

**BỘ GIÁO DỤC ĐÀO TẠO**

**BỘ Y TẾ**

**VIỆN VỆ SINH DỊCH TỄ TRUNG ƯƠNG**

**LÊ KIẾN NGÃI**

**ĐẶC ĐIỂM DỊCH TỄ HỌC LÂM SÀNG,  
YẾU TỐ NGUY CƠ VÀ MỘT SỐ TÁC NHÂN VI KHUẨN  
CỦA VIÊM PHỔI THỞ MÁT TRẺ SƠ SINH  
TẠI BỆNH VIỆN NHI TRUNG ƯƠNG**

**LUẬN ÁN TIẾN SỸ Y HỌC**

**HÀ NỘI, 2016**

**BỘ GIÁO DỤC ĐÀO TẠO**

**BỘ Y TẾ**

**VIỆN VỆ SINH DỊCH TỄ TRUNG ƯƠNG**

**LÊ KIẾN NGÃI**

**ĐẶC ĐIỂM DỊCH TỄ HỌC LÂM SÀNG,  
YẾU TỐ NGUY CƠ VÀ MỘT SỐ TÁC NHÂN VI KHUẨN  
CỦA VIÊM PHỔI THỞ MÁI TRẺ SƠ SINH  
TẠI BỆNH VIỆN NHI TRUNG ƯƠNG**

**Chuyên ngành: DỊCH TỄ HỌC**

**Mã số: 62.72.01.17**

**LUẬN ÁN TIẾN SỸ Y HỌC**

**Người hướng dẫn khoa học:**

- 1. GS.TS. PHẠM NGỌC ĐÌNH**
- 2. PGS.TS. KHU THỊ KHÁNH DUNG**

**HÀ NỘI, 2016**

## **LỜI CAM ĐOAN**

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

*Hà Nội, ngày 28 tháng 03 năm 2016*

**Nghiên cứu sinh**

**Lê Kiến Ngãi**

## LỜI CẢM ƠN

Với tất cả lòng kính trọng và biết ơn sâu sắc em xin được bày tỏ lời cảm ơn chân thành tới các thầy, cô hướng dẫn: GS.TS. Phạm Ngọc Đính và PGS.TS. Khu Thị Khánh Dung, thầy và cô đã luôn sâu sát, động viên và dành nhiều thời gian quý báu ân cần hướng dẫn cho em trong suốt thời gian học tập, nghiên cứu và hoàn thành luận án.

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

Em xin chân thành cảm ơn các thầy, các cô, các nhà khoa học đã tham gia góp ý, giúp đỡ em trong Hội đồng xét tuyển nghiên cứu sinh, Hội đồng thông qua đề cương, các hội đồng chuyên đề tiến sỹ, Hội đồng đánh giá luận án cấp cơ sở và Hội đồng đánh giá luận án cấp Viện đã dành nhiều thời gian quan tâm, góp ý, chỉ bảo để em hoàn thành bản luận án tốt nhất

Lời cảm ơn đặc biệt xin được bày tỏ đến PGS.TS. Lê Thanh Hải Giám đốc Bệnh viện cùng Ban Giám đốc và lãnh đạo các khoa, phòng của Bệnh viện Nhi Trung ương đã cho cơ hội và tạo điều kiện tốt nhất để chúng tôi hoàn thành khóa học và hoàn thành luận án. Xin bày tỏ lời cảm ơn tới lãnh đạo và các đồng nghiệp Khoa Sơ sinh đã tạo nhiều điều kiện thuận lợi trong một năm thu thập số liệu cũng như toàn bộ quá trình nghiên cứu. Xin chân thành cảm ơn lãnh đạo và đồng nghiệp Khoa Vi Sinh đã phối hợp thực hiện các xét nghiệm trong nghiên cứu. .

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

Xin cảm ơn các đồng nghiệp Khoa Kiểm soát Nhiễm khuẩn đã chia sẻ công việc, sát cánh cùng chúng tôi triển khai nghiên cứu và hoàn thành luận án này.

Xin chân thành cảm ơn tất cả các anh, chị em bạn bè, các đồng nghiệp đã quan tâm, động viên giúp chúng tôi có thêm động lực hoàn thành luận án.

Cuối cùng nhưng không phải là ít nhất, con xin được đa tạ tâm đức của tổ tiên, công sinh thành, dưỡng dục của cha, mẹ. Xin được cảm ơn đại gia đình đặc biệt là vợ và các con đã động viên và chia sẻ mọi mặt trong suốt cả quá trình học tập và nghiên cứu.

*Hà Nội, ngày 28 tháng 3 năm 2016*

**Lê Kiến Ngãi**

## MỤC LỤC

Trang phụ bìa	
Lời cam đoan	
Lời cảm ơn	
Mục lục	
Danh mục chữ viết tắt	
Danh mục các bảng	
Danh mục các biểu đồ	
<b>ĐẶT VẤN ĐỀ</b> .....	1
<b>Chương 1. TỔNG QUAN</b> .....	3
1.1. Đại cương về nhiễm khuẩn bệnh viện.....	3
1.1.1. Một số khái niệm, thuật ngữ và định nghĩa về nhiễm khuẩn bệnh viện.....	3
1.1.2. Các loại nhiễm khuẩn bệnh viện thường gặp .....	5
1.1.3. Tác nhân gây nhiễm khuẩn bệnh viện. ....	7
1.2. Tổng quan về viêm phổi thở máy. ....	8
1.2.1. Khái niệm về viêm phổi thở máy.....	8
1.2.2. Chẩn đoán viêm phổi thở máy. ....	9
1.2.3. Tác nhân vi sinh gây viêm phổi thở máy.....	19
1.2.4. Một số đặc điểm nhạy, kháng với kháng sinh của tác nhân vi khuẩn gây viêm phổi thở máy .....	21
1.3. Một số đặc điểm của viêm phổi thở máy và các yếu tố nguy cơ. ....	23
1.3.1. Một số đặc điểm về tỷ lệ mắc và tỷ lệ tử vong của viêm phổi thở máy.....	23
1.3.2. Các yếu tố nguy cơ của viêm phổi thở máy. ....	28
1.4. Một số đặc điểm sinh lý và bệnh lý thời kỳ sơ sinh.....	32
1.4.1. Khái niệm sơ sinh. ....	32
1.4.2. Một số đặc điểm sinh lý thời kỳ sơ sinh .....	32
1.4.3. Một số đặc điểm sinh lý liên quan đến nhiễm khuẩn đường hô hấp ở trẻ sơ sinh.....	32
1.4.4. Một số đặc điểm bệnh lý liên quan đến nhiễm khuẩn hô hấp ở trẻ sơ sinh.....	33

1.5. Viêm phổi thở máy và các yếu tố nguy cơ tại các đơn vị hồi sức nhi. ....	33
1.6. Viêm phổi thở máy và các yếu tố nguy cơ tại các đơn vị hồi sức sơ sinh. ....	35
1.7. Kiểm soát và phòng ngừa viêm phổi thở máy. ....	35
1.7.1. Nguồn chứa, nơi cư trú và phương thức lây truyền của vi sinh vật gây viêm phổi thở máy. ....	35
1.7.2. Các biện pháp kiểm soát và phòng ngừa viêm phổi thở máy. ....	37
<b>Chương 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU</b> .....	<b>43</b>
2.1. Địa điểm nghiên cứu. ....	43
2.2. Thời gian nghiên cứu. ....	43
2.3. Đối tượng nghiên cứu.....	43
2.3.1. Quần thể nghiên cứu: .....	43
2.3.2. Tiêu chuẩn lựa chọn.....	43
2.3.3. Tiêu chuẩn loại trừ.....	43
2.3.4. Một số định nghĩa/khái niệm có liên quan.....	43
2.4. Phương pháp nghiên cứu.....	45
2.4.1. Thiết kế nghiên cứu áp dụng cho mục tiêu 1 và 3 .....	45
2.4.2. Thiết kế nghiên cứu áp dụng cho mục tiêu 2.....	45
2.4.3. Tiêu chuẩn xác định ca bệnh .....	46
2.4.4. Tiêu chuẩn chọn nhóm đối chứng .....	49
2.4.5. Cách chọn đối tượng vào nghiên cứu .....	49
2.4.6. Sơ đồ tóm tắt thiết kế nghiên cứu. ....	51
2.4.7. Các biến số và chỉ số nghiên cứu.....	51
2.5. Một số kỹ thuật nghiên cứu.....	57
2.5.1.Chẩn đoán lâm sàng:.....	57
2.5.2. Một số kỹ thuật chẩn đoán cận lâm sàng. ....	57
2.5.3. Thu thập bệnh phẩm. ....	57
2.5.4. Xét nghiệm vi sinh.....	57
2.5.5. Kỹ thuật thu thập dữ liệu. ....	58
2.6. Kỹ thuật khắc phục sai số và nhiễu.....	58

2.7. Phân tích và xử lý số liệu .....	58
2.8. Khía cạnh đạo đức trong nghiên cứu .....	59
<b>Chương 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU</b> .....	<b>60</b>
3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu.....	60
3.1.1. Đặc điểm giới tính, số ngày tuổi và địa chỉ của trẻ bệnh.....	60
3.1.2. Đặc điểm tuổi thai và cân nặng lúc sinh của trẻ bệnh .....	61
3.2. Tỷ lệ mới mắc, tỷ suất mật độ mới mắc và một số đặc điểm dịch tễ học, lâm sàng của viêm phổi thở máy ở trẻ sơ sinh. ....	62
3.2.1. Các đặc điểm lúc sinh và tình trạng lúc nhập viện của trẻ sơ sinh viêm phổi thở máy.....	62
3.2.2. Một số đặc điểm dịch tễ học khác của 151 trẻ sơ sinh viêm phổi thở máy .....	67
3.2.3. Một số đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của viêm phổi thở máy trẻ sơ sinh .	70
3.2.4. Tỷ lệ tử vong ở trẻ sơ sinh có viêm phổi thở máy tại Bệnh viện Nhi Trung ương.....	72
3.3. Các yếu tố nguy cơ của viêm phổi thở máy ở trẻ sơ sinh điều trị tại Bệnh viện Nhi Trung ương .....	73
3.3.1. Các yếu tố cá thể của trẻ sơ sinh bệnh nặng phải thở máy .....	74
3.3.2. Các yếu tố về đặc điểm bệnh lý trước nhập viện và lúc nhập viện .....	75
3.3.3. Các yếu tố trong chăm sóc và điều trị tại bệnh viện.....	76
3.3.4. Kết quả phân tích hồi quy đa biến các yếu tố nguy cơ của viêm phổi thở máy ở trẻ sơ sinh.....	80
3.4. Đặc điểm cơ cấu thành phần và tính kháng kháng sinh của một số vi khuẩn thường gặp ở trẻ sơ sinh viêm phổi thở máy.....	82
3.4.1. Thành phần tác nhân vi khuẩn thường gặp phân lập được ở trẻ sơ sinh viêm phổi thở máy. ....	82
3.4.2. Một số đặc điểm phân bố các tác nhân vi khuẩn phân lập được từ trẻ sơ sinh viêm phổi thở máy .....	83
3.4.3. Đặc điểm kháng kháng sinh của một số tác nhân vi khuẩn có liên quan với viêm phổi thở máy trẻ sơ sinh .....	88

<b>Chương 4. BÀN LUẬN</b> .....	91
4.1. Thông tin chung về đối tượng nghiên cứu .....	91
4.2. Tỷ lệ mới mắc, tỷ suất mật độ mới mắc và một số đặc điểm dịch tễ học, lâm sàng của viêm phổi thở máy ở trẻ sơ sinh .....	94
4.2.1. Các đặc điểm lúc sinh và tình trạng lúc nhập viện của trẻ sơ sinh viêm phổi thở máy.....	95
4.2.2. Một số đặc điểm dịch tễ khác của trẻ sơ sinh viêm phổi thở máy .....	100
4.2.3. Một số đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của viêm phổi thở máy trẻ sơ sinh..	103
4.2.4. Tỷ lệ tử vong ở trẻ sơ sinh có viêm phổi thở máy tại Bệnh viện Nhi Trung ương ..	106
4.3. Các yếu tố nguy cơ của viêm phổi thở máy ở trẻ sơ sinh điều trị tại Bệnh viện Nhi Trung ương.....	108
4.3.1. Các yếu tố cá thể của trẻ sơ sinh bệnh nặng phải thở máy .....	108
4.3.2. Các yếu tố về đặc điểm bệnh lý trước nhập viện và lúc nhập viện .....	110
4.3.3. Các yếu tố trong chăm sóc và điều trị tại bệnh viện.....	112
4.3.4. Phân tích hồi quy đa biến các yếu tố nguy cơ của viêm phổi thở máy ở trẻ sơ sinh .....	121
4.4. Đặc điểm tác nhân vi khuẩn thường gặp phân lập được ở trẻ sơ sinh viêm phổi thở máy.....	123
4.4.1. Thành phần tác nhân vi khuẩn thường gặp phân lập được ở trẻ sơ sinh viêm phổi thở máy. ....	123
4.4.2. Một số đặc điểm phân bố các tác nhân vi khuẩn phân lập được từ trẻ sơ sinh viêm phổi thở máy .....	126
4.4.3. Đặc điểm kháng kháng sinh của một số tác nhân vi khuẩn có liên quan với viêm phổi thở máy trẻ sơ sinh phân lập được .....	132
4.5. Một số hạn chế của nghiên cứu .....	135
<b>KẾT LUẬN</b> .....	136
<b>KIẾN NGHỊ</b> .....	138
<b>TÀI LIỆU THAM KHẢO</b>	
<b>PHỤ LỤC</b>	



## DANH MỤC CHỮ VIẾT TẮT

Chữ viết tắt	Tiếng Việt	Tiếng Anh
ARDS	Hội chứng suy hô hấp cấp	Acute respiratory distress syndrome
BAL	Rửa phế quản phế nang	Bronchoalveolar lavage
BC	Bạch cầu	
BVNTU	Bệnh viện Nhi Trung ương	
BVNĐ2	Bệnh viện Nhi đồng 2	
US-CDC	Trung tâm kiểm soát và phòng ngừa bệnh tật Hoa Kỳ	Center for Diseases Control and Prevention United State
CMV	Vi rút <i>Cytomegalo</i>	<i>Cytomegalo virus</i>
COPD	Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính	Chronic obstructive pulmonary disease
CPIS	Thang điểm nhiễm khuẩn phổi lâm sàng	Clinical Pulmonary Infection Score
ĐTTC	Điều trị tích cực	
ESBL	$\beta$ -lactamase phổ rộng	Extended spectrum $\beta$ -lactamase
FAMA	Nhuộm kháng thể huỳnh quang của kháng nguyên màng	Fluorescent-antibody staining of membrane antigen
FiO <sub>2</sub>	Nồng độ oxy trong hỗn hợp khí thở vào	Fraction of Inspired Oxygen
HME	Bộ trao đổi nhiệt và độ ẩm	Heat Moisture Exchange
HAP	Viêm phổi bệnh viện	Health care associated pneumonia
IHI	Viện cải tiến chăm sóc y tế (Hoa Kỳ)	Institute for Health care Improvement
IFA	Kháng thể miễn dịch huỳnh quang	Immunofluorescent antibody
EIA	Kỹ thuật miễn dịch men	Enzyme immunoassay
KSNK	Kiểm soát nhiễm khuẩn	
MRSA	Tụ cầu vàng kháng methicillin	Methicillin resistant <i>Staphylococcus aureus</i>
NDM <sub>1</sub>		New Delhi Metallobetalactamase 1–
NHSN	Mạng lưới giám sát sức khỏe quốc gia (Hoa Kỳ)	National Health Surveillance Network
NKBV	Nhiễm khuẩn bệnh viện	

NKVM	Nhiễm khuẩn vết mổ	
NKQ	Nội khí quản	
NNIS	Hệ thống giám sát nhiễm khuẩn bệnh viện quốc gia (Hoa Kỳ)	National Nosocomial Infection Surveillance System
PaO <sub>2</sub>	Áp lực riêng phần của oxy trong máu động mạch	Partial pressure of oxygen in arterial blood
PEEP	Áp lực dương cuối kỳ thở ra	Positive End-Expiratory Pressure
PIP	Áp lực đỉnh thở vào	Peak Inspiratory Pressure
PBAL	Rửa phế quản, phế nang có bảo vệ	Protected Bronchoalveolar lavage
PSB	Chải qua nội soi có bảo vệ	Protected specimen brush
PCR	Phản ứng chuỗi polymerase	Polymerase Chain Reaction
RIA	Kỹ thuật miễn dịch phóng xạ	Radioimmunoassay
SRV	Virus hợp bào hô hấp	<i>Respiratory syncytial virus</i>
TCYTTG	Tổ chức Y tế thế giới	
TM	Thở máy	
VPBV	Viêm phổi bệnh viện	
VPTM	Viêm phổi thở máy	
XN	Xét nghiệm	
XQ	X-quang	

## DANH MỤC BẢNG

<b>Bảng</b>	<b>Tên bảng</b>	<b>Trang</b>
1.1.	Tỷ lệ xuất hiện một số căn nguyên vi khuẩn thường gặp gây VPTM. ....	20
1.2.	Một số tỷ lệ mới mắc và tỷ lệ tử vong của VPTM đến năm 2000 ở các nước phát triển .....	24
1.3.	Tỷ suất mật độ mới mắc VPTM ở một số quốc gia đang phát triển.....	25
1.4.	Một số tỷ lệ mắc và tỷ lệ tử vong của VPTM ở Việt Nam .....	27
1.5.	Một số yếu tố nguy cơ độc lập và yếu tố nguy cơ từ người bệnh của VPTM...28	
1.6.	Liên quan giữa việc đặt NKQ và thời gian thở máy với sự xuất hiện VPTM.....	29
1.7.	Một số yếu tố nguy cơ liên quan đến chăm sóc NKQ và thở máy. ....	30
1.8.	Một số yếu tố nguy liên quan đến chăm sóc, can thiệp và điều trị của VPTM. ...	31
3.1.	Giới tính và số ngày tuổi lúc nhập viện của trẻ bệnh trong quần thể nghiên cứu. ....	60
3.2.	Địa chỉ của gia đình trẻ bệnh và nơi sinh của trẻ.....	61
3.3.	Đặc điểm tuổi thai và cân nặng lúc sinh của trẻ bệnh trong nghiên cứu. ....	61
3.4.	Đặc điểm tuổi lúc nhập viện và giới tính của 151 trẻ sơ sinh VPTM.....	62
3.5.	Đặc điểm tuổi thai và giới tính của 151 trẻ sơ sinh VPTM. ....	63
3.6.	Đặc điểm số thai của người mẹ, thứ tự con sinh ra và kiểu sinh của 151 trẻ sơ sinh VPTM. ....	64
3.7.	Tình trạng hô hấp lúc sinh và nơi sinh của 151 trẻ sơ sinh VPTM. ....	64
3.8.	Tình trạng nhiễm khuẩn lúc nhập viện và sử dụng kháng sinh trước nhập viện.....	65
3.9.	Đặc điểm tình trạng thông khí lúc chuyển viện và phương tiện vận chuyển trẻ bệnh đến Bệnh viện Nhi Trung ương . ....	66
3.10.	Phân bố tỷ lệ mới mắc và tỷ suất mật độ mới mắc VPTM ở trẻ sơ sinh theo thời gian nằm viện.....	68
3.11.	Phân bố tỷ lệ mới mắc và tỷ suất mật độ mới mắc VPTM ở trẻ sơ sinh theo tổng số ngày thở máy .....	69

3.12.	Phân bố tỷ lệ mới mắc và tỷ suất mật độ mới mắc mắc VPTM ở trẻ sơ sinh theo tình trạng hô hấp lúc sinh.....	69
3.13.	Phân bố tỷ lệ mới mắc và tỷ suất mật độ mới mắc mắc VPTM ở trẻ sơ sinh theo cân nặng lúc sinh.....	69
3.14.	Một số biểu hiện lâm sàng, cận lâm sàng của 151 trẻ bệnh VPTM khi VPTM xuất hiện lần đầu .....	70
3.15.	Số ngày thở máy trước VPTM và tổng số ngày thở máy của 151 trẻ sơ sinh viêm phổi thở máy .....	71
3.16.	Số ngày điều trị trước VPTM và tổng số ngày điều trị của 151 trẻ sơ sinh VPTM.....	72
3.17.	Tỷ lệ tử vong của trẻ có VPTM trong số 151 ca bệnh VPTM.....	72
3.18.	Phân bố tỷ lệ tử vong theo thời gian xuất hiện viêm phổi thở máy. ....	73
3.19.	Phân bố tỷ lệ tử vong theo thời gian từ khi xuất hiện VPTM đến khi trẻ tử vong.....	73
3.20.	Giới tính và số ngày tuổi lúc nhập viện. ....	74
3.21.	Tuổi thai và cân nặng lúc sinh .....	74
3.22.	Bệnh nền của trẻ sơ sinh. ....	75
3.23.	Tình trạng nhiễm khuẩn lúc nhập viện và điều trị kháng sinh trước nhập viện.....	75
3.24.	Kiểu thông khí lúc chuyển viện và phương tiện chuyển viện.....	76
3.25.	Số lần đổi kháng sinh trước VPTM và trong thời gian thở máy.....	76
3.26.	Một số thuốc và chế phẩm sử dụng trong điều trị.....	77
3.27.	Kiểu thông khí ngay trước khi đặt NKQ.....	78
3.28.	Đặt lại nội khí quản.....	78
3.29.	Trẻ bệnh đã từng thở máy trước khi đặt NKQ lần này .....	79
3.30.	Số ngày nằm viện trước khi đặt NKQ.....	79
3.31.	Thời gian thở máy .....	79
3.32.	Tổng số ngày nằm viện .....	80
3.33.	Phân tích hồi quy đa biến các yếu tố nguy cơ của VPTM trẻ sơ sinh .....	81
3.34.	Tần suất xuất hiện tác nhân vi khuẩn liên quan ở trẻ sơ sinh VPTM .....	82

3.35.	Phân bố tác nhân vi khuẩn VPTM ở trẻ sơ sinh theo tuổi .....	83
3.36.	Phân bố tác nhân vi khuẩn VPTM ở trẻ sơ sinh theo tình trạng nhiễm khuẩn lúc nhập viện .....	84
3.37.	Phân bố tác nhân vi khuẩn VPTM ở trẻ sơ sinh theo đặc điểm có sử dụng kháng sinh ở tuyến trước.....	84
3.38.	Phân bố tác nhân vi khuẩn VPTM ở trẻ sơ sinh theo nơi đặt NKQ.....	85
3.39.	Phân bố tác nhân vi khuẩn VPTM ở trẻ sơ sinh theo tình trạng thông khí trước khi đặt NKQ .....	85
3.40.	Phân bố tác nhân vi khuẩn VPTM ở trẻ sơ sinh theo đặc điểm có “đôi kháng sinh” trong điều trị.....	86
3.41.	Phân bố tác nhân vi khuẩn VPTM ở trẻ sơ sinh theo đặc điểm đặt lại NKQ trước VPTM .....	86
3.42.	Phân bố tác nhân vi khuẩn VPTM ở trẻ sơ sinh theo thời gian xuất hiện VPTM.....	87
3.43.	Phân bố tác nhân vi khuẩn VPTM ở trẻ sơ sinh theo số ngày nằm viện trước khi đặt NKQ .....	87
3.44.	Phân bố tác nhân vi khuẩn VPTM ở trẻ sơ sinh theo kết quả điều trị .....	88

## DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ	Tên biểu đồ	Trang
1.1.	Tỷ lệ mới mắc, tử vong của VPTM qua một số nghiên cứu đã công bố. ....	25
3.1.	Đặc điểm cân nặng lúc sinh của 151 trẻ VPTM .....	65
3.2.	Phân bố theo bệnh nền của 151 trẻ sơ sinh VPTM .....	66
3.3.	Phân bố tỷ lệ mới mắc và tỷ suất mật độ mới mắc VPTM ở trẻ sơ sinh theo bệnh nền .....	67
3.4.	Phân bố tỷ lệ mới mắc và tỷ suất mật độ mới mắc VPTM ở trẻ sơ sinh theo thời gian.....	68
3.5.	Đặc điểm kháng kháng sinh của <i>Pseudomonas aeruginosa</i> .....	89
3.6.	Đặc điểm kháng kháng sinh của <i>Klebsiella pneumoniae</i> .....	89
3.7.	Đặc điểm kháng kháng sinh của <i>Acinetobacter baumannii</i> .....	90
3.8.	Đặc điểm kháng kháng sinh của <i>Staphylococcus aureus</i> .....	90

## ĐẶT VẤN ĐỀ

Từ khi được sử dụng lần đầu vào những năm 30 của thế kỷ trước, cho đến nay thông khí nhân tạo bằng máy thở đóng vai trò vô cùng quan trọng trong bệnh viện nhằm duy trì sự sống cho những bệnh nhân suy hô hấp hoặc không có khả năng tự thở [116]. Tuy nhiên do khi thở máy bệnh nhân phải thông khí trực tiếp vào phổi qua ống nội khí quản nên đã bỏ qua sự bảo vệ của các hàng rào miễn dịch tự nhiên của cơ thể tạo điều kiện thuận lợi cho viêm phổi khi thở máy xuất hiện. Cùng với đó các vi sinh vật cộng sinh cư trú ở đường hô hấp trên nay có thể trở thành tác nhân gây bệnh. Tình trạng viêm phổi nói trên được gọi là viêm phổi liên quan đến thở máy (ventilator associated pneumonia), và thường được gọi là viêm phổi thở máy (VPTM) [98].

Viêm phổi thở máy là một trong những nhiễm khuẩn mắc phải thường gặp nhất trong bệnh viện, làm trầm trọng thêm tình trạng bệnh chính của bệnh nhân tại các khoa hồi sức cấp cứu đặc biệt là các bệnh nhân trẻ em. Viêm phổi thở máy cũng là nguyên nhân làm tăng các biến chứng nguy hiểm, làm cho bệnh nhân phải thở máy kéo dài, thời gian nằm viện dài hơn, tỷ lệ tử vong cao hơn và tăng các chi phí trong bệnh viện cũng như gánh nặng bệnh tật [57], [111], [118].

Ở các nước phát triển viêm phổi thở máy chiếm 10-20% trong số các bệnh phải thở máy từ 48 giờ trở lên, tỷ lệ tử vong 24-50% và tăng lên đến 76% nếu căn nguyên là các vi khuẩn đa kháng kháng sinh [44]. Bệnh nhân mắc viêm phổi thở máy có khả năng tử vong cao gấp hai lần so với bệnh nhân không có viêm phổi thở máy. Tại các đơn vị hồi sức cấp cứu trẻ em tỷ lệ viêm phổi thở máy chiếm 3,3% tổng số bệnh nhân nhập viện, 5,1% tổng số bệnh nhân thở máy và tỷ lệ mắc mới là 11,6/1000 ngày thở máy [57]. Các yếu tố nguy cơ được đề cập là hệ thống miễn dịch chưa phát triển [49]; cân nặng lúc sinh thấp; tuổi thai dưới 28 tuần; nhiễm khuẩn máu trước đó [31]. Ở nhóm trẻ lớn, một số yếu tố nguy cơ của viêm phổi thở máy đã được mô tả như các bệnh di truyền, đặt lại nội khí quản [57].

Do những khó khăn trong điều kiện nghiên cứu và theo dõi bệnh nhân, ở các quốc gia đang phát triển cho đến năm 2007 chỉ có khoảng 15 công trình nghiên cứu

về viêm phổi thở máy được xuất bản [25], [107], trong đó chỉ có 1 nghiên cứu được thực hiện ở Đông Nam Á [107]. Hầu hết các nghiên cứu chỉ xác định tần suất hoặc tỷ lệ mới mắc viêm phổi thở máy [25], [107]. Có rất ít các nghiên cứu về viêm phổi thở máy trên trẻ sơ sinh được thực hiện ở các nước đang phát triển [25], [107].

Ở Việt Nam, tương tự như các nước đang phát triển và khu vực Đông Nam Á, vẫn chưa có các nghiên cứu mang tính hệ thống về viêm phổi thở máy [24], [11]. Đối tượng trẻ nhỏ, trẻ sơ sinh được coi là nhóm có nguy cơ cao với viêm phổi thở máy nhưng cũng chưa có nghiên cứu về tỷ lệ hiện mắc, tỷ lệ mới mắc cũng như chỉ ra được cụ thể các yếu tố nguy cơ của viêm phổi thở máy trên đối tượng này.

Bệnh viện Nhi Trung ương hiện có 1500 bệnh nhân nội trú, 300 giường bệnh hồi sức tích cực và hơn 100 bệnh nhân được thông khí hỗ trợ bằng máy thở mỗi ngày. Viêm phổi thở máy đã và đang xảy ra trên các bệnh nhân nặng phải thở máy là các đối tượng có nhiều nguy cơ mắc nhiễm khuẩn bệnh viện trong đó có viêm phổi thở máy. Thực tế này đòi hỏi phải sớm có được các nhận định, đánh giá về tỷ lệ mắc, các yếu tố nguy cơ mắc bệnh và tử vong cũng như tác nhân vi sinh gây bệnh để có cơ sở khoa học cho việc đề xuất các biện pháp kiểm soát viêm phổi thở máy hiệu quả hơn nữa, đặc biệt ở nhóm trẻ sơ sinh nhằm không ngừng nâng cao chất lượng điều trị và chăm sóc bệnh nhân tại bệnh viện.

Xuất phát từ những cơ sở nêu trên, chúng tôi thực hiện nghiên cứu “*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*” nhằm các mục tiêu sau:

1. Mô tả một số đặc điểm dịch tễ học, lâm sàng của viêm phổi thở máy ở trẻ sơ sinh tại Bệnh viện Nhi Trung ương, năm 2012.
2. Xác định một số yếu tố nguy cơ của viêm phổi thở máy ở trẻ sơ sinh tại Bệnh viện Nhi Trung ương.
3. Xác định cơ cấu thành phần và tính kháng kháng sinh của một số vi khuẩn thường gặp ở trẻ sơ sinh viêm phổi thở máy tại Bệnh viện Nhi Trung ương, năm 2012.



## Chương 1. TỔNG QUAN

### 1.1. Đại cương về nhiễm khuẩn bệnh viện

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

Cho đến thời điểm trước khi có định nghĩa về nhiễm khuẩn bệnh viện của Trung tâm phòng và kiểm soát bệnh tật Hoa Kỳ (US-CDC) năm 1988 thì nhiễm khuẩn bệnh viện được hiểu là một loại bệnh lý nhiễm trùng có liên quan đến chăm sóc y tế. Chính vì vậy thuật ngữ “nosocomial infection” (theo tiếng Hy Lạp “*nosos*” có nghĩa là “bệnh tật”, “*komien*” có nghĩa là “chăm sóc”) được sử dụng trong một thời gian dài. Nhiễm khuẩn bệnh viện được xác định chủ yếu dựa theo kinh nghiệm, chứ chưa có hệ thống tiêu chuẩn chẩn đoán [84].

“Nhiễm trùng chéo” cũng là một thuật ngữ được sử dụng để mô tả tình trạng nhiễm khuẩn bệnh viện. Những đặc tính của “nhiễm trùng chéo” được mô tả hoàn toàn tương tự như khái niệm nhiễm khuẩn bệnh viện hiện nay, bao gồm tác nhân, phương thức lây truyền và phòng ngừa... nhưng nhấn mạnh đến đặc tính có độc lực cao của tác nhân gây nhiễm trùng và phương thức lây truyền chủ yếu là giữa người với người [45].

Một thuật ngữ khác cũng được dùng, nhưng ít phổ biến để chỉ tình trạng nhiễm khuẩn bệnh viện đó là “bội nhiễm”. Bội nhiễm là tình trạng nhiễm trùng mới xuất hiện trên nền tảng nhiễm trùng đã có trước. Có lẽ do tính chất giới hạn của khái niệm cho nên “bội nhiễm” ít được sử dụng để mô tả nhiễm khuẩn bệnh viện [115].

Từ năm 1998, Trung tâm phòng ngừa và kiểm soát bệnh tật Hoa Kỳ đã công bố hai tài liệu trong đó đề cập đến khái niệm mới về nhiễm khuẩn bệnh viện và các tiêu chuẩn để xác định từng loại nhiễm khuẩn bệnh viện, nhằm mục đích giám sát nhiễm khuẩn bệnh viện trong cơ sở y tế [71]. Trong tài liệu này, lần đầu tiên thuật ngữ “health care associated infection” (viết tắt là HAI) được sử dụng thay thế cho thuật ngữ “nosocomial infection”. Theo tài liệu này *nhiễm khuẩn bệnh viện hay còn gọi là “nhiễm khuẩn liên quan đến các chăm sóc y tế” là các nhiễm khuẩn xảy ra trong quá trình bệnh nhân được chăm sóc, điều trị tại các cơ sở y tế mà không hiện diện hoặc ủ bệnh khi nhập viện hay lúc nhập vào cơ sở y tế. Các nhiễm khuẩn xảy*

*ra sau 48 giờ nhập viện thường được coi là nhiễm khuẩn bệnh viện [71]. Có thể nói đây là lần đầu tiên, nhiễm khuẩn bệnh viện có được một định nghĩa đầy đủ, đồng thời có một hệ thống tiêu chuẩn chẩn đoán.*

Các tiêu chuẩn để xác định nhiễm khuẩn bệnh viện đã được xây dựng cho từng loại nhiễm khuẩn riêng biệt, như nhiễm khuẩn tiết niệu, nhiễm khuẩn hô hấp... Cho đến hiện nay hầu hết các tiêu chuẩn xác định nhiễm khuẩn bệnh viện đều do Trung tâm dự phòng và kiểm soát bệnh tật Hoa Kỳ ban hành dựa trên các tiêu chuẩn về lâm sàng và xét nghiệm. Đã có gần 50 định nghĩa về các vị trí nhiễm khuẩn bệnh viện đã được xây dựng và được áp dụng rộng rãi cho các cuộc điều tra nhiễm khuẩn bệnh viện trên toàn thế giới [62], [63]. Sau khi ban hành lần đầu tiên, định kỳ về sau các tiêu chuẩn xác định nhiễm khuẩn bệnh viện đã được cập nhật, bổ sung. Ví dụ năm 2005, bổ sung các tiêu chuẩn xác định nhiễm khuẩn huyết bệnh viện có bằng cấy xét nghiệm vi sinh, năm 2008 bổ sung tiêu chuẩn xác định nhiễm khuẩn vết mổ trong cấy ghép (implant).

Ở Việt Nam, nhiễm khuẩn bệnh viện chính thức được quan tâm, văn bản hóa từ năm 2003 thông qua việc Bộ Y tế lần đầu tiên ban hành tài liệu hướng dẫn “quy trình chống nhiễm khuẩn bệnh viện”. Theo tài liệu này nhiễm khuẩn bệnh viện được định nghĩa là “*những nhiễm khuẩn mắc phải trong thời gian nằm viện (thường sau 48 giờ). Nhiễm khuẩn này không hiện diện cũng như không ở trong giai đoạn ủ bệnh tại thời điểm nhập viện*” [3].

