)	9	69,2	5	38,5
Meropenem	I (n=0)	-	-	-	-
	R (n=39)	25	64,1	30	76,9
	S (n=8)	5	62,5	3	37,5
Cefepime	I (n=0)	-	-	-	-
	R (n=58)	37	63,8	42	72,4
	S(n=8)	7	87,5	3	37,5
Colistin	I (n=0)	-	-	-	-
	R (n=0)	-	-	-	-
	S (n=63)	43	68,3	43	68,3

Kết quả bảng 3.37 cho thấy, mức độ kháng carbapenem của các chủng *A.baumannii* khá cao: chủng mang gen OXA-23 kháng imipenem 66%, chủng mang gen OXA-51 kháng imipenem 75,5%. Tương tự với meropenem, gen OXA-23 kháng 64,1%, chủng mang gen OXA-51 kháng 76,9%.

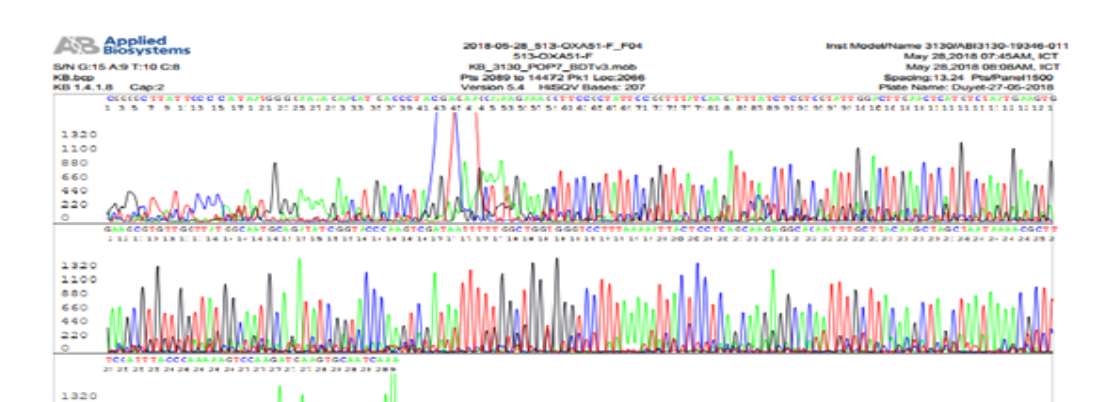
Mức độ kháng cefepime ở chủng mang gen OXA-23 là 63,8%, chủng mang gen OXA-51 là 72,4%.

Tuy nhiên, *A.baumannii* chưa thấy xuất hiện gen kháng colistin.

Bảng 3.38. Mức độ kháng nhóm β -lactam của *K.pneumoniae* mang gen kháng β -lactam

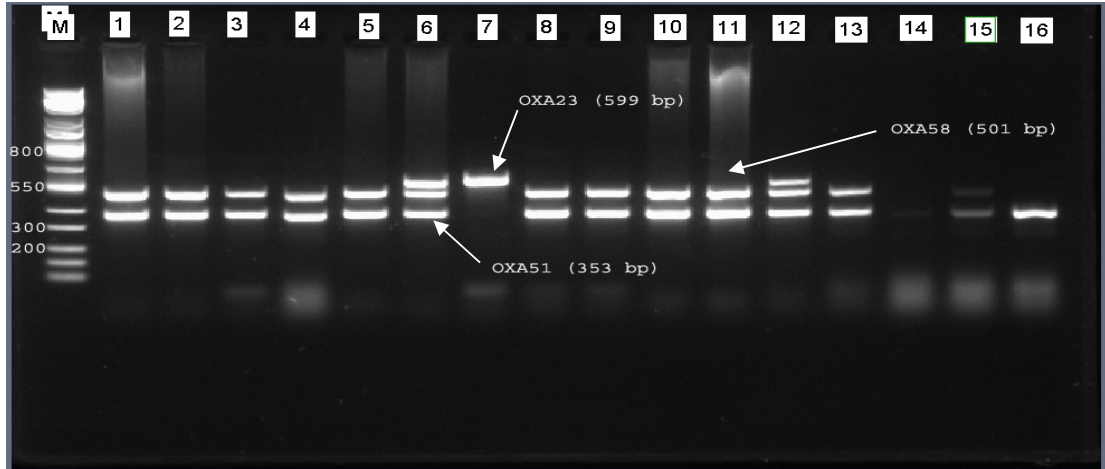
Gen kháng β -lactam Kháng KS theo MIC		KPC		NDM-1	
		SL	%	SL	%
Imipenem	I (n=0)	-	-	-	-
	R (n=20)	8	40,0	17	85,0
	S (n=31)	20	64,5	27	87,1
Meropenem	I (n=0)	-	-	-	-
	R (n=15)	6	40,0	13	86,7
	S (n=11)	8	72,7	9	81,8
Cefepime	I (n=0)	-	-	-	-
	R (n=35)	14	40,0	31	88,6
	S (n=17)	16	94,1	14	87,5

Kết quả bảng 3.38 cho thấy, *K.pneumoniae* mang gen NDM-1 có tỷ lệ kháng cao hơn mang gen KPC cụ thể: chủng mang gen KPC kháng Imipenem 40%, chủng mang gen NDM-1 kháng Imipenem 85%. Tương tự với Meropenem, mang gen KPC kháng 40%, mang gen NDM-1 kháng 86,7%. Với Cefepime, mang gen KPC kháng 40%, chủng mang gen NDM-1 kháng 88,6%.

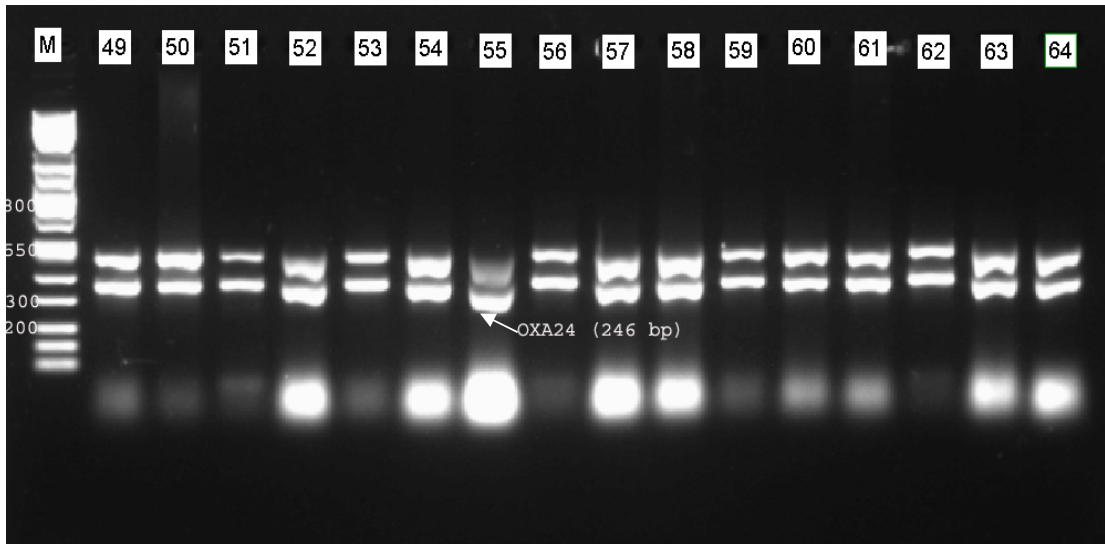


Hình 3.1. Hình ảnh kết quả giải trình tự gen OXA-51 của chủng *A.baumannii*

Hình 3.1 cho thấy, hình ảnh giải trình tự nucleotide của gen OXA-51. Hình ảnh có chất lượng rất tốt, các bước sóng thể hiện cho từng loại nucleotide A, T, G, C đều xuất hiện rõ nét, đạt độ cao tốt, không có bước sóng chồng lấn.

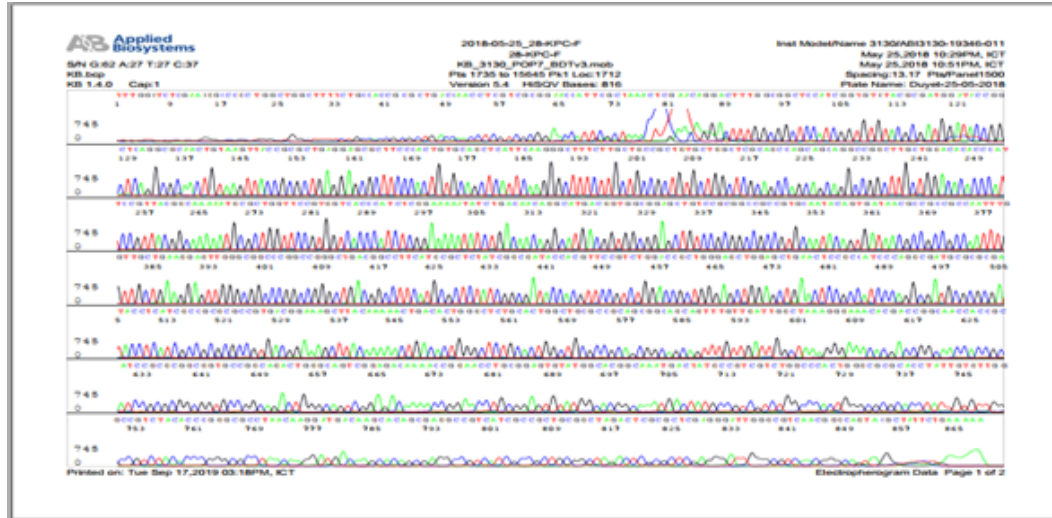


Hình 3.2. Hình ảnh gen Oxacillinase (OXA-23; OXA-58; OXA-51) phát hiện bằng phương pháp PCR trên *A.baumannii*



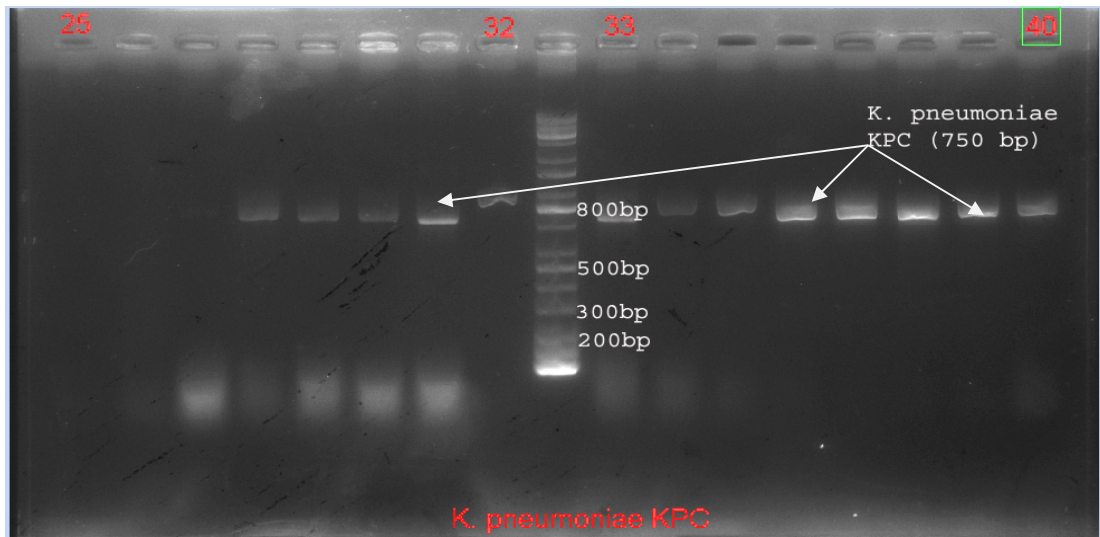
Hình 3.3. Hình ảnh gen OXA-24 phát hiện bằng phương pháp PCR trên *A.baumannii* (M: thang chuẩn 100bp)

Hình 3.2 và 3.3 cho thấy hình ảnh điện di ADN tổng số tách chiết từ các mẫu nghiên cứu. Kết quả điện di cho thấy ADN tổng số tách chiết thu được khá sạch, chất lượng tương đối tốt, các băng thu được khá sắc nét và ít bị đứt gãy. Do đó, ADN tách chiết đảm bảo chất lượng để làm khuôn cho phản ứng tiếp theo. Kết quả điện di đã phát hiện gen OXA-58, OXA-51, OXA-24 và OXA-23.



Hình 3.4. Hình ảnh kết quả giải trình tự gen KPC của chủng *K.pneumoniae*

Hình 3.4 cho thấy, hình ảnh giải trình tự nucleotide gen KPC của *K.pneumoniae*. Hình ảnh có chất lượng rất tốt, các bước sóng đều rõ nét, đạt độ cao tốt, không có bước sóng chồng lấn.



Hình 3.5 Hình ảnh gen KPC phát hiện bằng phương pháp PCR trên *K.pneumoniae*

Hình ảnh 3.5 cho thấy hình ảnh điện di phát hiện gen KPC trên *K.pneumoniae*. Giếng 31, 36, 39 là sản phẩm PCR khuếch đại gen KPC trong đó kích thước gen KPC là 750 bp.

CHƯƠNG 4.

BÀN LUẬN

4.1. Thực trạng và một số yếu tố nguy cơ nhiễm khuẩn phổi bệnh viện

4.1.1 Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu

Để xác định thực trạng và một số yếu tố liên quan gây NKPBV tại Khoa Hồi sức tích cực - Chống độc Bệnh viện Đa khoa tỉnh Thái Bình, chúng tôi tiến hành nghiên cứu mô tả có phân tích trên một thuần tập người bệnh có thời gian nhập Khoa HSTC - CD ≥ 48 giờ cho tới khi người bệnh ra viện, chuyển sang khoa khác hoặc tử vong.

Trong khoảng thời gian nghiên cứu có 844 người bệnh nhập Khoa HSTC - CD của Bệnh viện Đa khoa tỉnh Thái Bình đủ tiêu chuẩn nghiên cứu. Phần lớn người bệnh có độ tuổi trên 60 (68,2%), tuổi từ 50-59 tuổi chiếm 15,0% (bảng 3.1). Như vậy, người bệnh nhập Khoa HSTC - CD chủ yếu là người cao tuổi. Tuổi trung bình của đối tượng là 65,8 tuổi, thấp hơn so với nghiên cứu của Werarak P là 70,8 tuổi [154], nhưng cao hơn so với nghiên cứu của Trương Anh Thư tại BV Bạch Mai (55,5 tuổi) [46], phải chăng sự khác biệt về địa lý, giữa các hoạt động chăm sóc y tế đã tạo nên sự khác biệt này. Trong thời gian tới, bệnh viện cần có thêm những giải pháp can thiệp sớm để giảm tối đa sự phát sinh bệnh ở người cao tuổi.

Nghiên cứu đặc điểm về giới cho thấy giới nam nhiều hơn nữ (60,9% > 39,1%) (biểu đồ 3.1), kết quả này tương tự như một số nghiên cứu khác [1],[46]. Nam giới do yếu tố về hành vi như phơi nhiễm khói thuốc lá, sử dụng rượu, bia, chế độ ăn nguy cơ và các yếu tố về vệ sinh, môi trường (ô nhiễm không khí, phơi nhiễm độc hại nghề nghiệp) hoặc mắc các bệnh trước đó như bệnh lý phổi mãn tính, tim mạch, viêm tụy cấp, đây là các bệnh nặng dễ mắc viêm phổi khiến cho tỷ lệ mắc bệnh ở nam giới cao hơn ở nữ [3]. Nghiên cứu về nghề nghiệp của đối tượng, chủ yếu là làm nông nghiệp (81,5%), sau đó đến hưu trí (14,2%) (bảng 3.1). Thái Bình là một tỉnh thuần

nông nên phân bố dân số cũng như nguồn nhân lực tập trung chủ yếu ở khu vực nông thôn (chiếm 78%), lao động trong khối ngành nông, lâm nghiệp-thủy sản là 57,31%. Điều kiện kinh tế, môi trường làm việc, cũng như nhận thức có thể ảnh hưởng đến việc khám, chữa bệnh của người dân. Người nông dân thường có thu nhập thấp hơn, có xu hướng chủ quan hơn với vấn đề sức khỏe, khi phát hiện ra bệnh thì tình trạng bệnh đã nặng, gây ra những khó khăn trong quá trình chẩn đoán, điều trị.

Một tỷ lệ lớn người bệnh nhập Khoa HSTC - CĐ vì mắc các bệnh mạn tính gồm hô hấp (42,7%), thần kinh (20,5%), bên cạnh đó cũng có những bệnh lý cấp tính như chấn thương (5,2%), ngộ độc (5,3%) (bảng 3.2). Người bệnh nhập Khoa HSTC - CĐ thường cao tuổi - đây là độ tuổi thường có sức đề kháng kém cũng như có nhiều bệnh lý đi kèm như tăng huyết áp, đái tháo đường, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính. Có sự khác nhau về mô hình bệnh tật tại Khoa HSTC giữa các bệnh viện. Tại BV Bạch Mai các bệnh hô hấp mạn tính chiếm 36,1%, sau đó đến bệnh tim mạch (28,1%), nội tiết (24,5%). Tại BV Chợ Rẫy lý do nhập viện chính ở người bệnh nhập Khoa HSTC là bệnh tim mạch (22,6%). Tình trạng bệnh lý nền khi nhập viện ảnh hưởng rất lớn đến kết quả điều trị của người bệnh. Theo nghiên cứu của Lê Hoàng Ninh, trong mười bệnh gây tử vong hàng đầu, nhiễm khuẩn đường hô hấp trên, tăng huyết áp và đái tháo đường là ba bệnh hàng đầu gây tử vong ở tỉnh Tây Ninh năm 2011 [34].

4.1.2. Chỉ số mới mắc nhiễm khuẩn phổi bệnh viện

Tình trạng mới mắc NKPBV được thể hiện dưới các chỉ số: (1) tỷ lệ mới mắc NKPBV là tỷ lệ % số người bệnh mới mắc NKPBV trên tổng số người bệnh nghiên cứu trong thời gian thu thập số liệu nghiên cứu; (2) Tỷ suất mới mắc NKPBV: Số mới mắc NKPBV x 1000/Tổng số người-ngày phơi nhiễm. Bên cạnh đó, tình trạng mắc mới NKPBV phụ thuộc vào mức độ phơi nhiễm với

các yếu tố nguy cơ. Do vậy, tỷ suất mới mắc NKPBV là chỉ số phản ánh chính xác nhất mức độ mắc NKPBV.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, trong tổng số 844 người bệnh đủ tiêu chuẩn lựa chọn vào trong nghiên cứu, có 262 người bệnh bị mới mắc nhiễm khuẩn phổi bệnh viện và 582 người bệnh không bị mắc NKPBV, như vậy tỷ lệ mới mắc là 31% (biểu đồ 3.2) và tỷ suất mới mắc là 28,1/1000 ngày điều trị (bảng 3.10). Kết quả này cao hơn so với một số nghiên cứu khác, nghiên cứu của Trương Anh Thư (2012) với tỷ lệ NKPBV là 18,9%, tỷ suất mới mắc là 11,6/1000 ngày điều trị [46]. Nghiên cứu của Nguyễn Việt Hùng, Nguyễn Gia Bình năm 2006-2007 tỷ lệ mới mắc là 21,3% và tỷ suất mới mắc là 38,0/1000 ngày thở máy [46]. Tại bệnh viện Chợ Rẫy 24,3% người bệnh điều trị tại Khoa HSTC mắc NKPBV. Các nghiên cứu ngoài nước cũng cho những kết quả khác nhau. Tại Mỹ, nghiên cứu với số liệu tổng hợp từ 61 đơn vị ICU trong thời gian từ 2001 đến 2005 cho thấy tỷ lệ NKPBV 21% [57]. Theo nghiên cứu tại các bệnh viện Châu Á, tỷ lệ nhiễm khuẩn hô hấp tại ICU chiếm từ 9 đến 23%. Tại Ấn Độ một nghiên cứu ở New Delhi cho thấy tỷ lệ NKPBV trong các khoa HSTC là 21% [82]. Tỷ lệ mới mắc NKPBV trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn so với một số nghiên cứu khác, có thể do thiếu thốn về cơ sở vật chất, sự quá tải người bệnh và nhất là việc tuân thủ các biện pháp phòng ngừa NKPBV của nhân viên chưa thực sự tốt. Ngoài ra tỷ lệ NKPBV còn liên quan đến chăm sóc chuyên sâu và sự khác biệt trong định nghĩa và kỹ thuật chẩn đoán, bên cạnh đó còn có một số khác biệt, sự khác biệt này có lẽ do đối tượng nghiên cứu, mục tiêu nghiên cứu, địa điểm và thời gian thực hiện nghiên cứu khác nhau.