Ngày nay nhiễm khuẩn bệnh viện được coi như một loại bệnh có tính chất lưu hành cục bộ hoặc thành dịch. Trong đó thường gặp là lưu hành cục bộ, nhiễm khuẩn bệnh viện trở thành dịch khi có sự bùng phát của một hoặc nhiều loại nhiễm khuẩn nào đó trên mức bình thường. Thuật ngữ “nhiễm khuẩn bệnh viện” bao gồm tất cả các loại nhiễm khuẩn xảy ra trên bệnh nhân đang được điều trị ở bất cứ loại cơ sở y tế nào. Bất cứ nhiễm khuẩn mắc phải nào xảy ra do những sai sót trong chăm sóc điều trị của nhân viên y tế hoặc của khách đến thăm ở bệnh viện hoặc cơ sở y tế đều được coi như nhiễm khuẩn bệnh viện. Nhiễm khuẩn bệnh viện chính là một hậu quả không mong muốn trong thực hành khám bệnh, chữa bệnh và chăm sóc

người bệnh. Chính vì vậy “Nhiễm khuẩn bệnh viện” còn được gọi bằng một thuật ngữ khác là “Nhiễm khuẩn do thầy thuốc” (Iatrogen infections).

### **1.1.2. Các loại nhiễm khuẩn bệnh viện thường gặp**

- **Nhiễm khuẩn tiết niệu.**

Là loại NKBV thường gặp nhất chiếm 36% trong số các NKBV [77], trong đó 80% các trường hợp liên quan tới việc đặt catheter bàng quang [86]. Nhiễm khuẩn tiết niệu đôi khi có thể gây nhiễm khuẩn huyết và tử vong. Căn nguyên thường gặp là vi khuẩn của đường tiêu hóa như *E.coli* hay vi khuẩn thường cư trú ở môi trường bệnh viện như *Klebsiella* đa kháng kháng sinh.

- **Nhiễm khuẩn vết mổ.**

Nhiễm khuẩn vết mổ cũng là loại NKBV thường gặp, chiếm 20% trong số các NKBV [77]. Tỷ lệ mới mắc từ 0,5 đến 15% tùy thuộc loại phẫu thuật và tình trạng bệnh lý của bệnh nhân. Nhiễm khuẩn vết mổ làm hạn chế đáng kể đến hiệu quả của việc can thiệp phẫu thuật, làm tăng chi phí điều trị và kéo dài thêm thời gian điều trị của bệnh nhân sau phẫu thuật từ 3-20 ngày [76].

Nhiễm khuẩn vết mổ được chia làm hai loại nhiễm khuẩn vết mổ nông bao gồm các nhiễm khuẩn ở trên hoặc dưới lớp cân cơ, nhiễm khuẩn vết mổ sâu là các nhiễm khuẩn ở tổ chức hoặc khoang cơ thể. Nhiễm khuẩn vết mổ chủ yếu mắc phải trong quá trình phẫu thuật do các yếu tố nội sinh như vi khuẩn cư trú trên da hoặc vị trí phẫu thuật hoặc hiếm hơn từ máu được dùng trong phẫu thuật, các yếu tố ngoại sinh (như không khí, dụng cụ, phẫu thuật viên và các nhân viên y tế khác). Vi sinh vật gây bệnh cũng rất khác nhau tùy thuộc vào loại, vị trí phẫu thuật và kháng sinh sử dụng cho bệnh nhân. Yếu tố nguy cơ chủ yếu là mức độ sạch/nhiễm của cuộc mổ hay loại phẫu thuật (sạch, sạch nhiễm, nhiễm, bẩn); thời gian cuộc mổ và tình trạng bệnh nhân [89].

- **Viêm phổi bệnh viện và viêm phổi thở máy.**

Viêm phổi bệnh viện (VPBV) gặp nhiều nhất ở các bệnh nhân phải thở máy, khi đó được gọi là viêm phổi liên quan đến thở máy hay viêm phổi thở máy (VPTM). Viêm phổi bệnh viện chiếm 11% trong số các NKBV [77]. Bệnh nhân

mắc VPTM tỷ lệ tử vong cao, dù nguy cơ quy thuộc rất khó xác định do bệnh nhân có rất nhiều nguy cơ cùng nhau. Vi sinh vật gây bệnh thường là các vi khuẩn gram nội sinh cư trú ở dạ dày, đường hô hấp trên (mũi, họng), và phế quản nay có cơ hội gây nhiễm khuẩn ở phổi. Tuy nhiên vi khuẩn cũng có thể xâm nhập từ môi trường bên ngoài vào đường hô hấp thông qua bàn tay, dụng cụ nhiễm bẩn. Các yếu tố nguy cơ thường gặp của VPTM bao gồm kiểu thở (mode) và thời gian thở máy, chất lượng chăm sóc hô hấp, mức độ nặng của bệnh nhân (ví dụ có suy phổi tạng) và sử dụng kháng sinh trước đó. Viêm phổi bệnh viện do virus thường gặp ở trẻ em, trong khi VPBV do vi khuẩn thường gặp ở người lớn. Ở những bệnh nhân có suy giảm miễn dịch nặng có thể gặp VPBV do *Legionella* và *Aspergillus*. Có thể gặp VPBV do lao, đặc biệt là các chủng lao kháng thuốc ở các khu vực có tỷ lệ mắc lao cao [114].

- ***Nhiễm khuẩn huyết bệnh viện.***

So với các loại nhiễm khuẩn bệnh viện khác, nhiễm khuẩn huyết bệnh viện chiếm tỷ lệ không cao (11% trong số các NKBV) [77] nhưng có tỷ lệ tử vong cao, có thể trên 50% với một số loại vi khuẩn. Nhiễm khuẩn huyết bệnh viện có thể bắt nguồn ngay tại vị trí đặt catheter trên da hoặc trong lòng catheter. Vi khuẩn cư trú ở catheter bên trong lòng mạch xâm nhập vào trong mạch máu gây nhiễm khuẩn huyết mà không hề có bất cứ dấu hiệu nhiễm trùng nào bên ngoài. Nguyên nhân gây nhiễm khuẩn huyết bệnh viện chủ yếu là các vi khuẩn cư trú trên da như tụ cầu không đông huyết tương (*coagulase-negative Staphylococcus*), tụ cầu vàng (*S.aureus*). Các yếu tố nguy cơ đối với nhiễm khuẩn huyết bệnh viện bao gồm thời gian lưu catheter, mức độ vô khuẩn khi thực hiện thủ thuật và chăm sóc catheter sau khi đặt [114].

- ***Các loại nhiễm khuẩn bệnh viện khác.***

Ngoài bốn loại NKBV thường gặp và gây ảnh hưởng lớn đến chất lượng chăm sóc, điều trị bệnh nhân trong bệnh viện còn có một số loại NKBV khác chiếm khoảng 22% trong số các NKBV [77] như:

- Nhiễm khuẩn da và mô mềm: các vết loét hở (loét, bỏng và loét do tỳ đờ) là điều kiện thuận lợi để vi khuẩn cư trú xâm nhập, phát triển và có thể dẫn đến nhiễm khuẩn toàn thân.

- Viêm dạ dày ruột là loại nhiễm khuẩn bệnh viện thường gặp nhất ở trẻ em với *rotavirus* là căn nguyên hàng đầu. *Clostridium difficile* là căn nguyên hàng đầu gây viêm dạ dày ruột trên người lớn ở các nước phát triển.

- Viêm xoang, các loại nhiễm khuẩn tiêu hoá, nhiễm khuẩn mắt và kết mạc.

- Viêm nội mạc tử cung và các nhiễm khuẩn cơ quan sinh dục khác ở trẻ mới đẻ.

### **1.1.3. Tác nhân gây nhiễm khuẩn bệnh viện.**

Vi sinh vật gây NKBV khác nhau tùy theo cộng đồng bệnh nhân, cơ sở y tế và quốc gia, khu vực.

#### **• Vi khuẩn**

Là căn nguyên chủ yếu, các vi khuẩn gây NKBV có thể là:

- *Các vi khuẩn cộng sinh*: là các vi khuẩn cư trú bình thường ở cơ thể người khỏe mạnh, trở thành vi khuẩn gây bệnh khi có điều kiện thích hợp. Ví dụ tụ cầu không đông huyết tương cư trú trên da gây nhiễm khuẩn catheter nội mạch hay *E.coli* cư trú ở đường ruột gây nhiễm khuẩn tiết niệu.

- *Các vi khuẩn gây bệnh*: Có độc tính cao, có khả năng gây nhiễm khuẩn (lẻ tẻ hoặc thành dịch) bất chấp tình trạng của vật chủ. Ví dụ

○ Trục khuẩn Gram dương, kỵ khí như *Clostridium* gây hoại thư.

○ Vi khuẩn Gram dương: *Staphylococcus aureus* (vi khuẩn cư trú trên da, mũi của cả bệnh nhân và nhân viên y tế), liên cầu tan huyết bê-ta (*beta haemolytic streptococci*) có thể gây rất nhiều loại nhiễm khuẩn khác nhau ở phổi, xương, tim, dòng máu và thường kháng với nhiều loại kháng sinh.

○ Vi khuẩn Gram âm: Các vi khuẩn đường ruột như *Escherichia coli*, *Proteus*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia marcescens*... có thể xâm nhập nhiều vị trí gây NKBV (lòng catheter, sonde bàng quang, lòng cannula).

○ Một số vi khuẩn Gram âm khác như *Pseudomonas spp* cư trú trong đường tiêu hoá của bệnh nhân nằm viện.

○ Một số vi khuẩn khác có nguy cơ gây nhiễm khuẩn bệnh viện với tính chất rất đặc thù như *Legionella*, *Mycoplasma* có thể gây viêm phổi (lẻ tế hoặc thành nhóm) trong thời gian rất nhanh thông qua hít phải không khí ẩm bị nhiễm vi khuẩn (không khí điều hoà nhiệt độ, vòi tắm, khí trị liệu).

- **Virus**

Nhiều loại virus có thể gây NKBV như virus viêm gan B và C (thông qua truyền máu, lọc máu, tiêm truyền, nội soi tiêu hoá); virus hợp bào hô hấp (RSV); *rotavirus* và các virus đường ruột (lan truyền qua đường tay - miệng, phân - miệng). Các loại virus khác như *cytomegalovirus*, *HIV*, *Ebola*, cúm, *Herpes simplex* và thủy đậu (*varicella – zoster*) cũng có thể lan truyền trong bệnh viện.

- **Nấm và ký sinh trùng**

Một số loại ký sinh trùng như *Giardia lamblia*, *Candida albicans*, *Aspergillus*, *Cryptococcus neoformans*, *Cryptosporidium*...là các vi sinh vật có khả năng gây nhiễm trùng cơ hội khi bệnh nhân phải điều trị kháng sinh phổ rộng hay suy giảm miễn dịch nặng. Không khí, bụi và đất là những nơi có thể có *Aspergillus* đặc biệt trong thời gian bệnh viện có xây dựng. Cái ghê (*Sarcoptes scabies*) là một vi sinh vật ngoại ký sinh cũng có khả năng gây thành dịch trong các cơ sở y tế.

## **1.2. Tổng quan về viêm phổi thở máy.**

### **1.2.1. Khái niệm về viêm phổi thở máy.**

Viêm phổi là tình trạng viêm ở tổ chức phổi do các vi sinh vật gây nên, với đặc trưng mô bệnh học là tình trạng lắng đọng bạch cầu đa nhân trung tính ở tiểu phế quản, phế nang và tổ chức kẽ [37]. Nếu tình trạng viêm phổi nói trên xảy ra trên bệnh nhân đang được chăm sóc, điều trị tại các cơ sở y tế mà không có bằng chứng biểu hiện hoặc ủ bệnh lúc nhập vào cơ sở y tế thì được gọi là viêm phổi bệnh viện hay viêm phổi liên quan đến các chăm sóc y tế (nosocomial pneumonia/health care associated pneumonia - HAP). Nếu tình trạng viêm phổi xảy ra trên bệnh nhân phải thở máy mà không có bằng chứng biểu hiện hoặc ủ bệnh lúc đặt nội khí quản thì được gọi là viêm phổi liên quan đến thở máy (ventilator associated pneumonia – VAP) [37]. Thực tế, hầu hết viêm phổi bệnh viện là viêm phổi liên quan đến thở máy

[114],[62]. Theo tác giả Bonten, viêm phổi bệnh viện có thể được chia làm 3 loại: viêm phổi bệnh viện; viêm phổi thở máy xuất hiện sớm (là tình trạng viêm phổi xuất hiện trong vòng 4 ngày đầu tiên, xảy ra trên bệnh nhân có đặt nội khí quản và thở máy từ 48 giờ trở lên); viêm phổi thở máy xuất hiện muộn (là tình trạng viêm phổi thở máy xuất hiện sau 4 ngày, trên bệnh nhân đặt nội khí quản và thở máy) [37].

Viêm phổi liên quan đến thở máy là loại nhiễm khuẩn mắc phải trong bệnh viện đứng hàng thứ hai (sau nhiễm khuẩn tiết niệu) khi thống kê tất cả các loại nhiễm khuẩn bệnh viện và đứng hàng đầu tiên trong số các nhiễm khuẩn mắc phải tại các khoa hồi sức tích cực. VPTM cũng là nguyên nhân làm cho bệnh nhân phải chịu thêm thời gian thở máy kéo dài, thời gian nằm viện kéo dài, gia tăng tỷ lệ tử vong và tăng các chi phí trong bệnh viện [111].

### ***1.2.2. Chẩn đoán viêm phổi thở máy.***

Thực tế lâm sàng đòi hỏi chẩn đoán VPTM phải đạt cùng lúc hai mục tiêu: chẩn đoán sớm, không bỏ sót, để lựa chọn được kháng sinh phù hợp, điều trị kịp thời, đồng thời không chẩn đoán quá mức dẫn đến sử dụng kháng sinh không cần thiết, làm tăng độc tính cho bệnh nhân, làm chậm trễ chẩn đoán căn nguyên thực sự của tình trạng nhiễm trùng, tăng chi phí điều trị và điều nguy hại nhất là góp phần làm tăng tính kháng kháng sinh của vi sinh vật. Chính vì vậy phương pháp chẩn đoán VPTM cần vừa có độ nhạy cao, vừa có độ đặc hiệu tốt. Cho đến hiện nay tiêu chuẩn xác định VPTM của CDC (ban hành lần đầu năm 1988 và cập nhật sau này) cơ bản đáp ứng được đòi hỏi này [37].

#### ***1.2.2.1. Chẩn viêm phổi liên quan đến thở máy theo quan điểm của US- CDC.***

Theo US-CDC có ba cách tiếp cận chẩn đoán viêm phổi thở máy đó là: VPTM lâm sàng; VPTM có bằng chứng vi sinh, và VPTM ở bệnh nhân suy giảm miễn dịch, với nguyên tắc tiếp cận như sau [71].

1. Bác sỹ điều trị chẩn đoán viêm phổi đơn thuần không phải là một tiêu chí được chấp nhận của viêm phổi liên quan đến thở máy.

2. Chẩn đoán VPTM ở trẻ nhỏ và nhi khoa có tiêu chuẩn riêng nhưng cũng phải phù hợp với các tiêu chuẩn khác theo từng vị trí đặc hiệu.

3. Viêm phổi liên quan đến thở máy là tình trạng viêm phổi ở bệnh nhân có hô hấp hỗ trợ hoặc kiểm soát liên tục thông qua mở khí quản hoặc ống nội khí quản ít nhất 48 giờ trước đó, kể cả giai đoạn cai máy.

4. Khi đánh giá tình trạng xuất hiện viêm phổi cần phải phân biệt được tình trạng thay đổi lâm sàng do các nguyên do khác như nhồi máu cơ tim, tắc mạch phổi, suy hô hấp, xẹp phổi, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, bệnh màng trong, loạn sản phế quản phổi ... Cần phải phân biệt được tình trạng vi sinh vật cư trú khí quản và đường hô hấp trên với tình trạng nhiễm trùng. Chẩn đoán VPTM ở người già, trẻ nhỏ và bệnh nhân suy giảm miễn dịch sẽ gặp khó khăn khi các dấu hiệu, triệu chứng có thể sẽ không điển hình hoặc bị che lấp. Có các tiêu chuẩn riêng để chẩn đoán VPTM ở những đối tượng bệnh nhân này.

5. Viêm phổi liên quan đến thở máy có thể được phân loại dựa vào tính chất khởi phát sớm hoặc khởi phát muộn. VPTM khởi phát sớm thường xuất hiện trong vòng 4 ngày đầu nhập viện hoặc thở máy. Các căn nguyên thường gặp gây VPTM khởi phát sớm bao gồm *Moraxella catarrhalis*, *H. influenzae* và *S. pneumoniae*. Viêm phổi liên quan đến thở máy khởi phát muộn là tình trạng viêm phổi xuất hiện từ ngày thứ 5 sau nhập viện hoặc thở máy. Các căn nguyên thường gặp gây VPTM khởi phát muộn thường là các vi khuẩn gram âm hoặc tụ cầu vàng (*S. aureus*) bao gồm cả tụ cầu vàng kháng methicillin (*MRSA*). Các căn nguyên virus như cúm A, cúm B, virus hợp bào có thể gây VPTM sớm hoặc muộn. Trong khi các căn nguyên khác như nấm, *Legionellae*, và *Pneumocystis carinii* thường gây VPTM khởi phát muộn.

6. Viêm phổi do hít, ví dụ khi đặt nội khí quản ở phòng cấp cứu hay ở phòng mổ cũng được coi là VPTM nếu phù hợp các tiêu chuẩn và không có bằng chứng về sự hiện diện hay ủ bệnh lúc nhập viện.

7. Những bệnh nhân nặng, điều trị dài ngày trong bệnh viện có thể có nhiều đợt VPTM. Khi xác định có hay không nhiều đợt VPTM trên cùng một bệnh nhân phải tìm được bằng chứng nhiễm trùng ban đầu hay trước đó đã khởi. Sự xuất hiện thêm hoặc thay đổi căn nguyên gây bệnh đơn thuần không nói lên được có đợt



VPTM mới. Cần phải có sự kết hợp giữa lâm sàng, chẩn đoán hình ảnh cũng như các xét nghiệm khác để xác định có hay không nhiều đợt VPTM trên một bệnh nhân.

8. Nhuộm Gram hay nhuộm KOH (Potassium hydroxide) đóng vai trò quan trọng trong việc định hướng căn nguyên gây nhiễm trùng. Tuy nhiên đờm thường bị tạp nhiễm các vi sinh vật cư trú ở đường hô hấp, do đó cần thận trọng khi “đọc” kết quả nhuộm soi đờm. Nấm *Candida* thường gặp trong các mẫu nhuộm soi đờm nhưng ít khi là căn nguyên gây VPTM.

- ***Tiêu chuẩn xác định VPTM dựa trên các biểu hiện lâm sàng [71].***

*Hình ảnh X-quang*

Có từ 2 phim X-quang lồng ngực trở lên, hoặc chỉ cần 1 phim nếu bệnh nhân không có các bệnh nền ở phổi hoặc tim (như suy hô hấp, loạn sản phế quản phổi, phù phổi, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính) với ít nhất 1 trong các tiêu chuẩn sau<sup>1,2</sup>:

- Thâm nhiễm mới hoặc thâm nhiễm tiến triển và hằng định
- Tổn thương đông đặc
- Tổn thương hang
- Hình ảnh ứ khí ở trẻ ≤ 1 tuổi

*Lâm sàng*

Với mọi bệnh nhân, ít nhất 1 trong các tiêu chuẩn sau:

- Sốt (> 38°C) không có nguyên nhân khác
- Bạch cầu hạ (<4000/mm<sup>3</sup>) hoặc tăng (>12000/mm<sup>3</sup>)
- Thay đổi tâm thần không rõ nguyên nhân ở người cao tuổi (≥ 70 tuổi)
- Thay đổi tâm thần không rõ nguyên nhân ở người cao tuổi (≥ 70 tuổi)

Và ít nhất có 2 tiêu chuẩn sau:

- Có đờm mủ mới<sup>3</sup> hoặc thay đổi tính chất đờm<sup>4</sup> hoặc tăng tiết đường hô hấp hoặc tăng nhu cầu hút đờm
- Xuất hiện ho hoặc ho nặng hơn, hoặc khó thở, hoặc thở nhanh<sup>5</sup>
- Rales ẩm<sup>6</sup> hoặc rales phế quản
- Trao đổi khí giảm (độ bão hòa oxy giảm ; PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ≤ 240 ; nhu cầu oxy tăng hoặc tăng thông số máy thở)

Với trẻ > 1 tuổi và ≤ 12 tuổi : ít nhất có 3 trong các tiêu chuẩn sau:

- Sốt (>38,4°C) hoặc hạ nhiệt độ (<36.5°C) không có nguyên nhân khác
- Bạch cầu hạ (<4000/mm<sup>3</sup>) hoặc tăng (≥15000/mm<sup>3</sup>)
- Có đờm mủ mới<sup>3</sup> hoặc thay đổi tính chất đờm<sup>4</sup> hoặc tăng tiết đường hô hấp hoặc tăng nhu cầu hút đờm
- Xuất hiện ho hoặc ho nặng hơn, khó thở, ngừng thở, hoặc hoặc thở nhanh<sup>5</sup>
- Rales ẩm<sup>6</sup> hoặc rales phế quản
- Trao đổi khí giảm (độ bão hòa oxy giảm ; SPO<sub>2</sub><94% ; nhu cầu oxy tăng hoặc tăng thông số máy thở)

Với trẻ ≤ 1 tuổi : Trao đổi khí giảm (độ bão hòa oxy giảm; PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ≤ 240; nhu cầu oxy tăng hoặc tăng thông số máy thở)

Và ít nhất có 3 trong số tiêu chuẩn sau:

- Nhiệt độ không ổn định không rõ nguyên nhân
- Bạch cầu hạ (<4000/mm<sup>3</sup>) hoặc tăng (≥15000/mm<sup>3</sup>) và chuyển trái (>10% bạch cầu hạt).
- Có đờm mủ mới<sup>3</sup> hoặc thay đổi tính chất đờm<sup>4</sup> hoặc tăng tiết đường hô hấp hoặc tăng nhu cầu hút đờm.
- Khó thở, thở nhanh<sup>5</sup>, cánh mũi phập phồng, rút lõm lồng ngực hoặc thở rên.
- Khò khè, rales ẩm<sup>6</sup> hoặc rales ngáy.
- Ho.
- Nhịp tim chậm (<100 lần/phút) hoặc nhanh (>170 lần/phút).

▪ **Tiêu chuẩn xác định VPTM dựa trên bằng chứng xét nghiệm [71]**

*Hình ảnh X-quang*

Có từ 2 phim X-quang lồng ngực trở lên, hoặc chỉ cần 1 phim nếu bệnh nhân không có các bệnh nền ở phổi hoặc tim (như suy hô hấp, loạn sản phế quản phổi, phù phổi, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính) với ít nhất 1 trong các tiêu chuẩn sau<sup>1,2</sup>:

- Thâm nhiễm mới hoặc thâm nhiễm tiến triển và hằng định
- Tổn thương đông đặc
- Tổn thương hang
- Hình ảnh ứ khí ở trẻ ≤ 1 tuổi

*Lâm sàng*

*Có ít nhất 1 trong các tiêu chuẩn sau:*

- Sốt ( $> 38^{\circ}\text{C}$ ) không có nguyên nhân khác
- Bạch cầu hạ ( $<4000/\text{mm}^3$ ) hoặc tăng ( $>12000/\text{mm}^3$ )
- Thay đổi tâm thần không rõ nguyên nhân ở người cao tuổi ( $\geq 70$  tuổi)

*Và ít nhất có 1 tiêu chuẩn sau:*

- Có đờm mủ mới<sup>3</sup> hoặc thay đổi tính chất đờm<sup>4</sup> hoặc tăng tiết đường hô hấp hoặc tăng nhu cầu hút đờm
- Xuất hiện ho hoặc ho nặng hơn, hoặc khó thở, hoặc thở nhanh<sup>5</sup>
- Rales ẩm<sup>6</sup> hoặc rales phế quản
- Trao đổi khí giảm (độ bão hòa oxy giảm ;  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 240$  ; nhu cầu oxy tăng hoặc tăng thông số máy thở)

*Xét nghiệm*

*Có ít nhất 1 trong các tiêu chuẩn sau :*

- Cây máu dương tính mà không có nguồn nhiễm nào khác<sup>8</sup>.
- Cây dịch màng phổi dương tính
- Cây định lượng dịch rửa phế quản, phế nang (BAL) hoặc dịch chải phế quản (PSB) dương tính<sup>9</sup>
- Nhuộm soi dịch rửa phế quản, phế nang (BAL) có  $\geq 5\%$  tế bào chứa vi khuẩn nội bào.

- Xét nghiệm giải phẫu bệnh tế bào học có ít nhất 1 bằng chứng của viêm phổi như dưới đây : tổn thương dạng áp-xe hoặc khu trú với hình ảnh tăng sự tập trung BCDNTT ở phế quản và phế nang ; cây định lượng tổ chức phổi dương tính<sup>9</sup> ; bằng có tổn thương xâm lấn tổ chức phổi do nấm.

▪ ***Tiêu chuẩn xác định VPTM có bằng chứng xét nghiệm của các căn nguyên virus, Legionella, Chlamydia, Mycoplasma và các căn nguyên ít gặp khác.***

*Hình ảnh X-quang*

Có từ 2 phim X-quang lồng ngực trở lên, hoặc chỉ cần 1 phim nếu bệnh nhân không có các bệnh nền ở phổi hoặc tim (như suy hô hấp, loạn sản phế quản phổi, phù phổi, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính) với ít nhất 1 trong các tiêu chuẩn sau<sup>1,2</sup>:

- Thâm nhiễm mới hoặc thâm nhiễm tiến triển và hằng định
- Tổn thương đông đặc
- Tổn thương hang
- Hình ảnh ứ khí ở trẻ  $\leq 1$  tuổi

*Lâm sàng :*

- Có ít nhất 1 trong các tiêu chuẩn sau:
- Sốt ( $> 38^{\circ}\text{C}$ ) không có nguyên nhân khác
- Bạch cầu hạ ( $<4000/\text{mm}^3$ ) hoặc tăng ( $>12000/\text{mm}^3$ )
- Thay đổi tâm thần không rõ nguyên nhân ở người cao tuổi ( $\geq 70$  tuổi)

*Và ít nhất có 1 tiêu chuẩn sau:*

- Có đờm mủ mới<sup>3</sup> hoặc thay đổi tính chất đờm<sup>4</sup> hoặc tăng tiết đường hô hấp hoặc tăng nhu cầu hút đờm,
- Xuất hiện ho hoặc ho nặng hơn, hoặc khó thở, hoặc thở nhanh<sup>5</sup>
- Rales ẩm<sup>6</sup> hoặc rales phé quản.
- Trao đổi khí giảm (độ bão hòa oxy giảm ;  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 240$  ; nhu cầu oxy tăng hoặc tăng thông số máy thở).

*Xét nghiệm*

*Có ít nhất 1 trong các tiêu chuẩn sau:*

- Cây dương tính virus hoặc Chlamydia từ dịch tiết hô hấp
- Phát hiện kháng nguyên hoặc kháng thể virus từ dịch tiết hô hấp bằng các phương pháp EIA, FAMA, hoặc PCR.
- IgG của các căn nguyên tăng gấp 4 lần. Ví dụ virus cúm hoặc *Chlamydia*
- PCR đối với *Chlamydia* hoặc *Mycoplasma* dương tính
- Test micro-IF với *Chlamydia* dương tính
- Cây dương tính hoặc test micro-IF với *Legionella* từ dịch tiết hoặc tổ chức phổi
- Phát hiện sero group 1 antigen của *L.pneumonia* trong nước tiểu bằng RIA hoặc EIA.
- Hiệu giá kháng thể *L.pneumonia* group 1 tăng 4 lần đến  $\geq 1: 128$  bằng IFA gián tiếp.

▪ **Tiêu chuẩn xác định VPTM ở bệnh nhân suy giảm miễn dịch [71]**

*Hình ảnh X-quang*

Có từ 2 phim X-quang lồng ngực trở lên, hoặc chỉ cần 1 phim nếu bệnh nhân không có các bệnh nền ở phổi hoặc tim (như suy hô hấp, loạn sản phế quản phổi, phù phổi, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính) với ít nhất 1 trong các tiêu chuẩn sau<sup>1,2</sup>:

- Thâm nhiễm mới hoặc thâm nhiễm tiến triển và hằng định
- Tổn thương đông đặc
- Tổn thương hang
- Hình ảnh ứ khí ở trẻ ≤ 1 tuổi

*Lâm sàng*

*Bệnh nhân suy giảm miễn dịch có ít nhất 1 trong các tiêu chuẩn sau :*

- Sốt (> 38°C) không có nguyên nhân khác
- Thay đổi tâm thần không rõ nguyên nhân ở người cao tuổi (≥ 70 tuổi)
- Có đờm mủ mới<sup>3</sup> hoặc thay đổi tính chất đờm<sup>4</sup> hoặc tăng tiết đường hô hấp hoặc tăng nhu cầu hút đờm
- Rales ẩm<sup>6</sup> hoặc rales phế quản
- Trao đổi khí giảm (độ bão hòa oxy giảm;  $PaO_2/FiO_2 \leq 240$ ; nhu cầu oxy tăng hoặc tăng thông số máy thở).
- Ho ra máu
- Đau ngực

*Xét nghiệm*

*Có ít nhất 1 trong các tiêu chuẩn sau:*

- Tìm thấy *Candida* tương xứng giữa cây máu và cây đờm<sup>14,15</sup>
- Tìm thấy nấm hoặc *Pneumocystis carinii* từ dịch rửa phế quản, phế nang (BAL) hoặc dịch chải phế quản (PSB) bằng 1 trong các phương pháp nhuộm, soi trực tiếp; cấy nấm dương tính; có bất cứ tiêu chuẩn xét nghiệm nào của chẩn đoán VPBV/VPTM có bằng có xét nghiệm.

▪ **Chú thích các tiêu chuẩn chẩn đoán VPTM của US-CDC [71]**

1. Ở những bệnh nhân không phải thở máy, chẩn đoán VPBV dựa vào các dấu hiệu lâm sàng và 1 phim X-quang phổi. Với những bệnh nhân đã có bệnh phổi hoặc tim mạch (ví dụ bệnh tổ chức kẽ, suy tim ứ máu) nên xem xét phim X-quang phổi vào ngày chẩn đoán, 3 ngày trước chẩn đoán và vào ngày thứ 2, thứ 7 sau chẩn đoán. Viêm phổi thường khởi phát và diễn biến nhanh nhưng không thể hồi phục nhanh. Hình ảnh X-quang của viêm phổi có thể kéo dài đến vài tuần. Một hình ảnh X-quang phục hồi nhanh chóng gợi ý có thể bệnh nhân không phải viêm phổi mà là hình ảnh của một tình trạng không nhiễm trùng như xẹp phổi hay suy tim ứ máu.

2. Có rất nhiều cách để mô tả tổn thương viêm phổi trên phim X-quang. Ví dụ như “mờ khu trú” hay “vùng tăng đậm”... không có những mô tả đặc hiệu riêng cho viêm phổi. Cần có những thống nhất về quan điểm, thống nhất về thuật ngữ để có thể nói lên được những tổn thương phát hiện được trên phim.

3. Đờm mủ là chất tiết từ phổi, phế quản, khí quản có chứa  $\geq 25$  bạch cầu và  $\leq 10$  tế bào biểu mô trên một vi trường ( $\times 100$ ). Nếu phòng xét nghiệm đưa ra kết quả định tính như “nhiều bạch cầu” hoặc “vài tế bào biểu mô” cần làm rõ mô tả này tương ứng với việc xác định đờm mủ.

4. Một nhận xét đơn độc đờm mủ hoặc thay đổi tính chất đờm thường không có giá trị, nhận xét này nếu được nhắc lại trong vòng 24h có ý nghĩa chỉ điểm khởi phát một tình trạng nhiễm trùng. Thay đổi tính chất đờm có nghĩa là thay đổi về màu sắc, đậm độ, mùi và số lượng đờm.

5. Thở nhanh được định nghĩa là:  $>25$  lần/phút ở người lớn;  $> 30$  lần/phút ở trẻ trên 1 tuổi;  $> 50$  lần/phút ở trẻ từ 2 tháng đến 12 tháng tuổi;  $> 60$  lần/phút ở trẻ dưới 2 tháng tuổi;  $>75$  lần/phút ở trẻ sinh non với tuổi thai từ dưới 37 đến 40 tuần.

6. Ran ẩm: tiếng Anh là “rales” hoặc “crackles”.

7. Trao đổi oxy động mạch là tỷ số giữa phân áp oxy động mạch ( $PaO_2$ ) và tỷ lệ phần trăm oxy thở vào ( $FiO_2$ ).

8. Cần thận trọng khi xác định căn nguyên gây viêm phổi ở bệnh nhân cấy máu dương tính và có hình ảnh viêm phổi trên phim X-quang, đặc biệt nếu bệnh nhân có các thủ thuật xâm lấn như catheter mạch máu, sonde tiểu. Ở những bệnh nhân

suy giảm miễn dịch nếu cấy máu có tụ cầu không đông huyết tương, các vi khuẩn cư trú thông thường trên da... thường không phải là căn nguyên của viêm phổi.

9. Xét nghiệm dịch hút NKQ cần đảm bảo tối thiểu hóa tạp nhiễm để phù hợp với các tiêu chuẩn xét nghiệm.

10. Khi cả lâm sàng và xét nghiệm đều xác định các trường hợp viêm phổi do virus như virus hợp bào (*RSV*), *adenovirus*, cúm, có bằng cơ lưu hành và lây lan trong bệnh viện thì các trường hợp viêm phổi tương tự sau đó cũng được coi là VPBV.

11. Bệnh nhân viêm phổi do virus và *Mycoplasma* thường có thường có ít đờm, loãng hoặc nhầy, viêm phổi do *RSV* hoặc cúm có đờm nhiều hơn. Ngoại trừ trẻ đẻ non, các trường hợp viêm phổi do virus và *Mycoplasma* lâm sàng thường nghèo nàn cho dù có hình ảnh thâm nhiễm đặc hiệu trên phim X-quang.

12. Một vài vi khuẩn như *Legionella*, *Mycoplasma* và một vài virus có thể nhìn thấy trên tiêu bản nhuộm soi dịch tiết hô hấp của bệnh nhân viêm phổi.

13. Bệnh nhân suy giảm miễn dịch là các bệnh nhân: giảm bạch cầu (số lượng bạch cầu tuyệt đối  $<500/\text{mm}^3$ ); HIV với  $\text{CD4} <200$ ; bệnh nhân cắt lách; bệnh nhân sau ghép; bệnh nhân đang điều trị hóa chất; bệnh nhân dùng corticoid liều cao ( $>40\text{mg}$  prednisolon hoặc  $>160\text{mg}$  hydrocortisone; hoặc  $32\text{mg}$  prednisolone; hoặc  $>6\text{mg}$  dexamethasone; hoặc  $>200\text{mg}$  cortisone/ngày và trên 2 tuần).

14. Máu và đờm phải thu thập cùng nhau trong vòng 48 tiếng.

15. Cấy bán định lượng hoặc cấy không định lượng khi bệnh nhân ho sâu, hoặc hút hoặc rửa được chấp nhận. Nếu có kết quả cấy định lượng thì áp dụng tiêu chuẩn trong trường hợp có bằng cơ vi sinh.

*1.2.2.2. Chẩn đoán VPTM theo quan điểm áp dụng tiêu chuẩn của US-CDC có sửa đổi.*

Từ khi ra đời, bộ tiêu chuẩn chẩn đoán VPTM của US-CDC luôn được áp dụng rộng rãi trong các cơ sở y tế để ứng dụng cho cả công tác giám sát và công tác điều trị. Tuy nhiên, chẩn đoán VPTM luôn là một việc khó khăn, khó hơn cả việc chẩn đoán viêm phổi bệnh viện ở bệnh nhân không phải thở máy. Chính vì vậy trên thực tế lâm sàng, vì mục tiêu khoa học nhưng thuận tiện, một số nhà chuyên môn đã ứng dụng tiêu chuẩn chẩn đoán VPTM của US-CDC một cách có điều chỉnh trên cơ sở vẫn phải tuân thủ nguyên tắc: như có thâm nhiễm mới, tiến triển và tồn tại ít nhất

trong vòng 48 giờ, cộng với ít nhất 2 trong số các tiêu chuẩn, nhiệt độ trên 38,5°C hoặc dưới 35°C, bạch cầu trên 10000/mm<sup>3</sup> hoặc dưới 5000/mm<sup>3</sup>, có đờm mủ hoặc phân lập được căn nguyên gây bệnh từ dịch hút nội khí quản. Một trong số đó là "Thang điểm nhiễm khuẩn phổi lâm sàng" (Clinical Pulmonary Infection Score – CPIS) do Pugin và cộng sự giới thiệu năm 1991 [93].

***Thang điểm nhiễm khuẩn phổi lâm sàng (CPIS) áp dụng chẩn đoán VPTM [37].***

	<b>Số điểm</b>
<b>1. Nhiệt độ (°C)</b>	
≥36.5 và ≤ 38.4	0
≥38.5 và ≤ 38.9	1
≥39.0 hoặc ≤ 36.0	2
<b>2. Số lượng bạch cầu, mm<sup>3</sup></b>	
≥ 4000 và ≤ 11000	0
< 4000 hoặc > 11000	1
< 4000 hoặc > 11000 và bạch cầu hạt ≥ 500	2
<b>3. Dịch tiết khí quản (số lần hút NKQ trong 24 giờ)</b>	
< 14	0
≥ 14	1
≥ 14 và dịch đục	2
<b>4. Trao đổi khí PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, mmHg</b>	
> 240 hoặc ARDS	0
≤ 240 và không có ARDS	2
<b>5. Hình ảnh X-quang phổi</b>	
Không thâm nhiễm	0
Thâm nhiễm lan tỏa hoặc thán đám	1
Thâm nhiễm khu trú	2
<b>6. Cây dịch hút khí quản (bán định lượng : 0, 1+, 2+, 3+)</b>	
Căn nguyên gây bệnh không mọc hoặc ≤ 1+	0
Căn nguyên gây bệnh > 1+	1
Căn nguyên gây bệnh > 1+ và tìm thấy căn nguyên tương tự khi nhuộm soi >1+	2



Đây là thang điểm cơ bản, hệ thống có sử dụng các tiêu chuẩn của US-CDC nhưng sửa đổi, lượng hóa thành điểm số. Thang điểm dao động từ 0 đến 12. Chẩn đoán VPTM khi bệnh nhân có từ 7 điểm trở lên [37], [93].

Nhìn chung mỗi loại tiêu chuẩn chẩn đoán đều có những thế mạnh nhất định về độ nhạy trong chẩn đoán VPTM, nhưng độ đặc hiệu vẫn còn hạn chế. Hình ảnh X-quang là chỉ số có độ nhạy tốt cho chẩn đoán VPTM, tuy nhiên những dấu hiệu điển hình như ứ khí phế quản đơn thuần, viêm rãnh liên thùy hay tổn thương hang diễn biến nhanh lại xuất hiện không thường xuyên. Ngay cả khi đã kết hợp giữa dấu hiệu lâm sàng và chẩn đoán hình ảnh (như tiêu chuẩn US-CDC hay CPIS) thì vẫn còn một tỷ lệ không tương xứng với chẩn đoán giải phẫu bệnh. Trong một nghiên cứu kết quả giải phẫu bệnh cho thấy có đến 68% VPTM không có dấu hiệu X-quang gợi ý tại thời điểm khởi phát bệnh. Trong khi nếu phối hợp giữa lâm sàng và nuôi cấy thì hiệu quả chẩn đoán đạt được 72% [119]. Một số tình trạng khác hoặc bệnh lý kèm theo như dùng thuốc, hít phải hóa chất, suy tim hay một số bệnh tiềm tàng có thể làm lu mờ biểu hiện lâm sàng và hình ảnh X-quang của VPTM.

Tiêu chuẩn "vàng" để chẩn đoán VPBV/VPTM là hình ảnh giải phẫu bệnh và kết quả nuôi cấy vi sinh, nhưng không thể tiến hành sinh thiết hay autopsy hay nuôi cấy trong mọi thời điểm. Sử dụng các bộ tiêu chuẩn để chẩn đoán VPBV/VPTM là cần thiết và hữu dụng. Tuy nhiên nhất thiết phải biết được những điểm mạnh, những hạn chế cũng như phải đánh giá các tiêu chuẩn một cách có hệ thống mới có thể đưa ra kết quả chẩn đoán chính xác nhất [37].

### ***1.2.3. Tác nhân vi sinh gây viêm phổi thở máy.***

Nhìn chung, vi khuẩn là tác nhân phổ biến gây VPTM. Trong những năm 1986-1989, theo số liệu của Hệ thống giám sát nhiễm khuẩn bệnh viện (National Nosocomial Infection Surveillance System-NNIS) ) vi khuẩn hiếu khí chiếm 73% và nấm chiếm 4% các chủng vi sinh vật phân lập được từ bệnh phẩm đờm và dịch hút phế quản của bệnh nhân VPTM. Cũng theo thống kê của NNIS, cho đến năm 2000 các tác nhân thường gặp gây VPTM bao gồm *S.aureus* (19%), tiếp theo là *P.aeruginosa* (17%), các *Enterobacter* (11%), *K.pneumoniae* (8%) và *E.coli* (4%) [105]. Năm 2005, trong một nghiên cứu thực hiện tại Đại học Washington, tác giả

David công bố tỷ lệ căn nguyên gây VPTM như sau *S.aureus* (20%), *P.aeruginosa* (24%), các chủng *Enterobacter* (14%), *K.pneumoniae* (2%) và *E.coli* (3%) [91].

Viêm phổi liên quan đến thở máy do vi khuẩn thường là do đa tác nhân trong đó trực khuẩn gram âm là căn nguyên thường gặp nhất [6], [105]. Tuy nhiên các nghiên cứu cũng đã ghi nhận rằng tụ cầu kháng methicillin (*Methicillin resistant Staphylococcus aureus* - MRSA) và các cầu khuẩn gram dương khác như phế cầu (*Streptococcus pneumoniae*) ngày càng xuất hiện nhiều hơn [90], [85]. Ngoài ra, *Haemophilus influenzae* cũng đã được phân lập từ dịch phế quản ở người bệnh có thông khí nhân tạo. Tại các bệnh viện tham gia hệ thống giám sát nhiễm khuẩn bệnh viện quốc gia của Hoa Kỳ, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter spp*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Serratia marcescens* và *Proteus spp* chiếm 50% các tác nhân phân lập được từ bệnh phẩm đường hô hấp của người bệnh NKBV [90]. Trong khi đó theo Chi và cộng sự từ Đại học Chonnam, Hàn Quốc thông báo các tỷ lệ này lần lượt là *S.aureus* (44%), *Acinetbacter baumannii* (30%), *P.aeruginosa* (12%), *S. maltophilia* (7%), *K.pneumoniae* (6%) và *Serratia marcescens* (2%) [47]. Ở Việt Nam, theo nghiên cứu của Đặng Văn Quý năm 2002 tại Bệnh viện Nhi đồng 2, tỷ lệ các căn nguyên thường gặp gây VPBV là *P.aeruginosa* (45,2%), *K.pneumoniae* (14,3%), *S.aureus* (11,9%), *E.coli* (9,5%), *Acinetbacter baumannii* (7,1%), tụ cầu không đông huyết tương (4,8%), *Candida* (7,1%) [15]; theo Lê Kiến Ngãi năm 2009 các tỷ lệ này là *P.aeruginosa* (35%), *A. baumannii* (25%), *K.pneumoniae* (10%), *S. maltophilia* (10%), *S.aureus* (5%), *Candida* (5%) [12].

**Bảng 1.1. Tỷ lệ xuất hiện một số căn nguyên vi khuẩn thường gặp gây VPTM.**

Vi sinh vật	NNIS (2000)	Washington Uni. (2005)	Korea (2012)	BVNĐ 2 (2002)	BVNTU' (2009)
<i>P. aeruginosa</i>	17,0	24,0	12,0	45,2	35,0
<i>A. baumannii</i>			30,0	7,1	25,0
<i>K. pneumoniae</i>	8,0	2,0	6,0	14,3	10,0
<i>S. maltophilia</i>			7,0		10,0
<i>S.marcescens</i>			2,0		
<i>Enterobacter</i>	11,0	14,0			5,0
<i>E.coli</i>	4,0	3,0		9,5	
<i>S. viridans</i>				4,8	5,0
<i>S. aureus</i>	19,0	20,0	44,0	11,9	5,0
<i>C. albicans</i>				7,1	5,0

Theo thống kê ở trên, trực khuẩn mũ xanh (*P. Aeruginosa*) là tác nhân gây VPTM thường gặp ở hầu hết các bệnh viện có nghiên cứu. Trong khi đó tụ cầu vàng (*S. Aureus*) chiếm ưu thế ở các bệnh viện Hoa Kỳ, còn các vi khuẩn gram âm khác chiếm ưu thế ở các bệnh viện châu Á.

Mặc dù ít gặp, song một số căn nguyên vi khuẩn khác cũng có thể gây VPTM như *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* hay *Legionella pneumoniae* thường gây viêm phổi cho những bệnh nhân suy giảm miễn dịch, như bệnh nhân sau cấy ghép, đái tháo đường, mắc các bệnh tiềm tàng, bệnh thận giai đoạn cuối hay nhiễm HIV. *L.pneumoniae* thường cư trú trong hệ thống nước của bệnh viện và những nơi đang có xây dựng sửa chữa. Các căn nguyên nấm có thể kể đến như *Aspergillus fumigatus* thường xảy ra ở những bệnh nhân suy giảm miễn dịch, sau cấy ghép, điều trị hóa chất. Nhiễm *Aspergillus* gợi ý đã xảy ra phương thức lây truyền theo đường không khí và có liên quan đến ô nhiễm môi trường như bụi, ô nhiễm công trường xây dựng. *Candida* có thể được tìm thấy trong dịch hút nội khí quản, tuy nhiên phần lớn là cư trú hơn là gây bệnh. Các căn nguyên virus có thể gây VPBV như *adenovirus*, cúm, á cúm, hay virus hợp bào (SRV). Một số căn nguyên adenovirus, SRV... có thể gây thành dịch ở bệnh viện trẻ em hay đối tượng suy giảm miễn dịch. Ngoài ra cũng có thể gặp các nguyên khác như *Cytomegalovirus* (CMV) gây VPBV [30], [37].

#### **1.2.4. Một số đặc điểm nhạy, kháng với kháng sinh của tác nhân vi khuẩn gây viêm phổi thở máy**

Khi đề cập đến các tác nhân gây VPTM như đã mô tả ở trên đồng nghĩa với việc nói đến các chủng vi sinh vật có tính đề kháng cao và đề kháng với nhiều loại kháng sinh điều trị. Đó là các trực khuẩn gram âm sinh men  $\beta$ -lactamases phổ rộng (ESBL) như *E.coli*, *Klebsiella spp*, *Enterobacter spp*, *Serratia spp*, *Citrobacter spp*; tụ cầu vàng (*S.aureus*) kháng methicillin (MRSA); hay các vi khuẩn gram âm *P.aeruginosa*, *Acinetobacter spp* sinh men metallo- $\beta$ -lactamases hoặc carbapenemases [74], [91].

Tác giả Kalanuria, trong một nghiên cứu tổng quan gần đây đã đưa ra nhận định: ở Hoa Kỳ trong số các tác nhân vi khuẩn gây VPTM tại các đơn vị hồi sức

tích cực *S.aureus* chiếm 20,4% (trong đó >50% là *S.aureus* kháng methicillin); các *Enterobacteriaceae* sinh men ESBL chiếm 14,1%; *P.aeruginosa* sinh men metallo- $\beta$ -lactamases chiếm 24,4%; *Acinetobacter* sinh men carbapenemases 7,9% còn lại là các tác nhân khác [74]. Tác giả Chi (Hàn Quốc) cho biết có đến 67% *K.pneumoniae* gây VPTM có tiết men ESBL [47]. Ở Việt Nam chưa có nhiều nghiên cứu chuyên sâu về tác nhân vi khuẩn đa kháng kháng sinh gây VPTM, tuy nhiên cũng đã có một số nghiên cứu liên quan: theo tác giả Trương Anh Thư trong một nghiên cứu công bố năm 2013 cho biết tỷ lệ các tác nhân vi khuẩn có tính kháng kháng sinh trong số các tác nhân gây viêm phổi bệnh viện tại Bệnh viện Bạch Mai như sau *A.baumannii* 44,7%, *P.aeruginosa* 17,4%, *K.pneumoniae* 5,3%, *S.aureus* 1,5% [18]. Một điều tra khác tại Bệnh viện Bình Dân cho biết đã ghi nhận được 19,23% trực khuẩn gram âm sinh men ESBL từ bệnh phẩm là đờm và dịch tiết đường hô hấp [8]. Như vậy có thể thấy ở Việt Nam các tác nhân vi khuẩn kháng kháng sinh gây VPTM chủ yếu là vi khuẩn gram âm trong khi ở các nước Âu, Mỹ tác nhân là tụ cầu kháng methicillin thường nổi trội.

Về mức độ kháng kháng sinh của một số tác nhân vi khuẩn gây VPTM trong thời gian gần đây, theo tác giả Yayan trong một nghiên cứu công bố năm 2015 sau thời gian theo dõi 10 năm ở một bệnh viện tại Đức cho biết *P.aeruginosa* gây viêm phổi bệnh viện có tỷ lệ kháng 29,9% với penicillin, 28,6% với penicillin + ức chế  $\beta$ -lactamases, 23,3% với cephalosporin thế hệ 4, 30,9% với cephalosporin thế hệ 3, 27,3% với imipenem, 20,3% với meronem, 24,0% với ciprofloxacin, 24,5% với levofloxacin, 18,2% với gentamycin, 84,2% với fosfomycin và chưa kháng colistin [120]. Một nghiên cứu khác ở Brasil công bố năm 2013 đã thông báo về các tác nhân vi khuẩn gây VPTM và mức độ kháng kháng sinh, theo đó tỷ lệ kháng imipenem là 80,9% với *A.baumannii* và 62,5% với *P.aeruginosa*; *S.aureus* kháng oxacillin 56,5%; Enterobacteriaceae kháng cephalosporin thế hệ ba 56,7% và tỷ lệ kháng tăng từ 17,0% đến 55,9% sau 2 năm theo dõi [88]. Một nghiên cứu phân tích gộp (meta-analysis) nghiên cứu về dịch tễ và tính kháng kháng sinh của tác nhân gây VPTM trẻ sơ sinh tại các bệnh viện của Trung Quốc đã ghi nhận: đối với *Klebsiella spp* tỷ lệ kháng với các loại kháng sinh lần lượt là ampicillin 97,7%,

nhóm cephalosporin 56,9 – 90,8%, gentamycin 69,7%, amikacin 32,7%, ciprofloxacin 8,5%, imipenem 7,4%, meronem 3,6%; đối với *Pseudomonas spp* ampicillin 88,2%, nhóm cephalosporin 57,1 – 94,8%, gentamycin 70,9%, amikacin 26,7%, ciprofloxacin 9,6%, imipenem 29,0%, meronem 25,0%; đối với *Escheria spp* ampicillin 88,2%, nhóm cephalosporin 56,8 – 85,8%, gentamycin 54,7%, amikacin 27,5%, ciprofloxacin 24,7%, imipenem 4,9%, meronem 3,3%; và đối với *Acinetobacter spp* ampicillin 95,6%, nhóm cephalosporin 43,6 – 86,0%, gentamycin 49,1%, amikacin 45,9%, ciprofloxacin 18,4%, imipenem 13,9%, meronem 1,5% [106]. Ở Việt Nam theo tác giả Trương Anh Thư (Bệnh viện Bạch Mai): *P.aeruginosa* đã đề kháng với mọi kháng sinh thử nghiệm với tỷ lệ từ 57,9 – 84,2%, *A.baumannii* có tỷ lệ kháng rất cao từ 80,4-96,5% [18]. Có thể nhận thấy rằng các tác nhân vi khuẩn gây VPTM có đặc tính đa kháng và kháng cao với các kháng sinh trên lâm sàng, như tiết men ESBL hoặc metallo- $\beta$ -lactamases hay carbapenemases đặc biệt là các vi khuẩn gram âm chiếm tỷ lệ cao ở các bệnh viện Châu Á và Việt Nam. Cùng với đó hiện nay tỷ lệ đề kháng với kháng sinh đang sử dụng trên lâm sàng của các tác nhân gây VPTM ở Việt Nam và các quốc gia trong khu vực cũng như các nước đang phát triển cao hơn rất nhiều so với các quốc gia châu Âu và Hoa Kỳ.

### **1.3. Một số đặc điểm của viêm phổi thở máy và các yếu tố nguy cơ.**

#### **1.3.1. Một số đặc điểm về tỷ lệ mắc và tỷ lệ tử vong của viêm phổi thở máy.**

- **Tỷ lệ mắc và tỷ lệ tử vong của VPTM ở các nước phát triển.**

Ở Hoa Kỳ và châu Âu, mặc dù đã có những tiến bộ to lớn về công nghệ cũng như kỹ thuật vận hành máy thở, đồng thời áp dụng hiệu quả các quy trình khử khuẩn, tiệt khuẩn dụng cụ nhưng tỷ lệ mắc VPTM vẫn ở mức cao từ 8-28% [40], [67]. Tỷ lệ VPTM ở các bệnh nhân điều trị tại các đơn vị hồi sức tích cực (ĐTTC) cao gấp 3-10 lần ở các bệnh nhân điều trị tại các khoa khác [52], [67], [113]. Một nghiên cứu hiện mắc điểm quy mô lớn trên 1417 đơn vị hồi sức tích cực của các bệnh viện châu Âu với tổng số 10.038 bệnh nhân được lượng giá, ghi nhận có 2064 trường hợp (21%) mắc nhiễm khuẩn bệnh viện, trong đó VPTM là 967 chiếm 47%, tỷ lệ hiện mắc VPTM chung là 10% [113]. Một nghiên cứu khác thực hiện trên 107

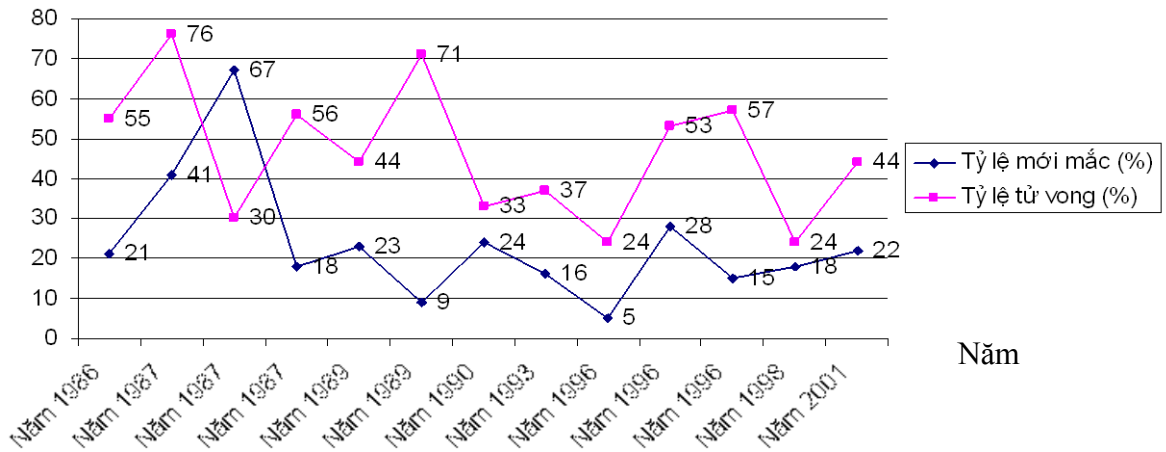
đơn vị hồi sức tích cực, 18 quốc gia ở châu Âu đã công bố tỷ lệ VPTM là 9% [46]. Nhằm tìm hiểu mối liên quan giữa số ngày thở máy với tỷ lệ viêm phổi thở máy, một nghiên cứu tiền cứu trên 724 bệnh nhân, ở 23 đơn vị hồi sức tích cực, trong các bệnh viện Italia đã cho thấy với những bệnh nhân thở máy trong vòng một ngày tỷ lệ VPTM là 5%; trong khi tỷ lệ VPTM lên đến 68,8% khi bệnh nhân phải thở máy từ 30 ngày trở lên [81]. Cũng theo tác giả Langer thực hiện nghiên cứu trên 16 đơn vị hồi sức tích cực ở miền Bắc Italia trong vòng 3 tháng với 1304 bệnh nhân được tuyển chọn, 441 bệnh nhân thở máy từ 48 giờ trở lên, thu được kết quả, tỷ lệ mới mắc VPTM 21,3%, với 54,2% số trường hợp xuất hiện trong vòng 4 ngày đầu thở máy (viêm phổi xuất hiện sớm) [80]. Ở Canada năm 1998, trong một nghiên cứu trên Cook và cộng sự phát hiện được 177 bệnh nhân (17,5%) xuất hiện VPTM [48].

Tỷ lệ tử vong của VPTM từ 24-50%, có khi lên đến 76% trong một số trường hợp tình trạng nhiễm trùng do các căn nguyên gây bệnh có nguy cơ cao gây nên, trong khi đó tỷ lệ tử vong do các nhiễm khuẩn bệnh viện khác chỉ từ 1-4% [41], [96].

**Bảng 1.2. Một số tỷ lệ mới mắc và tỷ lệ tử vong của VPTM đến năm 2000 ở các nước phát triển [44].**

Tác giả	Quốc gia	Năm công bố	Tỷ lệ mới mắc (%)	Tỷ lệ tử vong (%)
Salata	Hoa Kỳ	1987	41	76
Craven	Hoa Kỳ	1986	21	55
Langer	Italia	1989	23	44
Fagon	Pháp	1989	9	71
Kerver	Hoa Kỳ	1987	67	30
Driks	Hoa Kỳ	1987	18	56
Torres	Hoa Kỳ	1990	24	33
Baker	Hoa Kỳ	1996	5	24
Kollef	Hoa Kỳ	1993	16	37
Fagon	Pháp	1996	28	53
Timsit	Hoa Kỳ	1996	15	57
Cook	Canada	1998	18	24
Tejeda	Hoa Kỳ	2001	22	44

Tỷ lệ



**Biểu đồ 1.1. Tỷ lệ mới mắc, tử vong của VPTM qua một số nghiên cứu đã công bố.**

Cho đến cuối thế kỷ XX, sau gần 15 năm nghiên cứu về VPTM, các nghiên cứu đã công bố ở các nước châu Âu và Hoa Kỳ cho thấy tỷ lệ mới mắc tỷ lệ tử vong của VPTM khác nhau ở từng nghiên cứu. Tuy nhiên, tỷ lệ tử vong luôn ở mức cao; tỷ lệ mắc và tử vong có xu hướng giảm nhẹ, nhưng chưa bền vững.

• *Tỷ lệ mắc và tỷ lệ tử vong của VPTM ở các nước đang phát triển.*

Hầu hết các nghiên cứu về VPTM ở các nước đang phát triển đều đưa ra nhận định: có sự khác biệt rõ rệt về tỷ lệ mắc VPTM ở các nước đang phát triển so với các quốc gia châu Âu và Hoa Kỳ. Tuy nhiên cũng có những công trình đã đưa ra kết quả không có sự khác biệt

**Bảng 1.3. Tỷ suất mật độ mới mắc VPTM ở một số quốc gia đang phát triển.**

Tác giả	Quốc gia	Năm	Tỷ suất mật độ mới mắc/ 1000 ngày TM
Velasco	Brazil	1997	41,7
Memish	Saudi Arabia	2000	16,8
Abramczyk	Brazil	2003	18,7
Thongpiyapoom	Thái Lan	2004	10,8
Ramirez	Mexico	2006	12,8
Rosenthal	Argentina	2006	35,5
Rosenthal	8 quốc gia	2006	24,1 (thấp nhất 10 cao nhất 52,7)
Jaimes	Colombia	2007	30
Leblebiciogiu	Thổ Nhĩ Kỳ	2007	26,5

Tác giả Jaimes và cộng sự năm 2006 đã thực hiện nghiên cứu về VPTM ở Colombia thu được tỷ lệ mắc mới VPTM là 30/1000 ngày thở máy, tác giả so sánh kết quả thu được với các chỉ số tương tự của các nghiên cứu được thực hiện Thụy sỹ và Canada (tỷ lệ mắc mới VPTM 14,8-35,7/1000 ngày thở máy). Do đó tác giả kết luận không có sự khác biệt về tỷ lệ VPTM ở các nước đã phát triển và các nước đang phát triển [72].

Nhưng trong một nghiên cứu khác tác giả Rosenthal và cộng sự tiến hành tại 55 khoa hồi sức cấp cứu của 8 quốc gia đang phát triển bao gồm Argentina, Ấn độ, Brazil, Colombia, Mexico, Peru, Morocco và Thổ Nhĩ Kỳ trong vòng 3 năm bắt đầu từ năm 2002 cho thấy tỷ lệ mắc mới VPTM từ 10,0 – 52,7/1000 ngày thở máy, trung bình là 24,1/1000 ngày thở máy. Kết quả nghiên cứu được so sánh với tỷ lệ mắc mới VPTM do “Hệ thống điều tra nhiễm khuẩn bệnh viện – NNIS) Hoa Kỳ công bố là 5,4/1000 ngày thở máy. Từ kết quả nghiên cứu này tác giả đã kết luận có sự khác biệt rõ rệt giữa tỷ lệ viêm phổi liên quan đến thở máy ở các nước đang phát triển với chỉ số tương ứng ở Hoa Kỳ, điều đó cho thấy rằng viêm phổi liên quan đến thở máy đang là gánh nặng ở các đơn vị hồi sức cấp cứu của các nước đang phát triển [99].

- ***Tỷ lệ mắc và tỷ lệ tử vong của viêm phổi thở máy ở Việt Nam.***

Mặc dù các công trình nghiên cứu về VPTM ở Việt Nam còn khá khiêm tốn. Tuy nhiên dựa trên những bài báo đã công bố cũng có thể thấy được một cách khái quát tình hình VPTM ở Việt Nam.



**Bảng 1.4. Một số tỷ lệ mắc và tỷ lệ tử vong của VPTM ở Việt Nam**

Tác giả	Bệnh viện	Năm	Tỷ lệ mắc (%)	Tỷ lệ tử vong (%)
Nguyễn Phúc Tiến	Chợ Rẫy	2005	24,3	
Hoàng Trọng Kim	Nhi đồng I	2005	12,2 <sup>a</sup>	39,9
Nguyễn Thị Lệ Thúy	Nhi đồng I	2005	46,7 <sup>b</sup>	60
Hà Mạnh Tuấn	Nhi đồng I	2005	11,2 <sup>c</sup>	
Lê Kiến Ngãi	Nhi Trung ương	2005	8,7 <sup>e</sup>	
Nguyễn Việt Hùng	Bạch Mai	2006 - 2008	21,3 38,0/1000 ngày TM	
Trương Anh Thư	Bạch Mai	2008- 2009	40,3 <sup>d</sup>	
Lê Thanh Duyên	Nhi Trung ương	2008	42,9 <sup>f</sup>	
Vũ Văn Ngọc	Nhi Trung ương	2000	38,1 <sup>h</sup>	
Lê Kiến Ngãi	Nhi Trung ương	2011	26,7 27,5/1000 ngày TM	46,7
Phạm Thị Thanh Tâm	Nhi Trung ương	2012	35,6 <sup>g</sup>	

***Ghi chú:***

a: tỷ lệ mới mắc NKBV 19,6%; số ca VPTM chiếm 62,3%

b: mẫu số là số trẻ thở máy

c: tỷ lệ mới mắc NKBV tại Khoa ĐTTC là 22,9%; số ca VPTM chiếm 49,3%

d: mẫu số là số bệnh nhân điều trị tại Khoa ĐTTC

e: tỷ lệ mới mắc NKBV 12,1%; số ca VPTM chiếm 72,7%

f: tỷ lệ mới mắc NKBV tại Khoa ĐTTC là 52,0 %; số ca VPTM chiếm 82,6%

g: mẫu số là số bệnh nhân điều trị tại Khoa ĐTTC

h: mẫu số là số bệnh nhân sau mổ tim hở

Cho đến nay các nghiên cứu về VPTM ở Việt Nam chủ yếu đo lường tỷ lệ hiện mắc và tỷ lệ mới mắc. Tuy nhiên có thể nhận thấy tỷ lệ mắc VPTM ở Việt Nam tương tự như ở các quốc gia đang phát triển và cao hơn so với các nước châu Âu và Hoa Kỳ.

### 1.3.2. Các yếu tố nguy cơ của viêm phổi thở máy.

Các yếu tố nguy cơ (risk factors) của viêm phổi liên quan đến thở máy là các yếu tố khách quan từ phương tiện, môi trường hoặc chủ quan từ chính bản thân người bệnh làm tăng khả năng xuất hiện VPTM. Có hai nhóm yếu tố nguy cơ chủ yếu: các yếu tố nguy cơ độc lập hay các yếu tố nguy cơ không thể thay đổi (independent factors, nonmodifiable risk factors) và các yếu tố nguy cơ sẵn có của chính bản thân người bệnh (host factors, patient – related factors) và các yếu tố nguy cơ không hằng định hay các yếu tố nguy cơ có thể thay đổi (modifiable risk factors) và các yếu tố nguy cơ liên quan đến chăm sóc, can thiệp (intervention – related risk factors) [39], [44]. Thông tin từ nghiên cứu các yếu tố nguy cơ đóng vai trò quan trọng trong việc xây dựng các chiến lược phòng ngừa viêm phổi thở máy.

- **Các yếu tố độc lập và các yếu tố cá thể của bản thân người bệnh.**

Các yếu tố nguy cơ trong nhóm này gồm có: tuổi; giới tính; bệnh tiềm tàng (bệnh nền) như bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính (COPD), suy chức năng các tạng, hôn mê hoặc tri giác bị tổn thương, hội chứng suy hô hấp cấp (ARDS)...; và một số tình trạng chấn thương như bỏng, chấn thương vùng đầu; hay mức độ nặng của tình trạng bệnh lý (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation - APACHE) [39], [44].

**Bảng 1.5. Một số yếu tố nguy cơ độc lập và yếu tố nguy cơ từ người bệnh của VPTM.**

<b>Yếu tố nguy cơ độc lập</b>	<b>OR</b>	<b>Tác giả</b>
Hôn mê	40,3	Elatrous [54]
COPD	18,3	Rello [94]
Suy chức năng trên 2 tạng	10,2	Kollef [78]
ARDS	9,7	Baraibar [35]
Chấn thương vùng đầu	5,2	Baraibar [35]
Chấn thương khác	5,0	Cook [48]
Tuổi trên 60	5,1	Kollef [78]
Bỏng lúc nhập viện	5,09	Cook [48]
Bệnh lý hệ thần kinh trung ương	3,4	Cook [48]
Bệnh hô hấp	2,79	Cook [48]
Bệnh tim mạch	2,72	Cook [48]
Giới tính nam	2,0	Kollef [78]
COPD	1,9	Torres [109]

Tình trạng hôn mê có liên quan rất chặt với sự xuất hiện VPTM (OR 40,3 ; KTC 3,3 – 423,1), tuổi cao, bỏng, các chấn thương cho thấy có mối liên quan cao với VPTM (OR > 5 ; KTC 0,9 – 30,3). Bệnh lý tiềm tàng ở phổi như COPD hay ARDS cũng cho thấy có mối liên hệ chặt với VPTM. Trong khi đó giới tính cũng cho thấy có mối liên quan tới VPTM nhưng ở mức độ thấp hơn và cần tiếp tục có nghiên cứu thêm.

- **Các yếu tố nguy cơ của VPTM liên quan đến chăm sóc và can thiệp.**

- **Đặt nội khí quản, thở máy và thời gian thở máy**

Thủ thuật đặt nội khí quản, thở máy được ghi nhận là yếu tố nguy cơ đầu tiên, rõ rệt và liên quan chặt với VPTM. Thời gian bệnh nhân phải thở máy tỷ lệ thuận với tỷ lệ xuất hiện VPTM. Các kết quả được mô tả trong bảng dưới đây

**Bảng 1.6. Liên quan giữa việc đặt NKQ và thời gian thở máy với sự xuất hiện VPTM.**

<b>Yếu tố nguy cơ</b>	<b>OR hoặc RR</b>	<b>Tác giả, địa điểm nghiên cứu</b>	<b>Nhận xét</b>
Đặt nội khí quản, thở máy		Hoa Kỳ [30]	Tăng nguy cơ từ 6-21 lần
	5,6	Bệnh viện Bạch Mai [9]	
	0,3	Bệnh viện Chợ Rẫy [20]	
Nhiễm trùng xoang bệnh viện	3,8	Hoa Kỳ [70]	Hậu quả từ việc đặt nội khí quản kéo dài
Thời gian thở máy	2,28	Canada [48]	18 % VPTM xuất hiện vào ngày thứ 9±5,9
	1,17	Hoa Kỳ [61]	VPTM xuất hiện ngày thứ ≥ 3
	3,76	Ấn Độ [32]	VPTM liên quan với thời gian thở máy ≥ 4 ngày
		Italia [81]	Tỷ lệ VPTM tăng từ 5%-60% khi thời gian thở máy tăng từ 1 ngày – 30 ngày
	4,1	Trung Quốc [53]	VPTM liên quan với thời gian thở máy ≥ 7 ngày

Có thể nhận định rằng đặt nội khí quản, thở máy là nguy cơ chủ yếu và là nguồn gốc của các yếu tố nguy cơ khác dẫn đến viêm phổi ở các khoa điều trị tích cực, chính vì vậy tình trạng viêm phổi bệnh viện ở các khoa điều trị tích cực hầu hết là viêm phổi liên quan đến thở máy.