Kết quả trong nghiên cứu cũng cho thấy NKPBV xảy ra chủ yếu ở nhóm tuổi trên 60 (37,5%); ở nam (37,9%) nhiều hơn nữ (20,3%) và sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$) (bảng 3.3). Điều này là phù hợp vì người bệnh nhập Khoa HSTC - CĐ như phân tích ở trên, chủ yếu là người cao tuổi

và là nam giới. Phần lớn NKPBV xảy ra trên người bệnh có bệnh nền là các bệnh hô hấp mạn tính (43,1%); Chấn thương, Ngoại (36,5%); Thần kinh (28,3%); bệnh Tim mạch (22,6%) (bảng 3.4). Tuổi cao, đi kèm với các bệnh mạn tính như COPD, huyết áp, tim mạch, đái tháo đường... các bệnh lý này thường dẫn đến suy giảm sức đề kháng của cơ thể và là yếu tố nguy cơ chính dễ mắc NKPBV. Nghiên cứu của Russel và cộng sự thực hiện ở nhiều bệnh viện tại Anh ghi nhận đa số người bệnh (62,7%) mắc bệnh có độ tuổi ≥ 75 [138], như vậy có sự khác biệt giữa các nghiên cứu, sự khác biệt này có thể liên quan đến trình độ phát triển, đặc điểm địa lý, khí hậu và sinh học. Khi nghiên cứu ở đối tượng trẻ em, Lê Kiến Ngãi cũng ghi nhận tỷ lệ NKPBV cao ở trẻ có bệnh nền là hô hấp (32,4%), tim mạch (27,5%) [35]. Đây là những bệnh lý có lượng người bệnh phải điều trị nội trú cao tại bệnh viện và cũng là nhóm bệnh thường xuyên phải thông khí hỗ trợ bằng máy thở khi bệnh chuyển nặng.

Trong nhiều nghiên cứu y khoa đã thống kê các yếu tố liên quan chặt chẽ tới tỷ lệ mới mắc NKPBV là người bệnh có các bệnh lý nền hô hấp như bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, giãn phế quản. Thông thường vi khuẩn gây bệnh xâm nhập vào cơ thể cần phải có điều kiện thuận lợi để chúng có thể vượt qua hàng rào bảo vệ của cơ thể, khi cơ thể người bệnh có mắc các bệnh lý mạn tính thường dẫn đến cơ thể bị suy giảm sức đề kháng của hệ miễn dịch cũng như có tổn thương tại các cơ quan nội tạng, vì vậy là cơ hội rất tốt cho vi khuẩn gây bệnh xâm nhập và cư trú gây ra các hội chứng bệnh lý về đường hô hấp. Ngoài bệnh nền hô hấp, ở một số đối tượng người bệnh có các chấn thương ngoại khoa thì có nguy cơ nhiễm vi sinh vật cao do phẫu thuật là đường dẫn trực tiếp từ bên ngoài môi trường vào cơ thể. Qua các yếu tố liên quan đã khảo sát trong nghiên cứu này, để giảm thiểu khả năng NKPBV cho các đối tượng người bệnh nhập viện, cần tăng cường giám sát và đảm bảo vệ sinh cho người bệnh, đặc biệt là ở các đối tượng có bệnh lý nền.

Về sử dụng các loại thủ thuật xâm lấn trên người bệnh, nghiên cứu của chúng tôi chỉ ra rằng NKPBV xuất hiện nhiều nhất ở người bệnh có sử dụng loại thủ thuật mở khí quản (92,3%), tiếp theo là lọc máu chu kỳ (75%), hút đờm (71,6%), catheter tĩnh mạch trung tâm (56,2%), thở máy (55,6%) và xuất hiện ít nhất ở thủ thuật dẫn lưu màng phổi (17,4%) (bảng 3.5). Người bệnh sử dụng nhiều loại thủ thuật can thiệp thì tỷ lệ nhiễm khuẩn phổi bệnh viện xuất hiện cao và sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$), cụ thể ở người bệnh sử dụng trên 7 thủ thuật can thiệp tỷ lệ NKPBV là 66,5% cao hơn so với sử dụng từ 4 đến 6 thủ thuật can thiệp (28,1%) và sử dụng từ 1 đến 3 thủ thuật can thiệp (3,6%) (biểu đồ 3.3). Phần lớn các vi khuẩn tồn tại ở môi trường bệnh viện có độc lực rất cao và khả năng kháng kháng sinh mạnh, các vi khuẩn này tồn tại trong môi trường bằng cách bám dính trên bề mặt các dụng cụ y khoa, trên tường, bàn ghế và lan truyền thông qua các hạt nước trong không khí trong thời gian dài, qua đó chúng xâm nhập vào cơ thể qua các vết thương, vết mổ, các thủ thuật xâm lấn khác và gây ra nhiều loại nhiễm khuẩn nguy hiểm ở các cơ quan nội tạng khác nhau, trong đó nhiễm khuẩn phổi là một loại nhiễm khuẩn bệnh viện phổ biến với tỷ lệ mắc và tử vong rất lớn, làm tăng gánh nặng với xã hội. Việc kiểm soát nhiễm khuẩn tại môi trường bệnh viện, đặc biệt là tại các khu vực người bệnh đang được chăm sóc đặc biệt (như Khoa HSTC-CD) cần phải được giám sát chặt chẽ khâu kiểm soát nhiễm khuẩn để tránh lây nhiễm cho các đối tượng này, bên cạnh đó cũng cần phải thực hiện tốt khâu khử trùng dụng cụ, môi trường và vệ sinh để giảm thiểu nguồn lây cho người bệnh. Ngoài ra cần hạn chế tối đa và loại bỏ sớm nhất có thể các thủ thuật can thiệp trên người bệnh.

Bên cạnh đó, kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng cho kết quả mắc NKPBV là cao ở những người bệnh có thời gian nằm viện trên 10 ngày (trên 15 ngày với 68,3%; từ 11 đến 15 ngày với 42,7% trong khi đó từ 6 đến 10 ngày với 16,6%; từ 5 ngày trở xuống với 6,2%) (bảng 3.6). Có sự khác biệt có

ý nghĩa thống kê giữa nhiễm khuẩn phổi bệnh viện và số ngày nằm viện ($p < 0,001$). Nghiên cứu của Trần Thị Hà Phương và cộng sự thực hiện tại Bệnh viện Đa khoa Đồng Nai năm 2014 ghi nhận người bệnh mắc NKBV có thời gian nằm viện trung bình là 17 ngày, không có người bệnh nào nằm viện dưới 6 ngày. Một nghiên cứu ở Nhật Bản cũng cho kết quả tương tự, thời gian nằm viện trung bình của người bệnh mắc viêm phổi thở máy là 15,2 ngày và dài hơn đáng kể so với người bệnh không nhiễm khuẩn bệnh viện (6,8 ngày) [144]. Nghiên cứu của Zhang Y tại Trung Quốc, cho thấy thời gian phải nằm lại bệnh viện ở những người bệnh NKPBV là 12,4 ngày, người bệnh NKPBV thở máy là 17,7 ngày ($p < 0,001$) [160]. Các dữ liệu trên cho thấy, thời gian nằm viện kéo dài, người bệnh có nhiều nguy cơ mắc NKPBV, khi mắc NKPBV lại tạo nên vòng xoắn bệnh lý làm cho người bệnh phải tăng ngày điều trị.

Về tình trạng mới mắc NKPBV theo thời gian thở máy, nghiên cứu của chúng tôi cho kết quả, mắc NKPBV cao nhất ở nhóm có thời gian thở máy trên 15 ngày (87,9%), sau đó đến nhóm từ 11-15 ngày (74,6%) ($p < 0,001$) (bảng 3.7). Thời gian thở máy càng dài, nguy cơ mắc NKPBV tăng hay có thể nói cách khác là thời gian thở máy kéo dài hơn ở nhóm người bệnh bị NKPBV. Theo nghiên cứu của Suka, thời gian trung bình thở máy ở những người bệnh mắc VAP là 12 ngày, trên người bệnh VAP do vi khuẩn kháng thuốc là 14,1 ngày và dài hơn đáng kể so với người bệnh không có NKBV (4,7 ngày) [144]. Trong nghiên cứu của Awasthi, khi phân tích hồi quy logistic xác định yếu tố nguy cơ, yếu tố rủi ro đối với viêm phổi thở máy là trên 4 ngày [58]. Một nghiên cứu tại Việt Nam của Trần Thị Nhung ở người bệnh thở máy cho biết khi được chăm sóc trên 3 lần/ngày thì tỷ lệ NKPBV giảm gần một nửa so với chăm sóc dưới 3 lần/ngày [39]. Hệ hô hấp bình thường của người có nhiều cơ chế bảo vệ, ngăn ngừa tác nhân gây bệnh như các phản xạ ho, dịch tiết phế quản, các vi nhung mao bề mặt, tế bào miễn

dịch, đại thực bào phế nang và bạch cầu trung tính. Khi cơ thể bình thường, các phương tiện này hoạt động và phối hợp nhịp nhàng với nhau giúp ngăn ngừa vi sinh vật xâm nhập. Sự hiện diện càng lâu của ống nội khí quản, làm tăng sự phát triển của màng sinh học trên bề mặt ống, tạo môi trường thuận lợi cho vi khuẩn phát triển, đồng thời người bệnh phải nằm lâu, khiến cho dịch tiết ứ đọng, sự tồn tại của ống cũng làm giảm phản xạ ho, khiến cho tình trạng nhiễm khuẩn càng trở nên nặng nề. Cần có các biện pháp can thiệp làm giảm tình trạng trên như sử dụng các ống nội khí quản có tráng bạc sulfadiazine và chlorhexidine, đặt người bệnh ở tư thế nằm với độ cao của đầu giường là 45° để giảm trào ngược dạ dày, hút liên tục các dịch tiết tránh ứ đọng. Nhân viên y tế tại bệnh viện nên thường xuyên được củng cố, tập huấn các kỹ thuật để có được sự thành thạo trong công việc, cũng như áp dụng đúng các quy trình kiểm soát nhiễm khuẩn của bệnh viện.

Nghiên cứu về mức NKPBV với thời gian thở oxy, với thời gian thở oxy từ 1 đến 5 ngày thì mức NKPBV là cao nhất chiếm 28,7%, từ 6 đến 10 ngày là 23,9% (bảng 3.8). Không có sự khác biệt giữa số ngày thở oxy với NKPBV ($p>0,05$). Kết quả trên cho thấy, phải chăng những người bệnh có thời gian thở oxy ngắn là những người bệnh nặng, sau đó họ phải chuyển sang các phương tiện hỗ trợ thông khí khác như thở máy, mở khí quản,.. nên họ có nhiều yếu tố có thể gây NKPBV. Những người bệnh có thời gian thở oxy kéo dài, có tình trạng bệnh lý nhẹ hơn, khả năng đáp ứng miễn dịch tốt hơn nên mức NKPBV thấp hơn.

Nghiên cứu đánh giá mức độ nặng của bệnh trên lâm sàng, đặc biệt ở người bệnh thở máy thông qua chỉ số APACHE II cho kết quả tỷ lệ NKPBV ở người bệnh có điểm APACHE II từ 15-19 (39,3%) là cao nhất; tiếp đến là từ 10-14 (28,6%); từ 20-24 (20,2%) và không có trường hợp NKPBV có điểm APACHE II trên 34 (bảng 3.13). Điểm APACHE II càng cao, thời gian thở máy kéo dài là những yếu tố rất có giá trị để tiên đoán NKPBV.

Như vậy phân bố NKPBV trong nghiên cứu của chúng tôi phần nào lý giải tại sao NKBV nói chung và NKPBV nói riêng thường xảy ra với mức độ cao ở các Khoa HSTC-CD nơi tập trung nhiều người bệnh nặng, người bệnh có sẵn các bệnh lý mạn tính và phải trải qua nhiều thủ thuật xâm lấn, đặc biệt là các thủ thuật xâm lấn đường thở.

Việc phân bố NKPBV như trình bày ở trên một lần nữa được phản ánh qua các chỉ số tỷ suất mới mắc NKPBV sau (từ bảng 3.9 đến bảng 3.12): Số NKPBV/1000 ngày điều trị là 28,1; Số NKPBV/1000 ngày có đặt NKQ là 61,2; Số NKPBV/1000 ngày có mở khí quản là 70,9; Số NKPBV/1000 ngày có thở máy là 54,3.

Thông khí hỗ trợ xâm nhập được coi là yếu tố liên quan quan trọng nhất gây NKPBV, do vậy trong vài thập kỷ gần đây các nghiên cứu về NKPBV thường tập trung vào nhóm người bệnh có thở máy. Kết quả các nghiên cứu cho thấy NKPBV không chỉ là một bệnh nhiễm khuẩn thường gặp ở các nước đang phát triển mà là vấn đề y tế mang tính toàn cầu. Tỷ suất NKPBV thở máy ở một số quốc gia phát triển khu vực châu Âu, châu Mỹ và châu Á: Canada (1993) là 14,8; Pháp (2008) là 13,1%; Mỹ (2002) là 17,6; Nhật bản (2007) là 12,6 [144].

Theo thông báo của Hệ thống giám sát quốc gia về NKBV của Hoa Kỳ (NNIS) và CDC, NKPBV đứng hàng thứ hai trong các loại NKBV thường gặp và là loại NKBV quan trọng nhất tại các Khoa HSTC. Nhiễm khuẩn phổi bệnh viện thường xuất hiện ở những người phải trải qua các thủ thuật can thiệp đường thở. Theo Allegranzi và cộng sự, tỷ lệ NKPBV liên quan tới các thủ thuật xâm lấn ở những người bệnh nặng nhập viện tại các nước đang phát triển cao gấp 2 lần so với những nước phát triển [53]. Một nghiên cứu năm 2010 cho thấy tỷ suất mới mắc NKPBV tại các Khoa HSTC thuộc 15 nước đang phát triển là 13,6 NKPBV/1000 ngày thở máy, cao hơn

hiều so với tỷ lệ này tại các Khoa HSTC của Hoa Kỳ là 3,3/1000 ngày thở máy [137].

Lý giải nguyên nhân dẫn tới tỷ lệ mới mắc NKBV nói chung và NKPBV nói riêng cao, Allegranzi và cộng sự [53] đã nêu lên các yếu tố thuận lợi sau:

- Chất lượng vệ sinh môi trường không đảm bảo.
- Cơ sở hạ tầng cho KSNK nghèo nàn.
- Thiếu phương tiện phòng ngừa và KSNK.
- Thiếu nhân viên chuyên trách có kiến thức tốt về KSNK.
- Tình trạng quá tải người bệnh.
- Thiếu kiến thức cơ bản về phòng ngừa và KSNK.
- Tuân thủ không nghiêm các biện pháp KSNK cơ bản.
- Sử dụng kháng sinh và các thủ thuật xâm lấn chưa thích hợp và kéo dài.
- Thiếu các hướng dẫn quốc gia về KSNK
- Thường xuyên sử dụng lại các dụng cụ, phương tiện chăm sóc

Tại các Khoa HSTC-CD, số lượng người bệnh luôn luôn quá tải, số giường bệnh gia tăng làm cho khoảng trống trong phòng bệnh bị thu hẹp, qua đó làm gia tăng nguy cơ lây nhiễm chéo từ người bệnh này sang người bệnh khác trong quá trình điều trị. Tại Bệnh viện Đa khoa tỉnh Thái Bình, NKBV đặc biệt là NKPBV đang thách thức chất lượng điều trị trong nhiều năm qua, để cải thiện tình trạng NKPBV có thể tác động đến một số yếu tố như: Bổ sung một vài phòng đơn trong Khoa HSTC-CD thay vì sử dụng các phòng chung thường chứa 4 hoặc 5 giường và thậm chí lên đến 10 giường, tăng tỷ lệ nhân viên y tế gồm điều dưỡng chăm sóc và nhân viên kiểm soát nhiễm khuẩn để làm giảm tải tình trạng khó khăn trong kiểm soát nhiễm khuẩn bệnh viện, sử dụng các loại phương tiện phòng hộ, thực hiện hiệu quả chiến dịch vệ sinh tay trong bệnh viện. Thêm vào đó cần có các chương trình giám sát và phát hiện các nguồn nhiễm khuẩn trong đơn vị để có các giải pháp kịp thời nhằm làm giảm nguy cơ mắc NKPBV cho người bệnh.

4.1.3. Yếu tố liên quan gây nhiễm khuẩn phổi bệnh viện

*** Các yếu tố thuộc về người bệnh**

Về giới, NKPBV ở nam cao gấp 2,4 lần so với nữ và sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê (OR=2,4 và 95%CI = 1,7-3,3); Về tuổi, so với nhóm tuổi < 40 tuổi, xác suất có NKPBV ở nhóm tuổi 41-60 cao gấp 2,6 lần; ở nhóm tuổi trên 60 cao gấp 6,1 lần và sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê (OR>1 và 95%CI=2,7-13,7) (bảng 3.14).

Nghiên cứu của chúng tôi cũng cho thấy người bệnh có tiền sử mắc các bệnh hô hấp (OR=3,6; 95%CI=2,6-4,9), bệnh tim mạch (OR=1,5 và 95%CI =1,2-2,2) (bảng 3.15) và có bệnh nền là bệnh hô hấp mạn tính (OR=2,7 và 95%CI= 2,0-3,6) đều có liên quan đến NKPBV trong khi đó không có mối liên quan giữa nhiễm khuẩn phổi bệnh viện và bệnh lý nền là Tim mạch, Thần kinh, Chấn thương, Ngoại (bảng 3.17). Nghiên cứu của chúng tôi cũng tương đồng với Trương Anh Thư (2012) ghi nhận bệnh hô hấp mạn tính là yếu tố nguy cơ độc lập của NKPBV ở người lớn ($p < 0,05$; OR = 1,9) [46] và Al - Dorzi & CS cũng ghi nhận viêm phổi thở máy có mối liên quan đến bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính trong nghiên cứu ở Ả rập Xê Út năm 2012 [51].