○ *Các yếu tố nguy cơ liên quan đến chăm sóc nội khí quản và theo dõi thở máy*

Được coi là những yếu tố nguy cơ trực tiếp làm tăng khả năng xuất hiện VPTM. Tóm tắt kết quả đo lường một số nguy cơ kể trên như bảng dưới đây

**Bảng 1.7. Một số yếu tố nguy cơ liên quan đến chăm sóc NKQ và thở máy.**

<b>Yếu tố nguy cơ</b>	<b>OR hoặc RR</b>	<b>Tác giả</b>	<b>Nhận xét</b>
Đặt lại nội khí quản	5,94	Torres [108]	Làm tăng nguy cơ trào ngược dịch dạ dày; tăng nguy cơ xâm nhập của vi khuẩn xuống phổi
Thay dây máy thở 24h và 48h	2,3	Craven [51]	Thay dây máy thở thường xuyên không làm giảm VPTM
Hút NKQ không đúng	5,3	Rello [95]	Tăng khả năng xâm nhập của vi khuẩn xuống phổi
Mở khí quản	3,1	Craven [51]	Tăng nguy cơ phơi nhiễm
Áp lực trong bóng chèn <20cm nước	4,2	Rello [95]	Làm tăng nguy cơ thẩm thấu liên tục của dịch từ đường hô hấp trên xuống đường hô hấp dưới
Loại ống NKQ	Loại ống nội khí quản khác nhau có tính tạo màng bám sinh học (biofilm) của vi khuẩn khác nhau, tính chất của bóng chèn (cuff) khác nhau là các yếu tố ảnh hưởng đến sự thâm nhập của vi khuẩn vào tổ chức phổi sâu và gây VPTM. Ngày nay ống NKQ có đường hút kín có ảnh hưởng rõ rệt đến sự xuất hiện VPTM sau này [44]		
Phương tiện, thiết bị máy thở bị ô nhiễm	Hiện tượng ngưng tụ hơi nước trong hệ thống dây máy thở thường xảy ra trong khi bệnh nhân thở máy là cơ hội để vi sinh vật phát triển và thâm nhập trở lại đường thở gây VPTM [51]		

Các nghiên cứu đều cho thấy các nguy cơ trực tiếp kể trên có liên quan chặt với VPTM, đặc biệt là “đặt lại nội khí quản” hay “hút nội khí quản không đúng”. Các yếu tố “loại ống nội khí quản” và “sự ô nhiễm của các phương tiện, thiết bị máy thở” đã được mô tả trên thực tế, thực nghiệm cần tiếp tục được lượng giá bằng các phép đo lường dịch tễ tìm mối liên quan.

○ *Các yếu tố nguy cơ liên quan đến chăm sóc và điều trị khác của VPTM*

Cùng với các yếu tố nguy cơ chủ yếu là đặt nội khí quản, thở máy, yếu tố nguy cơ trực tiếp là các chăm sóc NKQ và theo dõi thở máy, viêm phổi liên quan đến thở máy còn chịu ảnh hưởng từ các yếu tố nguy cơ từ thực hành chăm sóc và điều trị khác. Tóm tắt kết quả đo lường một số yếu tố nguy cơ từ thực hành chăm sóc và điều trị tại bệnh viện đối với VPTM được mô tả theo bảng dưới đây.

**Bảng 1.8. Một số yếu tố nguy liên quan đến chăm sóc, can thiệp và điều trị của VPTM.**

<b>Yếu tố nguy cơ</b>	<b>OR</b>	<b>Tác giả</b>	<b>Nhận xét</b>
Phẫu thuật thân kinh	10*	Baraibar [35]	Làm ức chế phản xạ ho
Phẫu thuật lồng ngực	2,16	Bech-Sague [36]	
Kiểm soát áp lực nội sọ	4,2 (1,7-10,5)	Craven [50]	
Vận chuyển ra ngoài khoa ĐTTC	3,8 (2,8-5,5)	Kollef [79]	Làm tăng nguy cơ phổi nhiễm
Dùng thuốc ức chế H <sub>2</sub>	2,5 (1,2 - 5)	Craven [50]	Làm tăng sinh tác nhân vi sinh trong dạ dày
Dùng thuốc kháng acid	20	Bech-Sague [36]	
Dùng sulcrafate	3,44	Bech-Sague [36]	
Sử dụng kháng sinh	3,1 (1,4-6,9)	Kollef [78]	Làm tăng tính kháng kháng sinh của tác nhân vi sinh gây VPTM
	2,3	Bech-Sague [36]	
Tư thế nằm ngửa hoàn toàn	2,9 (1,3 - 6,6)	Kollef [78]	Làm tăng khả năng trào ngược, hít
Nuôi dưỡng qua sonde	31,2 (3,3-294,8)	Elatrous [54]	Là tăng nguy cơ trào ngược từ dạ dày, tăng khả năng cư trú tại vùng hầu họng của các tác nhân vi sinh nguồn gốc gây VPTM
Khí dung	1,9 (1,4-2,5)	Craven [50]	Thúc đẩy sự xâm nhập của tác nhân vi sinh xuống phổi sâu

\*: chỉ đánh giá nguy cơ của VPTM do *Acinetobacter baumannii*

Có thể nhận thấy nuôi dưỡng qua sonde, sử dụng thuốc kháng acid, bệnh nhân phẫu thuật thân kinh, đặt lại nội khí quản, hút NKQ chưa đúng... là các yếu tố có liên quan chặt đến VPTM. Trong khi đó việc sử dụng kháng sinh, sử dụng sucrafate hay thay dây máy thở thường xuyên còn chưa thống nhất về kết quả cần có nghiên cứu thêm.

#### **1.4. Một số đặc điểm sinh lý và bệnh lý thời kỳ sơ sinh.**

**1.4.1. Khái niệm sơ sinh:** thời kỳ sơ sinh là thời kỳ trẻ bắt đầu cuộc sống bên ngoài tử cung người mẹ từ lúc sinh ra đến 4 tuần tuổi [10], [23].

**1.4.2. Một số đặc điểm sinh lý thời kỳ sơ sinh:** là những đặc điểm sinh lý chủ yếu để trẻ thích nghi với môi trường bên ngoài. Có một sự khác biệt rất lớn giữa môi trường tử cung và môi trường bên ngoài khi ra đời, trẻ sơ sinh muốn tồn tại bằng mọi hoạt động của chính cơ thể thì cần phải có một sự thích nghi tốt về hô hấp cho nên phổi bắt đầu hoạt động để tự cung cấp oxy, tuần hoàn: vòng tuần hoàn khép kín thay thế vòng tuần hoàn nhau - thai, máu: hồng cầu có huyết sắc tố HbF của bào thai được thay thành hồng cầu có HbA1, giảm số lượng hồng cầu), các bộ phận khác như tiêu hoá, thận, thần kinh... đều có những biến đổi thích nghi. Hầu hết chức năng của các bộ phận và hệ thống đều chưa hoàn thiện, nhưng biến đổi rất nhanh, đặc biệt trong tuần đầu tiên [10], [23].

#### **1.4.3. Một số đặc điểm sinh lý liên quan đến nhiễm khuẩn đường hô hấp ở trẻ sơ sinh**

i) Hô hấp: Nhịp thở nhanh 60 - 80 lần/phút ở 1 - 2 giờ đầu sau đẻ, rồi ổn định 40 - 50 lần/phút; có thể có dưới 2 cơn ngưng thở < 10 giây, nhất là ở trẻ đẻ non có kiểu thở Cheyne-Stock. Mỗi lần thở thể tích 30 ml (đủ tháng), 15ml (đẻ non); áp lực hít vào là 20 - 25 cm H<sub>2</sub>O. Phổi trẻ đẻ non dễ bị xẹp hoặc sung huyết, xuất huyết. Việc theo dõi nhịp thở giúp tiên lượng chức năng hô hấp. Trẻ sơ sinh dễ bị rối loạn về hô hấp bởi bất kỳ biến cố nào.

ii) Miễn dịch: Trẻ sơ sinh có sức đề kháng kém vì hệ thống bảo vệ cơ thể chưa hoàn chỉnh. Da mỏng, độ toan thấp, ít tác dụng là hàng rào bảo vệ. Hệ thống miễn dịch tế bào chỉ hoạt động sau sinh; tính thực bào của bạch cầu kém, đặc biệt ở trẻ đẻ non. Chưa có bổ thể vì bổ thể không qua được nhau thai. Hệ thống miễn dịch dịch thể thiếu cả về chất và số lượng, đặc biệt là trẻ đẻ non. Trẻ chỉ sử dụng chủ yếu globulin IgG của mẹ truyền qua nhau thai, còn IgM lại rất hiếm do cơ thể trẻ tự sản xuất. Đây có thể là lý do trẻ sơ sinh dễ mắc các vi khuẩn gram âm hơn trẻ lớn? [10], [23].

#### 1.4.4. Một số đặc điểm bệnh lý liên quan đến nhiễm khuẩn hô hấp ở trẻ sơ sinh.

Đặc điểm bệnh lý tùy thuộc tác nhân ảnh hưởng và vào từng thời kỳ. Nhìn chung nhiễm khuẩn là tình trạng bệnh lý phổ biến ở trẻ sơ sinh.

Trước đẻ: Nhiễm trùng bào thai, dị tật bẩm sinh, rối loạn chuyển hoá, đẻ non...

Trong đẻ: Ngạt, sang chấn, nhiễm trùng sớm...

Sau đẻ: Nhiễm trùng mắc phải toàn thân hoặc tại chỗ...

Về đặc điểm bệnh lý theo thời gian được có thể được chia ra: Sơ sinh sớm là ở tuần đầu sau đẻ: Bệnh thường liên quan đến mẹ và cuộc đẻ, bệnh do thiếu trưởng thành các hệ thống hoặc do dị tật; Sơ sinh muộn là ở 3 tuần sau: Bệnh thường do nuôi dưỡng, chăm sóc kém và môi trường gây ra [10], [23].

#### 1.5. Viêm phổi thở máy và các yếu tố nguy cơ tại các đơn vị hồi sức nhi.

Các nghiên cứu đã công bố có cùng nhận định rằng viêm phổi liên quan đến thở máy ở các bệnh nhân người lớn cao hơn ở trẻ em [57], [118]. Tuy nhiên hậu quả cuối cùng của VPTM như tỷ lệ tử vong, mức độ nặng của bệnh, thời gian thở máy, thời gian nằm viện... ở trẻ em đặc biệt là trẻ sơ sinh thì trầm trọng hơn người lớn rất nhiều [31], [57], [118]. Kết quả các nghiên cứu ghi nhận tỷ lệ mắc viêm phổi thở máy trên các bệnh nhi phải thở máy từ 2,72-20,0%; tỷ lệ mắc mới VPTM từ 2,9-18,7/1000 ngày thở máy.

Kết quả nghiên cứu được tóm tắt như dưới đây

Tác giả nghiên cứu	Thời gian	Địa điểm nghiên cứu	Tỷ lệ mắc mới VPTM /1000 ngày TM	Tỷ lệ mắc VPTM (%)
Garrett [64]	2000	Hoa Kỳ		2,72
Fischer [60]	2000	Thụy Sĩ		9,6
Babcock [33]	2000	Hoa Kỳ	8,75	
Stover [104]	2001	24 bệnh viện ở Hoa Kỳ	3,7 (0,0 – 10,1)	
Elward [57]	2002	Hoa Kỳ	11,6	5,1
Abramczyk [25]	2003	Brazil	18,7	
Almuneef [29]	2004	Saudi Arabia	8,87	
El-Nawawy [55]	2005	Ai cập	10,9	
Kendirli [75]	2006	Thổ Nhĩ Kỳ		7,9
Sharma [101]	2009	Ấn Độ		20

Các nghiên cứu cũng ghi nhận tại các khoa hồi sức cấp cứu nhi, bệnh nhân VPTM sẽ có tỷ lệ tử vong cao nếu có các yếu tố nguy cơ như: Tình trạng toàn thân nặng, đe dọa tử vong (OR: 8,84; 95%CI: 3,52-22,22); suy hô hấp nhanh chóng sau khi mắc VPTM (OR: 11,94; 95%CI: 4,75 – 30); sốt nhiễm khuẩn (OR: 2,83; CI 1,41 – 5,78); sử dụng kháng sinh điều trị không thích hợp (OR: 5,81;95%CI: 2,7 – 12,48); không phải là bệnh nhân được phẫu thuật tim (OR: 3,38; 95%CI: 1,7 – 6,71) [98]. Một số thuốc được cho là có liên quan đến sự xuất hiện VPTM bao gồm: steroids, thuốc ức chế thụ thể histamin type 2, NADP [98]. Về các yếu tố nguy cơ liên quan đến sự xuất hiện VPTM ở khoa HSCC nhi, các nghiên cứu đã liệt kê một loạt các yếu tố nguy cơ bao gồm: bệnh lý bẩm sinh, vận chuyển BN ra ngoài khoa HSCC, đặt lại nội khí quản, nhiễm khuẩn huyết trước đó, dùng kháng sinh trước đó, tiếp tục nuôi dưỡng bằng đường ruột, nội soi phế quản, dùng thuốc ức chế miễn dịch, thuốc ức chế thần kinh cơ, hút dịch dạ dày, thở máy trên 3 ngày, bệnh phổi tắc nghẽn, áp lực dương cuối kỳ thở ra... Các kết quả nghiên cứu được tóm tắt như dưới đây:

<b>Tác giả nghiên cứu</b>	<b>Yếu tố nguy cơ</b>	<b>OR</b>
Elward I [57]	Bệnh lý bẩm sinh	2,37
	Vận chuyển BN ra ngoài khoa HSCC	8,9
	Đặt lại nội khí quản	2,71
	Nhiễm khuẩn huyết trước đó	
Almuneff [29]	Dùng kháng sinh trước đó	2,45
	Tiếp tục nuôi dưỡng bằng đường ruột	2,29
	Nội soi phế quản	5,04
Fayon [59]	Dùng thuốc ức chế miễn dịch	4,8
	Suy giảm miễn dịch	6,9
	Thuốc ức chế TK cơ	11,4
Torres [109]	đặt lại NKQ	4,95
	Hút dịch dạ dày	5,05
	Thở máy > 3 ngày	1,17
	Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính	1,89
	Áp lực dương cuối kỳ thở ra (PEEP)	1,85



## **1.6. Viêm phổi thở máy và các yếu tố nguy cơ tại các đơn vị hồi sức sơ sinh.**

Trẻ sơ sinh có nguy cơ mắc các nhiễm khuẩn bệnh viện trong đó có viêm phổi liên quan đến thở máy. Kết quả các nghiên cứu đã công bố cho thấy tỷ lệ mắc mới viêm phổi liên quan đến thở máy rất cao ở bệnh nhân sơ sinh từ 0 – 70,3/1000 ngày thở máy, Các quốc gia đang phát triển có tỷ lệ VPTM ở trẻ sơ sinh cao hơn nhiều so với các quốc gia đã phát triển [31], [49], [104], [75].

Bản thân các tính chất đặc biệt ở trẻ sơ sinh đã mang đến cho trẻ nguy cơ mắc các bệnh nhiễm khuẩn. Hệ thống miễn dịch non yếu, da và niêm mạc có tính thấm thấu, kém hiệu quả trong việc ngăn chặn các tác nhân gây nhiễm khuẩn; các chức năng miễn dịch như thực bào vi khuẩn, hoạt hoá bổ thể còn chưa hoàn chỉnh, nồng độ gammaglobulin trong máu thấp là các yếu tố nguy cơ làm cho trẻ sơ sinh dễ dàng bị vi khuẩn tấn công [61]. Các yếu tố nguy cơ dẫn đến trẻ sơ sinh có thể mắc VPTM đã được đề cập bao gồm: cân nặng lúc sinh thấp, đặc biệt cân nặng < 1.500 gam [69]; tuổi thai thấp, đặc biệt tuổi thai dưới 28 tuần. Trong nghiên cứu thực hiện trên 121 bệnh nhân sơ sinh được đặt nội khí quản, thở máy tác giả Apisarntharak cho biết có 19 trẻ tuổi thai <28 tuần xuất hiện VPTM trong khi ở nhóm tuổi thai  $\geq$  28 tuần chỉ có 5 trẻ có VPTM ( $p < 0,001$ ) [31]; Cũng trong nghiên cứu này tác giả cũng chỉ ra rằng việc trẻ sơ sinh có nhiễm trùng huyết trước đó cũng chính là nguy cơ xuất hiện VPTM [31].

Bên cạnh đó một số yếu tố liên quan đến cơ sở vật chất và trang thiết bị như chất lượng công trình đơn vị hồi sức sơ sinh (cũ hay mới), số phòng cách ly riêng biệt, số lượng điểm rửa tay... cũng là các yếu tố nguy cơ đến VPTM [61].

## **1.7. Kiểm soát và phòng ngừa viêm phổi thở máy.**

### ***1.7.1. Nguồn chứa, nơi cư trú và phương thức lây truyền của vi sinh vật gây viêm phổi thở máy.***

Để gây VPTM vi sinh vật phải thâm nhập được tới phổi do “hít” dịch hầu họng có chứa các vi sinh vật cư trú. Có thể chia tác nhân VPTM thành hai loại: căn nguyên có nguồn gốc nội sinh và căn nguyên có nguồn gốc ngoại sinh. Dạ dày và đường tiêu hóa, cùng với đường hô hấp trên như hầu họng, các xoang, mũi, mảng

bám răng là nguồn chứa của các *căn nguyên nội sinh* gây VPTM. Trong khi đó, môi trường xung quanh bị tạp nhiễm như bồn nước, vòi nước, đồ vải..., các dụng cụ thiết bị, dụng cụ không đảm bảo như thiết bị liên quan đến máy thở, dây máy thở, dụng cụ cho ăn và các bệnh nhân xung quanh chính là nguồn chứa các *căn nguyên ngoại sinh* gây VPTM [37].

Tác nhân vi sinh vật di chuyển tới cư trú ở đường hô hấp trên của người bệnh, trước khi gây VPTM theo một số phương thức lây truyền thường gặp sau đây:

i) *Phương thức lây truyền dạ dày – phổi* (gastropulmonary route):

Ở những bệnh nhân nặng, nồng độ acid dịch vị thường giảm (giá trị pH tăng cao), do giảm tiết acid, chế độ ăn hoặc dùng thuốc dự phòng loét tiêu hóa (như ức chế H<sub>2</sub>). Khi đó, môi trường dạ dày thuận tiện cho vi khuẩn nhân lên và phát triển, chủ yếu là các vi khuẩn gram âm. Người ta đã tìm thấy mối liên quan đồng thời giữa việc nhân lên của vi khuẩn ở dạ dày với sự xuất hiện VPTM. Vi khuẩn nội sinh cư trú ở dạ dày đi tới đường hô hấp trên thông qua việc di chuyển ngược hoặc các yếu tố thuận lợi cho việc di chuyển ngược (như khi có luồng trào ngược), sau đó cư trú ở vùng hầu họng, khí quản trước khi thâm nhập xuống đường hô hấp dưới để gây VPTM. Phần lớn các nghiên cứu đều có đánh giá về vai trò quan trọng của vi khuẩn cư trú ở dạ dày đối với VPBV/VPTM. Đây là phương thức lây truyền quan trọng, phổ biến của VPTM. Cũng có một số nghiên cứu đưa ra mối liên quan giữa sự cư trú của vi khuẩn ở dạ dày với VPTM chỉ từ 4- 24% [38]. Cho nên mặc dù còn có những tranh cãi nhưng không thể phủ nhận rằng tiếp cận với phương thức lây truyền dạ dày – phổi và đánh giá sự cư trú của vi khuẩn ở dạ dày là một trong những biện pháp hữu hiệu để phòng ngừa VPTM [37].

ii) *Phương thức lây truyền trực tràng - phổi* (rectorpulmonary route)

Ở hệ thống ruột chứa một nguồn lớn các vi khuẩn gram âm, là nguồn lan truyền tác nhân gây bệnh tới đường hô hấp trên thông qua da của bệnh nhân và bàn tay của nhân viên y tế. Do ruột giảm nhu động và dạ dày thường không có thức ăn ở những người bệnh nặng, vi khuẩn cư trú ở đầu gần ruột non sẽ xâm nhập vào dạ dày bằng các luồng trào ngược qua tá tràng. Một số khác sẽ đi xuống vùng trực tràng, cư

trú ở khu vực này trước khi ra ngoài gây ô nhiễm da của bệnh nhân hoặc bàn tay của nhân viên y tế trước khi tiếp cận với đường hô hấp trên. Vi khuẩn thường gặp cư trú ở vùng trực tràng là *P.aeruginosa*, *Enterobacter spp.* So với phương thức lây truyền dạ dày – phổi, phương thức lây truyền này còn ít được chú ý, chính vì vậy là một kẽ hở cho việc phòng ngừa VPTM.

### iii) *Phương thức lây truyền từ các nguồn chứa ngoại sinh*

Các nguồn chứa vi sinh vật ngoại sinh gây nhiễm khuẩn bệnh viện và VPTM có thể được kể đến gồm: bồn rửa, vòi nước, hệ thống nước, sonde ăn, dây máy thở... Trực khuẩn mủ xanh (*P.aeruginosa*) là tác nhân được tìm thấy phổ biến nhất ở khu vực này. Cùng với các thiết bị, phương tiện kể trên chính bản thân bệnh nhân cũng là một nguồn chứa ngoại sinh căn nguyên gây NKBV. Tìm thấy rất ít bằng cơ lan truyền các cầu khuẩn và trực khuẩn gram âm qua đường không khí. Do đó phương thức lây truyền chủ yếu tác nhân gây NKBV nói chung và VPTM nói riêng từ các nguồn chứa ngoại sinh là thông qua bàn tay của nhân viên y tế, bàn tay trực tiếp gây nhiễm vi sinh vật vào cây khí – phế quản thông qua chính việc thao tác với hệ thống máy thở. Khi tuân thủ vệ sinh tay tăng lên đồng nghĩa với việc tỷ lệ nhiễm khuẩn bệnh viện trong đó có VPTM giảm xuống. Khi nguồn chứa tác nhân gây bệnh ngoại sinh là các bệnh nhân khác, phương thức lây truyền này còn được gọi là “phương thức lây truyền chéo” [37].

### **1.7.2. Các biện pháp kiểm soát và phòng ngừa viêm phổi thở máy.**

Căn cứ vào đặc điểm sinh bệnh học của VPTM, nguồn chứa và phương thức lây truyền tác nhân gây VPTM, các biện pháp kiểm soát và phòng ngừa VPTM đã được xây dựng nhằm hạn chế mắc VPTM và hạn chế lan truyền tác nhân gây VPTM cho bệnh nhân khác. Ngày nay các quốc gia, bệnh viện tùy theo điều kiện thực tế xây dựng các chiến lược kiểm soát và phòng ngừa khả thi, thích hợp dựa trên hướng dẫn của CDC. Các biện pháp kiểm soát và phòng ngừa VPTM dưới đây mô tả theo hướng dẫn của Bộ Y tế năm 2012 [5].

***a) Huấn luyện đào tạo.***

Nhân viên y tế, học sinh, sinh viên, người đi học tập phải được đào tạo, cập nhật về các biện pháp phòng ngừa, kiểm soát VPTM. Người bệnh, khách thăm cần được hướng dẫn về các biện pháp phòng ngừa VPTM tại bệnh viện.

***b) Giám sát ca bệnh VPTM và giám sát tuân thủ phòng ngừa VPTM.***

- Giám sát ca bệnh VPTM được thực hiện định kỳ hoặc khi có dịch trên những người bệnh có nguy cơ cao mắc VPTM, đặc biệt tại các đơn vị điều trị tích cực.
- Giám sát sự tuân thủ các hướng dẫn phòng ngừa VPTM theo các bảng kiểm đã xây dựng sẵn.
- Giám sát vi sinh môi trường, bề mặt các phương tiện, thiết bị dụng cụ khi có dịch và khi cần thiết.

***c) Khử khuẩn, tiệt khuẩn dụng cụ, phương tiện hỗ trợ hô hấp.***

Tất cả các dụng cụ, phương tiện, thiết bị hỗ trợ hô hấp, dụng cụ liên quan đến máy thở và các dụng cụ khác sáu khi sử dụng đều phải tuân thủ quy trình khử khuẩn – tiệt khuẩn dụng cụ thông qua các giai đoạn làm sạch – khử khuẩn – tiệt khuẩn hoặc khử khuẩn mức độ cao đảm bảo an toàn trước khi sử dụng lại.

- *Đối với các dụng cụ liên quan đến máy thở*
  - Tiệt khuẩn hoặc khử khuẩn mức độ cao tất cả các dụng cụ, thiết bị tiếp xúc trực tiếp hoặc gián tiếp với niêm mạc đường hô hấp dưới theo đúng hướng dẫn về khử khuẩn, tiệt khuẩn dụng cụ
  - Thay toàn bộ dây thở oxy, mặt nạ, dây dẫn oxy khi sử dụng cho người bệnh khác.
  - Khử khuẩn thường quy bên ngoài máy thở bằng dung dịch khử khuẩn mức độ trung bình. Bảo dưỡng, khử khuẩn định kỳ máy thở theo hướng dẫn của nhà sản xuất.
  - Tiệt khuẩn hoặc khử khuẩn mức độ cao bình làm ẩm oxy.
  - Khử khuẩn mức độ cao bóng giúp thở (ambu) sau khi sử dụng.

- *Dụng cụ liên quan đến thở khí dung*

- Giữa các lần làm khí dung trên cùng một người bệnh, các dụng cụ phải khử khuẩn mức độ cao. Khi dùng cho người bệnh khác phải thay máy khí dung đã được vô khuẩn hoặc khử khuẩn ở mức độ cao. Chỉ dùng dịch vô khuẩn để khí dung. Khi rót dịch vào máy cũng theo nguyên tắc vô khuẩn. Nếu là thuốc dùng nhiều lần thì khi thao tác, rót dịch, lưu trữ phải theo hướng dẫn của nhà sản xuất.

- Tiệt khuẩn hoặc khử khuẩn mức độ cao bộ phận ngâm vào miệng, ống dây, ống nối theo hướng dẫn của nhà sản xuất khi dùng cho người bệnh khác. Bảo dưỡng định kỳ các bộ phận bên trong của máy đo chức năng hô hấp, máy đo nồng độ bão hòa oxy ngoại vi (pulse oximetry)

- *Dụng cụ liên quan đến máy gây mê*

- Bảo dưỡng, làm sạch, tiệt khuẩn hoặc khử khuẩn các thành phần của máy gây mê theo hướng dẫn của nhà sản xuất.

- Khử khuẩn hệ thống thở của máy gây mê bao gồm dây thở, buồng hấp thu CO<sub>2</sub>, bóng thở và đường ống, bộ phận làm ẩm, van hạn chế áp lực và các bộ phận phụ khác: mặt nạ, bóng dự trữ, bộ phận làm ẩm sau khi dùng cho người bệnh.

***c) Phòng ngừa VPTM do nhân viên y tế gây nên.***

Nhân viên y tế tuyệt đối tuân thủ các nội dung của “phòng ngừa chuẩn” là tập hợp các biện pháp nhằm phòng ngừa lan truyền nhiễm khuẩn bệnh viện mà không phân biệt đối tượng người bệnh cũng như nhân viên y tế. Đồng thời tuân thủ các biện pháp "phòng ngừa lây truyền qua tiếp xúc" và "gói giải pháp phòng ngừa VPTM".

***e) Chăm bệnh nhân hôn mê, phòng ngừa hít, trào ngược.***

- Đặt người bệnh ở tư thế nằm nghiêng đầu cao (semirecumbent) 30°-45° nếu không có chống chỉ định

- Vệ sinh răng miệng bằng dung dịch sát khuẩn, tốt nhất dùng Chlohexidine 0,12%. Nếu sử dụng bàn chải, chăm sóc răng miệng ngày 2 lần/ngày; nếu chỉ sử dụng gạc, chăm sóc răng miệng mỗi 2 - 4 giờ.

- Dùng sonde hút vô khuẩn một lần hoặc hệ thống hút kín nếu có điều kiện. Thao tác hút đúng kỹ thuật (đưa sonde vào một lần và rút ra từ từ). Không bơm nước vào đường thở trước khi hút. Thay dây nối từ ống hút đến máy thở hàng ngày hoặc khi sử dụng cho bệnh nhân khác. Thay bình hút mỗi 4 giờ và thay khi dùng cho người bệnh khác

- Thường xuyên kiểm tra vị trí của ống sonde dạ dày. Đánh giá nhu động ruột bằng cách nghe. Kiểm tra thể tích dạ dày để điều chỉnh thể tích và tốc độ cho ăn qua sonde để tránh trào ngược. Ngừng cho ăn khi dạ dày đã căng và không có nhu động ruột. Khi cần thiết phải hút bớt dịch ứ đọng từ bữa ăn trước, trước khi bơm dịch nuôi dưỡng mới.

***f) Chăm sóc người bệnh có thông khí hỗ trợ, đặt NKQ hoặc MKQ.***

- *Người bệnh có thông khí nhân tạo*
  - Nên sử dụng thông khí hỗ trợ không xâm nhập cho người bệnh nếu không có chống chỉ định.
  - Dẫn lưu và đổ thường xuyên nước đọng trong dây thở, bộ phận chứa nước đọng, bẫy nước.
  - Khi hút đờm hoặc dẫn lưu nước đọng trong dây thở, tháo dây thở, chú ý thao tác tránh làm chảy nước ngược từ dây thở vào ống nội khí quản.
  - Dây thở phải để ở vị trí thấp hơn phần trên của ống nội khí quản.
  - Sử dụng nước vô khuẩn để cho vào bộ làm ẩm của máy thở. Không được đổ nước trên mức quy định.
  - Có thể sử dụng bộ trao đổi ẩm nhiệt (heat moisture exchanger - HME) thay cho bộ làm ẩm nhiệt. Thay thường quy bộ trao đổi ẩm nhiệt mỗi 48 giờ. Thay khi thấy bẩn hoặc khi bị rối loạn chức năng.
  - Nên sử dụng bộ lọc vi khuẩn giữa dây thở và máy thở để tránh đưa vi khuẩn vào phổi ở giai đoạn hít vào và tránh để chất tiết vào máy thở; lọc vi khuẩn ở nhánh thở ra để tránh đưa vi khuẩn ra môi trường.

- Thay dây thở và bộ làm ẩm khi thấy bẩn hoặc khi dây không còn hoạt động tốt. Thay ngay sau khi sử dụng cho người bệnh và khử khuẩn mức độ cao hoặc tiệt khuẩn trước khi dụng lại. Không cần thay thường quy máy thở.

- Nếu có sử dụng phổi giả phải thay hàng ngày.

• *Người bệnh có đặt nội khí quản*

- Hút sạch chất tiết ở vùng miệng, hầu họng trước khi đặt và rút ống nội khí quản quản. Với ống nội khí quản có bóng chèn phải hút sạch trước khi xả bóng chèn.

- Ngừng cho ăn qua sonde và rút ống nội khí quản, rút canuyn mở khí quản, sonde dạ dày, sonde hồng tràng khi hết chỉ định.

- Nếu tiên lượng cần để nội khí quản dài ngày, nên dùng loại ống có dây hút trên bóng chèn để hút các chất tiết dưới thanh quản.

- Chú ý cố định tốt ống nội khí quản sau khi đặt.

• *Người bệnh mở khí quản*

- Thực hiện thủ thuật mở khí quản trong điều kiện vô khuẩn.

- Khi thay canuyn mở khí quản: dùng kỹ thuật vô khuẩn, sử dụng canuyn mới hoặc canuyn đã tiệt khuẩn hoặc khử khuẩn mức độ cao nếu sử dụng lại. Thay băng và cố định canuyn mở khí quản đúng kỹ thuật.

- Che canuyn mở khí quản bằng gạc vụn khuẩn hoặc bằng dụng cụ che chuyên dụng.

**g) Chăm sóc người bệnh hậu phẫu.**

- Hướng dẫn người bệnh trước khi phẫu thuật đặc biệt người bệnh có nguy cơ cao mắc viêm phổi cách tập ho, thở sâu.

- Khuyến khích người bệnh hậu phẫu thường xuyên ho, thở sâu, thay đổi tư thế trừ khi có chống chỉ định. Kết hợp vật lý trị liệu cho người bệnh có nguy cơ viêm phổi cao.

- Chú ý kiểm soát đau tốt vì đau làm cho người bệnh không thể thở sâu và ho.

**h) Các biện pháp phòng ngừa khác .**

- Tiêm vaccine đặc biệt là vaccine phế cầu cho những người bệnh có nguy cơ biến chứng cao khi nhiễm phế cầu. Người bệnh có nguy cơ cao bao gồm tuổi > 65,

có bệnh phổi hoặc bệnh tim mạch mãn tính, tiểu đường, nghiện rượu, xơ gan, suy giảm miễn dịch, cắt lách hoặc lách mất chức năng, nhiễm HIV...

- Chưa có khuyến cáo chính thức về việc sử dụng kháng sinh toàn thân phòng ngừa VPTM

- Khi nghi ngờ hoặc có dịch VPTM, cần giám sát điều tra và có biện pháp cách ly kịp thời.

- Hạn chế sử dụng thuốc an thần khi không cần thiết.

***i) Gói giải pháp phòng ngừa viêm phổi thở máy (ventilator associated pneumonia bundle).***

Là tóm tắt tập hợp các biện pháp được khuyến nghị sử dụng đồng thời với nhau, được Viện nghiên cứu cải tiến chăm sóc Y tế Hoa Kỳ giới thiệu lần đầu năm 2005. Hiện nay Tổ chức Y tế thế giới và CDC đều đưa nội dung gói giải pháp vào các hướng dẫn phòng ngừa VPTM. Nội dung gói giải pháp tùy thuộc đặc điểm và điều kiện mỗi cơ sở y tế. Dưới đây là nội dung “gói giải pháp phòng ngừa VPTM” theo hướng dẫn của Bộ Y tế ban hành năm 2012.

- Vệ sinh tay theo đúng “5 thời điểm”

- Vệ sinh răng miệng bằng bàn chải ngày 2lần/ngày hoặc bằng gạc mỗi 2-4 giờ bằng dung dịch khử khuẩn.

- Có kế hoạch cai máy ngay sau khi đặt NKQ, rút ống nội khí quản, ống mở khí quản, sonde dạ dày, cai máy thở càng sớm càng tốt.

- Nằm đầu cao 30-45<sup>0</sup> nếu không có chống chỉ định.

- Nên sử dụng dụng cụ chăm sóc hô hấp dùng một lần hoặc tiệt khuẩn/khử khuẩn mức độ cao các dụng cụ khi sử dụng lại.

- Thường xuyên đổ nước tồn lưu trong dây máy thở và bẫy nước

- Dây thở phải để ở vị trí thấp hơn phần trên của ống nội khí quản.