*** Các yếu tố do can thiệp y tế**

Chúng tôi cũng quan tâm đến vai trò một số thuốc được điều trị trước khi xuất hiện NKPBV có phải là yếu tố liên quan hay không. Các yếu tố đó là: thuốc ức chế miễn dịch không steroid, corticoid, thuốc kháng acid dạ dày (bảng 3.16). Bởi vì, corticoid là các thuốc điều trị có thể gây giảm miễn dịch; dùng thuốc kháng acid dạ dày có thể tiêu diệt vi khuẩn được nuốt vào cùng với thức ăn và nước bọt, duy trì môi trường vô khuẩn ở đường tiêu hóa trên, khi độ acid của dịch dạ dày bị giảm do dùng thuốc kháng acid, ức chế H₂, ức chế bơm ion H⁺ hoặc nuôi ăn qua ống thông, vi khuẩn nuốt vào phát triển trong dạ dày và là nguồn dự trữ vi khuẩn gây viêm phổi khi có tình trạng trào ngược [9]. Kết quả từ bảng 3.16 cho thấy ngoại trừ yếu tố dùng thuốc ức chế

miễn dịch không liên quan đến NKPBV (OR=1,5; 95%CI=0,9-2,4), hai yếu tố dùng thuốc Corticoid (OR=2,6; 95%CI=1,9-3,5) và thuốc kháng acid dạ dày (OR=2,1; 95%CI =1,4-3,0) (bảng 3.16) là những yếu tố liên quan đến NKPBV. Khả năng NKPBV tăng lên gấp 2,1 lần do thuốc kháng acid, như được xác định trong nghiên cứu này, có thể dự kiến 34 hoặc 35 trường hợp NKPBV trên 1000 người bệnh được uống thuốc kháng acid. Kết quả của chúng tôi cũng phù hợp với nghiên cứu của Herzig và cộng sự thấy rằng sử dụng thuốc chẹn H₂ là yếu tố nguy cơ có liên quan đến NKPBV (OR = 2,6; 95%CI= 2,3-2,8) [84]. Nghiên cứu của Eom và cộng sự cũng cho kết quả tương tự, sử dụng thuốc ức chế bơm proton và chất đối kháng thụ thể histamine có thể liên quan đến tăng nguy cơ NKPBV (OR= 1,27; 95%CI = 1,1-1,4 và OR= 1,22; 95%CI= 1,1-1,3). Với những tác dụng phụ tiềm ẩn này, các bác sĩ lâm sàng nên thận trọng trong việc kê đơn thuốc corticoid và thuốc ức chế axit cho người bệnh có nguy cơ.

Mối liên quan giữa NKPBV và các thủ thuật xâm lấn đã được chứng minh trong nhiều giám sát trước đây tại Việt Nam và một số quốc gia khác. Theo Andrew và cộng sự, đặt NKQ và mở khí quản làm tăng nguy cơ NKPBV từ 3-21 lần [89]. Nghiên cứu tại BV Bạch Mai (2012): Đặt NKQ, mở khí quản, thở máy, đặt Catheter TMTT, đặt sonde dạ dày, đặt ống thông tiểu có liên quan đến NKPBV [46]. Kết quả trong nghiên cứu này cũng hoàn toàn phù hợp với các kết quả nghiên cứu trên, cụ thể qua phân tích hồi quy đơn biến từ bảng 3.18 cho thấy các yếu tố thủ thuật xâm lấn liên quan đến NKPBV bao gồm: đặt NKQ (OR=12,5; 95%CI=8,5-18,3), MKQ (OR=36,4; 95%CI=15,6-85), Thở máy (OR=32,1; 95%CI=18,6-55,7), đặt Catheter TMTT (OR=3,2; 95%CI=1,9-5,2), đặt sonde dạ dày (OR=17,9; 95%CI=10-31,9); đặt sonde Foley (OR=17,9; 95%CI=9,8-32,7); Hút đờm (OR=12,7; 95%CI=8,9-18,2); Hút rửa PQ-PN (OR=1,8; 95%CI=1,4-2,5). Nghiên cứu trên 15 đơn vị ICU ở nước ta từ năm 2012-2013, cũng cho kết quả yếu tố

nguy cơ mạnh nhất với NKPBV tại ICU là đặt nội khí quản, đặt sonde foley, không có thân nhân trong gia đình chăm sóc, đặt catheter [130]. Theo Lê Xuân Ngọc, có mối liên quan giữa đặt NKQ và NKPBV thở máy, ở nhóm NKPBV thở máy có số lần đặt NKQ trung bình cao hơn và có tỷ lệ tuột NKQ cũng cao hơn nhóm NKPBV không thở máy [36]. Điều này cho thấy, đặt NKQ càng nhiều lần và tuột NKQ trong khi thở máy thì càng làm cho vi khuẩn có cơ hội xâm nhập vào đường hô hấp dưới. Người bệnh nhập Khoa HSTC - CD thường là người bệnh nặng, có thể trong tình trạng kích thích, do đó việc đặt NKQ là một công việc khó, ngay cả những bác sĩ có kinh nghiệm, có thời gian công tác lâu năm, vẫn thường gặp phải những tình trạng trên. Tại một số nước khác trên thế giới cũng cho kết quả tương tự, các yếu tố nguy cơ của NKPBV là dùng kháng sinh tĩnh mạch trước đó 90 ngày (OR=12,3; 95%CI= 6,48-23,35); nằm viện ≥ 5 ngày trước NKPBV thở máy (OR=23, 95%CI= 25-29), hội chứng tắc nghẽn đường hô hấp cấp tính trước khi NKPBV (ARDS) (OR= 3,1; 95%CI= 1,88-5,1), hội chứng corticosteroids làm tăng nguy cơ gây NKPBV, dẫn tới vi khuẩn đa kháng thuốc [97].

Qua phân tích hồi quy logistic cho thấy các yếu tố giới tính (OR=1,9; 95%CI=1,3-3,1), có can thiệp xâm nhập đường hô hấp (OR=30,4; 95%CI=15,2-60,9) và thời gian nằm viện (OR=20,8; 95%CI=11,5-37,6) là yếu tố chính liên quan gây NKPBV. Trong đó can thiệp xâm nhập đường hô hấp bao gồm: đặt NKQ, mở NKQ, thở máy, hút phế quản phế nang hoặc hút đờm rãi (bảng 3.21).

Các kết quả trên cho thấy cần tuân thủ chặt chẽ nguyên tắc KSNK khi thực hiện phẫu thuật, thủ thuật xâm lấn đường thở và loại bỏ sớm nhất khi có thể các thiết bị trợ hô hấp nhằm làm giảm NKPBV. Đồng thời khi chăm sóc người bệnh cần phối hợp đồng bộ các biện pháp KSNK (rửa tay, sử dụng phương tiện phòng hộ cá nhân, tuân thủ chặt chẽ các quy trình vô khuẩn...) trong đó rửa tay luôn được coi là biện pháp phòng ngừa NKBV đơn giản và

hiệu quả nhất. Một nghiên cứu được thực hiện tại Bệnh viện An Bình, với 6850 cơ hội được quan sát, tỷ lệ tuân thủ vệ sinh tay là 42,88%. Có sự khác nhau giữa 5 thời điểm bắt buộc rửa tay: tuân thủ rửa tay cao nhất là sau khi tiếp xúc với máu (75,5%), trước thực hiện các thủ thuật vô khuẩn (67,18%) và thấp nhất là trước tiếp xúc với người bệnh (22,83%). Tỷ lệ tuân thủ rửa tay của nhân viên y tế Khoa Hồi sức tích cực là 54,04%, cao hơn so với các khoa khác, tuy nhiên vẫn thấp so với quy định của các nhà quản lý [25]. Như vậy, cần có những chính sách, các can thiệp làm tăng tỷ lệ tuân thủ rửa tay của nhân viên y tế như tổ chức lớp tập huấn do các chuyên viên có kinh nghiệm phụ trách, hay có chính sách khen thưởng động viên kịp thời, tổ chức thi đua giữa các khoa, phòng trong bệnh viện, bên cạnh đó cũng cần ủng hộ đầy đủ phương tiện và hóa chất rửa tay tại những nơi dễ thấy, dễ sử dụng [21]. Điều này đáp ứng tiêu chí của Bộ tiêu chí chất lượng bệnh viện do Bộ Y tế ban hành, góp phần nâng thương hiệu bệnh viện, đáp ứng sự hài lòng của người dân.

Bên cạnh đó cần quản lý việc sử dụng thuốc kháng sinh một cách có hiệu quả. Tại Bệnh viện Đa khoa tỉnh Thái Bình, đa số các bác sĩ đã tuân thủ các nguyên tắc sử dụng kháng sinh về thời gian sử dụng và việc phối hợp kháng sinh [32]. Tuy nhiên trong thời gian tới, vẫn cần có các giải pháp như tập huấn, tăng cường kiểm tra, giám sát việc sử dụng kháng sinh trong bệnh viện.

4.1.3. Hậu quả của nhiễm khuẩn phổi bệnh viện

Khoảng vài thập kỷ qua ngày càng có nhiều nghiên cứu dịch tễ học và kinh tế học về hậu quả NKBV. Các nghiên cứu này tập trung phản ánh hậu quả lâm sàng và kinh tế, xã hội của một số NKBV quan trọng như nhiễm khuẩn vết mổ, nhiễm khuẩn phổi bệnh viện, nhiễm khuẩn máu bệnh viện. Nhìn chung các nghiên cứu đều cho thấy NKBV làm tăng gấp đôi tỷ lệ tử vong, thời gian nằm viện và chi phí điều trị. Ngoài các hậu quả trên NKBV còn làm tăng tỷ lệ người bệnh phải nhập khoa HSTC, tăng sử dụng kháng sinh và tăng tỷ lệ vi khuẩn đa kháng kháng sinh trong bệnh viện.

Tại Hoa Kỳ, một báo cáo tổng hợp về hậu quả của NKPBV cho thấy tỷ lệ tử vong ở người bệnh mắc NKPBV lên tới 20-33%, số người bệnh tử vong do NKPBV chiếm 60% tổng số tử vong do NKBV. Tỷ lệ tử vong ở người bệnh NKPBV do *Pseudomonas* hoặc *Acinetobacter spp.* có thể lên tới 70%. NKPBV làm kéo dài thời gian điều trị từ 4-9 ngày và làm tăng chi phí điều trị khoảng 40.000 USD [67].

Kết quả nghiên cứu này của chúng tôi cho thấy NKPBV gây hậu quả nặng nề về mặt lâm sàng và kinh tế, cụ thể là: Mới mắc NKPBV ở nhóm điều trị trên 14 ngày cao gấp 21 lần so với nhóm dưới 7 ngày (OR=21; 95%CI= 12,6 - 35,0) (bảng 3.19). NKPBV có khả năng làm tăng tỷ lệ tử vong, nặng xin về hơn gấp 10,6 lần so với khỏi bệnh. (OR=10,6; 95%CI= 7,6-14,9) (bảng 3.20). Chi phí điều trị trung bình của nhóm có NKPBV là $34,1 \pm 21,7$ triệu đồng, cao hơn so với nhóm không có NKPBV (chi phí điều trị trung bình của nhóm này là $10,1 \pm 11,3$ triệu đồng) (biểu đồ 3.4).

Tại các bệnh viện của Việt Nam hiện chưa có quy định nào liên quan tới trách nhiệm chi trả chi phí chăm sóc, điều trị phát sinh do NKBV mặc dù Thông tư 16/2018/TT-BYT quy định về công tác kiểm soát nhiễm khuẩn trong các cơ sở y tế [4]. Theo đó đã quy định rất rõ trách nhiệm của các nhà quản lý bệnh viện trong việc đảm bảo cơ sở hạ tầng, trang thiết bị và nhân lực cho chương trình kiểm soát nhiễm khuẩn để phòng ngừa NKBV. Hiện nay, NKPBV không chỉ gây hậu quả bệnh tật, tăng tỷ lệ tử vong mà còn là gánh nặng kinh tế cho người bệnh và cho xã hội. Trong nghiên cứu của chúng tôi, những người bệnh mắc NKPBV phải chi trả trung bình gấp trên 3 lần so với người bệnh không NKPBV. Một trong những chi phí được biết tới là thời gian nằm viện kéo dài, người bệnh phải sử dụng thiết bị, vật tư, thuốc nhiều hơn. Đặc biệt là thuốc kháng sinh, nhiều khi phải dùng đến biệt dược gốc, phối hợp nhiều loại kháng sinh do vi khuẩn gây bệnh đa kháng thuốc.

Hiện tại, Bệnh viện Đa khoa tỉnh Thái Bình chưa tham gia vào chương trình an toàn người bệnh của WHO và hệ thống phần mềm quản lý dữ liệu kiểm soát nhiễm khuẩn của Hiệp hội Kiểm soát nhiễm khuẩn thế giới. Do vậy mục tiêu chất lượng bệnh viện về kiểm soát nhiễm khuẩn và an toàn người bệnh là một trong những thách thức rất lớn trong kế hoạch cải tiến chất lượng bệnh viện trong giai đoạn tới.

4.2. Đặc điểm kháng kháng sinh của một số vi khuẩn gây nhiễm khuẩn phổi bệnh viện thường gặp

4.2.1. Căn nguyên gây nhiễm khuẩn phổi bệnh viện

Thách thức lớn nhất trong điều trị NKPBV đối với các bác sĩ tại Khoa HSTC là tình trạng đề kháng kháng sinh ngày càng gia tăng. Các kháng sinh thường được sử dụng đang mất dần hiệu lực trong khi có rất ít kháng sinh mới được phát minh. Để quản lý tình trạng kháng kháng sinh cần có sự hiểu biết rất rõ về mầm bệnh gây ra NKPBV. Do đó cần phải xác định sớm vi khuẩn gây bệnh, điều trị và phòng ngừa hiệu quả nhằm giảm tỷ lệ tử vong và cũng như tối ưu hóa việc sử dụng kháng sinh.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, phát hiện thấy vi sinh vật trong dịch hút phế quản/đờm là tiêu chuẩn bắt buộc kết hợp với các tiêu chuẩn lâm sàng và xét nghiệm khác để chẩn đoán NKPBV. Kết quả cho thấy trong 262 chủng vi khuẩn được phân lập, tác nhân hàng đầu gây NKPBV *A.baumannii* (39,3%); đứng thứ hai là *K.pneumoniae* (30,9%); tiếp đến là *P.aeruginosa* (8,4%); *E.coli* (6,9%) (bảng 3.22). Nghiên cứu của Trương Anh Thư cũng cho kết quả tương tự, căn nguyên gây NKPBV thường gặp là *A.baumannii* (44,7%), *P.aeruginosa* (17,4%) [46]. Một nghiên cứu khác của Trần Hữu Thông (2014) cũng tại khoa HSCC, BV Bạch Mai cũng cho thấy vi khuẩn gây viêm phổi thở máy 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%)[44]. Nghiên cứu về căn nguyên của viêm phổi thở máy 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%. Nghiên cứu của Vũ Đình Phú trên 15 đơn vị ICU tại các bệnh viện nước ta (2012-2013) cho kết quả, *A.baumannii* là vi khuẩn thường gặp nhất chiếm 24,4%, *P.aeruginosa* 13,8% và *K.pneumoniae* (11,6%) [130]. Nghiên cứu của Hoàng Khánh Linh (2018) và một số nghiên cứu khác cũng cho kết quả tương tự, củng cố nhận định rằng, *A.baumannii* đang là tác nhân nổi trội nhất hiện nay [28],[13].

Có một điểm khác biệt mà nghiên cứu của chúng tôi đã đề cập tới là tỷ lệ gây NKPBV của *Serratia marcescens* không hề nhỏ, chiếm tới 4,6% tổng số căn nguyên, trong khi đó nhiều nghiên cứu trước đây tại Việt Nam ở các cơ sở y tế lớn như Bạch Mai, Việt Đức, Chợ Rẫy, Thống Nhất, Trung Vương hoặc các nghiên cứu ở nước ngoài gần như rất ít đề cập tới căn nguyên này. Có thể sự khác biệt này là do điều kiện địa lý, nguồn bệnh, thời gian thực hiện nghiên cứu cũng như sử dụng các phương pháp chẩn đoán khác nhau, tuy nhiên cũng có thể thấy việc đa dạng hóa các căn nguyên gây nhiễm khuẩn bệnh viện là điều rất đáng lo ngại cho công tác kiểm soát nhiễm khuẩn và chuẩn bị phác đồ điều trị cho người bệnh. Hơn nữa việc xuất hiện đa dạng các loài vi khuẩn gây nhiễm khuẩn bệnh viện, đặc biệt là các vi khuẩn trước đây không được xếp vào nhóm các vi khuẩn gây nhiễm khuẩn bệnh viện thường gặp cũng cho thấy diễn biến phức tạp của loại nhiễm khuẩn này và thực sự cần thiết phải có những kế hoạch hành động cụ thể và hiệu quả.

Căn nguyên gây NKPBV cũng khác nhau giữa các khu vực, quốc gia và giữa các cơ sở điều trị. Một dữ liệu từ 274 đơn vị chăm sóc đặc biệt (ICU) ở Đức từ năm 1997 đến 2002, nghiên cứu trên 5.070.695 người bệnh, kết quả 18.073 bệnh nhiễm khuẩn liên quan đến thiết bị bệnh viện và tác nhân gây

bệnh phổ biến nhất là *S.aureus* (16,5%). Trong nhiễm khuẩn phổi liên quan đến máy thở, cũng như viêm phế quản liên quan đến máy thở, *S.aureus* cũng là mầm bệnh phổ biến nhất (24,2% và 24,9%) [78]. Tuy nhiên, trong vài thập kỷ gần đây cơ cấu các loài vi khuẩn gây NKPBV có nhiều thay đổi, các vi khuẩn Gram âm như *P.aeruginosa*, *Acinetobacter spp*, *E.coli* và *K.pneumoniae* ngày càng chiếm ưu thế [82],[2]. Tại các cơ sở điều trị việc sử dụng kháng sinh “quá mức, thiếu kiểm soát” thường xuất hiện nhiều chủng vi khuẩn Gram âm đa kháng thuốc. Vi khuẩn Gram âm có khả năng sinh enzym để phân hủy beta-lactams và nguyên nhân sinh ra các enzym này thường do quá trình sử dụng kháng sinh không đúng chỉ định hoặc không đủ liều kéo dài. Do đó, quy trình chẩn đoán và thử nghiệm nhạy cảm kháng sinh với vi sinh vật gây bệnh là rất quan trọng cho điều trị các thể nhiễm khuẩn nặng và cho việc kiểm soát vi khuẩn đa kháng kháng sinh.

Khi nghiên cứu sự phân bố vi khuẩn theo nhóm tuổi cho thấy, tuổi trên 60 tỷ lệ NKPBV cao hơn ở nhóm dưới 60 tuổi (213 so với 49). Vi khuẩn gây bệnh NKPBV ở cả 2 nhóm tuổi ≤ 60 tuổi và trên 60 tuổi chủ yếu là vi khuẩn *A.baumannii* với tỷ lệ lần lượt 44,9%; 38%, tiếp đến là *K.pneumoniae* (26,5% và 31,9%) (bảng 3.23). Tỷ lệ nhiễm *P.aeruginosa* ở nhóm dưới 60 tuổi là 14,3%, trong khi ở nhóm trên 60 tuổi tỷ lệ này chỉ chiếm 7%.