- Thường xuyên kiểm tra tình trạng ứ đọng của dạ dày trước khi cho ăn qua sonde.

- Thường xuyên giám sát và phản hồi về ca bệnh VPTM cùng với sự tuân thủ các quy trình kiểm soát VPTM.



## Chương 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1. Địa điểm nghiên cứu.

Nghiên cứu được tiến hành tại Khoa hồi sức sơ sinh Bệnh viện Nhi Trung ương. Khoa Hồi sức sơ sinh là nơi tiếp nhận trẻ sơ sinh bệnh nặng từ khắp các địa phương trên cả nước. Đơn vị hồi sức tích cực sơ sinh có 200 bệnh nhân nội trú/ngày, trong đó 35-40 bệnh nhân nặng phải thở máy

### 2.2. Thời gian nghiên cứu.

- Thời gian thu thập số liệu: từ tháng 1/2012 đến tháng 12/2012.
- Thời gian nhập, phân tích dữ liệu và hoàn thành nghiên cứu: 2013-2015.

### 2.3. Đối tượng nghiên cứu.

#### 2.3.1. Quần thể nghiên cứu:

- Tất cả các trẻ bệnh phải thở máy vì các lý do khác nhau tại Khoa Hồi sức Sơ sinh Bệnh viện Nhi Trung ương.
- Các chủng vi khuẩn phân lập được từ dịch hút nội khí quản của các trẻ bệnh được tuyển chọn vào nghiên cứu.

**2.3.2. Tiêu chuẩn lựa chọn:** Trẻ bệnh được nhập viện, điều trị tại Khoa hồi sức Sơ sinh thoả mãn các điều kiện:

- Được đặt nội khí quản tại khoa và thở máy từ 48 giờ trở lên, hoặc
- Được đặt NKQ trong vòng 24 giờ trước khi nhập vào khoa và được thở máy tại khoa từ 48 giờ trở lên, và
- Đồng ý tham gia nghiên cứu trên cơ sở phiếu đồng thuận của cha mẹ hay người chăm sóc chính.

#### 2.3.3. Tiêu chuẩn loại trừ

- Trẻ bệnh thở máy dưới 48 giờ.
- Trẻ bệnh được đặt NKQ từ 24 giờ trở lên trước khi nhập vào khoa.

#### 2.3.4. Một số định nghĩa/khái niệm có liên quan

- **Viêm phổi liên quan đến thở máy (VPTM):** Là tình trạng phổi viêm xảy ra trên người bệnh phải thở máy mà không có bằng cứ biểu hiện hoặc ủ bệnh lúc đặt

nội khí quản thì được gọi là viêm phổi liên quan đến thở máy (ventilator associated pneumonia – VAP) [37]. Thực tế, theo số liệu điều tra của Hệ thống giám sát nhiễm khuẩn bệnh viện quốc gia (National Nosocomial Infection Surveillance System- NNIS ) thuộc Trung tâm phòng ngừa và kiểm soát bệnh tật Hoa Kỳ thì hầu hết viêm phổi bệnh viện là viêm phổi liên quan đến thở máy.

- **Tác nhân vi khuẩn liên quan đến VPTM:** Là các vi khuẩn phân lập được từ dịch hút NKQ của trẻ bệnh thở máy mà bệnh phẩm được lấy tại thời điểm có liên quan đến sự xuất hiện của VPTM.

- **Yếu tố nguy cơ của VPTM:** Là các yếu tố thông qua cơ chế gián tiếp hoặc trực tiếp làm tăng nguy cơ mắc VPTM.

- **Tử vong liên quan đến VPTM:** Là những trường hợp trẻ mắc VPTM tử vong hoặc vì trẻ có tình trạng bệnh quá nặng gia đình xin thôi điều trị để trẻ tử vong tại nhà.

- **Tử vong không liên quan đến VPTM:** Là những trường hợp trẻ thở máy đủ tiêu chuẩn tuyền vào nghiên cứu, không xuất hiện VPTM tử vong hoặc vì trẻ có tình trạng bệnh quá nặng gia đình xin thôi điều trị để trẻ tử vong tại nhà.

- **Bệnh nền:** Là tình trạng bệnh lý làm cho trẻ phải nhập viện, được phát hiện bằng chẩn đoán xác định.

- **Tính kháng kháng sinh:** Là tình trạng vi khuẩn không đáp ứng với mẫu kháng sinh được thử nghiệm trong xét nghiệm kháng sinh đồ, áp dụng theo tiêu chuẩn đang áp dụng tại phòng xét nghiệm vi sinh Bệnh viện Nhi Trung ương.

- **Đặc điểm dịch tễ học của VPTM:** Là phép đo lường tỷ lệ mắc, tỷ suất mật độ mới mắc và đặc điểm phân bố của ca bệnh, phân bố tỷ lệ mắc VPTM ở trẻ sơ sinh theo thời gian, theo đặc tính của đối tượng nghiên cứu và một số yếu tố liên quan khác.

- **Hậu quả của VPTM:** Là tác động của VPTM đến thời gian thở máy, thời gian nằm viện và chi phí.

## 2.4. Phương pháp nghiên cứu

### 2.4.1. Thiết kế nghiên cứu áp dụng cho mục tiêu 1 và 3

- *Thiết kế nghiên cứu*: Nghiên cứu mô tả cắt ngang kết hợp nghiên cứu theo dõi dọc (longitudinal study) có phân tích trên một quần thể hữu hạn là những trẻ sơ sinh thở máy và VPTM điều trị tại Khoa hồi sức sơ sinh Bệnh viện Nhi Trung ương nhằm xác định tỷ lệ mới mắc và tỷ suất mật độ mới mắc.

- *Ước tính cỡ mẫu nghiên cứu*: Áp dụng công thức tính cỡ mẫu cho một nghiên cứu nhằm xác định tỷ lệ trong một quần thể với độ chính xác tương đối, để giải quyết mục tiêu 1 và 2.

$$n = \frac{Z_{1-\alpha/2}^2 p(1-p)}{(\epsilon p)^2} \quad [22]$$

Trong đó:

n: số cá thể cần tính để quy ra cỡ mẫu tối thiểu

p: Tỷ lệ mắc VPTM ước lượng trong quần thể trẻ sơ sinh có thở máy

$\epsilon$ : độ chính xác tương đối mong đợi

Áp dụng tỷ lệ mới mắc VPTM trong số các bệnh nhân phải thở máy là 27% ( $p=0,27$ ) (từ kết quả nghiên cứu tỷ lệ mới mắc VPTM ở các khoa ĐTTTC BVNTU năm 2009). Độ tin cậy ở mức 95% ( $1-\alpha=0,95$ ). Độ chính xác tương đối mong đợi là 27% ( $\epsilon=0,27$ ). Thay số ta có

$$n = \frac{(1,96)^2 \times 0,27 \times 0,73}{(0,27 \times 0,27)^2} = 143$$

Trên thực tế đã chọn được 151 trẻ VPTM đưa vào danh sách nghiên cứu.

### 2.4.2. Thiết kế nghiên cứu áp dụng cho mục tiêu 2

- *Thiết kế nghiên cứu*: Nghiên cứu bệnh chứng lồng trong nghiên cứu thuần tập tiến cứu (Nested case control study) để xác định một số yếu tố nguy cơ của VPTM ở trẻ sơ sinh (trả lời cho mục tiêu 2).

- *Ước tính cỡ mẫu nghiên cứu:* Áp dụng công thức tính cỡ mẫu cho một nghiên cứu bệnh – chứng nhằm ước lượng tỷ suất chênh OR (cho mục tiêu xác định các yếu tố nguy cơ của VPTM - mục tiêu 2).

$$n = \frac{Z^2_{1-\alpha/2}}{[\log_e(1-\varepsilon)]^2} \left[ \frac{1}{p_1(1-p_1)} + \frac{1}{p_2(1-p_2)} \right] \quad [22]$$

Trong đó:

n: cỡ mẫu tối thiểu cần tính

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

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

$\varepsilon$ : mức độ chính xác mong muốn.

Giả sử tỷ lệ có phơi nhiễm với yếu tố nguy cơ trong nhóm bệnh (VPTM) là 0,35; tỷ lệ có phơi nhiễm với yếu tố nguy cơ trong nhóm chứng (không VPTM) là 0,15 (là các tỷ lệ phơi nhiễm trung bình tham chiếu từ các nghiên cứu tương tự trong khu vực) [110], [121] tỷ suất chênh OR dự kiến là 3,0;  $\varepsilon = 0,25$ ; ở mức tin cậy 90%. Thay số ta có  $n = 401$ . Với ước đoán tỷ lệ phơi nhiễm với yếu tố nguy cơ trong nhóm bệnh là 35%, vì vậy cần ít nhất  $401 \times 0,35 = 141$  ca bệnh VPTM được chọn vào nhóm nghiên cứu. Nghiên cứu đặt chỉ tiêu chọn ca chứng gấp 3 lần ca bệnh nhằm tăng ca mẫu tối đa. Với tỷ số ca bệnh/ca chứng là 1: 3, ít nhất cần nhóm chứng có  $141 \times 3 = 423$  trẻ bệnh sơ sinh thở máy điều trị tại Khoa Sơ sinh nhưng không mắc VPTM được chọn vào nghiên cứu. Thực tế đã lấy được 151 trẻ sơ sinh có VPTM và 451 trẻ sơ sinh có thở máy nhưng không viêm phổi cùng điều trị ở Khoa hồi sức sơ sinh vào nghiên cứu.

**2.4.3. Tiêu chuẩn xác định ca bệnh:** Áp dụng tiêu chuẩn xác định VPTM (PNEU1)

- Hướng dẫn của US-CDC 2008 áp dụng cho trẻ  $\leq 1$  tuổi [71]: Trẻ bệnh thở máy và đáp ứng các tiêu chuẩn sau đây:

- Có từ 2 phim X-quang lồng ngực trở lên, hoặc chỉ cần 1 phim nếu bệnh nhân không có các bệnh nền ở phổi hoặc tim (như suy hô hấp, loạn sản phế quản phổi, phù phổi, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính) với ít nhất 1 trong các tiêu chuẩn sau<sup>2,3</sup>:

- Thâm nhiễm mới hoặc thâm nhiễm tiến triển và hằng định
- Tổn thương đông đặc
- Tổn thương hang
- Hình ảnh ứ khí ở trẻ  $\leq 1$  tuổi

- Trao đổi khí giảm (độ bão hòa oxy giảm; trao đổi oxy động mạch<sup>1</sup>  $PaO_2/FiO_2 \leq 240$ ; nhu cầu oxy tăng hoặc tăng thông số máy thở, Và ít nhất có 3 trong số tiêu chuẩn sau:

1. Nhiệt độ không ổn định không rõ nguyên nhân
2. Bạch cầu hạ ( $<4000/mm^3$ ) hoặc tăng ( $\geq 15000/mm^3$ ) và chuyển trái ( $\geq 10\%$  bạch cầu hạt)
3. Có đờm mủ mới<sup>4</sup> hoặc thay đổi tính chất đờm<sup>5</sup> hoặc tăng tiết đường hô hấp hoặc tăng nhu cầu hút đờm
4. Khó thở, thở nhanh<sup>6</sup>, cánh mũi phập phồng, rút lõm lồng ngực hoặc thở rên
5. Khò khè, rales ẩm hoặc rales ngáy
6. Ho
7. Nhịp tim chậm ( $<100$  lần/phút) hoặc nhanh ( $>170$  lần/phút)

*Ghi chú:*

<sup>1</sup>. Trao đổi oxy động mạch là tỷ số giữa phân áp oxy động mạch ( $PaO_2$ ) và tỷ lệ phần trăm oxy thở vào ( $FiO_2$ ).

<sup>2</sup>. Ở những bệnh nhân không phải thở máy, chẩn đoán VPBV đôi khi khá rõ ràng khi dựa vào các dấu hiệu lâm sàng và 1 phim X-quang phổi. Tuy nhiên với

những bệnh nhân đã có bệnh phổi hoặc tim mạch (ví dụ bệnh tổ chức kẽ, suy tim ứ máu) việc chẩn đoán viêm phổi đặc biệt khó khăn. Để giúp chẩn đoán những trường hợp khó nên xem xét phim X-quang phổi vào ngày chẩn đoán, 3 ngày trước chẩn đoán và vào ngày thứ 2, thứ 7 sau chẩn đoán. Viêm phổi thường khởi phát và diễn biến nhanh nhưng không thể hồi phục nhanh. Hình ảnh X-quang của viêm phổi có thể kéo dài đến vài tuần. Một hình ảnh X-quang phục hồi nhanh chóng gợi ý có thể bệnh nhân không phải viêm phổi mà là hình ảnh của một tình trạng không nhiễm trùng như xẹp phổi hay suy tim ứ máu.

<sup>3</sup>. Có rất nhiều cách để mô tả tổn thương viêm phổi trên phim X-quang. Ví dụ như “mờ khu trú” hay “vùng tăng đậm”...Thậm chí ngay cả các nhà chẩn đoán hình ảnh cũng không có những mô tả đặc hiệu riêng cho viêm phổi, vì vậy ở mỗi cơ sở lâm sàng cần có những thống nhất về quan điểm, thống nhất về thuật ngữ để có thể nói lên được những tổn thương phát hiện được trên phim.

<sup>4</sup>. Đờm mủ được định nghĩa là chất tiết từ phổi, phế quản, khí quản có chứa  $\geq 25$  bạch cầu và  $\leq 10$  tế bào biểu mô trên một vi trường ( $\times 100$ ). Nếu phòng xét nghiệm đưa ra kết quả định tính ví dụ như “nhiều bạch cầu” hoặc “vài tế bào biểu mô” cần làm rõ mô tả này tương ứng với việc xác định đờm mủ.

<sup>5</sup>. Một nhận xét đơn độc đờm mủ hoặc thay đổi tính chất đờm thường không có giá trị, nhận xét này nếu được nhắc lại trong vòng 24h có ý nghĩa chỉ điểm khởi phát một tình trạng nhiễm trùng. Thay đổi tính chất đờm có nghĩa là thay đổi về màu sắc, đậm độ, mùi và số lượng đờm.

<sup>6</sup>. Thở nhanh được định nghĩa là:  $>25$  lần/phút ở người lớn;  $> 30$  lần/phút ở trẻ trên 1 tuổi;  $> 50$ lần/phút ở trẻ từ 2 tháng đến 12 tháng tuổi;  $> 60$  lần/phút ở trẻ dưới 2 tháng tuổi;  $>75$ lần/phút ở trẻ sinh non với tuổi thai từ dưới 37 đến 40 tuần.

#### **2.4.4. Tiêu chuẩn chọn nhóm đối chứng**

Là những trẻ bệnh đủ tiêu chuẩn lựa chọn vào nghiên cứu như tiêu chuẩn lựa chọn đối tượng nghiên cứu đã mô tả ở trên, nhưng không xuất hiện VPTM trong toàn bộ thời gian theo dõi .

#### **2.4.5. Cách chọn đối tượng vào nghiên cứu**

- *Kỹ thuật chọn mẫu* : Áp dụng cách chọn mẫu thuận tiện, không ngẫu nhiên.

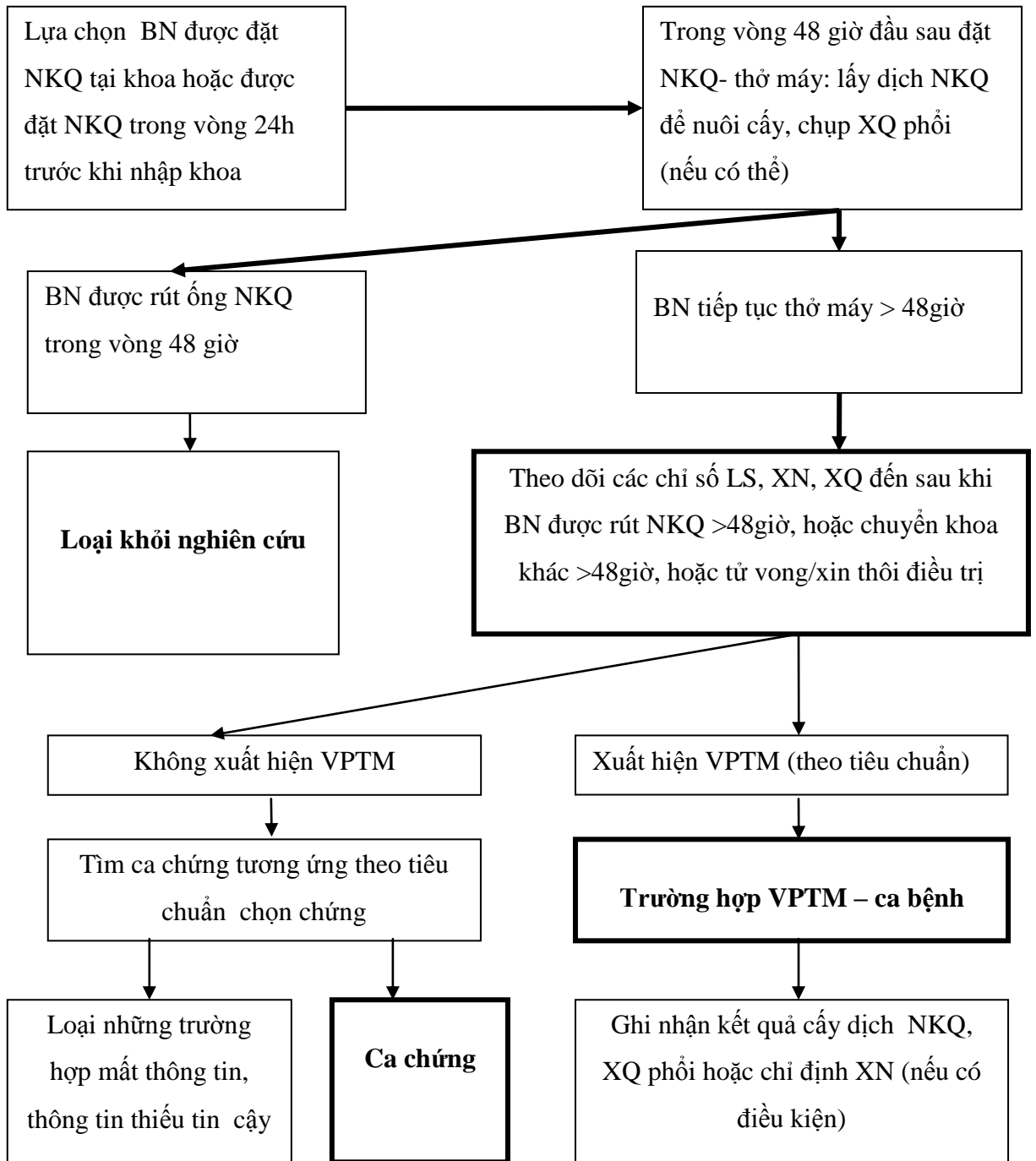
Bắt đầu lựa chọn những trẻ bệnh được đặt NKQ tại Khoa sơ sinh hoặc được đặt trong vòng 24 giờ trước khi nhập khoa. Theo dõi trong vòng 48 giờ đầu sau đặt NKQ, thở máy. Nếu có điều kiện, lấy dịch NKQ để nuôi cấy, chụp XQ phổi. Trong trường hợp trẻ bệnh được rút ống NKQ, thoát máy thở ngay trong vòng 48 giờ sau đầu sau đặt NKQ thì loại đối tượng ra khỏi nghiên cứu.

Trường hợp trẻ bệnh tiếp tục thở máy trên 48 giờ, theo dõi các chỉ số lâm sàng, xét nghiệm, XQ đến khi trẻ được rút NKQ và 48 giờ sau khi rút ống NKQ, hoặc trẻ được chuyển khoa khác, hoặc tử vong, hoặc trẻ được gia đình cam kết tự nguyện xin thôi điều trị về tử vong tại nhà do bệnh quá nặng. Trong thời gian này nếu trẻ có các tiêu chuẩn phù hợp tiêu chuẩn xác định "ca bệnh" như mô tả ở trên thì ghi nhận là "ca bệnh VPTM". Theo dõi ghi nhận các kết quả chụp XQ phổi, cấy dịch NKQ liên quan hoặc chỉ định xét nghiệm nếu có điều kiện cho phép.

Nếu trong thời gian theo dõi như đã nói ở trên không ghi nhận được các tiêu chuẩn để xác định "ca bệnh" thì ghi nhận là trường hợp không xuất hiện VPTM và lựa chọn vào nhóm "đối chứng".

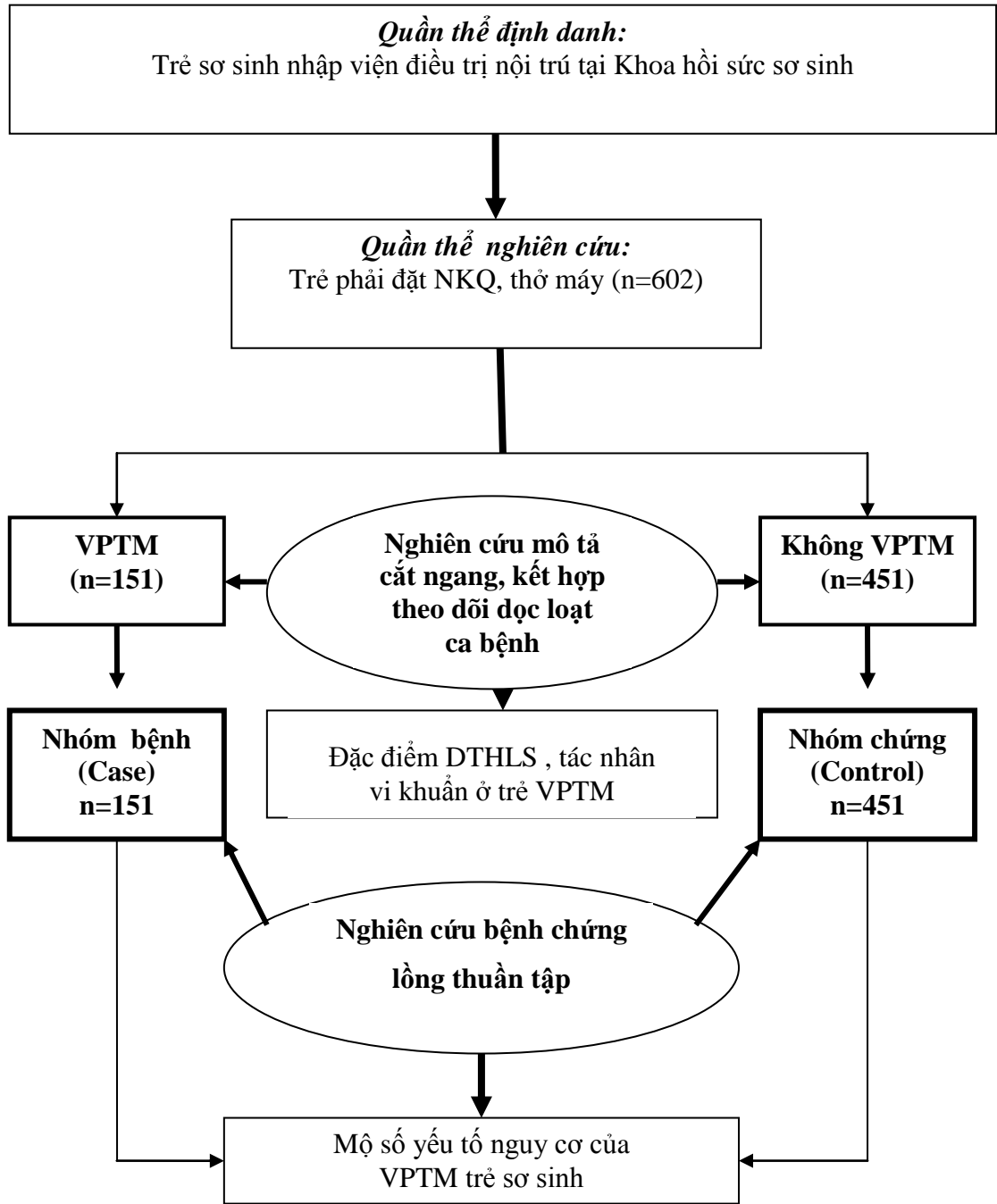
Trong quá trình theo dõi, loại trừ khỏi nghiên cứu những đối tượng bị mất thông tin, những đối tượng có thông tin không tin cậy.

*Sơ đồ tóm tắt theo dõi trẻ bệnh*





2.4.6. Sơ đồ tóm tắt thiết kế nghiên cứu.



### 2.4.7. Các biến số và chỉ số nghiên cứu

Mục tiêu nghiên cứu	Biến số/ Chỉ số nghiên cứu	Khái niệm/Phương pháp thu thập
<b>Mục tiêu 1:</b> Mô tả một số đặc điểm dịch tễ học, lâm sàng của viêm phổi thở máy ở trẻ sơ sinh tại Bệnh viện Nhi Trung ương, năm 2012	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Giới tính</li> <li>• Nơi sinh</li> <li>• Địa chỉ</li> <li>• Tuổi thai</li> <li>• Cân nặng lúc sinh</li> <li>• Thứ tự con sinh ra</li> <li>• Kiểu sinh</li> <li>• Tình trạng hô hấp lúc sinh (ngạt, ngạt nhẹ, không ngạt)</li> <li>• Bệnh nền</li> <li>• Thông khí lúc chuyển viện</li> <li>• Phương tiện chuyển viện</li> <li>• Các biểu hiện của</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Trẻ gái hoặc trẻ trai</li> <li>- Trẻ sinh ra tại bệnh viện, trạm y tế, hay tại nhà (theo hồ sơ bệnh án)</li> <li>- Địa phương gia đình trẻ sinh sống (theo hồ sơ bệnh án)</li> <li>- Thời gian thai nhi trong tử cung, theo các mức: &lt;28 tuần, 28-30 tuần, 31-33 tuần, 34-36 tuần, ≥37 tuần</li> <li>- Thông tin từ bệnh án, phân thành các mức: &lt;1500gam, 1500- &lt;2500gam, ≥2500 gam</li> <li>- Thứ tự con sinh sống của người mẹ</li> <li>- Kiểu sinh thường, sinh mổ, can thiệp</li> <li>- Đánh giá qua biểu hiện: khóc ngay, khóc yếu, hoặc ngạt</li> <li>- Chẩn đoán xác định của trẻ bệnh</li> <li>- Trẻ tự thở, thở oxy hoặc bóp bóng</li> <li>- Xe cứu thương, phương tiện khác</li> <li>- Dấu hiệu lâm sàng, cận lâm</li> </ul>

---

<p>VPTM</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Thời gian thở máy trước VPTM/thời gian xuất hiện VPTM</li> <li>• Thời gian phơi nhiễm thở máy</li> <li>• Tổng số ngày thở máy</li> <li>• Thời gian nằm viện</li> <li>• Thời gian sống thêm của VPTM</li> <li>• Tỷ lệ mới mắc (CI)- Cumulative Incidence</li> <li>• Tỷ suất mật độ mới mắc (ID) –Incidence Density</li> <li>• Phân bố tỷ lệ mới mắc và tỷ suất mật độ mới mắc theo bệnh nền</li> <li>• Phân bố tỷ lệ mới mắc và tỷ suất mật độ mới mắc theo tháng trong năm</li> <li>• Phân bố tỷ lệ mới mắc</li> </ul>	<p>sàng của VPTM lúc xuất hiện</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Số ngày từ ngày đặt NKQ đến ngày VPTM xuất hiện</li> <li>- Tổng số ngày từ khi đặt NKQ đến khi xuất hiện VPTM của các ca bệnh VPTM và tổng số ngày thở máy của các trường hợp không VPTM</li> <li>- Số ngày từ ngày đặt NKQ đến ngày thoát NKQ</li> <li>- Số ngày từ ngày nhập viện đến ngày xuất viện/tử vong/xin thôi điều trị</li> <li>- Số ngày từ ngày VPTM xuất hiện đến ngày trẻ bệnh tử vong/xin thôi điều trị</li> <li>- Số trường hợp VPTM/Tổng số BN thở máy (tính theo %)</li> <li>- Số đợt VPTM/Tổng số ngày phơi nhiễm thở máy (tính theo 1000 ngày TM)</li> <li>- Tỷ lệ mới mắc và tỷ suất mật độ mới mắc theo từng loại bệnh nền</li> <li>- Tỷ lệ mới mắc và tỷ suất mật độ mới mắc theo mỗi tháng trong năm</li> <li>- Tỷ lệ mới mắc và tỷ suất mật độ mới mắc theo mỗi mức thời gian</li> </ul>
---	---

---

---

<p>và tỷ suất mật độ mới mắc theo thời gian nằm viện</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Phân bố tỷ lệ mới mắc và tỷ suất mật độ mới mắc theo tình trạng hô hấp lúc sinh</li> <li>• Phân bố tỷ lệ mới mắc và tỷ suất mật độ mới mắc theo cân nặng lúc sinh</li> <li>• Tỷ lệ tử vong của VPTM</li> </ul>	<p>nằm viện</p> <p>- Tỷ lệ mới mắc và tỷ suất mật độ mới mắc theo từng tình trạng hô hấp lúc sinh (ngạt, khóc yếu, không ngạt)</p> <p>- Tỷ lệ mới mắc và tỷ suất mật độ mới mắc theo từng mức cân nặng lúc sinh.</p> <p>- Số ca tử vong do VPTM/Tổng số ca VPTM</p>
--	---

---

**Mục tiêu 2:** Xác định một số yếu tố nguy cơ của viêm phổi thở máy ở trẻ sơ sinh tại Bệnh viện Nhi Trung ương

**Nhóm các yếu tố nguy cơ cá thể và tình trạng khi nhập viện của trẻ bệnh**

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Giới tính</li> <li>• Ngày tuổi</li> <li>• Tuổi thai</li> <li>• Cân nặng lúc sinh</li> <li>• Tình trạng hô hấp lúc sinh</li> <li>• Bệnh nền</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Trẻ gái hoặc trẻ trai</li> <li>- Số ngày từ ngày sinh đến ngày nhập viện</li> <li>- Thời gian thai nhi trong tử cung, theo các mức: &lt;28 tuần, 28-30 tuần, 31-33 tuần, 34-36 tuần, ≥37 tuần</li> <li>- Thông tin từ bệnh án, phân thành các mức: &lt;1500gam, 1500- &lt;2500gam, ≥2500 gam</li> <li>- Đánh giá qua biểu hiện: khóc ngay, ngạt nhẹ, ngạt nặng</li> <li>- Chẩn đoán xác định của trẻ bệnh</li> </ul>
--	---

---

- 
- Tình trạng nhiễm khuẩn lúc nhập viện - Trẻ bệnh có bằng chứng của nhiễm khuẩn lúc nhập viện
  - Điều trị kháng sinh trước nhập viện - Trẻ đã được điều trị kháng sinh trước đó; bằng chứng trong hồ sơ bệnh án
  - Thông khí lúc chuyển viện - Trẻ tự thở, thở oxy hoặc bóp bóng
  - Phương tiện chuyển viện - Xe cứu thương, phương tiện khác

***Nhóm các yếu tố nguy cơ liên quan đến điều trị, chăm sóc tại bệnh viện***

- Đổi kháng sinh - Trẻ bệnh được sử dụng kháng sinh khác với kháng sinh sử dụng lúc bắt đầu theo dõi
  - Số lần đổi kháng sinh - Số lần thay thuốc thay đổi kháng sinh điều trị so với ban đầu, tính từ lúc bắt đầu theo dõi thở máy.
  - Truyền máu - Trẻ bệnh được truyền máu và các chế phẩm của máu trước VPTM và/hoặc trong toàn bộ thời gian theo dõi.
  - Sử dụng một số thuốc và chế phẩm dùng trong điều trị - Trẻ được sử dụng một số thuốc và chế phẩm sau đây trước VPTM và trong quá trình theo dõi: corticoid toàn thân, surfactant, thuốc vận mạch, dịch nuôi dưỡng toàn bộ ngoài ruột
  - Kiểu thông khí trước - Trẻ bệnh tự thở, thở oxy, thở CPAP hay bóp bóng trước khi đặt
-

	<ul style="list-style-type: none"> <li>khi đặt NKQ</li> <li>• Nơi đặt NKQ</li> <li>• Đặt lại NKQ</li> <li>• Thở máy trước khi đặt NKQ</li> <li>• Số ngày nằm viện trước khi đặt NKQ</li> <li>• Ngày thở máy</li> <li>• Ngày nằm viện</li> </ul>	<p>NKQ</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Trẻ bệnh được đặt NKQ ở BVNTU hoặc bệnh viện khác</li> <li>- Trẻ phải đặt lại NKQ trước khi xuất hiện VPTM và/hoặc trong quá trình theo dõi</li> <li>- Trẻ đã từng thở máy trước khi đặt NKQ lần này</li> <li>- Số ngày từ lúc nhập viện đến ngày đặt NKQ</li> <li>- Các ngày trẻ bệnh có NKQ và thở máy</li> <li>- Các ngày trẻ bệnh được theo dõi điều trị tại bệnh viện</li> </ul>
<p><b>Mục tiêu 3:</b> Xác định cơ cấu thành phần và tính kháng kháng sinh của một số vi khuẩn thường gặp ở trẻ sơ sinh viêm phổi thở máy tại Bệnh viện Nhi Trung ương, năm 2012</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tác nhân gây bệnh phân lập được</li> <li>• Cơ cấu thành phần tác nhân gây bệnh</li> <li>• Sự nhạy, kháng với các nhóm kháng sinh khác nhau của vi khuẩn phân lập được</li> <li>• Tỷ lệ phân bố tác nhân VSV phân lập được với một số đặc điểm dịch tễ của VPTM ở trẻ sơ sinh</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Số bệnh phẩm dịch hút NKQ cấy dương tính/ Tổng số bệnh phẩm nuôi cấy tại các thời điểm NC</li> <li>- Tỷ trọng các tác nhân gây bệnh trong các mẫu nuôi cấy dương tính</li> <li>- Số chủng vi khuẩn nhạy hoặc kháng với từng nhóm kháng sinh/tổng số chủng được phân lập</li> <li>- Số trẻ có cùng tác nhân VSV/Số trẻ có cùng đặc điểm dịch tễ được quan tâm</li> </ul>

## **2.5. Một số kỹ thuật nghiên cứu**

### **2.5.1. Chẩn đoán lâm sàng:**

Đối tượng nghiên cứu trong nghiên cứu này được tuyển chọn theo các tiêu chuẩn nhập viện, tiêu chuẩn đặt và rút ống nội khí quản, quy trình chuyên môn kỹ thuật theo dõi điều trị trẻ sơ sinh thở máy và các quy trình kỹ thuật liên quan khác đang được áp dụng tại Bệnh viện Nhi Trung ương. Các quy trình, kỹ thuật chuyên môn đã được Hội đồng khoa học của Bệnh viện và của Bộ Y tế phê duyệt [1], [16]. Các bác sỹ và điều dưỡng Khoa sơ sinh là người trực tiếp thực hiện các quy trình chuyên môn kỹ thuật trên trẻ bệnh. Áp dụng tiêu chuẩn xác định VPTM của Trung tâm kiểm soát bệnh Hoa Kỳ (US-CDC), đã được Bộ Y tế biên dịch và ban hành áp dụng tại Việt Nam [4],[7]. Bác sỹ KSNK và bác sỹ sơ sinh căn cứ tiêu chuẩn thống nhất xác định ca bệnh VPTM.

### **2.5.2. Một số kỹ thuật chẩn đoán cận lâm sàng.**

Chụp phim XQ phổi cho đối tượng nghiên cứu tuân theo quy trình chụp XQ phổi áp dụng cho trẻ sơ sinh tại Bệnh viện Nhi Trung ương. Trẻ bệnh được chụp XQ tại giường do các kỹ thuật viên XQ thực hiện. Bác sỹ chẩn đoán hành ảnh chịu trách nhiệm đọc và trả lời kết quả. Các xét nghiệm sinh hóa, huyết học được thực hiện tại các khoa xét nghiệm Sinh Hóa và Huyết Học Bệnh viện Nhi Trung ương theo các quy trình kỹ thuật đã được phê duyệt do các cán bộ chuyên khoa thực hiện.

### **2.5.3. Thu thập bệnh phẩm.**

Bệnh phẩm dịch hút NKQ được thu thập theo quy trình lấy bệnh phẩm áp dụng tại Bệnh viện Nhi Trung ương. Bác sỹ hoặc điều dưỡng Khoa sơ sinh chịu trách nhiệm thu thập bệnh phẩm theo quy trình. Bệnh phẩm sau khi thu thập được gửi trực tiếp đến Khoa Vi sinh để xét nghiệm phân lập.

### **2.5.4. Xét nghiệm vi sinh.**

Xét nghiệm nuôi cấy, định danh, xác định tính nhạy kháng với kháng sinh của vi khuẩn được thực hiện tại Khoa Vi Sinh Bệnh viện Nhi Trung ương theo quy trình chuẩn với hệ thống Viteck 2 compact [2]. Các cán bộ chuyên khoa vi sinh trực

tiếp thực hiện xét nghiệm và đánh giá kết quả theo các chuẩn đã được phê duyệt và đang áp dụng tại Bệnh viện Nhi Trung ương.

#### **2.5.5. Kỹ thuật thu thập dữ liệu.**

Tất cả đối tượng nghiên cứu được thu thập dữ liệu bằng “bệnh án nghiên cứu”. Tất cả các biến số nghiên cứu đều được thể hiện trong công cụ thu thập số liệu. Nghiên cứu sinh và nhóm nghiên cứu chịu trách nhiệm trực tiếp thu thập số liệu. Các nghiên cứu viên được huấn luyện để hiểu rõ về sơ đồ nghiên cứu, các biến số nghiên cứu và “bệnh án nghiên cứu” trước khi tiến hành nghiên cứu. Nghiên cứu viên sử dụng “phiếu thu thập số liệu” quan sát bệnh nhân, thông số các thiết bị theo dõi bệnh nhân, xem xét hồ sơ bệnh án hàng ngày vào cùng một thời gian nhất định. Phòng vấn bác sỹ, điều dưỡng chăm sóc khi cần.

#### **2.6. Kỹ thuật khắc phục sai số và nhiễu**

- Khắc phục sai số ngẫu nhiên bằng cách ít nhất chọn được cỡ mẫu tối thiểu và chọn mẫu phù hợp. Thực tế đã chọn được cỡ mẫu nghiên cứu lớn hơn cỡ mẫu tối thiểu. Đã xây dựng được tiêu chuẩn cụ thể và công cụ đo lường biến số, chỉ số nghiên cứu.

- Khắc phục sai số hệ thống bằng cách xây dựng chuẩn mực công cụ thu thập số liệu. Bệnh án nghiên cứu được xây dựng trên cơ sở tiếp thu các công cụ tương tự. Bệnh án nghiên cứu đã được triển khai nghiên cứu thử năm 2009 trước khi hoàn tất. Phương pháp nghiên cứu đã được xây dựng thành quy trình và tập huấn cho nghiên cứu viên. Các thông tin về bệnh và phơi nhiễm được định nghĩa một cách thống nhất, chuẩn mực.

- Khắc phục yếu tố nhiễu bằng cách phân chia nhóm đối tượng khi phân tích số liệu và sử dụng phân tích hồi quy đa biến.

#### **2.7. Phân tích và xử lý số liệu**

Các biến định tính được biểu diễn dưới dạng tần suất và tỷ lệ. Các biến định lượng được biểu diễn dưới dạng giá trị trung bình (mean) nếu biến phân phối chuẩn, hoặc giá trị trung vị (median) nếu biến phân phối không chuẩn.

Tính tỷ suất chênh (OR), khoảng tin cậy 95% (95% CI), kiểm định giá trị OR.



Xử lý hồi quy đa biến, tính cho từng nhóm yếu tố nguy cơ và cho toàn bộ yếu tố “đương tính” sau khi phân tích đơn biến.

Áp dụng phép kiểm định  $\chi^2$  hoặc Fisher exact khi so sánh các biến rời rạc; phép kiểm định tổng hạng mục Wilcoxon (Wilcoxon rank sum), Mann Whitney U-test khi so sánh các biến liên tục.

## **2.8. Khía cạnh đạo đức trong nghiên cứu**

Đây là nghiên cứu quan sát mô tả kết hợp nghiên cứu phân tích, không can thiệp vì vậy không gây ảnh hưởng trực tiếp đến sức khỏe và quyền lợi của trẻ bệnh cũng như của bệnh viện và cộng đồng. Kết quả nghiên cứu khi hoàn thành sẽ là cơ sở để xây dựng các hướng dẫn nhằm dự phòng và điều trị VPTM mang lại lợi ích cho bệnh nhân, bệnh viện và cộng đồng.

Các nhà nghiên cứu bảo đảm giữ mọi bí mật thông tin về bệnh của đối tượng nghiên cứu bằng cách sử dụng mã số cho từng đối tượng và không công bố danh tính trong bất cứ văn bản xuất bản nào có liên quan kết quả nghiên cứu.

Đề cương nghiên cứu được thông qua Hội đồng Khoa học, Hội đồng Đạo đức của Bệnh viện Nhi Trung ương.

### Chương 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

#### 3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu.

Sau 12 tháng theo dõi nghiên cứu, có tổng số 602 trẻ sơ sinh bệnh nặng phải thở máy được tuyển chọn vào nghiên cứu theo đúng các tiêu chuẩn lựa chọn. Số trẻ bệnh thở máy đủ tiêu chuẩn được tuyển chọn vào nghiên cứu theo từng tháng lần lượt là tháng 1: 60; tháng 2: 46; tháng 3: 51; tháng 4: 18; tháng 5: 37; tháng 6: 54; tháng 7: 73; tháng 8: 60; tháng 9: 57; tháng 10: 58; tháng 11: 48; và tháng 12: 40 trẻ.

Phân bố giới tính, số ngày tuổi đến lúc nhập viện, nơi sinh sống của gia đình (địa chỉ), tuổi thai, cân nặng lúc sinh ... được mô tả ở các bảng dưới đây.

##### 3.1.1. Đặc điểm giới tính, số ngày tuổi và địa chỉ của trẻ bệnh

**Bảng 3.1. Giới tính và số ngày tuổi lúc nhập viện của trẻ bệnh trong quần thể nghiên cứu.**

Tuổi	Giới tính		Tổng	
	Trẻ trai	Trẻ gái		
≤ 7 ngày	n	288	127	415
	%	69,4	30,6	68,9
> 7 ngày	n	117	70	187
	%	62,6	37,4	31,1
Tổng (%)		405 (67,3)	197(32,7)	602
Tuổi trung vị		1,0	1,0	1,0
(min – max)		(1 - 42)	(1 - 49)	(1 - 49)

Kết quả bảng trên cho thấy tỷ số trẻ gái: trẻ trai trong nghiên cứu này tương đương 1:2. Phần lớn trẻ nhập viện trong tuần tuổi đầu tiên (tuổi trung bình  $6,24 \pm 8,7$  ngày), không có sự khác biệt về phân bố ngày tuổi ở nhóm trẻ gái và trẻ trai (OR=1,36; p= 0,09).

**Bảng 3.2. Địa chỉ của gia đình trẻ bệnh và nơi sinh của trẻ.**

Nơi sinh	Địa chỉ gia đình trẻ bệnh			Tổng (%)
	Hà Nội	Các tỉnh giáp Hà Nội	Các tỉnh khác	
Bệnh viện	116	161	302	579 (96,2)
Trạm Y tế	3	2	5	10 (1,6)
Ở nhà	4	2	1	7 (1,1)
Khác	3	2	1	6 (0,9)
Tổng (%)	126 (20,9)	167(27,7)	309 (51,4)	602

Theo kết quả ở bảng trên trẻ từ Hà Nội (bao gồm cả nội và ngoại thành) chiếm hơn 20% số trẻ nhập viện trong nghiên cứu này. Hầu hết trẻ được sinh tại bệnh viện.

### 3.1.2. Đặc điểm tuổi thai và cân nặng lúc sinh của trẻ bệnh

**Bảng 3.3. Đặc điểm tuổi thai và cân nặng lúc sinh của trẻ bệnh trong nghiên cứu.**

Tuổi thai (tuần)	Cân nặng lúc sinh (gam)			Tổng số (%)	Cân nặng TB $\pm$ SD
	< 1500	1500 -<2500	$\geq$ 2500		
	n (%)	n (%)	n (%)		
< 28	33 (20,1)	3 (1,3)	0	36 (6,0)	1105,3 $\pm$ 42,8 (700-2030)
28-36	131 (79,9)	213 (89,1)	39 (19,6)	383 (63,6)	1718,1 $\pm$ 518,3 (700-4450)
$\geq$ 37	0	23 (9,6)	160 (80,4)	183 (30,4)	3003,2 $\pm$ 36,9 (1700 – 5300)
Tổng số (%)	164 (27,2)	239 (39,7)	199 (33,1)	602 (100)	2077,4 $\pm$ 32.,8 (700-5300)
Tuổi thai TB $\pm$ SD (min – max)	28,8 $\pm$ 0,1 (23-33)	32,5 $\pm$ 2,8 (27-42)	38,7 $\pm$ 0,2 (32-42)	33,5 $\pm$ 0,2 (23-42)	

Từ kết quả bảng trên nhận thấy có 69,6% đối tượng nghiên cứu có tuổi thai < 37 tuần và 66,9% có cân nặng lúc sinh < 2500 gram. Không có trường hợp nào có tuổi thai > 36 tuần mà cân nặng < 1500 gam, và cũng không có được trường hợp có cân nặng  $\geq$  2500 gam mà tuổi thai < 28 tuần. Toàn bộ 602 đối tượng nghiên cứu có tuổi thai trung bình là  $33,5 \pm 0,2$  tuần và cân nặng trung bình  $2077,4 \pm 32,8$  gam.

### **3.2. Tỷ lệ mới mắc, tỷ suất mật độ mới mắc và một số đặc điểm dịch tễ học, lâm sàng của viêm phổi thở máy ở trẻ sơ sinh.**

Qua theo dõi trẻ bệnh có đặt nội khí quản thở máy, áp dụng tiêu chuẩn xác định viêm phổi thở máy của US-CDC cho các đối tượng  $\leq$  1 tuổi đã xác định được 151 trẻ sơ sinh có xuất hiện viêm phổi thở máy với 159 đợt VPTM được ghi nhận (6 trẻ có 2 đợt và 2 trẻ có 3 đợt VPTM). Tổng số ngày phơi nhiễm thở máy, bao gồm của 151 trẻ bệnh với 159 đợt VPTM (1467 ngày) và của 451 trẻ phải thở máy mà không xuất hiện VPTM (3551 ngày) là 5018 ngày. Phân tích được tỷ lệ mới mắc VPTM ở trẻ sơ sinh là 25,1% (151/602); và tỷ suất mật độ mới mắc là 31,7/1000 ngày thở máy (159/5018).

#### **3.2.1. Các đặc điểm lúc sinh và tình trạng lúc nhập viện của trẻ sơ sinh viêm phổi thở máy.**

Các bảng sau đây mô tả các đặc điểm lúc sinh và tình trạng lúc nhập viện của 151 trẻ sơ sinh được xác định có VPTM

##### **3.2.1.1. Đặc điểm giới tính, tuổi thai và ngày tuổi của trẻ sơ sinh viêm phổi thở máy**

**Bảng 3.4. Đặc điểm tuổi lúc nhập viện và giới tính của 151 trẻ sơ sinh VPTM**

Tuổi (ngày)	Giới tính		Tổng (%)
	Trẻ trai	Trẻ gái	
$\leq$ 7 ngày (%)	83 (77,6)	24 (22,4)	107 (70,9)
$>$ 7 ngày (%)	31 (70,5)	13 (29,5)	44 (29,1)
Tổng (%)	114 (75,5)	37 (24,5)	151
Tuổi trung vị (min – max)	1,0 (1 - 31)	1,0 (1 - 49)	1,0 (1 - 49)

Kết quả bảng 3.4 ghi nhận trong 151 ca bệnh VPTM ở trẻ sơ sinh được xác định trong nghiên cứu này, tỷ số trẻ gái: trẻ trai tương đương 1:3. Có 70,9% trẻ bệnh viêm phổi thở máy nhập viện trong tuần tuổi đầu tiên. Không có sự khác biệt về ngày tuổi lúc nhập viện theo giới tính của 151 ca bệnh (OR=1,45; p=0,35)

**Bảng 3.5. Đặc điểm tuổi thai và giới tính của 151 trẻ sơ sinh VPTM.**

Tuổi	Giới tính				Tổng	
	Trẻ trai		Trẻ gái		n	%
	n	%	n	%		
< 28 tuần	15	13,2	3	8,1	18	11,9
28-36 tuần	63	55,2	25	67,6	88	58,3
≥ 37 tuần	36	31,6	9	24,3	45	29,8
Tổng số (%)	114 (75,5)		37 (24,5)		151 (100,0)	
Tuổi thai TB ± SD	33,02 ± 0,5		32,73 ± 0,8		32,95 ± 0,4	
(min – max)	(26 - 41)		(23 - 40)		(23 - 41)	

Theo kết quả bảng 3.5, ở nhóm trẻ sơ sinh trai mắc VPTM tỷ lệ trẻ có tuổi thai dưới 28 tuần và từ 37 tuần trở lên đều cao hơn nhóm trẻ sơ sinh gái mắc VPTM. Ở nhóm trẻ sơ sinh gái mắc VPTM tỷ lệ trẻ có tuổi thai 28-36 tuần cao hơn ở nhóm trẻ trai. Tuy nhiên tuổi thai trung bình ở cả hai nhóm chênh lệch nhau không có ý nghĩa thống kê với p>0,05.

3.2.1.2. Đặc điểm số thai của người mẹ, con thứ, kiểu sinh, tình trạng hô hấp và cân nặng lúc sinh của trẻ sơ sinh viêm phổi thở máy.

**Bảng 3.6. Đặc điểm số thai của người mẹ, thứ tự con sinh ra và kiểu sinh của 151 trẻ sơ sinh VPTM.**

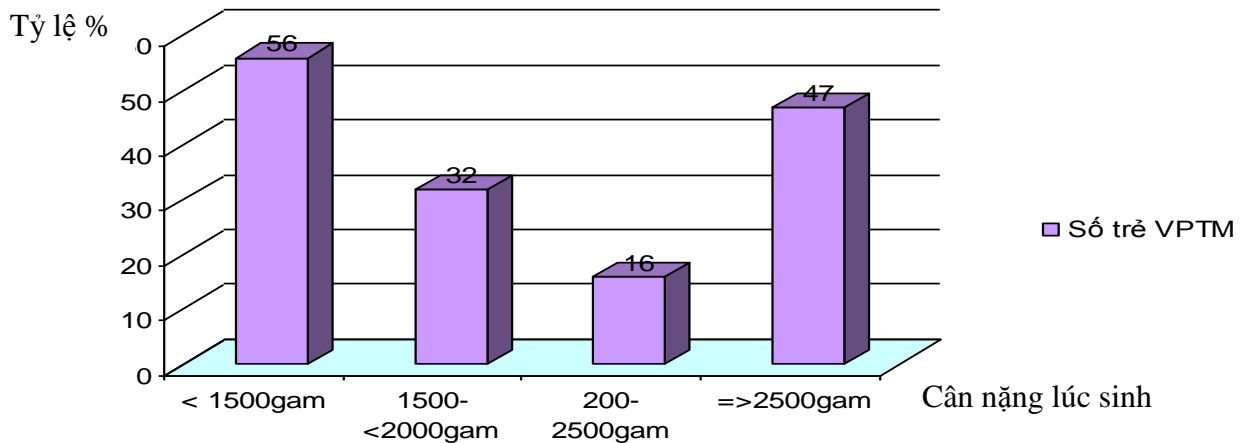
Nội dung nghiên cứu		Số lượng	Tỷ lệ %
Số thai (n=151)	Đa thai	12	7,9
	Không	139	92,1
Thứ tự con sinh ra (n=151)	Thứ nhất	79	52,3
	Thứ hai	51	33,8
	Thứ ba và trên ba	21	13,9
Kiểu sinh (n=151)	Đẻ thường	111	73,5
	Mổ đẻ	40	26,5
	Đẻ can thiệp	0	0,0

Kết quả bảng 3.6 cho thấy có 7,9% trẻ VPTM sinh ra từ bà mẹ mang đa thai. Có 47,7% trẻ VPTM là con thứ hai trở lên. Có 26,5% trẻ VPTM sinh ra bằng mổ đẻ.

**Bảng 3.7. Tình trạng hô hấp lúc sinh và nơi sinh của 151 trẻ sơ sinh VPTM.**

Tình trạng hô hấp lúc sinh	Nơi sinh		Tổng	
	Tại bệnh viện	Nơi khác		
Ngạt	n	33	33	
	%	22,1	21,9	
Ngạt nhẹ	n	45	45	
	%	30,2	29,8	
Không ngạt	n	71	73	
	%	47,7	48,3	
Tổng (%)		149 (98,7)	2 (1,3)	151

Theo kết quả bảng 3.7, hầu hết trẻ VPTM (98,7%) được sinh ra ở bệnh viện; Có hơn một nửa ( 51,7%) trẻ VPTM có ngạt lúc sinh.



**Biểu đồ 3.1. Đặc điểm cân nặng lúc sinh của 151 trẻ VPTM**

Theo số liệu từ biểu đồ 3.1 có gần 70% (68,8% ) trẻ sơ sinh VPTM có cân nặng lúc sinh dưới 2000 gam và có gần 40% (38,4%) dưới 1500 gam.

### 3.2.1.3. Một số đặc điểm khi nhập viện của trẻ sơ sinh viêm phổi thở máy

**Bảng 3.8. Tình trạng nhiễm khuẩn lúc nhập viện và sử dụng kháng sinh trước nhập viện.**

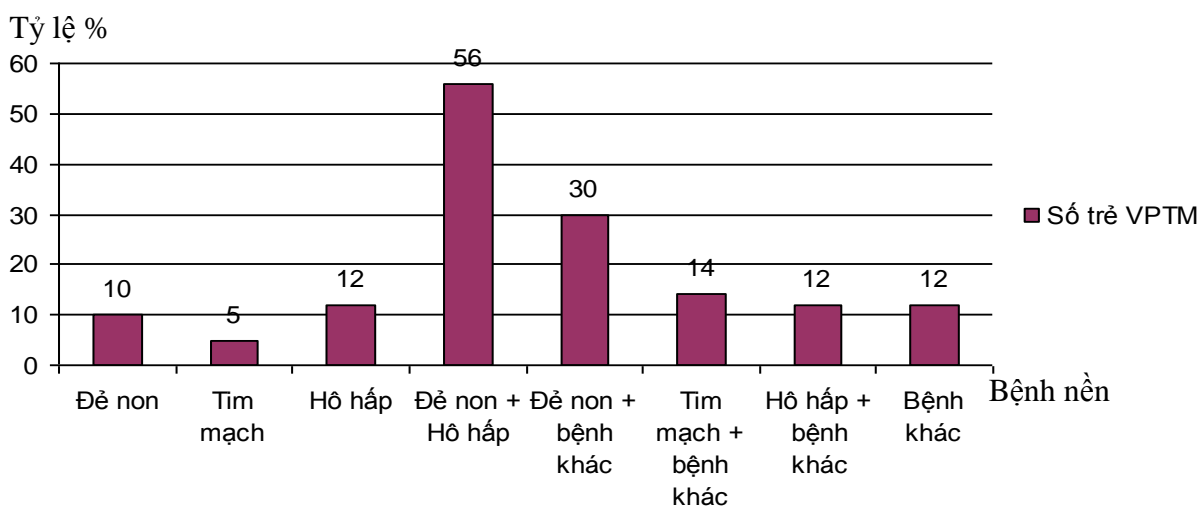
Nhiễm khuẩn lúc nhập viện	Sử dụng kháng sinh trước nhập viện			
	Có	Không	Tổng (%)	
Có	n	55	5	60
	%	61,8	8,1	39,7
Không	n	34	57	91
	%	38,2	91,9	60,3
Tổng số (%)	89 (58,9)	62 (41,1)	151	

Theo kết quả bảng 3.8 số trẻ được sử dụng kháng sinh trước nhập viện chiếm 58,9%. Có 149/151(98,7%) trẻ sơ sinh mắc VPTM được sinh ra hoặc đã từng được điều trị tại bệnh viện khác. Hầu hết trẻ bệnh được điều trị kháng sinh ở bệnh viện khác 1 ngày trước khi đến BVNTU.

**Bảng 3.9. Đặc điểm tình trạng thông khí lúc chuyển viện và phương tiện vận chuyển trẻ bệnh đến Bệnh viện Nhi Trung ương.**

Thông khí lúc chuyển viện	Phương tiện chuyển viện			
		Xe cứu thương	Phương tiện khác	Tổng
<b>Tự thở</b>	n	2	1	3
	%	1,5	5,0	2,0
<b>Thở Oxy</b>	n	62	15	77
	%	47,3	75,0	51,0
<b>Bóp bóng</b>	n	67	4	71
	%	51,1	20,0	47,0
<b>Tổng số (%)</b>		131 (86,8)	20 (13,2)	151 (100)

Theo kết quả bảng 3.9 có 98% (149/151) trẻ VPTM có oxy hỗ trợ khi chuyển viện cho dù trẻ được vận chuyển bằng xe cứu thương hay phương tiện khác. Có 32,4 % trẻ sơ sinh VPTM được chuyển đến Bệnh viện Nhi Trung ương từ khoảng cách trên 100 km. Có 86,8% phương tiện chuyển viện là xe cứu thương.



**Biểu đồ 3.2. Phân bố theo bệnh nền của 151 trẻ sơ sinh VPTM**

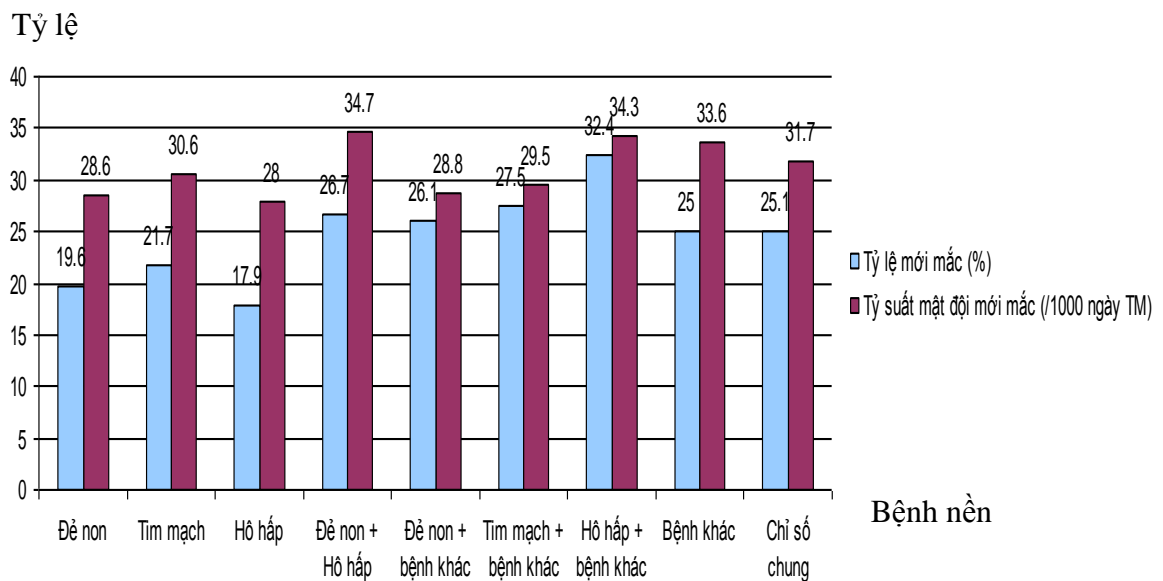
Biểu đồ 3.2 cho thấy ca bệnh VPTM tập trung nhiều ở nhóm trẻ sơ sinh có bệnh nền là đẻ non phối hợp với bệnh lý hô hấp (suy hô hấp) hoặc đẻ non phối hợp với tình trạng bệnh lý khác.



### 3.2.2. Một số đặc điểm dịch tễ học khác của 151 trẻ sơ sinh viêm phổi thở máy

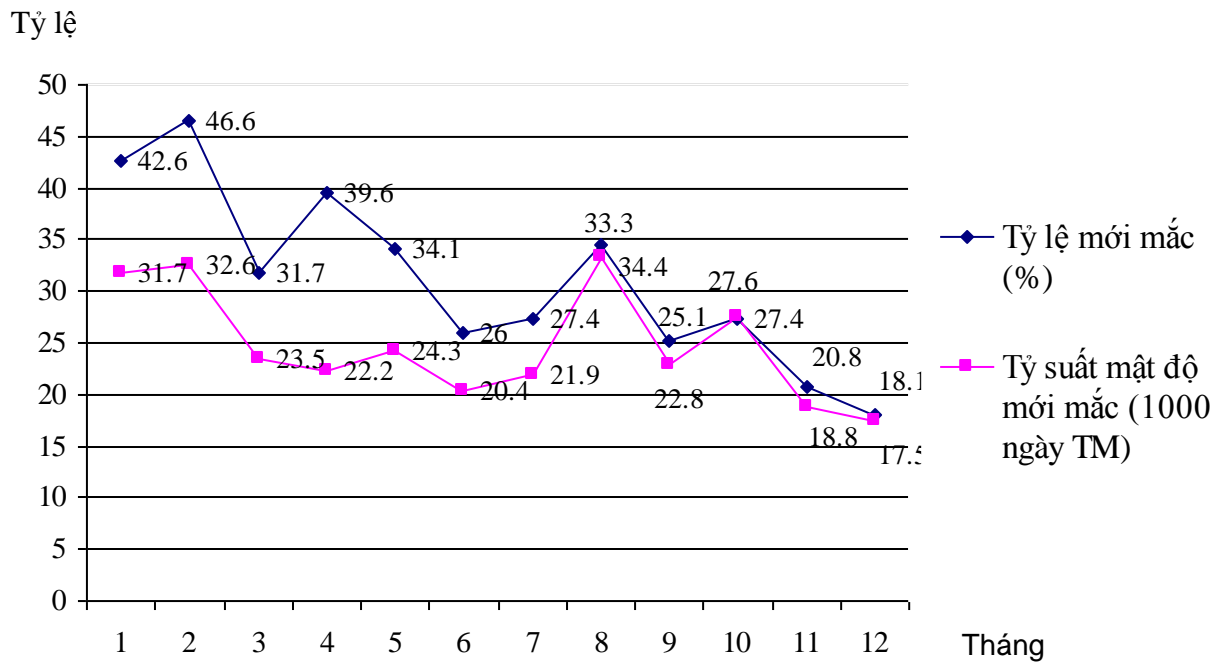
Với tỷ lệ mới mắc và tỷ suất mật độ mới mắc của viêm phổi thở máy trẻ sơ sinh ghi nhận được lần lượt là 25,1% (151/602); và 31,7/1000 ngày thở máy (159/5018). Các bảng và biểu đồ dưới đây mô tả sự phân bố tỷ lệ mới mắc và tỷ suất mật độ mới mắc VPTM trẻ sơ sinh theo một số yếu tố dịch tễ học liên quan.

#### 3.2..1. Phân bố tỷ lệ mới mắc, tỷ suất mật độ mới mắc viêm phổi thở máy trẻ sơ sinh theo bệnh nền và thời gian



**Biểu đồ 3.3. Phân bố tỷ lệ mới mắc và tỷ suất mật độ mới mắc VPTM ở trẻ sơ sinh theo bệnh nền**

Theo biểu đồ trên số ca bệnh mới (56), số đợt VPTM (62) và tỷ suất mật độ mới mắc (34,7/1000 BN-ngày TM) đều cao nhất ở nhóm bệnh nền “đẻ non+ hô hấp”. Trong khi đó tỷ lệ mới mắc cao nhất ở nhóm bệnh nền “hô hấp+ bệnh khác” (32,4%).



**Biểu đồ 3.4. Phân bố tỷ lệ mới mắc và tỷ suất mật độ mới mắc VPTM ở trẻ sơ sinh theo thời gian**

Theo biểu đồ 3.4 tỷ lệ mới mắc cao nhất vào tháng Tám (33,3%), trong khi tỷ suất mật độ mới mắc cao nhất vào tháng Hai (52,8%).

3.2.3.2. Phân bố tỷ lệ mới mắc, tỷ suất mật độ mới mắc theo số ngày nằm viện và số ngày thở máy

**Bảng 3.10. Phân bố tỷ lệ mới mắc và tỷ suất mật độ mới mắc VPTM ở trẻ sơ sinh theo thời gian nằm viện**

Số ngày nằm viện (ngày)	Tỷ lệ mới mắc (%)	Tỷ suất mật độ mới mắc (1000 ngày TM)
2- 5 (n= 23)	4,3	9,9
6-10 (n = 61)	16,4	26,9
11-15 (n= 96)	18,8	26,0
> 15 (n= 422)	28,9	33,7
Tổng số (n= 602)	25,1	31,7

Kết quả bảng 3.10 cho thấy tỷ lệ mới mắc và tỷ suất mật độ mới mắc đều cao nhất ở nhóm trẻ có số ngày nằm viện từ 15 ngày trở lên.

**Bảng 3.11. Phân bố tỷ lệ mới mắc và tỷ suất mật độ mới mắc VPTM ở trẻ sơ sinh theo tổng số ngày thở máy**

Tổng số ngày thở máy (ngày)	Tỷ lệ mới mắc (%)	Tỷ suất mật độ mới mắc (1000 ngày TM)
2- 5 (n=190 )	2,1	5,3
6-10 (n=197 )	14,7	20,1
11-15 (n=105)	39,0	36,8
> 15 (n=110 )	70,0	49,8
<b>Tổng số (n=602 )</b>	<b>25,1</b>	<b>31,7</b>

Theo kết quả bảng 3.11 tỷ lệ mới mắc, tỷ suất mật độ mới mắc cao ở nhóm trẻ thở máy từ 11-15 ngày (39,0% và 36,8/1000 BN-ngày) và rất cao ở nhóm thở máy từ 15 ngày trở lên (70,0% và 49,8/1000 BN-ngày thở máy).

3.2.3.3. Phân bố tỷ lệ mới mắc theo một số đặc điểm lúc sinh

**Bảng 3.12. Phân bố tỷ lệ mới mắc và tỷ suất mật độ mới mắc VPTM ở trẻ sơ sinh theo tình trạng hô hấp lúc sinh.**

Tình trạng hô hấp lúc sinh	Tỷ lệ mới mắc (%)	Tỷ suất mật độ mới mắc (1000 ngày TM)
Không ngạt (n= 294)	24,8	33,3
Ngạt nhẹ (n = 149)	30,2	34,9
Ngạt (n = 159)	20,8	25,9
Tổng (n = 602)	25,1	31,7

Bảng 3.12 cho thấy tỷ lệ mới mắc và tỷ suất mật độ mới mắc cao nhất ở nhóm trẻ có ngạt nhẹ lúc sinh.

**Bảng 3.13. Phân bố tỷ lệ mới mắc và tỷ suất mật độ mới mắc VPTM ở trẻ sơ sinh theo cân nặng lúc sinh.**

Cân nặng lúc sinh (gam)	Tỷ lệ mới mắc (%)	Tỷ suất mật độ mới mắc (1000 ngày TM)
< 1500 (n= 168)	33,3	38,0
1500 - <2000 (n= 143)	22,4	28,9
2000- <2500 (n= 95)	16,8	28,1
≥2500 (n= 196)	23,9	28,6
<b>Tổng số (n = 602)</b>	<b>25,1</b>	<b>31,7</b>

Theo kết quả bảng 3.13 tỷ lệ mới mắc và tỷ suất mật độ mới mắc VPTM đều cao nhất ở nhóm trẻ có cân nặng rất thấp lúc sinh.

### 3.2.3. Một số đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của viêm phổi thở máy trẻ sơ sinh

Theo dõi tình trạng bệnh của 151 trẻ bệnh có VPTM ghi nhận được một số đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng liên quan đến thời điểm xuất hiện VPTM như dưới đây.

#### 3.2.3.1. Một số biểu hiện lâm sàng, cận lâm sàng của trẻ sơ sinh viêm phổi thở máy

**Bảng 3.14. Một số biểu hiện lâm sàng, cận lâm sàng của 151 trẻ bệnh VPTM khi VPTM xuất hiện lần đầu**

Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng	Số lượng	Tỷ lệ %
<b>Nhiệt độ (n=151)</b>		
Sốt > 38,4 <sup>0</sup> C	11	7,3
Nhiệt độ (<37 <sup>0</sup> C)	39	25,8
Bình thường	101	66,9
<b>Nhịp tim (n=151)</b>		
Nhanh (>170 lần/phút)	66	43,7
Chậm (<100 lần /phút)	0	0,0
Bình thường	85	56,3
<b>Ran phổi (n=151)</b>		
Có	150	99,3
Không	1	0,7
<b>Bạch cầu (n=143)</b>		
Tăng (>12000/mm <sup>3</sup> )	112	78,3
Hạ < (4000 /mm <sup>3</sup> )	5	3,5
Bình thường	26	18,2
<b>Trao đổi khí (n=134)</b>		
Giảm	115	85,8
Không giảm	19	14,2
<b>Tăng sức cản đường thở (n=140)</b>		
PIP và PEEP cùng tăng	69	49,3
PIP hoặc PEEP tăng	56	40,0
Trong giới hạn	15	10,7
<b>XQ phổi (n=83)</b>		
Hình ảnh tổn thương không rõ ràng	4	4,8
Có thâm nhiễm	55	66,3
Thâm nhiễm như cũ*	5	6,0
Có thâm nhiễm mới*	19	22,9

**Ghi chú:** \* Thâm nhiễm như cũ: thâm nhiễm đã có trước đó và không tiến triển thêm hay trở về bình thường; Có thâm nhiễm mới: xuất hiện các thâm nhiễm khác với thâm nhiễm trước đây.