Nghiên cứu sự phân bố vi khuẩn theo bệnh nền, ở những người bệnh mắc bệnh lý Thần kinh thì vi khuẩn chủ yếu gây NKPBV là *K.pneumoniae* (36,7%) trong khi với bệnh nền là Hô hấp và các bệnh lý khác *A.baumannii* là nguyên nhân chính gây NKPBV (42,6% và 44,8%) (bảng 3.24). Tác giả Thành Thị Ngọc Liêm nghiên cứu tại Khoa Hồi sức Ngoại thần kinh BV Chợ Rẫy cho kết quả khác với chúng tôi, *Acinetobacter spp* là căn nguyên chính gây bệnh (chiếm 34,5%), thứ 2 là *Klebsiella spp* (27,6%) và *P.aeruginosa* (23%) [27], có sự khác biệt trên phải chăng do số lượng người bệnh của 2 nghiên cứu là khác nhau, nghiên cứu của chúng tôi có 49 người bệnh mắc

bệnh lý thần kinh, còn nghiên cứu của Ngọc Liêm được thực hiện trên 176 người bệnh nặng, có điểm Glasgow (thang điểm hôn mê) dưới 8 điểm. Tại nghiên cứu trên người bệnh đột quỵ não hoặc có di chứng đột quỵ não tại BV Thống Nhất, kết quả tương tự nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ NKPBV trên nhóm bệnh thần kinh này là 20,2%. Tuy nhiên có sự khác biệt ở vi khuẩn gây bệnh, theo nghiên cứu trên NKPBV chủ yếu là *P.aeruginosa*, *S.aureus*, *E.coli*, *A.baumannii*, *Pseudomonas spp...* với tỷ lệ tương đương nhau (13,3% - 16,7%). Sự chăm sóc của nhân viên y tế, người chăm sóc, dụng cụ y tế, không khí hoặc lây truyền từ nước tiểu, phân... trong quá trình chăm sóc người bệnh nằm bất động tại giường có thể là những nguyên nhân dẫn tới sự khác biệt này.

Thủ thuật can thiệp như đặt nội khí quản, mở khí quản, thở máy làm gia tăng vi sinh vật kí sinh ở vùng hầu họng, tạo các điều kiện thuận lợi cho quá trình trào ngược và NKPBV do hít. Có nhiều thủ thuật xâm lấn khác nhau gây NKPBV, tuy nhiên trong nghiên cứu của chúng tôi sự phân bố vi khuẩn lại tương đối đồng đều. *A.baumannii* và *K.pneumoniae* là 2 nguyên nhân hàng đầu gây NKPBV (bảng 3.25). Kết quả này khác so với nghiên cứu của Phạm Thái Dũng và cộng sự ở bệnh viện 103, trên những người bệnh NKPBV thở máy, gặp nhiều nhất là *P.aeruginosa* (36,2%), sau đó đến *E.coli* (22,41%) và *K.pneumoniae* (12,07%), *A.baumannii* chỉ chiếm 5,17% [14]. Sự khác nhau này có thể do sự khác biệt về thực hiện các thủ thuật xâm lấn, tình trạng kiểm soát nhiễm khuẩn bệnh viện, sự chăm sóc của nhân viên y tế,...

Nghiên cứu sự phân bố vi khuẩn theo kết quả điều trị, chúng tôi thấy tỷ lệ tử vong cao ở nhóm vi khuẩn đường ruột *E.coli* (94,4%), sau đó đến *S.aureus* (83,3%), *A.baumannii* (74%), *K.pneumoniae* (59,3%) (bảng 3.26). Lựa chọn kháng sinh không thích hợp trong điều trị có thể dẫn tới tình trạng gia tăng các chủng vi khuẩn đề kháng kháng sinh và có liên quan chặt chẽ tới sự gia tăng tỷ lệ tử vong ở những người bệnh NKPBV. Theo Trương Anh Thư, các NKBV do *A.baumannii* thường gây tử vong tới 25% nếu tính chung trong

toàn bệnh viện và tới 50% nếu tính riêng ở các Khoa HSTC [46], kết quả này cao hơn so với nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ tử vong của *A.baumannii* là 74 người bệnh trên 183 người bệnh tử vong (40,4%).

4.2.2. Tỷ lệ kháng kháng sinh của một số vi khuẩn gây nhiễm khuẩn phổi bệnh viện thường gặp

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận một tỷ lệ lớn số trường hợp nhiễm bệnh là do căn nguyên vi khuẩn, bao gồm nhóm vi khuẩn Gram (-) như *A.baumannii*, *K.pneumoniae*, *P.aeruginosa*, *E.coli* và nhóm vi khuẩn Gram (+) như *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*. Trong môi trường bệnh viện, vi khuẩn thường xuyên tiếp xúc với các loại thuốc sát trùng và kháng sinh điều trị, vì vậy ở chúng hình thành nên nhiều cơ chế đề kháng hiệu quả giúp vi khuẩn thoát khỏi sự kìm hãm và tiêu diệt, từ đó hình thành nên các chủng vi khuẩn có tính kháng kháng sinh cao và có khả năng kháng lại nhiều loại kháng sinh đang sử dụng trong điều trị. Hơn thế nữa, nhiều nghiên cứu cũng cho thấy vi khuẩn có khả năng truyền cho nhau các cơ chế đề kháng cho các vi khuẩn khác trong quần thể, từ đó phát tán rộng rãi và hình thành thêm nhiều vi khuẩn kháng thuốc khác nhau. Nhiễm khuẩn vi khuẩn đa kháng kháng sinh là một trong những thách thức quan trọng nhất đối với các bác sĩ trong quá trình điều trị. Những người bệnh nhiễm khuẩn trước đó, hoặc đã từng điều trị bằng kháng sinh hoặc tình trạng chức năng kém, được chạy thận nhân tạo và sử dụng thuốc ức chế miễn dịch là các yếu tố nguy cơ làm gia tăng tình trạng kháng kháng sinh [153]

A.baumannii

Vi khuẩn *A.baumannii* là một tác nhân gây nhiễm khuẩn quan trọng mới xuất hiện trong khoảng mấy thập kỷ gần đây. Thường gặp trên lâm sàng là *A.baumannii* và *A.lowfii*. Khoảng 27% người khỏe mạnh mang vi khuẩn này trên da và có trong mũi họng. *A.baumannii* là một tác nhân gây bệnh thường gặp có khả năng gây bệnh cả ở ngoài cộng đồng và gần đây xuất hiện trong bệnh viện

nghĩa như một tác nhân quan trọng gây NKPBV do có xu hướng tích lũy các cơ chế kháng kháng sinh dẫn đến đề kháng với nhiều kháng sinh, từ đó gây ra các vụ dịch NKPBV lớn liên quan đến nhiều khoa lâm sàng. Yếu tố nguy cơ chính dẫn tới nhiễm loài vi khuẩn này là thủ thuật xâm nhập như thông khí hỗ trợ, đặt catheter TMTT, đặt thông tiểu và sử dụng các kháng sinh phổ rộng.

A.baumannii đã được ghi nhận là nguyên nhân gây ra thất bại của phác đồ điều trị kháng sinh theo kinh nghiệm [24]. Tại Khoa HSTC, bệnh viện Bạch Mai, Bùi Hồng Giang (2013) ghi nhận tỷ lệ tử vong ở nhóm được điều trị phác đồ kháng sinh phù hợp với căn nguyên gây bệnh *A.baumannii* là 11,1% trong khi tỷ lệ này ở nhóm có phác đồ không phù hợp lên đến 49,3% [17]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, vi khuẩn *A.baumannii* đã kháng với hầu hết các kháng sinh nhóm β -lactam, Fluroquinolon, Glycopeptid với tỷ lệ đề kháng trên 70%; chỉ có meropenem có tỷ lệ đề kháng thấp là 39,1% (bảng 3.28). Tuy nhiên, dễ dàng nhận thấy tình trạng đa kháng hoặc thậm chí toàn kháng kháng sinh của *A.baumannii* là tình hình chung của hầu hết các bệnh viện trong nước và trên thế giới, không riêng khoa HSTC - CĐ, Bệnh viện Đa khoa tỉnh Thái Bình. Tại Bệnh viện Nhân Dân Gia Định, Trần Minh Giang (2011) từng ghi nhận tỷ lệ kháng Carbapenem, Quinolon, Aminoglycosid lần lượt là 78%, 85%, 90% [18]. Nghiên cứu của Phạm Hồng Nhung tại BV Bạch Mai, tỷ lệ nhạy cảm của *A.baumannii* với meropenem rất thấp chỉ có 4,5% [38]. Tỷ lệ *A.baumannii* phân lập trên người bệnh NKPBV tại Bệnh viện Chợ Rẫy gần như kháng hoàn toàn (> 80%) với các kháng sinh cephalosporin thế hệ 3 và ciprofloxacin, với carbapenem cũng trên 50%. Tại Bệnh viện Đa khoa Thành phố Cần Thơ, các kháng sinh như quinolon, cephalosporin thế hệ 3-4 và carbapenem có mức độ nhạy cảm trong 2 năm 2016 và 2017 đều dưới 4%; nhóm aminoglycosid có độ nhạy cảm dưới 10% trong năm 2017 và giảm còn dưới 8% trong năm 2017 [24].

Colistin là kháng sinh ưu tiên để điều trị các trường hợp nhiễm khuẩn nặng do vi khuẩn Gram âm khi không còn lựa chọn kháng sinh khác. Tỷ lệ đề kháng kháng sinh này trong nghiên cứu của chúng tôi tương đối thấp (2,2%). Kết quả này cũng tương đồng với Nguyễn Phú Hương Lan (2009) là 0% [26], Thành Thị Ngọc Liêm (2008) là 0% [27], Phạm Hùng Vân (2009) là 0,52% [49], Lê Tiến Dũng (2014-2015) tại Bệnh viện Đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh là 18% [12]. Như vậy vi khuẩn *A.baumannii* đã gia tăng đề kháng rất trầm trọng, gần như 100% *A.baumannii* chỉ còn nhạy với colistin và nhạy khá cao với meropenem (60,9%).

Một trong những đặc tính sinh học của *A.baumannii* là có khả năng tồn tại lâu trong môi trường nước, đặc biệt là trong dịch phế quản của đường hô hấp nhờ khả năng bám dính và từ đó có thể thu nhận yếu tố đề kháng với nhiều loại KS. Nhiều tác giả cho rằng *A.baumannii* ngoài lây qua đường tiếp xúc còn lây qua đường không khí, đây cũng là một đường lây truyền nguy hiểm của vi khuẩn này, để từ đó gây ra NHIỄM KHUẨN đường hô hấp dưới và có thể dẫn tới nhiễm khuẩn huyết. Từ những đặc điểm trên, việc kiểm soát lây nhiễm của vi khuẩn này phải chú ý đến biện pháp kiểm soát và ngăn ngừa lây nhiễm vi khuẩn theo cả đường tiếp xúc và không khí trong chăm sóc người bệnh.

Klebsiella pneumoniae

Klebsiella pneumoniae là vi khuẩn Gram (-) thuộc nhóm vi khuẩn đường ruột (*Enterobacteriaceae*). *K.pneumoniae* không xuất hiện trên cơ thể người khỏe mạnh mà nó được biết đến như một loại vi khuẩn gây “nhiễm khuẩn cơ hội” xảy ra chủ yếu ở môi trường bệnh viện và trên những người bệnh bị suy kiệt, suy giảm miễn dịch.

Sự kháng thuốc của vi khuẩn này đặc biệt nguy hiểm bởi vì chúng có khả năng sinh được hai loại enzym: β -lactamase phổ rộng và carbapenemase. Các enzym này làm biến đổi, phá hủy cấu trúc hóa học của kháng sinh. β -

lactamase phổ rộng có khả năng phân giải hầu hết các loại kháng sinh thuộc nhóm β -lactamase đặc biệt với các penicillin và các cephalosporin thế hệ thứ 3. Quan trọng hơn nữa *K.pneumoniae* còn có khả năng sản sinh được carbapenemase phân giải kháng sinh nhóm carbapenem như imipenem, meropenem [37].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ các chủng *K.pneumoniae* kháng kháng sinh cao: trên 70% kháng Cephalosporin thế hệ 1-3, chỉ có ceftazidim có tỷ lệ đề kháng thấp nhất trong nhóm tuy nhiên cũng đã bị kháng đến 64,6%; trên 70% kháng amoxicillin+acid clavulanic (72%), ampicillin+sulbactam (72,3%); trên 40% kháng Quinolon (levofloxacin: 43,1%, ciprofloxacin: 47%) và fosmycin (43,1%). Tuy nhiên có tỷ lệ cao *K.pneumoniae* còn nhạy cảm với imipenem (78,8%); meropenem (78,6%) và khá cao với amikacin (63,7%) (bảng 3.29). Kết quả này cũng tương tự với nghiên cứu của Lê Tiến Dũng (2014-2015) tại Bệnh viện Đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh: kháng thấp với meropenem (21,5%), amikacin 10%, colistin (17%) và kháng tương đối cao với nhóm Cephalosprin (40% - 70%), Quinolon (50% - 60%) [12]. Tuy nhiên theo Nguyễn Thị Tuyền (2018) tỷ lệ nhạy cảm của vi khuẩn *K.pneumoniae* với carbapenem giảm khoảng 3 lần sau 5 năm tại Khoa HSTC từ 88,1% năm 2012 xuống 27,1% năm 2016 [40].

Như vậy kết quả của chúng tôi cho thấy vi khuẩn này cũng đã đề kháng với hầu hết kháng sinh được làm kháng sinh đồ, chỉ còn đề kháng ít với colistin, carbapenem và amikacin.

Pseudomonas aeruginosa

Vi khuẩn *P.aeruginosa* thuộc giống *Pseudomonas*. Khoảng 4-12% người bình thường mang vi khuẩn *Pseudomonas*. Vi khuẩn này thường cư trú ở đại tràng và có khả năng kháng nhiều loại kháng sinh và thuốc sát khuẩn. *P.aeruginosa* là một trong những vi khuẩn hàng đầu gây NKPBV, đặc biệt ở những người bệnh nguy kịch và suy giảm miễn dịch, chúng có

bộ gen tương đối lớn và khả năng trao đổi chất linh hoạt. Sự nguy hiểm của nó thể hiện rõ ràng nhất ở người bệnh xơ nang, hoặc thở máy hoặc có vết thương bỏng, vết thương mãn tính, rối loạn phổi tắc nghẽn mãn tính (COPD) do sự hình thành màng sinh học trên các thiết bị xâm nhập như ống nội khí quản [117].

Pseudomonas aeruginosa là tác nhân gây bệnh quan trọng gây NKBV. Một trong những đặc điểm đáng lo ngại nhất của *P.aeruginosa* là tính nhạy cảm kháng sinh rất thấp, trong đó với cả carbapenem và ceftazidim. Nhiều tác giả cho rằng *P.aeruginosa* thường tấn công vào các đối tượng là người bệnh có tổn thương hệ miễn dịch và sử dụng các thuốc miễn dịch kéo dài, đặc biệt là những người bệnh nhập Khoa HSTC có thông khí hỗ trợ xâm nhập. Trước đây, chủng *S.aureus* thường chiếm tỷ lệ cao trong các trường hợp mắc NKBV nhưng vài thập kỷ gần đây tỷ lệ *P.aeruginosa* phân lập được trong bệnh viện thường cao hơn và thường có biến chứng nguy hiểm. Các nghiên cứu tại một số Khoa HSTC của Việt Nam cho thấy *P.aeruginosa* luôn là 1 trong 3 tác nhân hàng đầu gây NKBV, đặc biệt là NKPBV [46].

Kết quả từ bảng 3.32 của chúng tôi cho thấy *P.aeruginosa* đã kháng với tất cả các kháng sinh được làm kháng sinh đồ. Trong đó nhóm Cephalosporin bị đề kháng cao: ceftazidim (57,1%), cefepime (50%). Nhóm Carbapenem (imipenem với 18,2%; meropenem với 25%), Aminoglycoside (amikacin với 23,8%), Quinolon (ciprofloxacin với 27,3% và levofloxacin với 28,6%), colistin (16,7%) bị đề kháng khá thấp với tỷ lệ dưới 30%. Tỷ lệ này thể hiện sự đa kháng thuốc của *P.aeruginosa* và mức độ kháng kháng sinh của *P.aeruginosa* là khá cao. Một tỷ lệ nhỏ kháng lại colistin (16,7%), điều này chứng tỏ colistin vẫn là kháng sinh đặc trị cho vi khuẩn này và đặc biệt một tỷ lệ kháng lại imipenem là thấp (18,2%), một kháng sinh thuộc nhóm carbapenem được xem là vũ khí hữu hiệu nhất để điều trị bệnh nhiễm khuẩn do *P.aeruginosa* gây nên.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự với một số tác giả tại Việt Nam. Theo Lê Tiến Dũng (2014-2015) *P.aeruginosa* kháng khá cao với nhóm Cephalosporin (45,5% - 66,7%) và đề kháng thấp với meropenem (27%) và colistin (5%) [12]. Theo Đoàn Ngọc Duy, Trần Văn Ngọc nghiên cứu tại BV Chợ Rẫy năm 2010 cho thấy *P.aeruginosa* đề kháng nhiều loại kháng sinh, trong đó có 80,6% đa kháng và *P.aeruginosa* chỉ còn nhạy colistin (94,44%), meropenem (60,18%) [15].

Tuy nhiên, nghiên cứu của chúng tôi cũng khác với một số tác giả: Hoàng Doãn Cảnh (2014) cho thấy *P.aeruginosa* kháng với ciprofloxacin và amikacin: 45-48%; có sự gia tăng tỷ lệ kháng imipenem 46,2%, kháng fosmycin 24% [11]. Nghiên cứu của Phạm Lực tại BV Phạm Ngọc Thạch TPHCM năm 2011 cho thấy *P.aeruginosa* cũng đã kháng nhiều kháng sinh: Amoxillin/clavulanate, ceftriaxone bị đề kháng $\geq 84,1\%$. Kháng ceftazidime: 78,1%; cefepime: 78,3%, nhóm fluoroquinolone (ciprofloxacin, ofloxacin, levofloxacin.): 86-88%; kháng với imipenem, meropenem: 80%, amikacin: 84,6% [30]. Có sự khác biệt trên, phải chăng do phần lớn những người bệnh trong nghiên cứu của chúng tôi bị nhiễm khuẩn do *P.aeruginosa* trên nền các bệnh mạn tính. Các người bệnh này thường phải gánh chịu các đợt viêm phổi tái diễn nhiều lần và căn nguyên thường là *P.aeruginosa*. Việc điều trị với các người bệnh này thường là phối hợp các thuốc khí dung ức chế miễn dịch cùng với kháng sinh phổ rộng phối hợp. Chính vì những lý do đó, sự lựa chọn kháng sinh cho những người bệnh này ngày càng bị giới hạn. Nhiễm khuẩn gây do *P.aeruginosa* cũng liên quan tới dụng cụ y tế bị nhiễm vi khuẩn này cùng với khả năng tồn tại lâu dài ngoài môi trường và có thể tạo ra màng biofilm dày nên có thể bám vào bề mặt các dụng cụ y tế như catheter và các dụng cụ y tế bằng nhựa khác.

Như vậy, nghiên cứu của chúng tôi cho thấy *P.aeruginosa* là tác nhân quan trọng thường gặp trong NKPBV, đã gia tăng đề kháng kháng sinh trầm trọng, chỉ còn ít đề kháng với colistin, amikacin, carbapenem, quinolon .

Staphylococcus aureus

Staphylococcus aureus cầu khuẩn Gram (+) là một tác nhân gây bệnh ở người rất đáng được quan tâm, có thể dẫn đến bệnh cảnh đa dạng từ nhiễm khuẩn da tương đối nhẹ cho đến các nhiễm khuẩn nặng đe dọa tính mạng như viêm nội tâm mạc, viêm phổi, nhiễm khuẩn huyết. Hầu hết các dòng *Staphylococcus aureus* kháng với nhiều loại kháng sinh khác nhau, một vài dòng kháng với tất cả loại kháng sinh trừ Vancomycin.

Theo số liệu từ bảng 3.30 của chúng tôi cho thấy *S.aureus* đề kháng với hầu hết kháng sinh được làm kháng sinh đồ ngoại trừ vancomycin (0%). Trong đó *S.aureus* kháng nhóm Cephalosporin thế hệ 1-4 (41,7% - 71,4%), Carbapenem (41,7%), ức chế β - lactamase (37,5% - 57,1%), Quinolon (50% - 66,7%). Kết quả này thấp hơn so với nghiên cứu tại Bệnh viện Đại học Y Dược TP Hồ Chí Minh: tỷ lệ kháng cao với nhóm Cephalosporin (ceftriaxon với 64%, ceftazidim với 70%), nhóm Carbapenem (82%), Quinolon (67% - 80%); tuy nhiên tỷ lệ kháng amikacin của chúng tôi (57,1%) cao hơn so với nghiên cứu này (18%) và tương tự ở tỷ lệ nhạy cảm cao với vancomycin (91%) [12].

Như vậy *S.aureus* đã kháng hầu hết các kháng sinh thuộc nhóm cephalosporin, carbapenem, ức chế β -lactamase, quinolon, aminoglycoside, fosmycin; chỉ còn nhạy cảm với vancomycin (100%).

E.coli

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy các chủng *E.coli* có tỷ lệ kháng cao với các loại kháng sinh thuộc nhóm cephalosporins các thế hệ từ 1-4 (77,8% - 100%); ampicillin + sulbactam (93,3%); amoxicillin + acid clavulanic (73,3%); ciprofloxacin (77,8%); levofloxacin (72,2%) . Trong khi đó có tỷ lệ

cao *E.coli* còn nhạy cảm với imipenem (94,4%); fosmycin (77,8%); amikacin (76,5%). Chưa phát hiện chủng nào đề kháng với meropenem (bảng 3.31)

Kết quả của chúng tôi tương tự với tác giả Lê Tiến Dũng (2014-2015) tại bệnh viện Đại học Y Dược thành phố Hồ chí Minh cho thấy *E.coli* đề kháng cao với nhóm Cephalosporin: ceftriaxone (62%); ceftazidim (61%); trừ cefoperazone (15%) và nhóm Quinolon (ciprofloxacin với 50% và levofloxacin với 43%). Nhóm Carbapenem và Aminoglycoside bị đề kháng thấp: meropenem (15%), amikacin (8,5 - 17%). Một nghiên cứu của tôi và cộng sự thực hiện trên người bệnh có nhiễm trùng máu năm 2015, tỷ lệ *E.coli* kháng cefepim là 33,3%, kháng imipenem là 53,3% [31]. Điều này cho thấy có sự gia tăng tỷ lệ kháng của *E.coli* với nhóm cephalosporin.

Như vậy, nghiên cứu của chúng tôi cho thấy vi khuẩn *E.coli* chỉ còn nhạy với carbapenem, amikacin, fosmycin.

Serratia marcescens

Serratia marcescens thuộc chi *Serratia* là vi khuẩn gây bệnh cơ hội Gram âm. Trong số các loài *Serratia*, *Serratia marcescens* là loài gây bệnh chủ yếu. Một số chủng *Serratia marcescens* có khả năng sản sinh sắc tố prodigiosin, sắc tố này có màu từ đen đậm đến hồng nhạt, tùy thuộc vào tuổi của khuẩn lạc. *Serratia* có khả năng sinh trưởng tốt trên nhiều loại môi trường khác nhau bao gồm nước, đất, và đường tiêu hóa của các loài động vật khác nhau. *Serratia marcescens* có khuynh hướng tăng trưởng đối với thực phẩm tinh bột, nơi sắc tố của khuẩn lạc dễ bị nhầm lẫn với máu.

Cho đến những năm 1950, loại vi khuẩn này vẫn được xem là sinh vật vô hại. Chỉ từ những năm 1960, *Serratia marcescens* được công nhận là căn nguyên gây bệnh cơ hội ở người. Các dẫn xuất của prodigiosin gần đây đã được tìm thấy có đặc tính ức chế miễn dịch và hoạt động chống ung thư trong cơ thể và hiện đang được sử dụng để điều trị bệnh Chagas. Trong môi trường bệnh viện, các loài *Serratia* có thường cư trú tại đường hô hấp và

nước tiểu, tuy nhiên chúng không cư trú ở đường tiêu hóa. *Serratia* là nguyên nhân gây ra khoảng 2% NKBV, bao gồm nhiễm khuẩn huyết, nhiễm khuẩn đường hô hấp dưới, đường tiết niệu, vết thương phẫu thuật, da và các mô mềm ở người lớn.

Theo bảng 3.33, *Serratia marcescens* đề kháng cao với nhóm cephalosporin (66,7% - 100%) và nhóm ức chế β -lactamase (42,9% - 100%) trong đó 100% kháng ceftriaxone; cefotaxim; 90% kháng ampicillin + sulbactam. *Serratia marcescens* cũng đề kháng khá cao amikacin (58,3%). *Serratia marcescens* còn đề kháng thấp với quinolon (16,7%), carbapenem và gentamycin (33,3%).

Như vậy, nghiên cứu của chúng tôi cho thấy các chủng vi khuẩn *Serratia marcescens* đã kháng tất cả các kháng sinh được làm kháng sinh đồ và chỉ còn nhạy cảm với quinolon, fosmycin, carbapenem và gentamycin.

Từ các số liệu trên cho thấy, các vi khuẩn đã có sự kháng mạnh mẽ với các loại kháng sinh khác nhau. Hoạt tính của kháng sinh được chia làm hai nhóm là diệt khuẩn và kìm khuẩn, cơ chế tác động của kháng sinh lên tế bào vi khuẩn bao gồm ức chế tổng hợp thành tế bào, ức chế sao chép ADN và ức chế sinh tổng hợp protein. Mỗi loại kháng sinh có khả năng ức chế các đích tác động trong tế bào vi khuẩn khác nhau, để sinh tồn, vi khuẩn tự phát triển các cơ chế để làm giảm thiểu khả năng bất hoạt của các chất kháng sinh lên các quá trình của tế bào, quá trình này gọi là cơ chế đề kháng kháng sinh. Các nghiên cứu sâu về sinh học phân tử - tế bào cho thấy ở vi khuẩn có hai hình thức kháng kháng sinh, đó là đề kháng tự nhiên và đề kháng mắc phải, mọi cơ chế đề kháng đều do hệ di truyền (gen) của chúng điều khiển. Điều đáng ngạc nhiên là khi một chủng vi khuẩn có được một cơ chế đề kháng kháng sinh nào đó ở trên gen (còn gọi là gen kháng kháng sinh), chúng có thể phát tán các gen kháng kháng sinh cho các chủng vi khuẩn khác trong quần thể và qua đó gia tăng nhanh chóng tỷ lệ kháng kháng sinh. Vì vậy một chủng vi khuẩn có

thể hình thành hoặc tiếp nhận nhiều gen kháng kháng sinh khác nhau, qua đó có được nhiều cơ chế đề kháng với nhiều loại kháng sinh sử dụng trong điều trị. Từ cơ chế đó, không ngạc nhiên khi tìm thấy nhiều chủng vi khuẩn có khả năng kháng lại nhiều kháng sinh. Vì vậy thật khó có thể ngăn chặn được tình trạng lan truyền gen kháng thuốc và vi khuẩn kháng thuốc trong quần thể nếu chúng ta tạo ra cơ hội cho chúng.

Kháng sinh bị lạm dụng trong cộng đồng do người dùng có thể tự mua từ các quầy thuốc (mua thuốc không có đơn hoặc từ người bán thiếu các kiến thức sử dụng kháng sinh hợp lý) hoặc xảy ra trong chính bệnh viện, nơi mà kháng sinh có thể được thay thế để kiểm soát nhiễm khuẩn tốt hơn, nơi kháng sinh phổ rộng được sử dụng thay thế cho kháng sinh phổ hẹp. Bên cạnh đó sự suy giảm trong nghiên cứu và phát triển kháng sinh cũng là một mối lo ngại, việc thử nghiệm lâm sàng cho kháng sinh mới là không dễ tiến hành, đòi hỏi chi phí rất lớn. Khi sự đề kháng kháng sinh tăng lên và sự phát triển kháng sinh chậm lại, quản lý kháng sinh trở nên quan trọng để cải thiện kết quả lâm sàng, ngăn chặn sự đề kháng kháng sinh và giảm các tác dụng phụ của kháng sinh. Có nhiều hình thức, tuy nhiên theo chúng tôi có thể sử dụng một số biện pháp sau:

- Tăng cường công tác quản lý nhà nước về kháng kháng sinh
- Thuốc kháng sinh phải là thuốc được bán theo đơn
- Các bệnh viện cần có hội đồng thuốc và điều trị hoạt động có hiệu quả
- Các bệnh viện phải có hội đồng kiểm soát nhiễm khuẩn: xây dựng các chỉ số giám sát như tỷ lệ tuân thủ vệ sinh tay,..
- Chương trình giám sát kháng sinh tại bệnh viện
- Tập huấn thường xuyên về thuốc, về sử dụng kháng sinh
- Cập nhật các tài liệu hướng dẫn điều trị với các bệnh nhiễm khuẩn
- Có chiến lược giáo dục truyền thông cộng đồng. Tăng cường nhận thức và giáo dục cho cộng đồng về sử dụng kháng sinh hợp lý

- Đảm bảo chất lượng các xét nghiệm vi sinh theo các tiêu chuẩn quốc tế.

* Đối với đội ngũ nhân viên y tế điều trị

- Đánh giá lại nhu cầu tiếp tục dùng kháng sinh sau 48-72h
- Dùng kháng sinh nếu nuôi cấy vi khuẩn âm tính và không chắc là nhiễm khuẩn
- Dùng kháng sinh khi tình trạng nhiễm khuẩn được giải quyết
- Chuyển đổi liệu pháp cho kháng sinh thích hợp nhất dựa trên kết quả
- Tránh dự phòng kháng sinh lâu dài hoặc mạn tính
- Giảm thiểu việc sử dụng kháng sinh phổ rộng.

4.2.3. Đặc điểm các gen đề kháng kháng sinh của *A.baumannii* và *K.pneumoniae* gây NKPBV

Nhiễm khuẩn phổi bệnh viện là vấn đề thách thức trong công tác khám bệnh, chữa bệnh do làm kéo dài thời gian điều trị, tăng chi phí điều trị và tăng tỷ lệ tử vong. Các cơ sở y tế hiện nay, trong đó có Bệnh viện Đa khoa tỉnh Thái Bình hiện đang đối mặt với khó khăn trong kiểm soát nhiễm khuẩn do sự xuất hiện ngày càng phổ biến của vi khuẩn đa kháng kháng sinh. Muốn xác định đặc điểm dịch tễ nhiễm khuẩn làm cơ sở đưa ra các biện pháp kiểm soát tác nhân gây nhiễm khuẩn phù hợp thì phải có các thông tin về phân bố và đặc tính di truyền của các tác nhân gây NKPBV. Trước đây, các phân tích tác nhân thường dựa trên so sánh đặc điểm về kiểu hình như định nhóm sinh học, nhóm huyết thanh, mức độ nhạy cảm kháng sinh. Ngày nay, với sự phát triển và triển khai các kỹ thuật mới dựa trên phân tích phân tử, xác định gen của tác nhân gây NKPBV đã giúp cho các nhà quản lý có những chiến lược và giải pháp để ngăn chặn sự đề kháng kháng sinh của các vi khuẩn gây NKPBV. Có nhiều vi khuẩn đã bị đề kháng kháng sinh, nghiên cứu của chúng tôi tập trung nghiên cứu tìm hiểu về gen kháng kháng sinh của 2 vi khuẩn gây NKPBV nhiều nhất tại Khoa HSTC - CĐ Bệnh viện Đa khoa tỉnh Thái Bình đó là *A.baumannii* và *K.pneumoniae*.

Cơ chế phổ biến và quan trọng nhất trong đề kháng kháng sinh β -lactam ở vi khuẩn là sản sinh β -lactamase, ví dụ như các β -lactamase phổ rộng (ESBL), AmpC, carbapenemase. Họ enzyme β -lactamase được chia thành nhiều nhóm khác nhau dựa trên vai trò và cấu trúc phân tử của chúng. Dựa trên sự tương đồng về trình tự, β -lactamase được chia làm 4 nhóm A, B, C, D.

Acinetobacter baumannii cũng giống như tất cả các vi khuẩn, liên tục phải đối mặt với những thách thức cho sự tồn tại của chúng dưới tác động của môi trường hoặc hệ sinh thái. Thường xuyên phải chịu áp lực sống còn để tồn tại, chúng đã phát triển các cơ chế kháng khác nhau, trong đó nó có thể đề kháng với nhóm kháng sinh phổ rộng mạnh nhất hiện nay như carbapenem đang được dùng để điều trị vi khuẩn này. Với đặc tính là loài có khả năng tích lũy nhiều cơ chế kháng kháng sinh, *A.baumannii* đã phát triển nhiều chủng đa kháng thuốc. Có bốn cơ chế thường gặp gây hiện tượng kháng thuốc ở *A.baumannii* được nói đến nhiều nhất là: (i) Thay đổi vị trí tác động (thay đổi đích protein gắn penicilin – PBPs), (ii) Đột biến mất kênh porin (iii) bơm đẩy kháng sinh ra ngoài và (iv) Tiết enzyme bất hoạt kháng sinh nhóm A, B và D.

Nghiên cứu của chúng tôi cho kết quả, trong số các vi khuẩn *A.baumannii* mang gen kháng kháng sinh, ở nhóm gen sinh β -lactamase nhóm A, enzyme TEM chiếm đa số (77,6%), các nhóm enzyme sinh ESBL khác như SHV, CTX-M chiếm tỷ lệ khá thấp (từ 3% đến 6%) (bảng 3.35). Trong khi đó, khi nghiên cứu tỷ lệ mang gen đề kháng kháng sinh của *K.pneumoniae* cho thấy, trong nhóm A, enzyme SHV chiếm 100%, TEM (94,3%), KPC (56,6%) (bảng 3.36). Điều này cho thấy giữa các vi khuẩn khác nhau thì có những biến đổi cấu trúc gen là khác nhau. Một nghiên cứu tại bệnh viện ở Iran (2010) trên 62 chủng *K.pneumoniae* mang gen đề kháng kháng sinh cho kết quả thấp hơn chúng tôi 54% chủng mang TEM, 67,4% mang gen SHV, 46,5% mang gen CTX-MI và 29% CTX-M-III [76]. Hay một nghiên cứu ở Tunisia (2015) cho thấy, tỷ lệ mang gen blaSHV, blaTEM và blaCTX-M lần

lượt là 89%, 56,8% và 81,4% [52]. Điều này cho thấy các ESBL như TEM, SHV và CTX-M ngày càng gia tăng và chiếm ưu thế trong số các chủng kháng *K.pneumoniae*.

Gần đây, các ESBL liên quan đến đề kháng penicillin thế hệ thứ nhất, thứ hai, các cephalosporin thế hệ thứ 3 và aztreonam đã gia tăng nhanh chóng và trở thành mối lo ngại trong điều trị nhiễm khuẩn. Thêm vào đó các enzyme TEM đã và đang biến đổi trình tự nucleotide để tạo ra các enzyme mới. Bên cạnh đó, các enzyme SHV, CTX-M, OXA, PER cũng đã trở nên phổ biến hơn trong nhóm ESBL ở các vi khuẩn gây NKPBV. Tỷ lệ gen sinh ESBL tăng cao có thể được giải thích là do việc sử dụng kháng sinh thuộc nhóm cephalosporins, fluoroquinolones chưa được kiểm soát chặt chẽ cùng với kỹ thuật phát hiện ESBL đã được Bệnh viện Đa khoa tỉnh Thái Bình quan tâm nhiều hơn.

Nhóm carbapenem, được đưa vào thị trường vào đầu những năm 2000 để điều trị các vi khuẩn gram âm. Tuy nhiên vi khuẩn Gram âm kháng carbapenem đang là vấn đề quan trọng tác động đến sức khỏe toàn cầu. Tính kháng kháng sinh nhóm carbapenem của *A.baumannii* là do vi khuẩn này có chứa gen mã hóa tính năng của enzyme β -lactamase có khả năng ly giải các kháng sinh nhóm carbapenem như IMP, VIM, SIM và NDM-1 thuộc lớp B (Metallo-beta-lactamase). Mặc dù vậy, sự kháng kháng sinh của *A.baumannii* chủ yếu vẫn do các gen có chứa gen mã hóa enzyme thuộc lớp D (viết tắt là CHLDs - carbapenem-hydrolyzing class D beta-lactamases) của vi khuẩn có khả năng thủy phân và ly giải các kháng sinh nhóm β -lactam, điển hình là nhóm carbapenem. Báo cáo đầu tiên men β -lactamase thuộc lớp D kháng với kháng sinh nhóm carbapenem mắc phải của *A.baumannii* có khởi nguồn từ Scotland và được đặt tên OXA-23. Gen Oxacillase thường được chia thành 4 nhóm có tương đồng về kiểu gen như sau: OXA-23 (bao gồm OXA-23, OXA-27 và OXA-49); OXA-24 (bao gồm

OXA-24, OXA-40, OXA-25, OXA-26 và OXA-72); OXA-58 (bao gồm OXA-58, OXA-96) và OXA-51 là một gen nội tại kháng tự nhiên với carbapenem và chỉ nằm trên *A.baumannii*. Các enzyme này được xác định mã hóa trên cả nhiễm sắc thể và trên plasmid. Chính điều này đã giúp *A.baumannii* có thể di truyền các yếu tố kháng thuốc trong cùng loài như sau: do vi khuẩn mang nhiều gen kháng thuốc nằm trên plasmid nên từ một chủng *A.baumannii* mang gen kháng thuốc này có thể truyền cho một chủng *A.baumannii* (cùng loài) hoặc một vi khuẩn khác (khác loài) khả năng kháng nhiều loại thuốc kháng sinh của chúng. Kỹ thuật PCR được coi là tiêu chuẩn vàng cho việc xác định các gen này trên *A.baumannii* kháng carbapenem.