Kết quả bảng 3.14 cho thấy ran phổi gặp trong hầu hết ca bệnh (99,3%)p, 85,8% trường hợp có trao đổi khí giảm, 78,3%, bạch cầu tăng, X-quang có thâm nhiễm hoặc xuất hiện thêm thâm nhiễm mới (88,9%).

3.2.2.2. *Đặc điểm về số ngày thở máy và số ngày điều trị của trẻ sơ sinh viêm phổi thở máy*

**Bảng 3.15. Số ngày thở máy trước VPTM và tổng số ngày thở máy của 151 trẻ sơ sinh viêm phổi thở máy**

Ngày thở máy (ngày)	Số trẻ VPTM có số ngày TM trước VPTM	Số trẻ VPTM có tổng số ngày thở máy
	n (%)	n (%)
≤ 5	31 (20,5)	4 (2,6)
6 - 10	77 (51,0)	29 (19,2)
11- 15	26 (17,2)	41 (27,2)
> 15	17 (11,3)	77 (51,0)
Tổng số ngày thở máy (ngày)	*1467	**2949
Số ngày thở máy TB (min-max)	*9,72 ± 0,47 (2-34)	**19,53 ± 1,10 (3 – 82)

**Ghi chú.** \*: Tổng số ngày thở máy và số ngày thở máy trung bình trước VPTM; \*\*: Tổng số ngày thở máy và số ngày thở máy trung bình toàn đợt thở máy

Theo kết quả bảng 3.15 có 6 trẻ bệnh xuất hiện VPTM lần 2, cả 6 đều có tổng số ngày thở máy trên 15 ngày (1 trẻ xuất hiện lại VPTM ở ngày thở máy thứ 15, 5 trẻ xuất hiện lại VPTM sau khi đã thở máy trên 15 ngày). Có 2 trẻ xuất hiện VPTM lần 3, cả hai đều có tổng số ngày thở máy dài (78 và 82 ngày).

**Bảng 3.16. Số ngày điều trị trước VPTM và tổng số ngày điều trị của 151 trẻ sơ sinh VPTM**

Ngày thở máy (ngày)	Số trẻ VPTM có số ngày điều trị trước VPTM	Số trẻ VPTM có tổng số ngày điều trị
	n(%)	n(%)
≤ 5	10 (6,6)	1 (0,7)
6-10	42 (27,8)	10 (6,6)
11- 15	24 (15,9)	18 (11,9)
> 15	75 (49,7)	122 (80,8)
Tổng số ngày điều trị (ngày)	*3126	*5903
Số ngày điều trị TB (min – max)	*20,7 ± 1,3 (2-102)	**39,1 ± 2,3 (5 -167)

**Ghi chú.** \*: tổng số ngày điều trị và số ngày điều trị trung bình trước VPTM; \*\*: tổng số ngày điều trị và số ngày điều trị trung bình toàn đợt nằm viện

Kết quả bảng 3.16 cho thấy có 65,6% trẻ bệnh có số ngày thở máy trước VPTM từ 11 ngày trở lên. Trong khi 80,8% trẻ VPTM phải theo dõi điều trị trên 15 ngày.

#### **3.2.4. Tỷ lệ tử vong ở trẻ sơ sinh có viêm phổi thở máy tại Bệnh viện Nhi Trung ương**

Trong 151 trẻ sơ sinh mắc VPTM, đã có 32,5% (49/151) trẻ xuất viện, 1 trường hợp chuyển khoa khác điều trị tiếp, 11 trường hợp tử vong tại bệnh viện, 90 trường hợp xin về tử vong tại nhà theo nguyện vọng của gia đình.

**Bảng 3.17. Tỷ lệ tử vong của trẻ có VPTM trong số 151 ca bệnh VPTM**

Kết quả điều trị	Số lượng	Tỷ lệ %
Trẻ bệnh tử vong tại bệnh viện	11	7,3
Trẻ bệnh xin về tử vong tại nhà	90	59,6
Trẻ bệnh xuất viện hoặc chuyển khoa	50	33,1
<b>Tổng số</b>	<b>151</b>	<b>100</b>

Theo kết quả bảng 3.17 có tổng số 101 trường hợp tử vong tại bệnh viện và được gia đình xin về để tử vong tại nhà chiếm tỷ lệ 66,9 % (101/151).

Các bảng tiếp theo dưới đây nhằm mô tả tỷ lệ tử vong được tính gộp giữa các trường hợp tử vong tại bệnh viện và các trường hợp được gia đình xin về để tử vong tại nhà do tình trạng bệnh quá nặng và không đáp ứng với điều trị.

**Bảng 3.18. Phân bố tỷ lệ tử vong theo thời gian xuất hiện viêm phổi thở máy.**

Thời gian xuất hiện VPTM	Tử vong	Sống	OR (95%CI)
	n (%)	n (%)	
≤ 5 ngày - VPTM xuất hiện sớm	19 (61,3)	12 (38,7)	OR= 0,73(0,3-1,9)
> 5 ngày - VPTM xuất hiện muộn	82 (68,3)	38 (31,7)	
Tổng số	101 (66,9)	50 (33,1)	

Kết quả bảng 3.18 cho thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa về tỷ lệ tử vong giữa VPTM xuất hiện sớm và VPTM xuất hiện muộn.

**Bảng 3.19. Phân bố tỷ lệ tử vong theo thời gian từ khi xuất hiện VPTM đến khi trẻ tử vong (n=101)**

Thời gian (ngày)	Số tử vong	Tỷ lệ %
≤ 5	31	30,7
<b>6-10</b>	23	22,8
<b>11- 15</b>	14	13,9
> 15	33	32,6
<b>Tổng số</b>	101	100

Theo kết quả bảng 3.19 có 36,7% trẻ tử vong vào tuần thứ hai sau khi xuất hiện VPTM. Số còn lại trẻ tử vong ngay trong 5 ngày đầu sau khi xuất hiện VPTM hoặc vào tuần thứ ba trở đi.

### **3.3. Các yếu tố nguy cơ của viêm phổi thở máy ở trẻ sơ sinh điều trị tại Bệnh viện Nhi Trung ương.**

Trong nghiên cứu này các đặc tính của 151 trẻ sơ sinh VPTM được so sánh với 451 trẻ sơ sinh thở máy nhưng không xuất hiện VPTM qua thiết kế nghiên cứu bệnh chứng lồng trong nghiên cứu thuần tập tiền cứu, nhằm xác định các yếu tố nguy cơ của VPTM ở trẻ sơ sinh. Các yếu tố đưa vào nghiên cứu bao gồm: yếu tố cá thể của trẻ sơ sinh bệnh nặng phải thở máy; yếu tố về đặc điểm bệnh lý trước nhập viện và lúc nhập viện của trẻ bệnh; yếu tố trong thực hành chăm sóc và điều trị trẻ bệnh tại bệnh viện. Kết quả kiểm định được mô tả theo từng nhóm yếu tố và diễn giải bằng các bảng kết quả dưới đây.

### 3.3.1. Các yếu tố cá thể của trẻ sơ sinh bệnh nặng phải thở máy

**Bảng 3.20. Giới tính và số ngày tuổi lúc nhập viện.**

Yếu tố	Nhóm bệnh (n = 151)	Nhóm chứng (n = 451)	OR (95%CI)
	n (%)	n (%)	
Giới tính	Trẻ trai	291 (64,5)	<b>1,69 (1,1 – 2,6)</b>
	Trẻ gái	160 (35,5)	
Ngày tuổi	≤ 7 ngày	308 (68,3)	1,3(0,74-1,71)
	> 7 ngày	143(31,7)	

Kết quả bảng 3.20 ghi nhận có mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa trẻ bệnh có giới tính là trai với VPTM. Không ghi nhận được mối liên quan giữa trẻ bệnh có số ngày tuổi lúc nhập viện ≤ 7 ngày hoặc > 7 ngày với VPTM.

**Bảng 3.21. Tuổi thai và cân nặng lúc sinh**

Yếu tố	Nhóm bệnh (n = 151)	Nhóm chứng (n = 451)	OR (95%CI), p*
	n (%)	n (%)	
Tuổi thai (tuần)	< 28	18 (3,9)	<b>3,3 (1,6–6,7)</b>
	28-30	40 (26,5)	1,0 (0,6-1,6)
	31-33	32 (21,2)	0,8 (0,5 – 1,3)
	34 - 37	16 (10,6)	0,7 (0,4 – 1,4)
	> 37	45 (29,8)	0,96 (0,6 -1,5)
	Tuổi thai TB	32,9 ± 4,7 (23 -41)	33,7 ± 4,5 (24-42)
Cân nặng lúc sinh (gam)	< 1500	108 (23,9)	<b>1,9 (1,2 – 2,8)</b>
	1500- <2000	122 (27,1)	0,7 (0,5 – 1,4)
	2000-<2500	69 (15,3)	0,7 (0,35 -1,2)
	≥ 2500	152 (33,7)	0,9 (0,6 -1,4)
	Cân nặng TB	1935,3 ± 793,4 (800 -4000)	2105,7 ± 787,2 (800 – 4700)

**Ghi chú:** \*: Trắc nghiệm Mann Whitney

Kết quả bảng 3.21 cho thấy tuổi thai < 28 tuần có mối liên quan có ý nghĩa với VPTM so với các nhóm tuổi thai khác; cân nặng <1500 gam lúc sinh cũng như lúc nhập viện có mối liên quan có ý nghĩa với VPTM so với các nhóm cân nặng khác. Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về cân nặng trung bình lúc sinh, cân nặng trung bình lúc nhập viện giữa hai nhóm bệnh và nhóm chứng.



### 3.3.2. Các yếu tố về đặc điểm bệnh lý trước nhập viện và lúc nhập viện

Trong nghiên cứu này các đặc điểm về bệnh lý trước nhập viện và lúc nhập viện của trẻ sơ sinh bệnh nặng phải thở máy bao gồm: bệnh nền, tình trạng nhiễm khuẩn và điều trị kháng sinh, thông khí khi chuyển viện sẽ được so sánh giữa nhóm bệnh và nhóm chứng. Kết quả được trình bày theo các bảng dưới đây

**Bảng 3.22. Bệnh nền của trẻ sơ sinh.**

Yếu tố bệnh nền	Nhóm bệnh	Nhóm chứng	OR (95%CI)
	(n = 151) n (%)	(n = 451) n(%)	
Đẻ non	10 (6,6)	41 (9,1)	0,7 (0,3 – 1,5)
Tim mạch	5(3,3)	18 (4,0)	0,8 (0,3 – 2,4)
Hô hấp	12(7,9)	55 (12,2)	0,6 (0,3 – 1,2)
Đẻ non + Hô hấp	56(37,1)	154 (34,1)	1,1 (0,8 – 1,7)
Đẻ non + bệnh khác	30 (19,9)	85 (18,8)	1,1 (0,7 -1,7)
Tim mạch + bệnh khác	14 (9,3)	37 (8,2)	1,1 (0,6 – 2,3)
Hô hấp + bệnh khác	12 (7,9)	25 (5,5)	1,7 (0,7 – 3,2)
Bệnh khác	12 (7,9)	36 (8,0)	1,0 (0,48 – 2,05)

Kết quả bảng 3.22 không ghi nhận mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa các nhóm bệnh nền với VPTM ở trẻ sơ sinh

**Bảng 3.23. Tình trạng nhiễm khuẩn lúc nhập viện và điều trị kháng sinh trước nhập viện**

Yếu tố		Nhóm bệnh	Nhóm chứng	OR (95%CI)
		(n = 151) n (%)	(n = 451) n (%)	
Nhiễm khuẩn lúc nhập viện	Có	60 (39,7)	169 (37,5)	1,1 (0,7 – 1,63)
	Không	91 (60,3)	282 (62,5)	
Điều trị kháng sinh trước nhập viện	Có	89 (58,9)	225 (49,9)	<b>1,4 (1,0 – 2,3)</b>
	Không	62 (41,1)	226 (50,1)	

Theo kết quả bảng 3.23 không ghi nhận mối liên quan có ý nghĩa giữa tình trạng nhiễm khuẩn lúc nhập viện với VPTM. Có điều trị kháng sinh trước nhập viện liên quan với VPTM ở mức OR=1,4 (1,0 – 2,3); p = 0,05.

**Bảng 3.24. Kiểu thông khí lúc chuyển viện và phương tiện chuyển viện**

Yếu tố		Nhóm bệnh	Nhóm chứng	OR (95%CI)
		(n = 151)	(n = 451)	
		n(%)	n(%)	
Kiểu thông khí lúc chuyển viện	Tự thở	3 (2,0)	16 (3,5)	1
	Thở Oxy	77 (51,0)	204 (45,2)	1,3 (0,8 – 1,8)
	Bóp bóng	71 (47,0)	231 (51,2)	0,9 (0,6 – 1,2)
Phương tiện chuyển viện	Xe cứu thương	131 (86,8)	376 (83,4)	1,3 (0,8 -2,3)
	Xe khác	20 (13,2)	75 (16,6)	

Kết quả bảng 3.24 cho thấy không ghi nhận được mối liên quan giữa kiểu thông khí lúc chuyển viện phương tiện chuyển viện với VPTM trẻ sơ sinh.

### 3.3.3. Các yếu tố trong chăm sóc và điều trị tại bệnh viện

**Bảng 3.25. Số lần đổi kháng sinh trước VPTM và trong thời gian thở máy**

Yếu tố		Nhóm bệnh	Nhóm chứng	OR (95%CI)
		(n = 151)	(n = 451)	
		n (%)	n (%)	
Đổi kháng sinh trước khi VPTM	<i>Có</i>	70 (46,4)	209 (46,3)	1,0 (0,68 -1,47)
	<i>Không</i>	81 (53,6)	242 (53,7)	
<b>n</b>		<b>151</b>	<b>451</b>	
Số lần đổi kháng sinh trước VPTM	$\geq 2$ lần	34 (49,6)	67 (32,1)	<b>2,0 (1,11-3,61)</b>
	1 lần	36 (51,4)	142 (67,9)	
<b>n</b>		<b>70</b>	<b>209</b>	
Đổi kháng sinh trong thời gian theo dõi thở máy	<i>Có</i>	124 (82,1)	209 (46,3)	<b>5,3(3,3 – 8,6)</b>
	<i>Không</i>	27 (17,9)	242 (53,7)	
<b>n</b>		<b>151</b>	<b>451</b>	
Số lần đổi kháng sinh trong thời gian theo dõi thở máy	$\geq 2$ lần	81 (65,3)	67 (32,1)	<b>3,99 (2,43-6,58)</b>
	1 lần	43 (34,7)	142 (67,9)	
<b>n</b>		<b>124</b>	<b>209</b>	
Tổng số lần đổi kháng sinh TB trong thời gian theo dõi thở máy		2.2 $\pm$ 1.2 (1-8)	1.5 $\pm$ 0.9 (1-11)	p* < 0,01
<b>n</b>		<b>124</b>	<b>209</b>	

**Ghi chú:** \*: Trắc nghiệm Mann Whitney

Kết quả bảng 3.25 cho phép nhận định có mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa “Số lần đổi kháng sinh trước VPTM  $\geq 2$  lần”, “Có đổi kháng sinh trong toàn thời gian theo dõi thở máy” và “Số lần đổi kháng sinh trong toàn thời gian theo dõi thở máy  $\geq 2$  lần” với VPTM.

**Bảng 3.26. Một số thuốc và chế phẩm sử dụng trong điều trị**

Yếu tố		Nhóm bệnh	Nhóm chứng	OR (95%CI)
		(n = 151)	(n = 451)	
		n (%)	n (%)	
Truyền máu trước VPTM	<i>Có</i>	85 (56,3)	213 (47,2)	1,44 (0,98 -2,12)
	<i>Không</i>	66 (43,7)	238 (52,8)	
Truyền máu trong thời gian theo dõi TM	<i>Có</i>	121 (80,1)	213 (47,2)	<b>4,51 (2,84 -7,18)</b>
	<i>Không</i>	30 (19,9)	238 (52,8)	
Số ngày truyền máu TB		2,9 ± 2,2 (1 - 13)	2,2 ± 1,5 (1 - 10)	p* < 0.01
Corticoid toàn thân trước VPTM	<i>Có</i>	9 (6,0)	32 (7,1)	0,83 (0,36 -1,87)
	<i>Không</i>	142 (94,0)	419 (92,9)	
Corticoid toàn thân trong thời gian theo dõi TM	<i>Có</i>	22 (14,6)	32 (7,1)	<b>2,23 (1,2 – 4,13)</b>
	<i>Không</i>	129 (85,4)	419 (92,9)	
số ngày trung bình sử dụng Corticoid toàn thân		5,4 ± 0,9 (1 - 15)	2,8 ± 0,4 (1 - 10)	p* <0,05
Sử dụng Surfactant trước VPTM	<i>Có</i>	16 (10,6)	59 (13,1)	0,79 (0,42 -1,46)
	<i>Không</i>	135 (89,4)	392 (86,9)	
Sử dụng Surfactant trong thời gian theo dõi TM	<i>Có</i>	17 (11,3)	59 (13,1)	0,84 (0,46 -1,55)
	<i>Không</i>	134 (88,7)	392 (86,9)	
Tổng số ngày TB sử dụng surfactant		1,1± 0,1 (1 - 2)	1,1 ± 0,1 (1 - 2)	p* >0,05
Sử dụng thuốc vận mạch trước VPTM	<i>Có</i>	34 (22,5)	103 (22,8)	0,98 (0,62 – 1,56)
	<i>Không</i>	117 (77,5)	348 (77,2)	
Sử dụng thuốc vận mạch trong thời gian theo dõi TM	<i>Có</i>	57 (37,7)	103 (22,8)	<b>2,05 (1,35 -3,10)</b>
	<i>Không</i>	94 (62,3)	348 (77,2)	
Số ngày TB dùng thuốc vận mạch		5,8 ± 0,6 (1 - 16)	5,5 ± 0,5 (1 - 33)	p* >0,05
Sử dụng TPN trước VPTM	<i>Có</i>	77 (51,0)	236 (52,3)	0,95 (0,6 -1,39)
	<i>Không</i>	74 (49,0)	215 (47,7)	
Sử dụng TPN trong 4thời gian theo dõi TM	<i>Có</i>	85 (56,3)	236 (52,3)	1,17 (0,80 -1,73)
	<i>Không</i>	66 (43,7)	215 (47,7)	
Tổng số ngày TPN trung bình		12,6 ± 7,8 (1 -37)	6,9 ± 3,9 (1-28)	p* < 0,01

**Ghi chú:** TPN (total parenteral nutrition): nuôi dưỡng ngoài ruột toàn bộ; \*: trắc nghiệm

Mann Whitney

Kết quả bảng 3.26 đã ghi nhận được mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa “Có truyền máu trong thời gian theo dõi thở máy”, “Có sử dụng corticoid toàn thân trong thời gian theo dõi thở máy”, “Có sử dụng thuốc vận mạch trong thời gian theo dõi thở máy” với VPTM. Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê của “Số ngày truyền máu trung bình”, “số ngày trung bình sử dụng corticoid toàn thân”, “Số ngày trung bình có TPN” giữa nhóm bệnh VPTM và nhóm chứng.

**Bảng 3.27. Kiểu thông khí ngay trước khi đặt NKQ**

Yếu tố	Nhóm bệnh (n = 151)	Nhóm chứng (n = 451)	OR (95%CI)
	n (%)	n (%)	
Tự thở	1 (0,7)	6 (1,3%)	0,49(0,02-4,14)*
Thở Oxy	84 (55,6)	210 (46,6)	1,44 (0,98 – 2,12)
Bóp bóng	62 (41,1)	223 (49,4)	0,65 (0,44 -0,98)
CPAP	4 (2,6)	12 (2,7)	1,0 (0,23-3,35)

**Ghi chú:** CPAP (Continuous positive airway pressure): thông khí áp lực dương đường thở liên tục; \*trắc nghiệm Fisher exact

Kết quả bảng 3.27 không ghi nhận có liên quan giữa kiểu thông khí trước khi đặt NKQ với VPTM.

**Bảng 3.28. Đặt lại nội khí quản**

Yếu tố		Nhóm bệnh (n = 151)	Nhóm chứng (n = 451)	OR (95%CI)
		n (%)	n (%)	
Đặt lại NKQ trước VPTM	Có	111 (73,5)	286 (63,4)	<b>1,6 (1,04 – 2,46)</b>
	Không	40 (26,5)	165 (36,6)	
Đặt lại NKQ trong thời gian theo dõi TM	Có	128 (84,8)	286 (63,4)	<b>3,21 (1,93 -5,37)</b>
	Không	23 (15,2)	165 (36,6)	
Số lần đặt lại NKQ trung bình		3,7 ± 3,2 (1-14)	2,5 ± 2,1 (1-13)	p* < 0.001

**Ghi chú:** \*: Trắc nghiệm Mann Whitney

Kết quả bảng 3.28 ghi nhận được mối liên quan có ý nghĩa thống kê của yếu tố “Có đặt lại NKQ trước VPTM”, “có đặt lại NKQ trong thời gian theo dõi thở máy” với VPTM. Số lần đặt lại NKQ trung bình của nhóm bệnh cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng.

**Bảng 3.29. Trẻ bệnh đã từng thở máy trước khi đặt NKQ lần này**

Yếu tố	Nhóm bệnh	Nhóm chứng	OR (95%CI)
	(n = 151) n (%)	(n = 451) n (%)	
Có thở máy trước đó	28 (18,5%)	43 (9,5%)	<b>2,12 (1,23 -3,67)</b>
Không thở máy	123 (81,5%)	401 (90,5%)	

Xác định được có mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa yếu tố đã từng thở máy trước khi đặt NKQ với VPTM.

**Bảng 3.30. Số ngày nằm viện trước khi đặt NKQ**

Số ngày nằm viện đến khi đặt NKQ	Nhóm bệnh	Nhóm chứng	OR (95%CI)
	(n = 151) n (%)	(n = 451) n (%)	
> 5 ngày	42 (27,8)	79 (17,5)	<b>1,8 (1,2 -2,9)</b>
≤ 5 ngày	109 (72,2)	372 (82,5)	

Theo kết quả bảng 3.30, trẻ bệnh có thời gian nằm viện trước khi đặt NKQ trên 5 ngày liên quan có ý nghĩa thống kê với VPTM. Số ngày nằm viện trung bình trước khi đặt NKQ của nhóm bệnh cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng.

**Bảng 3.31. Thời gian thở máy**

Thời gian thở máy	Nhóm bệnh	Nhóm chứng	OR (95%CI)
	(n = 151) n (%)	(n = 451) n (%)	
2- 5 ngày	4 (2,6)	186 (41,2)	<b>0,07 (0,02-0,18)**</b>
6-10 ngày	29 (19,2)	168 (37,3)	<b>0,4 (0,3 -0,6)</b>
11-15 ngày	41 (27,2)	64 (14,2)	<b>2,3 (1,4 – 3,6)</b>
> 15 ngày	77 (51,0)	33 (7,3)	<b>13,2 (7,9 -21,9)</b>
Số ngày thở máy trung bình	19,5 ± 13.5 (3 -82)	7,8 ± 5,3 (2 -35)	p* < 0,001

**Ghi chú:** \*: Trắc nghiệm Mann Whitney; \*\* trắc nghiệm Fisher exact

Từ kết quả ở bảng 3.31 cho thấy, ở các mức thở máy 2-5 ngày và 6-11 ngày cũng như ở các mức thở máy 11-15 ngày và >15 ngày đều có mối liên quan có ý nghĩa thống kê đối với VPTM nhưng ở hai chiều hướng nguy cơ trái ngược nhau. Số ngày thở máy trung bình ở nhóm bệnh cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng.

**Bảng 3.32. Tổng số ngày nằm viện**

Thời gian nằm viện (ngày)	Nhóm bệnh	Nhóm chứng	OR (95%CI)
	(n = 151)	(n = 451)	
	n (%)	n (%)	
2- 5 ngày	1 (0,7)	22 (4,9)	<b>0,13(0,01- 0,82)**</b>
6-10 ngày	10 (6,6)	51 (11,3)	0,56 (0,26 – 1,17)
11-15 ngày	18 (11,9)	78 (17,3)	0,65 (0,36 -1,15)
> 15 ngày	122 (80,8)	300 (66,5)	<b>2,12 (1,32 – 3,41)</b>
Số ngày nằm viện trung bình (Min-Max)	39,9 ± 27,8 (5 - 167)	28,8 ± 23,1 (2 – 144)	p* < 0,001

Ghi chú: \*: Trắc nghiệm Mann Whitney; \*\* trắc nghiệm Fisher exact

Theo kết quả bảng 3.32, số ngày nằm viện từ 2-5 ngày và số số ngày nằm viện >15 ngày cùng có mối liên quan có ý nghĩa thống kê với VPTM nhưng theo hai chiều hướng nguy cơ trái ngược nhau. Số ngày nằm viện trung bình ở nhóm bệnh cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng.

#### **3.3.4. Kết quả phân tích hồi quy đa biến các yếu tố nguy cơ của viêm phổi thở máy ở trẻ sơ sinh**

Các yếu tố liên quan có ý nghĩa thống kê với VPTM từ phân tích đơn biến được đưa vào để phân tích theo mô hình hồi quy đa biến nhằm nhận diện yếu tố nguy cơ đích thực của VPTM ở trẻ sơ sinh. Kết quả phân tích được diễn giải theo bảng dưới đây:

**Bảng 3.33. Phân tích hồi quy đa biến các yếu tố nguy cơ của VPTM ở trẻ sơ sinh**

TT	Yếu tố (Biến độc lập)	Hệ số hồi qui ( $\beta$ )	Mức ý nghĩa ( p)	OR	95%CI
1	Giới tính trai	-0,053	0,903	0,949	0,405 - 2,221
2	Tuổi thai < 28 tuần	0,167	0,812	1,182	0,297 - 4,697
3	Cân nặng lúc đẻ <1500gam	0,358	0,427	1,430	0,592 - 3,458
4	Đổi KS > 2lần trong thời gian theo dõi thở máy	22,227	0,998	4,497	0,000 - .
5	Đổi KS >2 lần trước VPTM	-21,564	0,998	0,000	0,000 - .
6	Có truyền máu trong thời gian theo dõi TM	1,070	0,038	2,915	1,060 - 8,017
7	Có sử dụng corticoid trong thời gian theo dõi TM	-0,690	0,357	0,501	0,116 - 2,177
8	Có sử dụng thuốc vận mạch trong thời gian theo dõi TM	0,263	0,540	1,300	0,561 - 3,012
9	Có đặt lại NKQ trong thời gian theo dõi TM	21,933	0,999	3,352	0,000 - .
10	Đã thở máy trước khi đặt NKQ lần này	0,122	0,834	1,129	0,362 - 3,528
11	Thời gian nằm viện trước khi đặt NKQ >5 ngày	-1,008	0,055	0,365	0,130 - 1,022
12	Thời gian thở máy > 10 ngày	1,192	0,049	3,295	1,004 - 10,811
13	Thời gian thở máy > 15 ngày	1,676	0,003	5,343	1,787 - 15,975
14	Thời gian nằm viện >15 ngày	-1,402	0,019	0,246	0,077 - 0,792
15	Có đặt lại NKQ trước VPTM	-21,363	0,999	0,000	0,000 - .

Qua kết quả phân tích đa biến như ở bảng 3.33 cho thấy các yếu tố nguy cơ của VPTM ở trẻ sơ sinh trong nghiên cứu này là: “Có truyền máu trong thời gian theo dõi thở máy” và “Thời gian thở máy >10 ngày”. Kết quả thống kê ở bảng 3.33 cũng ghi nhận yếu tố “thời gian nằm viện >15 ngày” thể hiện tính chất giảm nguy cơ với  $\beta < 0$  và  $OR < 1$ .

### 3.4. Đặc điểm cơ cấu thành phần và tính kháng kháng sinh của một số vi khuẩn thường gặp ở trẻ sơ sinh viêm phổi thở máy.

#### 3.4.1. Thành phần tác nhân vi khuẩn thường gặp phân lập được ở trẻ sơ sinh viêm phổi thở máy.

Đã có 49 trẻ bệnh VPTM có dịch nội khí quản phân lập được tác nhân vi khuẩn tại thời điểm liên quan với chẩn đoán VPTM. Tỷ lệ trẻ bệnh VPTM phân lập được tác nhân vi khuẩn liên quan trong 151 trẻ bệnh VPTM là 32,5% (49/151).

Trong số 49 trẻ bệnh VPTM có dịch NKQ cấy dương tính đã phân lập được 60 chủng vi khuẩn các loại. Số lần xác định VPTM có tác nhân vi khuẩn liên quan là 55 (49 liên quan VPTM lần một; 3 liên quan VPTM lần hai và 2 liên quan ở VPTM lần ba). Tỷ lệ số lần xác định VPTM có bằng cấy vi khuẩn là 34,6% (55/159). Tỷ lệ phân bố tần suất các tác nhân vi khuẩn liên quan VPTM trẻ sơ sinh được mô tả ở bảng dưới đây.

**Bảng 3.34. Tần suất xuất hiện tác nhân vi khuẩn ở trẻ sơ sinh VPTM**

Các chủng vi khuẩn	Tần suất	Tỷ lệ %
<b>Các trực khuẩn Gram (-)</b>		
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	25	41,7
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	9	15,0
<i>Acinetobacter baumannii</i>	5	8,3
<i>Elizabethkingia spp</i>	3	5,0
<i>Serratia marcescens</i>	2	3,3
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	2	3,3
<i>Escherichia coli</i>	1	1,7
<i>Enterobacter cloacae</i>	1	1,7
<b>Cầu khuẩn Gram (+)</b>		
<i>Staphylococcus aureus</i>	12	20,0
<b>Tổng</b>	60	

Theo kết quả ở bảng 3.34 ba vi khuẩn gram âm hàng đầu thường gặp liên quan với VPTM trẻ sơ sinh là *P.aeruginosa*, *K.pneumoniae* và *A.baumannii*. Tụ cầu vàng *S.aureus* là tác nhân vi khuẩn gram dương duy nhất được phân lập trong nghiên cứu này và đứng vị trí thứ hai trong các tác nhân vi khuẩn liên quan với VPTM trẻ sơ sinh.



### 3.4.2. Một số đặc điểm phân bố các tác nhân vi khuẩn phân lập được từ trẻ sơ sinh viêm phổi thở máy

Trong nghiên cứu này 60 chủng vi khuẩn phân lập được từ dịch hút NKQ của trẻ bệnh VPTM được chia thành 5 nhóm bao gồm: nhóm *Klebsiella pneumoniae*, nhóm *Pseudomonas aeruginosa*, nhóm *Acinetobacter baumannii*, nhóm *Staphylococcus aureus* và nhóm các tác nhân vi khuẩn gram âm khác bao gồm *Escherichia coli*, *Serratia marcescens*, *Elizabethkingia spp* và *Senotrophomonas maltophilia*.

Các bảng kết quả dưới đây cho thấy mối liên quan giữa tác nhân vi khuẩn phân lập được với một số đặc điểm dịch tễ của VPTM ở trẻ sơ sinh.

**Bảng 3.35. Phân bố tác nhân vi khuẩn VPTM ở trẻ sơ sinh theo tuổi**

Các chủng vi khuẩn	Tuổi lúc nhập viện (ngày)		OR (95%CI)	Ngày tuổi TB	p*
	< 7 n(%)	≥ 7 n(%)			
<i>K. pneumoniae</i> (n=9)	9 (100)	0	-	1,44 ± 1,35	0,048
<i>P. aeruginosa</i> (n=25)	15 (60,0)	10 (40,0)	0,25 (0,06 -1,00)	7,72 ± 9,88	0,071
<i>A. baumannii</i> (n=5)	4 (80,0)	1 (20,0)	0,17 (0,12 -34,92)	3,40 ± 4,82	0,822
<i>S. aureus</i> (n=12)	11 (91,7)	1(8,3)	4,53 (0,51 -102,68)	2,4 ± 3,67	0,562
Các VK Gr (-) khác (n=9)	6 (66,7)	3 (33,3)	0,62 (0,11 -3,70)	6,11 ± 8,82	0,758
<b>Tổng (n=60)</b>	45 (75,0)	15 (25,0)		5,11 ± 7,83	

\*Mann Whitney U test

Kết quả bảng 3.35 cho thấy các tác nhân vi khuẩn chủ yếu được bắt gặp ở những trẻ có độ tuổi < 7 ngày lúc nhập viện. Đặc biệt *K.pneumoniae* gặp trong 100% các trường hợp có độ tuổi trung bình 1,44 ± 1,35 ngày.

**Bảng 3.36. Phân bố tác nhân vi khuẩn VPTM ở trẻ sơ sinh theo tình trạng nhiễm khuẩn lúc nhập viện**

Các chủng vi khuẩn	Nhiễm khuẩn lúc nhập viện		OR(95%CI)
	Có n (%)	Không n (%)	
<i>K. pneumoniae</i> (n=9)	2 (22,2)	7 (77,8)	1,04 (0,13–6,84)
<i>P. aeruginosa</i> (n=25)	6 (24,0)	19 (76,0)	1,53 (0,36-6,46)
<i>A. baumannii</i> (n=5)	1 (20,0)	4 (80,0)	-
<i>S. aureus</i> (n=12)	2 (16,7)	10 (83,3)	0,76 (0,1-4,70)
Các VK Gr (-) khác (n=9)	1 (11,1)	8 (88,9)	0,45 (0,02-4,9)
<b>Tổng (n=60)</b>	<b>12 (20,0)</b>	<b>48 (80,0)</b>	

Kết quả bảng 3.36 đã chỉ ra có một tỷ lệ lớn tác nhân vi khuẩn liên quan đến VPTM trẻ sơ sinh phân lập được ở nhóm trẻ bệnh không có nhiễm khuẩn lúc nhập viện. Các chủng vi khuẩn có tỷ lệ phân bố tương đối đồng đều giữa hai nhóm “có” và “không” có nhiễm khuẩn lúc nhập viện.

**Bảng 3.37. Phân bố tác nhân vi khuẩn VPTM ở trẻ sơ sinh theo đặc điểm có sử dụng kháng sinh ở tuyến trước**

Các chủng vi khuẩn	Sử dụng kháng sinh ở tuyến trước		OR (95%CI)
	Có n (%)	Không n (%)	
<i>K.pneumoniae</i> (n=9)	6 (66,7)	3 (33,3)	1,29 (0,24 - 7,47)
<i>P. aeruginosa</i> (n=25)	17 (68,0)	8 (32,0)	1,59(0,48-5,37)
<i>A.baumannii</i> (n=5)	2 (40,0)	3 (60,0)	0,38 (0,38-3,16)
<i>S. aureus</i> (n=12)	6 (50,0)	6 (50,0)	0,55 (0,13-2,33)
Các VK Gr (-) khác (n=9)	6 (66,7)	3 (33,3)	1,29 (0,24-7,47)
<b>Tổng (n=60)</b>	<b>37 (61,7)</b>	<b>23 (38,3)</b>	

Kết quả bảng 3.37 cho thấy không có mối liên quan giữa phân bố các tác nhân vi khuẩn phân lập được ở trẻ sơ sinh VPTM với việc trẻ có được sử dụng kháng sinh trước khi đến Bệnh viện Nhi Trung ương hay không.