Ở Việt Nam, hai căn nguyên gây nhiễm khuẩn bệnh viện thường gặp là *P.aeruginosa* và *A.baumannii* được đánh giá mức độ kháng carbapenem ở 6 bệnh viện năm 2008 cho thấy 20% các chủng *P.aeruginosa* và gần 50% các chủng *A.baumannii* kháng carbapenem [16]. Nghiên cứu của chúng tôi cho kết quả tỷ lệ gen đề kháng Carbapenem nhóm B của *A.baumannii* mang gen NDM-1 là 25,4%. Đối với *K.pneumoniae* có 86,6% vi khuẩn này mang gen NDM-1; 49,1% mang gen SPM và 45,3% mang gen IMP. Những enzyme này mang hoạt lực thủy phân nhóm kháng sinh carbapenem và nằm trên các hệ di truyền động, qua đó dễ dàng truyền qua lại giữa các vi sinh vật. Nghiên cứu của Ellington (2006) tại Anh cũng chỉ ghi nhận một tỷ lệ nhỏ các chủng *A.baumannii* mang VIM và SIM, giải trình tự nucleotide những gen này cho kết quả hoàn toàn tương đồng với các trình tự gen chuẩn trên ngân hàng dữ liệu gen [73]. Để khẳng định vi khuẩn mang gen carbapenemase và Metallo- β -lactamase làm gia tăng mức độ đề kháng kháng sinh carbapenem (trong nghiên cứu này chúng tôi sử dụng Meropenem và imipenem), các chủng *A.baumannii* được xác định MIC trên hệ thống máy Vitek 2 Compact. Kết quả so sánh giữa hai nhóm vi khuẩn có mang và không mang gen cho thấy rằng

nhóm có mang gen KPC, NDM-1 và MBL có sự khác biệt về tỷ lệ kháng kháng sinh so với nhóm không mang gen.

Theo một số nghiên cứu, vi khuẩn mang gen NDM-1 kháng carbapenem không chỉ phát hiện được trên các người bệnh bị nhiễm khuẩn bệnh viện mà còn được phát hiện trong môi trường. Bệnh viện Đa khoa tỉnh Thái Bình là bệnh viện tuyến cuối của tỉnh Thái Bình và là đơn vị có số lượng phẫu thuật lớn nhất tỉnh, mỗi năm tiến hành khoảng 15.000 ca phẫu thuật thuộc nhiều chuyên khoa sâu khác nhau. Do vậy, bệnh viện luôn luôn trong tình trạng quá tải, công suất sử dụng giường bệnh vượt quá 100%, gây nhiều khó khăn cho công tác phòng chống nhiễm khuẩn. Đây là nguy cơ quan trọng làm lây lan vi khuẩn mang gen kháng carbapenem như gen NDM-1 giữa các người bệnh cũng như ra ngoài môi trường bệnh viện và phát tán ra ngoài cộng đồng.

Một nghiên cứu tại BV Việt Đức, cho kết quả 2,5% số mẫu xét nghiệm dương tính với vi khuẩn mang gen NDM-1. Các mẫu này được xét nghiệm tại ga trải giường người bệnh, nắp toa lét nhà vệ sinh (nơi mà các dịch như nước tiểu, vết mổ... của người bệnh bị nhiễm với vi khuẩn mang gen NDM-1 có thể dính vào) hay nắp thùng rác y tế có chứa các bông băng hay dịch từ các người bệnh dương tính. Một số mẫu xét nghiệm khác cũng có nguy cơ cao như tay nhân viên điều dưỡng (tiếp xúc trực tiếp và thường xuyên hơn với người bệnh), sàn buồng bệnh (dịch nhiễm khuẩn chảy ra)... đều cho kết quả âm tính. Điều này có thể giải thích như sau: Các nhân viên điều dưỡng sau khi chăm sóc người bệnh đều đeo găng tay, sàn buồng bệnh đều được lau 2 lần/ngày với các dung dịch khử khuẩn và các vị trí xét nghiệm khác như bàn và tủ cá nhân không tiếp xúc thường xuyên so với các mẫu xét nghiệm dương tính nên chúng tôi không phát hiện được [22]. Như vậy việc sử dụng các dung dịch khử khuẩn và các phương tiện phòng hộ có ý nghĩa rất cao trong việc giảm tình trạng kháng kháng sinh ở vi khuẩn.

Phân tích 67 chủng *A.baumannii* mang gen đề kháng kháng sinh phân lập được từ 262 người bệnh được chẩn đoán là NKPBV, bằng kỹ thuật PCR-Multiplex, chúng tôi đã phát hiện gen OXA ở 52 chủng *A.baumannii*. Trong đó 45 chủng *A.baumannii* có mang gen OXA-51 (67,2%); 45 cũng là số chủng mang gen OXA-23 (67,2%) và 39 chủng vừa mang gen OXA-51 và OXA-23 (58,2%). Kết quả trên là hoàn toàn phù hợp, gen OXA-51 chiếm tỷ lệ cao nhất vì đây là một gen nội tại kháng tự nhiên với carbapenem và chỉ nằm trên *A.baumannii*. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với nghiên cứu của Nguyễn Thị Thanh Hà và một số nghiên cứu khác [20],[47]. Năm 2013, Tada và cộng sự công bố đã phát hiện *A.baumannii* có mang gen OXA-23 tại hai bệnh viện Bạch Mai và Chợ Rẫy [147]. Đã có rất nhiều nghiên cứu ở các nước trong khu vực châu Á phát hiện được các gen OXA này như nghiên cứu của Yang và cộng sự (2009), đã phát hiện gen OXA-51 và OXA-23 trong các chủng *A.baumannii* phân lập tại BV ở Hàn Quốc, đồng thời cho thấy, các chủng mang những gen này kháng rất cao với tất cả các KS được thử nghiệm bao gồm kháng 100% với imipenem, meropenem và ciprofloxacin, 97,9% với cefepime và ceftazidine, 57,1% với amikacin [158]. Một nghiên cứu khác của Lin và CS. (2011), tại Đài Loan đã phát hiện ra 136 chủng *Acinetobacter spp.* phân lập từ năm 2005-2007, với 99% các chủng *A.baumannii* mang gen OXA-51 và cũng có sự xuất hiện gen kháng carbapenem như OXA-23, OXA-24 với MIC cho imipenem (>16 µg/ml), Ceftazidin (>32 µg/ml) [108]. Nghiên cứu khác của Amudhan và CS. (2011), tại Ấn độ đã phát hiện được 116 chủng *Acinetobacter spp.* Trong đó có mang gen OXA-51 là 99 chủng và mang gen OXA-23 là 95 chủng, OXA-58 là 1 chủng [56]. Nghiên cứu tại các quốc gia Châu Âu và Châu Mỹ cũng phát hiện các gen chủng mang gen OXA có tính kháng KS rộng rãi, như nghiên cứu của Liakopoulos và CS. (2012), tại Hy Lạp cho thấy, phát hiện gen OXA-23 chiếm 72,4% trong tổng số các chủng *A.baumannii* phân lập được và OXA-58 chỉ

chiếm 27,6% trong tổng số các chủng *A.baumannii* trong năm 2010, nhưng sau đó tỷ lệ OXA-58 ngày càng tăng lên đáng lo ngại [106]. Huang và CS. (2012) nghiên cứu trên những người lính đánh trận từ Iraq trở về nằm điều trị tại bệnh viện ở Washington.DC - Mỹ cho thấy, trong 5 năm đã phát hiện ra 298 chủng *A.baumannii*, tất cả đều mang gen OXA-51, và chỉ có 40 chủng mang gen OXA-23 và 1 chủng mang gen OXA-58 [88].

Trong 67 chủng *A.baumannii* phân lập tại Bệnh viện Đa khoa tỉnh Thái Bình chúng tôi tìm được 2 chủng có gen OXA-24. Hiện các nghiên cứu ở Việt Nam vẫn chưa tìm thấy chủng *A.baumannii* nào mang gen này. Nghiên cứu của Touati M và cs năm 2012 tại bệnh viện Đại học Annaba, Algeria tìm thấy 60% các chủng có mang gen OXA-23, trong khi không có chủng nào trong số các chủng đó chứa gen OXA-24 và OXA-58 [150]. Cũng tại Algeria năm 2005, Seifert H tìm thấy tất cả các chủng dương tính với gen OXA-51, 92% các chủng chứa một gen OXA-23, 4% số chủng phân lập chứa một gen OXA-58 và một chủng chứa cả gen OXA-23 và OXA-58, không có chủng nào trong số các chủng chứa gen OXA-24. Một nghiên cứu năm 2013 tại Tây Ban Nha phân lập được 5 chủng *A.baumannii* đa kháng thuốc từ 5 người bệnh, trong đó có 1 người bệnh bị viêm màng não gây tử vong, 3 chủng từ người bệnh nhiễm khuẩn da và mô mềm, và 1 người bệnh nhiễm khuẩn hô hấp [148].

Đánh giá mức độ kháng KS bằng MIC với *A.baumannii* có mang gen OXA-23 và OXA-51 kháng với nhóm β -lactam ở nghiên cứu của chúng tôi cho kết quả tương ứng là: Kháng imipenem (66% và 75,5%), với meropenem (64,1% và 76,9%), với cefepime (63,8% và 72,4%), với colistin còn nhạy 100%. Như vậy là có sự khác nhau về tính kháng kháng sinh rõ rệt của những chủng *A.baumannii*: những chủng mang gen OXA-51 có tỷ lệ kháng KS cao hơn so với mang gen OXA-23.

Nghiên cứu mức độ kháng nhóm β -lactam của *K.pneumoniae* có mang gen B-lactamase cho thấy mức độ kháng với carbapenem của các chủng

K.pneumoniae là khác nhau, chủng mang gen NDM-1 có tỷ lệ kháng cao hơn chủng mang gen KPC cụ thể: với imipenem kháng với chủng mang gen KPC là 40%, chủng mang gen NDM-1 kháng 85%. Tương tự với meropenem, kháng với gen KPC cũng là 40%, chủng mang gen NDM-1 kháng 86,7%. Mức độ kháng với cephalosporin với kháng sinh cefepime ở chủng mang gen KPC là 40%, chủng mang gen NDM-1 kháng 88,6%. Các cơ chế kháng carbapenem cơ bản ở các loài *K.pneumoniae* thường liên quan đến việc sản xuất carbapenemase và hoặc sự mất/giảm biểu hiện của protein màng. Ngoài ra, việc sản xuất AmpC và B-lactamase phổ rộng (ESBL) đóng một vai trò quan trọng trong các cơ chế kháng thuốc. KPC và NDM là các carbapenemase đáng chú ý nhất liên quan đến các cơ chế kháng thuốc; các gen mã hóa các enzyme này được tìm thấy trên các plasmid có thể chuyển được, do đó tạo điều kiện cho sự lan truyền của các gen kháng thuốc này đến các loài khác nhau trên toàn thế giới. Kết quả của chúng tôi nhấn mạnh sự cần thiết của các biện pháp kiểm soát nhiễm khuẩn để ngăn chặn sự lây lan của các chủng kháng thuốc, đặc biệt là trong các bệnh viện. Sau mỗi năm, CLSI đều đã phải thay đổi giá trị MIC của carbapenem, đặc biệt là đối với *K.pneumoniae* dương tính với KPC, điều này cho thấy sự giảm nhạy của của vi khuẩn với kháng sinh diễn ra nhanh hơn và cũng đã nêu rõ vai trò của KPC đối với đề kháng carbapenem ở vi khuẩn. Loài vi khuẩn này đều có khả năng lây lan rất nhanh chóng trong môi trường bệnh viện, gây ra nhiễm khuẩn bệnh viện với tỷ lệ mắc và tử vong rất cao. Các số liệu thống kê tại Trung Quốc, Việt Nam, Thái Lan, Malaysia đều ghi nhận tỷ lệ *K.pneumoniae* mang blaKPC cao, gây nhiều khó khăn cho điều trị. Vì vậy việc phát triển và áp dụng thành công kỹ thuật PCR để phát hiện nhanh các chủng vi khuẩn mang KPC có ý nghĩa lớn trong việc kiểm soát và ngăn chặn sự lan rộng của các chủng vi khuẩn đề kháng kháng sinh.

Tại tỉnh Thái Bình và một số tỉnh lân cận, đây là nghiên cứu đầu tiên sử dụng kỹ thuật phân tử, phân tích sâu chủng vi khuẩn gây bệnh. Trong thời gian tới, cần có những nghiên cứu sâu hơn về sinh học phân tử ở khu vực này cũng như trên cả nước để giúp xác định nguồn lây, đường lây từ đó có những biện pháp can thiệp tích cực về công tác KSNK chấm dứt sự tồn tại dai dẳng, phát tán gen kháng KS của các vi khuẩn này.

4.3. Một số hạn chế của đề tài nghiên cứu:

Nghiên cứu thực hiện tại riêng Khoa Hồi sức tích cực và Chống độc. 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 bệnh nhiễm khuẩn phổi bệnh viện.

Người bệnh đủ tiêu chuẩn nghiên cứu tại khoa HSTC-CD nhưng không được tiếp tục theo dõi khi chuyển khoa, chuyển viện. Cho nên có thể ảnh hưởng đến tỷ lệ NKPBV của NC.

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

Việc phân tích các yếu tố liên quan đến NKPBV sẽ đầy đủ hơn, nếu nghiên cứu thực hiện thêm trên đối tượng là nhân viên y tế với việc tuân thủ các quy trình kiểm soát NKBV và sự tuân thủ quy chế sử dụng kháng sinh trong bệnh viện.

Nghiên cứu mới đề cập đến một số hậu quả của NKPBV như thiệt hại về kinh tế, chi phí điều trị tăng thêm, kéo dài thời gian điều trị nhưng chưa nghiên cứu được các di chứng cũng như mức độ tổn hại sức khỏe do NKPBV gây ra. Bên cạnh đó do hạn chế của bối cảnh và thời gian nghiên cứu tại Bệnh viện Đa khoa tỉnh trong một Khoa HSTC-CD, tình trạng người bệnh rất nặng, phải chuyên tuyến điều trị, tỷ lệ tử vong cao nên nhiều đối tượng nghiên cứu theo dõi giám sát, khó khăn, không đủ dữ liệu để phân tích. Vì vậy một

ngiên cứu can thiệp nhằm tìm ra biện pháp phòng ngừa, giảm thiểu NKPBV có hiệu quả chưa thực hiện được.

KẾT LUẬN

1. Thực trạng và một số yếu tố liên quan gây nhiễm khuẩn phổi bệnh viện

1.1. Thực trạng nhiễm khuẩn phổi bệnh viện:

- Tỷ lệ mới mắc nhiễm khuẩn phổi bệnh viện tại Khoa Hồi sức tích cực và chống độc Bệnh viện Đa khoa tỉnh Thái Bình là 31,0%.

- Tỷ suất mới mắc nhiễm khuẩn phổi bệnh viện ở người bệnh đặt nội khí quản, mở khí quản và thở máy lần lượt là 61,2; 70,9; 54,3. Số NKPBV/1000 ngày điều trị tại Khoa HSTC-CĐ là 28,1.

- Tỷ lệ mới mắc NKPBV cao ở những người bệnh có bệnh lý nền là: bệnh hô hấp (43,1%), chấn thương (36,4%), thần kinh (28,3%). Các thủ thuật can thiệp có tỷ lệ mới mắc NKPBV cao là: mở khí quản (92,3%), đặt NKQ (54,9%), thở máy (55,6%). Người bệnh có nhiều thủ thuật can thiệp tỷ lệ mới mắc NKPBV tăng (66,5% ở những người bệnh có trên 7 thủ thuật).

1.2. Một số yếu tố liên quan gây nhiễm khuẩn phổi bệnh viện:

Có nhiều yếu tố liên quan gây nhiễm khuẩn phổi bệnh viện được xác định, đó là: giới tính nam, tuổi cao, bệnh nền là bệnh hô hấp, có các thủ thuật xâm lấn (mở khí quản, đặt nội khí quản, thở máy, đặt sonde foley, đặt sonde dạ dày, v.v.) thời gian nằm viện lâu, thời gian thở máy lâu. Qua phân tích hồi quy logistic các yếu tố chính liên quan NKPBV là: giới tính, có can thiệp xâm nhập đường hô hấp và thời gian nằm viện.

2. Đặc điểm kháng kháng sinh của một số vi khuẩn gây nhiễm khuẩn phổi bệnh viện

- Căn nguyên chính gây bệnh NKPBV gồm: 103 chủng *A.baumannii* (39,3%), 81 chủng *K.pneumoniae* (30,9%), 22 chủng *P.aeruginosa* (8,4%) và 18 chủng *E.coli* (6,9%). Các vi khuẩn này phân bố chủ yếu ở người bệnh trên 60 tuổi, có bệnh nền hô hấp mạn tính và có thủ thuật xâm lấn (đặt sonde, thở máy và đặt NKQ). Người bệnh mang vi khuẩn *A.baumannii* và *K.pneumoniae* có tỷ lệ tử vong cao (71,8% và 59,3%).

- *A.baumannii* kháng với hầu hết các kháng sinh nhóm β -lactam, Fluroquinolon, Glycopeptid (trên 70%). Nhạy với colistin (kháng 2,2%).

- *K.pneumoniae* kháng cao với Cephalosporin thế hệ 1, 2 (64,6% đến 83,6%), kháng Quinolon (trên 43%). Tuy nhiên, *K.pneumoniae* còn nhạy cảm với imipenem (kháng 21,2%); meropenem (kháng 21,4%).

- *E.coli* kháng cephalosporin (77,8% đến 100%); kháng ampicillin + sulbactam (93,3%), nhạy với meropenem (nhạy 100%).

- *P.aeruginosa* kháng với ceftazidime (57,1%); cefepime (50%). Nhạy cảm với colistin (kháng 16,7%); imipenem (kháng 18,2%).

- Có 67 chủng *A.baumannii* mang gen đề kháng kháng sinh. Tỷ lệ chủng mang gen OXA-23 và OXA-51 đều là 67,2%; có 39 trường hợp mang cả 2 gen OXA-51+23 (58,2%). Các chủng mang gen OXA có mức độ kháng kháng sinh cao hơn so với các chủng không mang gen. *A.baumannii* mang gen ESBL chủ yếu là gen TEM (77,6%).

- Có 53 chủng *K.pneumoniae* mang gen đề kháng kháng sinh. Enzyme SHV có mặt ở 100% chủng mang gen, TEM (94,3%); KPC (56,6%); PER hoặc CTX-M (0%); NDM-1 (86,8%); OXA (62,3%). *K.pneumoniae* mang gen NDM-1 có tỷ lệ kháng cao hơn mang gen KPC.

KIẾN NGHỊ

Qua nghiên cứu này, chúng tôi có một số đề xuất như sau:

1. Thực hiện một số biện pháp phòng ngừa NKPBV tại khoa HSTC-CD: (1) Sắp xếp cách ly bệnh nhân bị NKPBV bởi những vi khuẩn đa kháng vào một khu vực riêng; (2) Rút ngắn thời gian nằm HSCC nếu có thể được; (3) Hạn chế các can thiệp xâm lấn trên người bệnh nếu không cần thiết; (4) Thực hiện các khuyến cáo về phòng ngừa chuẩn cho từng loại NKBV.
2. Bệnh viện cần tăng cường hiệu quả hoạt động của Hội đồng Kiểm soát nhiễm khuẩn: Tổ chức giám sát liên tục căn nguyên gây NKPBV, đặc tính kháng kháng sinh của vi sinh vật gây bệnh. Giám sát, quản lý sử dụng kháng sinh trong bệnh viện nhằm phòng ngừa sự kháng thuốc của vi khuẩn.
3. Bệnh viện cần sớm áp dụng các kỹ thuật sinh học phân tử như PCR, giải trình tự gen để chẩn đoán sớm, chính xác các tác nhân gây NKBV góp phần chẩn đoán và điều trị hiệu quả.
4. Tiếp tục có những nghiên cứu tổng thể, thiết kế chuẩn mực, thời gian dài hơn để có thể đánh giá nguy cơ một cách khoa học, chính xác; nghiên cứu can thiệp nhằm tìm ra biện pháp hữu hiệu phòng ngừa NKPBV.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

TIẾNG VIỆT

1. An Nguyễn Thúy (2017), *Thực trạng nhiễm khuẩn bệnh viện tại Trung tâm chống độc bệnh viện Bạch Mai năm 2016-2017*, Đại học Y Hà Nội.
2. Bảo Nguyễn Thanh, Nga Cao Minh, Nga Trần Thị Thanh et al. (2012), Chọn lựa kháng sinh ban đầu trong điều trị nhiễm khuẩn bệnh viện tại một số bệnh viện thành phố Hồ Chí Minh. *Tạp chí Y học thành phố Hồ Chí Minh*, Tập 16 (Phụ bản số 1), pp. 206-214.
3. Bộ Y tế (2018), *Báo cáo chung tổng quan ngành y tế năm 2016- Hướng tới mục tiêu già hoá khoẻ mạnh ở Việt Nam*, pp.
4. Bộ Y tế (2018), Thông tư số 16/TT-BYT ban hành ngày 20/7/2018 quy định về kiểm soát nhiễm khuẩn trong các cơ sở khám bệnh, chữa bệnh. pp.
5. Bộ Y tế (2017), *Hướng dẫn thực hành kỹ thuật xét nghiệm vi sinh lâm sàng ban hành kèm theo Quyết định số 1539/QĐ-BYT ngày 20/4/2017*, Nhà xuất bản y học,
6. Bộ Y tế (2017), Quyết định số 3916/QĐ-BYT ban hành ngày 28/8/2017 về việc phê duyệt các hướng dẫn kiểm soát nhiễm khuẩn trong các cơ sở khám bệnh, chữa bệnh. pp. 18-21.
7. Bộ Y tế (2015), *Thực trạng viêm phổi bệnh viện và các biện pháp phòng ngừa*,
8. Bộ Y tế (2013), *Kế hoạch hành động quốc gia về chống kháng thuốc giai đoạn từ năm 2013 đến năm 2020*,
9. Bộ Y tế (2012), *Hướng dẫn phòng ngừa viêm phổi bệnh viện trong các cơ sở khám bệnh, chữa bệnh*,
10. Bộ Y tế (2012), *Tài liệu đào tạo phòng và kiểm soát nhiễm khuẩn*,
11. Cảnh Hoàng Doãn, Lan Vũ Lê Ngọc, Ninh Ưông Nguyễn Đức et al. (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 Đại học Sư phạm TPHCM*, Số 61, pp. 156-163.
12. Dũng Lê Tiến (2017), Viêm phổi bệnh viện: đặc điểm vi khuẩn và đề kháng kháng sinh invitro tại Bệnh viện Đại học Y Dược TPHCM. *Tạp chí Thời sự Y học*, Tháng 10, pp. 69-74.
13. Dung Nguyễn Thị Phương (2018), *Phân tích việc sử dụng Doripenem trong điều trị viêm phổi bệnh viện tại khoa Hồi sức tích cực, Bệnh viện Bạch Mai*, Đại học Dược Hà Nội.
14. Dũng Phạm Thái and Quyết Đỗ (2013), Nghiên cứu đặc điểm vi khuẩn ở bệnh nhân viêm phổi thở máy. *Tạp chí Y học thành phố Hồ Chí Minh*, tập 17 (3), pp. 159-163.

15. Duy Đoàn Ngọc and Ngọc Trần Văn (2013), Đặc điểm viêm phổi bệnh viện do P.Aeruginosa tại bệnh viện Chợ Rẫy từ tháng 6/2009 đến tháng 6/2010. *Tạp chí Y học thành phố Hồ Chí Minh*, 17 (1), pp. 77-81.
16. Global Antibiotic Resistance Partnership (GARP) (2010), *Phân tích thực trạng sử dụng kháng sinh và kháng kháng sinh ở Việt Nam*, Hà Nội, Tháng 10.
17. Giang Bùi Hồng (2013), *Nghiên cứu đặc điểm vi khuẩn và điều trị nhiễm khuẩn bệnh viện tại khoa Hồi sức tích cực Bệnh viện Bạch Mai năm 2012*, Đại học Y Hà Nội.
18. Giang Trần Minh and Ngọc Trần Văn (2014), Khảo sát đặc điểm lâm sàng và vi sinh trên bệnh nhân viêm phổi thở máy tại khoa sản sóc đặc biệt Bệnh viện Nhân dân Gia Định. *Tạp chí Y học thành phố Hồ Chí Minh*, 18 (1), pp. 284-289.
19. Hà Đoàn Quang (2019), “*Nghiên cứu thực trạng nhiễm khuẩn bệnh viện do Acinetobacter baumannii và hiệu quả áp dụng một số biện pháp dự phòng tại Bệnh viện bệnh nhiệt đới Trung ương từ năm 2011-2013*”, Học viện Quân Y.
20. Hà Nguyễn Thị Thanh and Chính Nguyễn Trọng (2017), Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng ở bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết do Acinetobacter Baumannii tại Miền Bắc - Trung- Nam Việt Nam. *Tạp chí Y Dược học quân sự*, 4, pp. 120-131.
21. Hải Trương Ngọc and Lê Nguyễn Thị Thu (2013), Hiệu quả của biện pháp can thiệp đa mô thức cải thiện tỷ lệ tuân thủ rửa tay của nhân viên y tế khoa Nội tổng quát Bệnh viện Chợ Rẫy. *Tạp chí Y học thành phố Hồ Chí Minh*, 17 (1), pp. 648-652.
22. Hoàng Trần Huy, Wertheim Heiman, Dương Trần Như et al. (2013), Vi khuẩn Gram âm mang gen New Delhi- Metallo-Beta Lactamase (NDM-1) kháng Carbapenem phân lập trong môi trường bệnh viện. *Tạp chí nghiên cứu y học*, Số 85(5), pp. 1-7.
23. Huy Lê Bảo, Quang Hoàng Văn, Sương Nguyễn Thị Thảo et al. (2013), Tổng kết tình hình nhiễm khuẩn bệnh viện tại khoa hồi sức tích cực chống độc Bệnh viện Thống Nhất từ 2004-2012. *Tạp chí Y học thành phố Hồ Chí Minh*, Tập 16 (Số 4), pp. 220-224.
24. Huy Nguyễn Bửu (2018), *Phân tích vi sinh và tình hình sử dụng kháng sinh trên bệnh nhân viêm phổi bệnh viện tại khoa Hồi sức tích cực - chống độc Bệnh viện Đa khoa Thành phố Cần Thơ*, Đại học Dược Hà Nội.
25. Khang Phạm Hữu and Yến Nguyễn Thị Kim (2016), Tỷ lệ tuân thủ vệ sinh tay của nhân viên y tế tại các khoa lâm sàng Bệnh viện An Bình. *Tạp chí Y học thành phố Hồ Chí Minh*, 20 (5), pp. 125-128.

26. Lan Nguyễn Phú Hương, Châu Nguyễn Văn Vĩnh, Mẫn Đinh Nguyễn Huy et al. (2012), Khảo sát mức độ đề kháng kháng sinh của *Acinetobacter* và *Pseudomonas* phân lập tại Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới năm 2010. *Tạp chí Thời sự y học*, Số 68 (3), pp. 9-12.
27. Liêm Thành Thị Ngọc and Vinh Trần Quang (2010), Viêm phổi bệnh viện tại khoa hồi sức ngoại thần kinh Bệnh viện Chợ Rẫy. *Tạp chí Y học thành phố Hồ Chí Minh*, Tập 14 (2), pp. 510-515.
28. Linh Hoàng Khánh, Tuấn Đặng Quốc, Lan Đoàn Thị Phương et al. (2018), Đặc điểm viêm phổi liên quan thở máy tại khoa Hồi sức tích cực Bệnh viện Bạch Mai giai đoạn 2017- 2018. *Tạp chí Y học Việt Nam*, 470 (Tháng 9- số 1), pp. 192-195.
29. Lĩnh Võ Hồng (2001), *Khảo sát nhiễm khuẩn bệnh viện tại khoa SSDB – Bệnh viện Chợ Rẫy*, Trường Đại học Y dược thành phố Hồ Chí Minh.
30. Lực Phạm (2013), Khảo sát in vitro vi khuẩn gây viêm phổi bệnh viện tại khoa hồi sức-cấp cứu Bệnh viện Phạm Ngọc Thạch năm 2010-2011. *Tạp chí y học thành phố Hồ Chí Minh*, Tập 17 (Số 1), pp. 97-104.
31. Nam Giang Hoài and Trọng Phạm Văn (2015), Đánh giá kết quả cấy máu trên máy Bactec-9050 tại Bệnh viện Đa khoa tỉnh Thái Bình năm 2014 *Tạp chí Y học thực hành*, 5, pp. 25-27.
32. Nam Giang Hoài and Hậu Trần Minh (2015), Tình hình sử dụng thuốc kháng sinh tại 4 khoa phẫu thuật của Bệnh viện Đa khoa tỉnh Thái bình trong 6 tháng (Từ tháng 01 đến tháng 6 năm 2014). *Tạp chí Y học thực hành*, 4, pp. 108-112.
33. Nam Giang Hoài and Phòng Hà Quốc (2015), Thực trạng nhiễm khuẩn bệnh viện tại Bệnh việen Đa khoa tỉnh Thái Bình 3 năm 2012, 2013, 2014. *Tạp chí Y học thực hành*, 4, pp. 144-147.
34. Ninh Lê Hoàng, Nhật Phùng Đức and Thương Cao Nguyễn Hoài (2014), Nghiên cứu về nghèo ảnh hưởng lên tình trạng sức khỏe, mô hình bệnh tật và sử dụng dịch vụ chăm sóc sức khỏe của người dân tỉnh Tây Ninh, 2012. *Tạp chí y học thành phố Hồ Chí Minh*, Tập 18 (6), pp. 7-14.
35. Ngãi Lê Kiên (2016), *Đặc điểm dịch tễ học lâm sàng, yếu tố nguy cơ và một số tác nhân vi khuẩn của viêm phổi thở máy trẻ sơ sinh tại Bệnh viện Nhi Trung ương*, Viện vệ sinh dịch tễ trung ương.
36. Ngọc Lê Xuân (2017), *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*, Viện vệ sinh dịch tễ trung ương.
37. Ngọc Trần (2018), *Phân tích tình hình sử dụng kháng sinh trong điều trị nhiễm khuẩn bệnh viện do Vi khuẩn Gram âm tại khoa Hồi sức tích cực chống độc, Bệnh viện đa khoa Tây Ninh*, Đại học Dược Hà Nội.
38. Nhung Phạm Hồng, Tuyền Nguyễn Thị and sự cộng (2018), Tình hình đề kháng kháng sinh của *Klebsiella Pneumoniae*, *Pseudomonas*

- Aeruginosa và Acinetobacter Baumanni phân lập tại khoa Hồi sức tích cực và trung tâm hô hấp bệnh viện Bạch Mai giai đoạn 2012-2016. *Tạp chí y học lâm sàng*, Số 101 (4), pp. 43-51.
39. Nhung Trần Thị (2017), Thực trạng viêm phổi thở máy và một số yếu tố liên quan đến chăm sóc của điều dưỡng tại khoa Hồi sức cấp cứu Viện tim mạch Bệnh viện Bạch Mai năm 2016. *Tạp chí y học Việt Nam*, Tập 452 (Tháng 3- số chuyên đề), pp. 151-156.
 40. Tuyền Nguyễn Thị (2018), *Phân tích thực trạng sử dụng kháng sinh Carbapenem tại Bệnh viện Bạch Mai*, Đại học Dược Hà Nội.
 41. Thái Đỗ Minh and Tiệp Trần Đắc (2017), Nghiên cứu xác định căn nguyên vi khuẩn và mức độ kháng kháng sinh của các chủng vi khuẩn ở bệnh nhân thở máy có viêm phổi. *Tạp chí y dược học quân sự*, Số 4, pp. 132-139.
 42. Thảo Phạm Thị Ngọc, Bình Nguyễn Gia, Càng Trần Thanh et al. (2011), Nghiên cứu tình hình điều trị nhiễm khuẩn nặng và sốc nhiễm khuẩn các khoa hồi sức tích cực khu vực Châu á. *Tạp chí Y học TP HCM*, Tập 15 (Phụ bản số 1), pp. 550-557.
 43. Thảo Vương Thị Nguyên (2004), *Khảo sát tình hình viêm phổi bệnh viện tại khoa sản sóc đặc biệt Bệnh viện Chợ Rẫy*, Đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh.
 44. Thông Trần Hữu (2014), *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*, Đại học Y Hà Nội.
 45. Thông Trần Hữu, Anh Nguyễn Đạt and Tuấn Đặng Quốc (2012), Căn nguyên gây viêm phổi liên quan thở máy tại khoa cấp cứu và hồi sức cấp cứu bệnh viện Bạch Mai. *Tạp chí y học thành phố Hồ Chí Minh*, Số 80 (3), pp. 66-72.
 46. Thu Trương Anh (2012), *Đặc điểm dịch tễ học nhiễm khuẩn phổi bệnh viện tại khoa hồi sức tích cực Bệnh viện Bạch Mai năm 2008-2009*, Viện vệ sinh dịch tễ trung ương.
 47. Trung Nguyễn Đắc and Huyền Nguyễn Thị (2017), Đặc điểm kháng kháng sinh của các chủng Acinetobacter Baumanni phân lập tại Thái Nguyên. *Tạp chí y dược học quân sự*, Số 2, pp. 40-44.
 48. Trường Lê Hồng (2006), *Khảo sát đặc điểm viêm phổi liên quan đến thở máy tại khoa sản sóc đặc biệt bệnh viện Chợ Rẫy*, Học Viện Quân Y.
 49. Vân Phạm Hùng and MIDAS Nhóm nghiên cứu (2009), Nghiên cứu đa trung tâm về tình hình đề kháng imipenem và meropenem của trực khuẩn gram (-) dễ mọc - kết quả trên 16 bệnh viện tại Việt Nam. *Tạp chí y học thành phố Hồ Chí Minh*, Tập 14 (Số 2), pp. 279-286.
 50. Ahoyo T. A., Martin-Odoom A., Bankole H. S. et al. (2012), Epidemiology and prevention of nosocomial pneumonia associated

with Panton-Valentine Leukocidin (PVL) producing *Staphylococcus aureus* in Departmental Hospital Centre of Zou Collines in Benin. *Ghana Med J*, 46 (4), pp. 234-40.

51. Al-Dorzi H. M., El-Saed A., Rishu A. H. 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. 794-9.
52. Alibi S., Ferjani A. and Boukadida J. (2015), Molecular characterization of extended spectrum beta-lactamases produced by *Klebsiella pneumoniae* clinical strains from a Tunisian Hospital. *Med Mal Infect*, 45 (4), pp. 139-43.
53. Allegranzi B., Bagheri Nejad S., Combescure C. et al. (2011), Burden of endemic health-care-associated infection in developing countries: systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 377 (9761), pp. 228-41.
54. Alp Emine and Voss Andreas (2006), Ventilator associated pneumonia and infection control. *Annals of clinical microbiology and antimicrobials*, 5, pp. 7-7.
55. American Thoracic Society Documents (2005), Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*, 171 (4), pp. 388-416.
56. Amudhan M. S., Sekar U., Kamalanathan A. et al. (2012), bla(IMP) and bla(VIM) mediated carbapenem resistance in *Pseudomonas* and *Acinetobacter* species in India. *J Infect Dev Ctries*, 6 (11), pp. 757-62.
57. Andrew .P (2010), Rising Threat of Infections Unfazed by Antibiotics,
58. Awasthi S., Tahazzul M., Ambast A. et al. (2013), 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. 62-6.
59. Baker D. and Quinn B. (2018), Hospital Acquired Pneumonia Prevention Initiative-2: Incidence of nonventilator hospital-acquired pneumonia in the United States. *Am J Infect Control*, 46 (1), pp. 2-7.
60. Barbier F., Andremont A., Wolff M. et al. (2013), Hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia: recent advances in epidemiology and management. *Curr Opin Pulm Med*, 19 (3), pp. 216-28.
61. Blain Amy, MacNeil Jessica, Wang Xin et al. (2014), Invasive *Haemophilus influenzae* Disease in Adults ≥ 65 Years, United States, 2011. *Open forum infectious diseases*, 1 (2), pp. 1-5.
62. Bonell A., Azarrafy R., Huong V. T. L. et al. (2019), A Systematic Review and Meta-analysis of Ventilator-associated Pneumonia in Adults in

- Asia: An Analysis of National Income Level on Incidence and Etiology. *Clin Infect Dis*, 68 (3), pp. 511-518.
63. Boucher H. W., Talbot G. H., Bradley J. S. et al. (2009), Bad bugs, no drugs: no ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*, 48 (1), pp. 1-12.
 64. CDDEP (2015), The state of the world's antibiotics pp. 8-18.
 65. Cetinkaya Y., Falk P. and Mayhall C. G. (2000), Vancomycin-resistant enterococci. *Clinical microbiology reviews*, 13 (4), pp. 686-707.
 66. Clinical and Laboratory Standards Institute (2018), *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing*, Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA, USA.
 67. Chastre J. and Fagon J. Y. (2002), Ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*, 165 (7), pp. 867-903.
 68. Chawla R. (2008), Epidemiology, etiology, and diagnosis of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia in Asian countries. *Am J Infect Control*, 36 (4 Suppl), pp. 93-100.
 69. Dandagi Girish L. (2010), Nosocomial pneumonia in critically ill patients. *Lung India : official organ of Indian Chest Society*, 27 (3), pp. 149-153.
 70. DG Health & Consumer Protection (2009), *Assessment of the Antibiotic Resistance Effects of Biocides*, Brussels, European Commission.
 71. DiBiase Lauren M., Weber David J., Sickbert-Bennett Emily E. et al. (2014), The growing importance of non-device-associated healthcare-associated infections: a relative proportion and incidence study at an academic medical center, 2008-2012. *Infection control and hospital epidemiology*, 35 (2), pp. 200-202.
 72. E. Davis J. Finley (2012), The breadth of hospital-acquired pneumonia: non-ventilated versus ventilated patients in Pennsylvania. *Pa Patient Saf Advis*, 9, pp. 99-105.
 73. Ellington M. J., Kistler J., Livermore D. M. et al. (2007), Multiplex PCR for rapid detection of genes encoding acquired metallo-beta-lactamases. *J Antimicrob Chemother*, 59 (2), pp. 321-2.
 74. Esperatti M., Ferrer M., Theessen A. et al. (2010), Nosocomial pneumonia in the intensive care unit acquired by mechanically ventilated versus nonventilated patients. *Am J Respir Crit Care Med*, 182 (12), pp. 1533-9.
 75. Ewan V., Hellyer T., Newton J. et al. (2017), New horizons in hospital acquired pneumonia in older people. *Age Ageing*, 46 (3), pp. 352-358.
 76. Feizabadi M. M., Delfani S., Raji N. et al. (2010), Distribution of bla(TEM), bla(SHV), bla(CTX-M) genes among clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* at Labbafinejad Hospital, Tehran, Iran. *Microb Drug Resist*, 16 (1), pp. 49-53.

77. Fujii A., Seki M., Higashiguchi M. et al. (2014), Community-acquired, hospital-acquired, and healthcare-associated pneumonia caused by *Pseudomonas aeruginosa*. *Respir Med Case Rep*, 12, pp. 30-3.
78. Geffers C., Zuschneid I., Sohr D. et al. (2004), [Microbiological isolates associated with nosocomial infections in intensive care units: data of 274 intensive care units participating in the German Nosocomial Infections Surveillance System (KISS)]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*; 39 (1), pp. 15-9.
79. Georges H., Leroy O., Guery B. et al. (2000), Predisposing factors for nosocomial pneumonia in patients receiving mechanical ventilation and requiring tracheotomy. *Chest*, 118 (3), pp. 767-74.
80. Giard M., Lepape A., Allaouchiche B. et al. (2008), Early- and late-onset ventilator-associated pneumonia acquired in the intensive care unit: comparison of risk factors. *J Crit Care*, 23 (1), pp. 27-33.
81. Gil-Perotin Sara, Ramirez Paula, Marti Veronica et al. (2012), Implications of endotracheal tube biofilm in ventilator-associated pneumonia response: a state of concept. *Critical care (London, England)*, 16 (3), pp. R93-R93.
82. Habibi S., Wig N., Agarwal S. et al. (2008), Epidemiology of nosocomial infections in medicine intensive care unit at a tertiary care hospital in northern India. *Trop Doct*, 38 (4), pp. 233-5.
83. Herkel T., Uvizl R., Doubravska L. et al. (2016), Epidemiology of hospital-acquired pneumonia: Results of a Central European multicenter, prospective, observational study compared with data from the European region. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*, 160 (3), pp. 448-55.
84. Herzig S. J., Howell M. D., Ngo L. H. et al. (2009), Acid-suppressive medication use and the risk for hospital-acquired pneumonia. *Jama*, 301 (20), pp. 2120-8.
85. Hilbert G., Gruson D., Vargas F. et al. (2001), Noninvasive ventilation in immunosuppressed patients with pulmonary infiltrates, fever, and acute respiratory failure. *N Engl J Med*, 344 (7), pp. 481-7.
86. Horan T. C., Andrus M. and Dudeck M. A. (2008), CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control*, 36 (5), pp. 309-32.
87. Hsieh T. C., Hsia S. H., Wu C. T. et al. (2010), Frequency of ventilator-associated pneumonia with 3-day versus 7-day ventilator circuit changes. *Pediatr Neonatol*, 51 (1), pp. 37-43.
88. Huang X. Z., Chahine M. A., Frye J. G. et al. (2012), Molecular analysis of imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* isolated from US

- service members wounded in Iraq, 2003-2008. *Epidemiology and infection*, 140 (12), pp. 2302-2307.
89. Hughes A. J., Ariffin N., Huat T. L. et al. (2005), Prevalence of nosocomial infection and antibiotic use at a university medical center in Malaysia. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 26 (1), pp. 100-4.
 90. Hugonnet S., Uckay I. and Pittet D. (2007), Staffing level: a determinant of late-onset ventilator-associated pneumonia. *Crit Care*, 11 (4), pp. R80-7.
 91. II R. Douglas Scott (2009), *The Direct medical costs of healthcare associated infections in U.S hospital and the benefits of prevention*, Division of Healthcare Quality Promotion National Center for Preparedness, Detection, and Control of Infectious Diseases, Centers for Disease Control and Prevention.
 92. Incorvaia C., Riario-Sforza G. G., Pravettoni C. et al. (2008), Incidence and characteristics of hospital-acquired pneumonia in a pulmonary rehabilitation setting. *Med Sci Monit*, 14 (4), pp. Cr196-8.
 93. International Federation of Infection Control (2016), *IFIC Basic Concepts of Infection Control, 3rd edition, 2016-The Costs of Healthcare Associated Infections*, Senior Project Manager Office of Clinical Safety University of Michigan Health System Ann Arbor.
 94. Joslin Stephanie N., Pybus Christine, Labandeira-Rey Maria et al. (2015), A *Moraxella catarrhalis* two-component signal transduction system necessary for growth in liquid media affects production of two lysozyme inhibitors. *Infection and immunity*, 83 (1), pp. 146-160.
 95. Kadioglu A., Weiser J. N., Paton J. C. et al. (2008), The role of *Streptococcus pneumoniae* virulence factors in host respiratory colonization and disease. *Nat Rev Microbiol*, 6 (4), pp. 288-301.
 96. Kalanuria A. A., Ziai W. and Mirski M. (2014), Ventilator-associated pneumonia in the ICU. *Crit Care*, 18 (2), pp. 208-16.
 97. Kalil A. C., Metersky M. L., Klompas M. et al. (2016), Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis*, 63 (5), pp. e61-e111.
 98. Kampf Günter, Löffler Harald and Gastmeier Petra (2009), Hand hygiene for the prevention of nosocomial infections. *Deutsches Arzteblatt international*, 106 (40), pp. 649-655.
 99. Karam George, Chastre Jean, Wilcox Mark H. et al. (2016), Antibiotic strategies in the era of multidrug resistance. *Critical care (London, England)*, 20 (1), pp. 136-136.

100. Kaur Dardi Charan and Chate Sadhana Sanjay (2015), Study of Antibiotic Resistance Pattern in Methicillin Resistant Staphylococcus Aureus with Special Reference to Newer Antibiotic. *Journal of global infectious diseases*, 7 (2), pp. 78-84.
101. Khan Hassan Ahmed, Ahmad Aftab and Mehboob Riffat (2015), Nosocomial infections and their control strategies. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 5 (7), pp. 509-514.
102. Langereis Jeroen D. and de Jonge Marien I. (2015), Invasive Disease Caused by Nontypeable Haemophilus influenzae. *Emerging infectious diseases*, 21 (10), pp. 1711-1718.
103. Lee E. Morrow Marin H. Kollef (2012), Hospital-Acquired Pneumonia. *Goldman's Cecil Medicine*, Twenty-Fourth Edition, pp. 137-145.
104. Leone M., Bouadma L., Bouhemad B. et al. (2018), Hospital-acquired pneumonia in ICU. *Anaesth Crit Care Pain Med*, 37 (1), pp. 83-98.
105. Li Hongdong, Song Chao, Liu Dong et al. (2015), Molecular analysis of biofilms on the surface of neonatal endotracheal tubes based on 16S rRNA PCR-DGGE and species-specific PCR. *International journal of clinical and experimental medicine*, 8 (7), pp. 11075-11084.
106. Liakopoulos A., Miriagou V., Katsifas E. A. et al. (2012), Identification of OXA-23-producing Acinetobacter baumannii in Greece, 2010 to 2011. *Euro Surveill*, 17 (11), pp. 1-3.
107. Lim Wey Wen, Wu Peng, Bond Helen S. et al. (2019), Determinants of methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) prevalence in the Asia-Pacific region: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, 16, pp. 17-27.
108. Lin M. F., Kuo H. Y., Yeh H. W. et al. (2011), Emergence and dissemination of blaOXA-23-carrying imipenem-resistant Acinetobacter sp in a regional hospital in Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect*, 44 (1), pp. 39-44.
109. MacNeil J. R., Cohn A. C., Farley M. et al. (2011), Current epidemiology and trends in invasive Haemophilus influenzae disease--United States, 1989-2008. *Clin Infect Dis*, 53 (12), pp. 1230-6.
110. Magill S. S., Edwards J. R., Bamberg W. et al. (2014), Multistate point-prevalence survey of health care-associated infections. *N Engl J Med*, 370 (13), pp. 1198-208.
111. Magiorakos A. P., Srinivasan A., Carey R. B. et al. (2012), Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect*, 18 (3), pp. 268-81.

112. Malacarne P., Boccalatte D., Acquarolo A. et al. (2010), Epidemiology of nosocomial infection in 125 Italian intensive care units. *Minerva Anesthesiol*, 76 (1), pp. 13-23.
113. Martinez-Aguilar G., Alpuche-Aranda C. M., Anaya C. et al. (2001), Outbreak of nosocomial sepsis and pneumonia in a newborn intensive care unit by multiresistant extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae*: high impact on mortality. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 22 (11), pp. 725-8.
114. Messika Jonathan, La Combe Béatrice and Ricard Jean-Damien (2018), Oropharyngeal colonization: epidemiology, treatment and ventilator-associated pneumonia prevention. *Annals of translational medicine*, 6 (21), pp. 426-426.
115. Micek S. T., Chew B., Hampton N. et al. (2016), A Case-Control Study Assessing the Impact of Nonventilated Hospital-Acquired Pneumonia on Patient Outcomes. *Chest*, 150 (5), pp. 1008-1014.
116. Miller L. G., Perdreau-Remington F., Rieg G. et al. (2005), Necrotizing fasciitis caused by community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Los Angeles. *N Engl J Med*, 352 (14), pp. 1445-53.
117. Mulcahy Lawrence R., Isabella Vincent M. and Lewis Kim (2014), *Pseudomonas aeruginosa* biofilms in disease. *Microbial ecology*, 68 (1), pp. 1-12.
118. Munita J. M. and Arias C. A. (2016), Mechanisms of Antibiotic Resistance. *Microbiol Spectr*, 4 (2), pp. 886-95.
119. National Clinical Guideline Centre (2012), *National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance*, Royal College of Physicians (UK) National Clinical Guideline Centre., London.
120. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) (2004), National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004. *Am J Infect Control*, 32 (8), pp. 470-85.
121. Nicod L. P. (2005), Lung defences: an overview. *European Respiratory Review*, 14 (95), pp. 45-50.
122. Nikaido Hiroshi (2009), Multidrug resistance in bacteria. *Annual review of biochemistry*, 78, pp. 119-146.
123. Oliveira Diana, Borges Anabela and Simões Manuel (2018), *Staphylococcus aureus* Toxins and Their Molecular Activity in Infectious Diseases. *Toxins*, 10 (6), pp. 252-271.
124. Otto Michael (2014), *Staphylococcus aureus* toxins. *Current opinion in microbiology*, 17, pp. 32-37.

125. Pássaro Leonor, Harbarth Stephan and Landelle Caroline (2016), Prevention of hospital-acquired pneumonia in non-ventilated adult patients: a narrative review. *Antimicrobial resistance and infection control*, 5, pp. 43-54.
126. Patel Twisha S. and Nagel Jerod L. (2015), Clinical outcomes of Enterobacteriaceae infections stratified by carbapenem MICs. *Journal of clinical microbiology*, 53 (1), pp. 201-205.
127. Paterson D. L., Ko W. C., Von Gottberg A. et al. (2004), International prospective study of Klebsiella pneumoniae bacteremia: implications of extended-spectrum beta-lactamase production in nosocomial Infections. *Ann Intern Med*, 140 (1), pp. 26-32.
128. Patil H. V. and Patil V. C. (2017), Incidence, bacteriology, and clinical outcome of ventilator-associated pneumonia at tertiary care hospital. *J Nat Sci Biol Med*, 8 (1), pp. 46-55.
129. Pneumatikos I. A., Dragoumanis C. K. and Bouros D. E. (2009), Ventilator-associated pneumonia or endotracheal tube-associated pneumonia? An approach to the pathogenesis and preventive strategies emphasizing the importance of endotracheal tube. *Anesthesiology*, 110 (3), pp. 673-80.
130. Phu V. D., Wertheim H. F., Larsson M. et al. (2016), Burden of Hospital Acquired Infections and Antimicrobial Use in Vietnamese Adult Intensive Care Units. *PLoS One*, 11 (1), pp. 1371-86.
131. Qi X., Qu H., Yang D. et al. (2018), Lower respiratory tract microbial composition was diversified in Pseudomonas aeruginosa ventilator-associated pneumonia patients. *Respir Res*, 19 (1), pp. 139-151.
132. Ranzani Otavio T., Prina Elena and Torres Antoni (2014), Nosocomial pneumonia in the intensive care unit: how should treatment failure be predicted? *Revista Brasileira de terapia intensiva*, 26 (3), pp. 208-211.
133. Rello J., Molano D., Villabon M. et al. (2013), Differences in hospital- and ventilator-associated pneumonia due to Staphylococcus aureus (methicillin-susceptible and methicillin-resistant) between Europe and Latin America: a comparison of the EUVAP and LATINVAP study cohorts. *Medicina intensiva*, 37 (4), pp. 241-247.
134. Rengaraj R., Mariappan S., Sekar U. et al. (2016), Detection of Vancomycin Resistance among Enterococcus faecalis and Staphylococcus aureus. *J Clin Diagn Res*, 10 (2), pp. 04-6.
135. Reveles Kelly R., Duhon Bryson M., Moore Robert J. et al. (2016), Epidemiology of Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Diabetic Foot Infections in a Large Academic Hospital: Implications for Antimicrobial Stewardship. *PloS one*, 11 (8), pp. 1-8.

136. Rosenthal V. D., Maki D. G., Mehta Y. et al. (2014), International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) report, data summary of 43 countries for 2007-2012. Device-associated module. *Am J Infect Control*, 42 (9), pp. 942-56.
137. Rosenthal V. D., Maki D. G., Rodrigues C. et al. (2010), Impact of International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) strategy on central line-associated bloodstream infection rates in the intensive care units of 15 developing countries. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 31 (12), pp. 1264-72.
138. Russell C. D., Koch O., Laurenson I. F. et al. (2016), Diagnosis and features of hospital-acquired pneumonia: a retrospective cohort study. *J Hosp Infect*, 92 (3), pp. 273-9.
139. Sangmuang Pavaruch, Lucksiri Aroonrut and Katip Wasan (2019), Factors associated with mortality in immunocompetent patients with hospital-acquired pneumonia. *Journal of Global Infectious Diseases*, 11 (1), pp. 13-18.
140. Siddiqui Abdul H. and Koirala Janak (2018), *Methicillin Resistant Staphylococcus Aureus (MRSA)*, StatPearls, Treasure Island.
141. Sievert D. M., Ricks P., Edwards J. R. et al. (2013), Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2009-2010. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 34 (1), pp. 1-14.
142. Sopena N., Heras E., Casas I. et al. (2014), Risk factors for hospital-acquired pneumonia outside the intensive care unit: a case-control study. *Am J Infect Control*, 42 (1), pp. 38-42.
143. Stenlund M., Sjodahl R. and Pia Yngman-Uhlin R. N. (2017), Incidence and potential risk factors for hospital-acquired pneumonia in an emergency department of surgery. *International Journal for Quality in Health Care*, 29 (2), pp. 209-294.
144. Suka M., Yoshida K., Uno H. et al. (2007), Incidence and outcomes of ventilator-associated pneumonia in Japanese intensive care units: the Japanese nosocomial infection surveillance system. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 28 (3), pp. 307-13.
145. Sundar K. M., Nielsen D. and Sperry P. (2012), Comparison of ventilator-associated pneumonia (VAP) rates between different ICUs: Implications of a zero VAP rate. *J Crit Care*, 27 (1), pp. 26-32.
146. Sweeney Timothy E. and Khatri Purvesh (2016), Hospital-acquired Pneumonia: A Host of Factors. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 194 (11), pp. 1309-1311.

147. Tada T., Miyoshi-Akiyama T., Kato Y. et al. (2013), Emergence of 16S rRNA methylase-producing *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* isolates in hospitals in Vietnam. *BMC Infect Dis*, 13, pp. 251.
148. Tena D., Martinez N. M., Oteo J. et al. (2013), Outbreak of multiresistant OXA-24- and OXA-51-producing *Acinetobacter baumannii* in an internal medicine ward. *Jpn J Infect Dis*, 66 (4), pp. 323-6.
149. Torres A., Niederman M. S., Chastre J. et al. (2017), International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia: Guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia (HAP)/ventilator-associated pneumonia (VAP) of the European Respiratory Society (ERS), European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and Asociacion Latinoamericana del Torax (ALAT). *Eur Respir J*, 50 (3), pp. 1700582-606.
150. Touati M., Diene S. M., Racherache A. et al. (2012), Emergence of blaOXA-23 and blaOXA-58 carbapenemase-encoding genes in multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates from University Hospital of Annaba, Algeria. *Int J Antimicrob Agents*, 40 (1), pp. 89-91.
151. Valderrama Sandra, Miranda Claudia Janneth Linares, Soto Maria Juliana et al. (2018), 1267. Nonventilator Hospital Acquired Pneumonia (NV-HAP) Prevention Initiative in Colombia, Bogotá. *Open Forum Infectious Diseases*, 5 (Suppl 1), pp. S386-S386.
152. Walaszek M., Kosiarska A., Gniadek A. et al. (2016), The risk factors for hospital-acquired pneumonia in the Intensive Care Unit. *Przegl Epidemiol*, 70 (1), pp. 15-20, 107-10.
153. Watkins Richard R. and Van Duin David (2019), Current trends in the treatment of pneumonia due to multidrug-resistant Gram-negative bacteria. *F1000Research*, 8, pp. 121-131.
154. Werarak P., Kiratisin P. and Thamlikitkul V. (2010), Hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia in adults at Siriraj Hospital: etiology, clinical outcomes, and impact of antimicrobial resistance. *J Med Assoc Thai*, 93 Suppl 1, pp. S126-38.
155. WHO (2011), *Report on the Burden of Endemic Health Care-Associated Infection Worldwide*, WHO Document Production Service, Switzerland.
156. WHO/CDC/CSR/EPH (2012), *Prevention of hospital-acquired infections-A Practical Guide 2nd edition*. pp. 1-7.
157. Wong Jonathan Wh, Ip Margaret, Tang Arthur et al. (2018), Prevalence and risk factors of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carriage in Asia-Pacific region from 2000 to

- 2016: a systematic review and meta-analysis. *Clinical epidemiology*, 10, pp. 1489-1501.
158. Yang H. Y., Lee H. J., Suh J. T. et al. (2009), Outbreaks of imipenem resistant *Acinetobacter baumannii* producing OXA-23 beta-lactamase in a tertiary care hospital in Korea. *Yonsei Med J*, 50 (6), pp. 764-70.
 159. Yayan J., Ghebremedhin B. and Rasche K. (2015), Antibiotic Resistance of *Pseudomonas aeruginosa* in Pneumonia at a Single University Hospital Center in Germany over a 10-Year Period. *PLoS One*, 10 (10), pp. 139836-56.
 160. Zhang Y., Yao Z., Zhan S. et al. (2014), Disease burden of intensive care unit-acquired pneumonia in China: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*, 29, pp. 84-90.
 161. Zuschneid I., Schwab F., Geffers C. et al. (2007), Trends in ventilator-associated pneumonia rates within the German nosocomial infection surveillance system (KISS). *Infect Control Hosp Epidemiol*, 28 (3), pp. 314-8.