**Bảng 3.38. Phân bố tác nhân vi khuẩn VPTM ở trẻ sơ sinh theo nơi đặt NKQ**

Các chủng vi khuẩn	Nơi đặt NKQ		OR (95%CI)
	BVNTU n (%)	BV khác n (%)	
<i>K.pneumoniae</i> (n=9)	4 (44,4)	5 (55,6)	1,24 (0,24-6,27)
<i>P. aeruginosa</i> (n=25)	11 (44,0)	14 (56,0)	1,33 (0,41-4,31)
<i>A.baumannii</i> (n=5)	3 (60,0)	2 (40,0)	2,43 (0,29-23,07)
<i>S. aureus</i> (n=12)	3 (25,0)	9 (75,0)	0,43 (0,08-2,06)
Các VK Gr (-) khác (n=9)	3 (33,3)	6 (66,7)	0,71(0,12-3,78)
<b>Tổng (n=60)</b>	24 (40,0)	36 (60,0)	

Theo kết quả bảng 3.38 không ghi nhận được mối liên quan giữa sự phân bố các tác nhân vi khuẩn phân lập được ở trẻ sơ sinh VPTM với nơi đặt nội khí quản.

**Bảng 3.39. Phân bố tác nhân vi khuẩn VPTM ở trẻ sơ sinh theo tình trạng thông khí trước khi đặt NKQ**

Các chủng vi khuẩn	Thông khí trước khi đặt NKQ		OR(95%CI)
	Thở Oxy n (%)	Bóp bóng n (%)	
<i>K.pneumoniae</i> (n=8*)	3 (37,5)	5 (62,5)	0,47 (0,08-2,64)
<i>P. aeruginosa</i> (n=24*)	13 (54,2)	11 (45,8)	1,05 (0,32-3,42)
<i>A.baumannii</i> (n=5)	3 (60,0)	2 (40,0)	1,34 (0,16-12,68)
<i>S. aureus</i> (n=12)	7 (58,3)	5 (41,7)	1,28 (0,30-5,57)
Các VK Gr (-) khác (n=9)	5 (55,6)	4 (44,4)	1,11 (0,22-5,71)
<b>Tổng (n=58*)</b>	31 (53,4)	27 (46,6)	

Ghi chú\*: 01 trẻ bệnh tự thở, 01 trẻ bệnh thở CPAP

Kết quả bảng 3.39 không ghi nhận được mối liên quan giữa sự phân bố các tác nhân vi khuẩn phân lập được ở trẻ sơ sinh VPTM với kiểu thông khí trước khi đặt NKQ.

**Bảng 3.40. Phân bố tác nhân vi khuẩn VPTM ở trẻ sơ sinh theo đặc điểm có “đôi kháng sinh” trong điều trị**

Các chủng vi khuẩn	Đôi kháng sinh trong điều trị		OR(95%CI)
	Có n (%)	Không n (%)	
<i>K.pneumoniae</i> (n=9)	8 (88,9)	1 (11,1)	0,68 (0,06-18,15)
<i>P. aeruginosa</i> (n=25)	22 (88,0)	3 (12,0)	0,44 (0,05-3,67)
<i>A.baumannii</i> (n=5)	5 (100)	0	-
<i>S. aureus</i> (n=12)	11 (91,7%)	1 (8,3%)	-
Các VK Gr (-) khác (n=9)	9 (100)	0	-
<b>Tổng (n=60)</b>	<b>55 (91,7)</b>	<b>5 (8,3)</b>	

Kết quả bảng 3.40 cho thấy tỷ lệ trẻ sơ sinh VPTM phải đôi kháng sinh trong điều trị cao theo mỗi nhóm tác nhân vi khuẩn và tương đồng giữa các nhóm với nhau.

**Bảng 3.41. Phân bố tác nhân vi khuẩn VPTM ở trẻ sơ sinh theo đặc điểm đặt lại NKQ trước VPTM**

Các chủng vi khuẩn	Đặt lại NKQ trước VPTM		OR(95%CI)
	Có n (%)	Không n (%)	
<i>K.pneumoniae</i> (n=9)	7 (77,8)	2 (22,2)	0,65 (0,09-5,51)
<i>P. aeruginosa</i> (n=25)	24 (96,0)	1 (4,0)	8,31 (0,94-188,3)
<i>A.baumannii</i> (n=5)	5 (100)	0	-
<i>S. aureus</i> (n=12)	7 (58,3)	5 (41,7)	0,16 (0,03-0,88)
Các VK gram (-) khác (n=9)	7 (77,8)	2 (22,2)	0,65 (0,09-5,51)
<b>Tổng (n=60)</b>	<b>50 (83,3)</b>	<b>10 (16,7)</b>	

Kết quả bảng 3.41 cho thấy trẻ sơ sinh VPTM có tác nhân là *S.aureus* có tỷ lệ đặt lại NKQ trước VPTM thấp nhất, trong khi tỷ lệ đặt lại NKQ cao nhất ở nhóm tác nhân *P.aeruginosa*.

**Bảng 3.42. Phân bố tác nhân vi khuẩn VPTM ở trẻ sơ sinh theo thời gian xuất hiện VPTM**

Các chủng vi khuẩn	Thời gian xuất hiện VPTM (ngày)		OR(95%CI)	Thời gian TB xuất hiện VPTM	p*
	≤ 5 n(%)	> 5 n(%)			
<i>K.pneumoniae</i> (n=9)	1 (11,1)	8 (88,9)	1,15 (0,001 - 13,14)	11,22 ± 5,74	0,507
<i>P. aeruginosa</i> (n=25)	3 (12,0)	22 (88,0)	1,45(0,21-10,23)	12,72 ± 7,95	0,609
<i>A. baumannii</i> (n=5)	0	5 (100)	-	15,40 ± 6,50	0,017
<i>S. aureus</i> n=12	2 (16,7)	10 (83,3)	2,20 (0,24 -17,49)	12,92 ± 6,50	0,092
Các VK Gr (-) khác (n=9)	0	9 (100)	-	12,67 ± 6.06	0,081
<b>Tổng (n=60)</b>	<b>6 (10,0)</b>	<b>54 (90,0)</b>			

\*: *trắc nghiệm Mann Whitney*

Kết quả bảng 3.42 cho thấy các tác nhân vi khuẩn có tỷ lệ phân bố cao ở nhóm trẻ sơ sinh VPTM xuất hiện muộn. Phân lập được *A.baumannii* ở trẻ sơ sinh có VPTM sau khi thở máy 15 ngày trở lên.

**Bảng 3.43. Phân bố tác nhân vi khuẩn VPTM ở trẻ sơ sinh theo số ngày nằm viện trước khi đặt NKQ**

Các chủng vi khuẩn	Số ngày nằm viện trước khi đặt NKQ		OR (95%CI)
	≤ 5 n(%)	> 5 n(%)	
<i>K.pneumoniae</i> (n=9)	8 (88,9)	1 (11,1)	2,20 (0,23-51, 93)
<i>P. aeruginosa</i> (n=25)	18 (72,0)	7 (28,0)	0,43 (0,1 -1,82)
<i>A. baumannii</i> (n=5)	5 (100)	0	-
<i>S. aureus</i> (n=12)	9 (75,0)	3 (25,0)	0,69 (0,13-4,02)
Các VK Gr (-) khác (n=9)	8 (88,9)	1 (11,1)	2,20 (0,23 -51,93)
<b>Tổng (n=60)</b>	<b>48 (80,0)</b>	<b>12 (20,0)</b>	

Kết quả ở bảng 3.43 cho thấy các tác nhân vi khuẩn VPTM ở trẻ sơ sinh có tỷ lệ phân bố cao ở những trẻ bệnh có thời gian nằm viện ≤ 5 ngày trước khi đặt nội NKQ.

**Bảng 3.44. Phân bố tác nhân vi khuẩn VPTM ở trẻ sơ sinh theo kết quả điều trị**

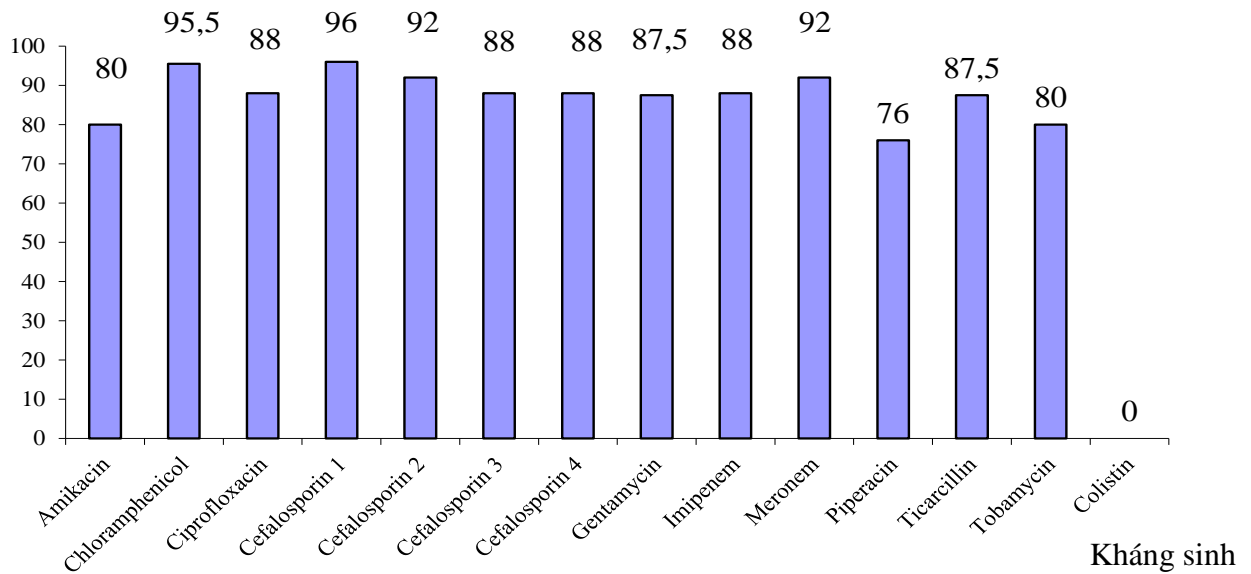
Các chủng vi khuẩn	Kết quả điều trị		OR(95%CI)
	Tử vong n (%)	Sống n (%)	
<i>K.pneumoniae</i> (n=9)	6 (66,7)	3 (33,3)	1,92 (0,37 – 11,08)
<i>P. aeruginosa</i> (n=25)	11 (44,0)	14 (56,0)	0,52 (0,16 – 1,67)
<i>A.baumannii</i> (n=5)	4 (80,0)	1 (20,0)	3,86 (0,36 -96,74)
<i>S. aureus</i> (n=12)	7 (58,3)	5 (41,7)	1,29 (0,31 – 5,55)
Các VK gram (-) khác (n=9)	4 (44,4)	5 (55,6)	0,66 (0,13 – 3,29)
<b>Tổng (n=60)</b>	32 (53,3)	28 (46,7)	

Theo kết quả bảng 3.44, trẻ sơ sinh VPTM có tỷ lệ tử vong cao nhất khi có tác nhân là vi khuẩn *A.baumannii*.

### **3.4.3. Đặc điểm kháng kháng sinh của một số tác nhân vi khuẩn có liên quan với viêm phổi thở máy trẻ sơ sinh**

Trong nghiên cứu này bốn chủng vi khuẩn có tỷ lệ xuất hiện cao từ kết quả nuôi cấy dịch hút NKQ gồm *P.aeruginosa*, *S.aureus*, *K.pneumoniae* và *A.baumannii*, cũng là các tác nhân vi khuẩn thường gặp có liên quan với VPTM trẻ sơ sinh được tập trung phân tích đặc điểm kháng với các kháng sinh thường được sử dụng trong lâm sàng.

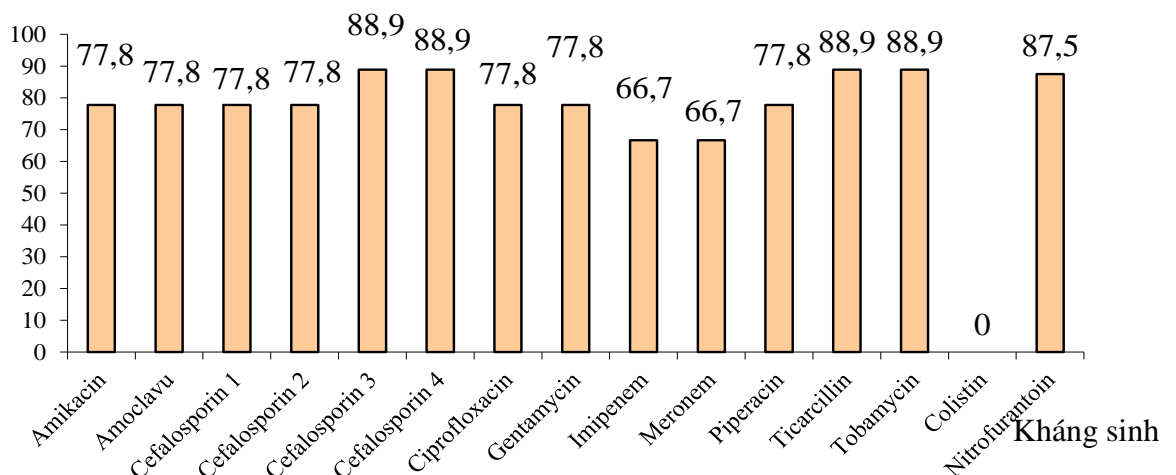
Tỷ lệ kháng



**Biểu đồ 3.5. Đặc điểm kháng kháng sinh của *Pseudomonas aeruginosa***

Theo kết quả biểu đồ 3.5, *P.aeruginosa* kháng cao nhất với cephalosporin thế hệ 1 (96,0%), kháng cao với nhóm carbapenem và các kháng sinh còn lại, chưa kháng colistin.

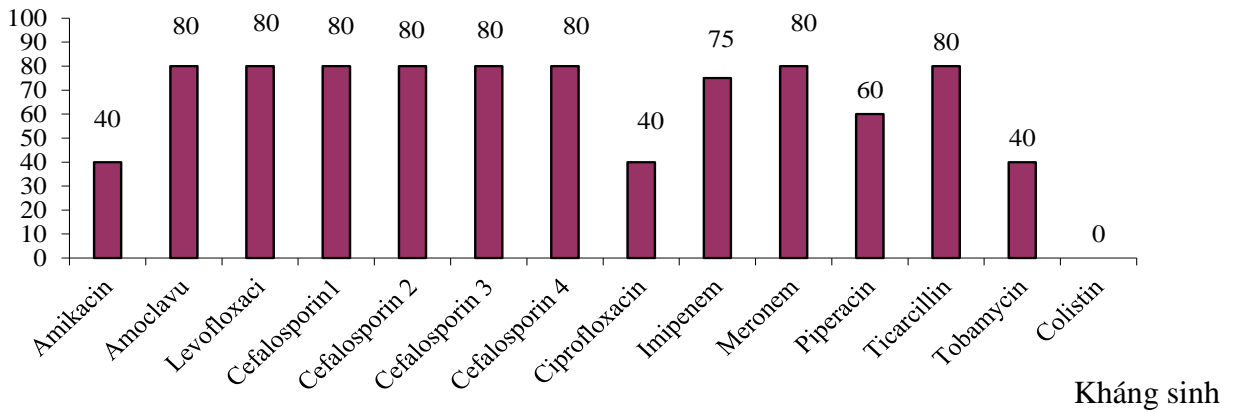
Tỷ lệ kháng



**Biểu đồ 3.6. Đặc điểm kháng kháng sinh của *Klebsiella pneumoniae***

Kết quả ở biểu đồ 3.6 cho thấy *K.pneumoniae* kháng cao nhất với cephalosporin thế hệ 3, thế hệ 4 (88,9%), còn nhạy với nhóm carbapenem khoảng 30%, chưa phát hiện kháng với colistin.

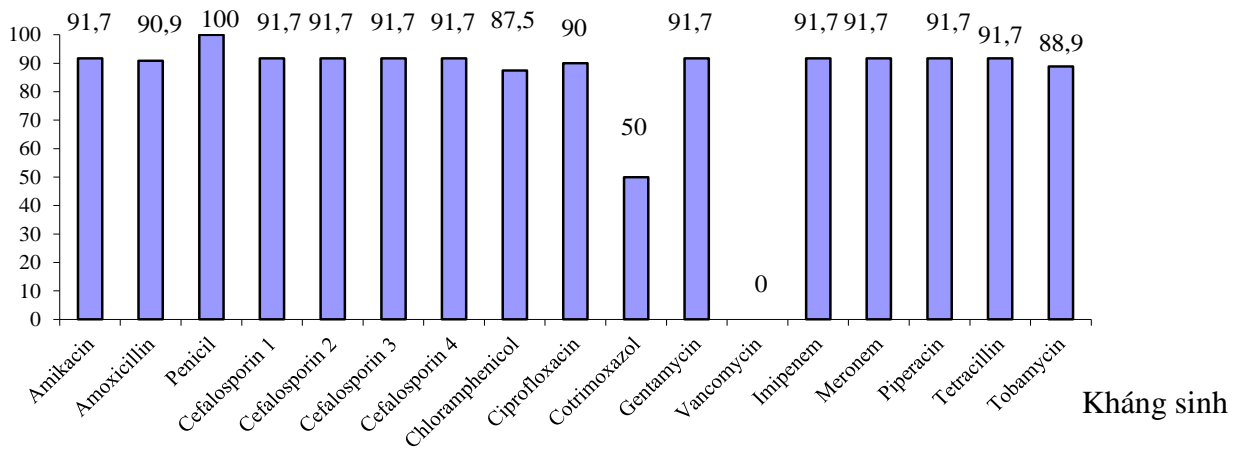
Tỷ lệ kháng



**Biểu đồ 3.7. Đặc điểm kháng kháng sinh của *Acinetobacter baumannii***

Theo kết quả biểu đồ 3.7, *A.baumannii* kháng cao với tất cả các thế hệ cephalosporin (80%) và cả carbapenem (75-80%), còn nhạy khoảng 60% với amikacin và ciprofloxacin, chưa phát hiện kháng với colistin.

Tỷ lệ kháng



**Biểu đồ 3.8. Đặc điểm kháng kháng sinh của *Staphylococcus aureus***

Qua kết quả biểu đồ 3.8 nhận thấy *S.aureus* kháng 100% với penicillin, kháng hầu hết với amoxicilin, tất cả các thế hệ cephalosporin và carbapenem, chưa phát hiện kháng vancomycin.



## Chương 4. BÀN LUẬN

### 4.1. Thông tin chung về đối tượng nghiên cứu

Sau một năm theo dõi, đã có 602 đối tượng trẻ sơ sinh bệnh nặng thở máy đủ tiêu chuẩn lựa chọn tham gia nghiên cứu. Các biến số giới tính, ngày tuổi lúc nhập viện, địa phương nơi gia đình trẻ sinh sống, nơi sinh, tuổi thai và cân nặng lúc sinh là các thông tin chung về đối tượng nghiên cứu được bàn luận như dưới đây.

Giới tính và số ngày tuổi được ghi nhận ngay tại thời điểm trẻ bệnh thở máy bắt đầu được theo dõi nghiên cứu (Bảng 3.1). Số ngày tuổi được thu thập theo dữ liệu lúc nhập viện. Tỷ lệ trẻ sơ sinh trai đủ tiêu chuẩn tham gia nghiên cứu là 67,3% vượt trội so với tỷ lệ trẻ sơ sinh gái (32,7%). Theo kết quả một điều tra hồi cứu về tình hình mắc bệnh và tử vong của trẻ sơ sinh nhập viện tại Bệnh viện Nhi Trung ương từ 01/7/2011 đến 30/6/2012 trẻ trai chiếm 66,9% số trẻ sơ sinh nhập viện và chiếm 63,4% số trẻ sơ sinh bệnh nặng tử vong [87]. Tại Bệnh viện Bạch Mai, trong một nghiên cứu về VPTM ở người lớn của Trương Anh Thư năm, 2011 cũng thông báo một kết quả rất tương tự 321/477 (67,3%) bệnh nhân nam và 156/477(32,7%) bệnh nhân nữ đủ tiêu chuẩn tham gia nghiên cứu [18]. Tham chiếu các nghiên cứu khác có mục đích và thiết kế tương tự có thể nhận thấy: các nghiên cứu ở châu Á công bố tỷ lệ trẻ bệnh là trai hoặc người lớn nam giới có bệnh nặng phải thở máy sau đó có thể mắc VPTM thường vượt trội so với cũng chỉ số này được công bố trong các nghiên cứu thực hiện ở Âu Mỹ. Tác giả Tripathi (Ấn Độ, 2010) cho biết tỷ lệ trẻ sơ sinh trai mắc VPTM là 73%, thở máy nhưng không VPTM là 57%; tác giả Deng (Trung Quốc, 2011) có tỷ lệ tương ứng 64,1% và 65,9%; nghiên cứu VPTM của Awasthi (Ấn Độ, 2013) trên đối tượng trẻ từ 1 tháng đến 12 tuổi có 72,4% (76/105) là trẻ trai [32], [53], [110]. Trong khi đó ở một nghiên cứu đa trung tâm về VPTM ở Virginia, North Carolina, South Carolina và Georgia tỷ lệ bệnh nhân nam giới là 44,9%; tỷ lệ trẻ trai mắc VPTM trong nghiên cứu của Srinivasan tại Trung tâm nghiên cứu và bệnh viện trẻ em Oakland là 56,7% và của một nghiên cứu trên trẻ đẻ non tại Bệnh viện trẻ em St. Louis là 50,2% [31], [82], [103]. *Như vậy trong*

*nghiên cứu này, trẻ trai chiếm tỷ lệ vượt trội trong số các trẻ sơ sinh phải thở máy tại Bệnh viện Nhi Trung ương và tương đồng với kết quả nghiên cứu của các nước trong khu vực và châu Á.*

Có 68,9% trẻ sơ sinh bệnh nặng nhập viện ngay trong tuần đầu sau khi sinh, với trung vị tuổi và tuổi thấp nhất khi nhập viện của trẻ bệnh đều là 1 (Bảng 3.1). Tỷ lệ này theo nghiên cứu của Deng (Trung Quốc) là 73,5 % ở trẻ có VPTM sau này và 58,2% ở trẻ không VPTM [53]. Tác giả Tripathi (Ấn Độ) cho biết ngày tuổi trung bình lúc nhập viện của trẻ sơ sinh VPTM là  $3,26 \pm 4$  và  $2,72 \pm 4,1$  ở trẻ sơ sinh không VPTM [110]. Như vậy những trẻ bệnh phải thở máy (thở máy ngay từ lúc nhập viện hoặc được đặt nội khí quản, thở máy sau đó) phần lớn đã có những biểu hiện nặng ngay trong tuần tuổi đời đầu tiên khiến trẻ phải nhập viện sớm. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi và của các nghiên cứu ở khu vực châu Á nêu trên khác xa so với kết quả nghiên cứu tại bệnh viện trẻ em St.Louis (Hoa Kỳ), theo đó trung vị ngày tuổi tính đến lúc nhập viện của trẻ sơ sinh VPTM là 26 ngày (KBT: 19-85) [31]. *Có thể nhận thấy ở nghiên cứu tại Bệnh viện Nhi Trung ương cũng như ở một số bệnh viện châu Á khác phần lớn trẻ sơ sinh phải thở máy nhập viện trong tuần tuổi đầu tiên, sớm hơn so với một số bệnh viện ở Âu, Mỹ.*

Với đặc điểm 51,4 % trẻ đến từ các tỉnh, 48,6% từ Hà Nội và các tỉnh lân cận phản ánh đúng thực trạng các vùng địa dư của trẻ sơ sinh nhập viện tại Bệnh viện Nhi Trung ương (Bảng 3.2). Theo kết quả điều tra của Miles năm 2011-2012 có đến 26,2% trẻ sơ sinh nhập vào Bệnh viện Nhi Trung ương từ Hà Nội và các tỉnh Phú Thọ, Hà Nam, Bắc Ninh, Hưng Yên [87]. Tỷ lệ nhập viện chung trong các báo cáo hàng năm của Bệnh viện Nhi Trung ương cũng đã ghi nhận khoảng 70% trẻ nhập viện đến từ Hà Nội và các tỉnh lân cận Hà Nội. *Trong những năm qua mặc dù đã có nhiều nỗ lực nhằm nâng cao năng lực cho hệ thống nhi khoa đặc biệt là chuyên khoa sơ sinh nhằm tạo điều kiện cho trẻ em được tiếp cận với các kỹ thuật y khoa cao cấp, hiện đại ngay tại địa phương, tuy nhiên cho đến nay Bệnh viện Nhi Trung ương vẫn là cơ sở nhi khoa chủ yếu giải quyết tình trạng trẻ mắc bệnh nặng khu vực phía Bắc đặc biệt là Hà Nội và các vùng lân cận.*

Tỷ lệ 96,2% trẻ sinh ra ở bệnh viện và chỉ có 1,1% trẻ sinh ở phản ánh đúng tình trạng chăm sóc sức khỏe sinh sản hiện nay ở Việt Nam. Theo báo cáo quốc gia của Việt Nam hướng đến mục tiêu thiên niên kỷ, từ năm 2006 tỷ lệ trẻ được sinh ra ở cơ sở y tế đã chiếm 63,8% [112].

Kết quả thu được từ bảng 3.3 cho thấy, phần lớn trẻ sơ sinh thở máy tham gia nghiên cứu này có cân nặng trung bình lúc sinh thấp hơn 2500 gam ( $2077,4 \pm 32,8$  gram) và tuổi thai trung bình dưới 37 tuần ( $33,5 \pm 0,2$  tuần). Điều này chứng tỏ số đông trẻ sơ sinh thở máy trong nghiên cứu này thuộc nhóm sinh non và cân nặng lúc sinh thấp và có thể đây là một trong những lý do khiến cho trẻ sơ sinh thở máy phải nhập viện sớm trong tuần tuổi đầu tiên. Kết quả này cũng tương tự như kết quả của Tripathi (Ấn Độ) ( $2249,3 \pm 797,1$ ;  $2387,5 \pm 678,3$ ) [110].

Đặc điểm tuổi thai và cân nặng của trẻ sơ sinh thở máy đã được nhiều nghiên cứu quan tâm. So sánh đặc điểm tuổi thai và cân nặng lúc sinh của nghiên cứu này với một số nghiên cứu trên thế giới được tóm tắt như dưới đây:

Tác giả	Tuổi thai (tuần)				Cân nặng lúc sinh (gam)		
	<28 (%)	≤30 (%)	<37 (%)	≥37 (%)	<1500 (%)	1500-2500 (%)	≥2500 (%)
Afjeh (Iran) [27]	21,4(+); 22,4 (-)		92,8(+); 88,1 (-)	7,1 (+); 11,9 (-)	64,3 (+) 61,2 (-)	14,3 (+) 20,9 (-)	21,8 (+) 17,9 (-)
Tripathi (Ấn Độ) [110]			56,7(+) 29,4(-)	43,3 (+) 70,6 (-)	33,3 (+) 8,8 (-)		
Deng (TQ) [53]			69,2 (+) 39,7 (-)	30,8 (+) 60,3 (-)		67,5 (+) 28,9 (-)	32,4(+) 71,1 (-)
Yuan (TQ) [121]		19,2(+) 15,5(-)	57,7 (+) 55,6 (-)	42,3 (+) 44,4 (-)	17,3(+) 19,3 (-)	46,2 (+) 35,3 (-)	36,5 (+) 45,4 (-)
Srinivasan (Mỹ) [103]			23,3	66,7			
<b>BVNTU</b>	<b>6,0</b>		<b>69,6</b>	<b>30,4</b>	<b>27,2</b>	<b>39,7</b>	<b>33,1</b>

*Ghi chú:* (+): nhóm trẻ bệnh có VPTM ; (-): nhóm trẻ bệnh không VPTM

Về đặc điểm tuổi thai < 37 tuần chiếm 69,6%, kết quả nghiên cứu của chúng tôi (Bảng 3.3) khá tương đồng với kết quả nghiên cứu ở Ấn Độ và Trung Quốc [53], [110], [121], nhưng thấp hơn nhiều so với nghiên cứu ở Iran (88,1-92,8%) và cao hơn nhiều so với nghiên cứu ở Hoa Kỳ (23,3%) [27], [103]. Nghiên cứu ở Iran cho tỷ lệ trẻ có tuổi thai <28 tuần khá cao (>20%) so với nghiên cứu của chúng tôi (6,0%) [27]. Về đặc điểm cân nặng lúc sinh chúng tôi thu được kết quả không quá chênh lệch ở ba mức cân nặng (<1500g; 1500-2500g và  $\geq$ 2500g) tương ứng với (27,2%; 39,7% và 33,1%) trong khi đó nghiên cứu ở Trung Quốc cho thấy mức cân nặng tập trung ở khoảng 1500-2500 gam [53], [121]; nghiên cứu ở Iran công bố có tỷ lệ lớn trẻ thở máy có cân nặng <1500 gam (61,2-64,3%) [27]. *Đặc điểm tuổi thai và cân nặng lúc sinh cơ bản là không giống nhau giữa các nghiên cứu được tham chiếu. Điều đó gợi ý, hai biến số cân nặng và tuổi thai có thể là yếu tố liên quan ở đối tượng nghiên cứu này nhưng chưa hẳn có liên quan ở đối tượng nghiên cứu khác. Kết quả nghiên cứu trên nhóm đối tượng cụ thể là bằng cứ cho việc ứng dụng thực hành trên nhóm đối tượng đó.*

#### **4.2. Tỷ lệ mới mắc, tỷ suất mật độ mới mắc và một số đặc điểm dịch tễ học, lâm sàng của viêm phổi thở máy ở trẻ sơ sinh**

Trong nghiên cứu này tỷ lệ mới mắc được ghi nhận là 25,1% và tỷ suất mật độ mới mắc là 31,7/1000 ngày thở máy. So với kết quả từ nghiên cứu trên các bệnh nhi tại ba khoa hồi sức Bệnh viện Nhi Trung ương năm 2009 (26,7% và 27,5/1000 ngày thở máy) [12], có thể thấy sau 3 năm tình hình VPTM tại Bệnh viện Nhi Trung ương chưa có sự cải thiện rõ rệt. Điều này đặt ra, bên cạnh các biện pháp phòng ngừa chung (như phòng ngừa chuẩn), cần phải tiếp tục có thêm các phân tích để xác định chính xác các vấn đề, các yếu tố nguy cơ của VPTM để đề xuất các biện pháp dự phòng phù hợp.

Theo Apisarnthanarak trong một nghiên cứu ở Bệnh viện trẻ em St. Louis, Đại học Washington, tỷ lệ mới mắc trong số đối tượng nghiên cứu là 12,3%, nhưng trong nhóm trẻ đẻ non <28 tuần lên đến 28,3%; tỷ suất mật độ mới mắc là 6,5/1000

ngày thở máy. Các tỷ lệ thu được trong nghiên cứu của chúng tôi đều cao hơn tỷ lệ nói trên.

Tuy nhiên kết quả nghiên cứu của luận án rất tương đồng với kết quả một số nghiên cứu có mục tiêu và thiết kế tương tự như: một nghiên cứu tại Ấn Độ năm 2010 cũng trên đối tượng trẻ sơ sinh (30,6% và 37,2/1000 ngày thở máy) [110]; nghiên cứu của Fallahi, Iran, 2014 (tỷ lệ mới mắc 26,9%) [58]; Deng, Trung Quốc, 2011 (tỷ lệ mới mắc 33,5% (117/349) [53]; cao hơn không nhiều so với kết quả nghiên cứu của Yuan (20,1% (52/259) - Trung Quốc, 2014) [121] và Afjeh (17,3% (14/81)- Iran, 2012) [27]; cao hơn rõ rệt so với kết quả một nghiên cứu ở Tây Ban Nha của Cernada (8,1% (16/198); 10,9/1000 ngày thở máy) [42]. Các nghiên cứu của Afjed và Cernada đều lấy “chuẩn vàng” là nuôi cấy dịch rửa phế quản, phế nang (BAL) dương tính sau đó mới chọn theo tiêu chuẩn lâm sàng chính vì vậy số lượng ca bệnh đã bị hạn chế, trong khi nghiên cứu của Tripathi, Yuan, Fallahi có quy trình chọn đối tượng nghiên cứu tương tự như nghiên cứu của chúng tôi [58], [110], [121]. *Trong nghiên cứu này ghi nhận được tỷ lệ mới mắc và tỷ suất mật độ mới mắc viêm phổi thở máy trẻ sơ sinh tương tự như kết quả nghiên cứu đã công bố ở châu Á và trong khu vực nhưng cao hơn rõ rệt so với kết quả nghiên cứu ở châu Âu và Hoa Kỳ.*

#### ***4.2.1. Các đặc điểm lúc sinh và tình trạng lúc nhập viện của trẻ sơ sinh viêm phổi thở máy.***

Từ 602 trẻ bệnh phổi thở máy, đã có 151 trẻ được phát hiện có VPTM theo đúng các tiêu chuẩn xác định VPTM áp dụng cho trẻ  $\leq 1$  tuổi của CDC-US, bao gồm 114 trẻ trai (75,5%) và 37 trẻ gái (24,5%). Tỷ số trẻ sơ sinh trai: trẻ sơ sinh gái mắc VPTM là 3:1 (Bảng 3.4), chênh lệch nghiêng về phía trẻ trai nhiều so với đặc điểm đã được mô tả ở 602 đối tượng nghiên cứu (67,3% và 32,7%). Tỷ số này tương tự kết quả nghiên cứu trên người lớn ở Bệnh viện Bach Mai năm 2011 và một số nghiên cứu ở Trung Quốc, Ấn Độ gần đây [18], [32], [53], [110]. Theo tác giả Sharpe (Đại học Tennessee, Hoa Kỳ) trong 854 bệnh nhân được xác định VPTM, nam chiếm 79% và tỷ lệ mới mắc là 3,8% so với 2,6% ở bệnh nhân nữ ( $p=0,001$ )

[102]. Tuy nhiên vẫn có một số nghiên cứu ở Châu Âu và Hoa Kỳ cho rằng không có sự chênh lệch về giới tính ở trẻ bệnh mắc VPTM [31], [82], [103]. Còn có những nhận định khác nhau tuy nhiên có thể thấy rằng VPTM trẻ sơ sinh tại Bệnh viện Nhi Trung ương xuất hiện ở trẻ trai nhiều hơn trẻ gái. Có nhiều nghiên cứu, đặc biệt là các nghiên cứu ở châu Á đã nhận định tương tự.

Hầu hết 151 trẻ VPTM đều nhập viện trong tuần tuổi đầu tiên, có 70,9% (107/151) trẻ  $\leq 7$  ngày tuổi. Trẻ sơ sinh VPTM có trung vị ngày tuổi là 1 (tuổi thấp nhất là 1 ngày, cao nhất là 49 ngày). Theo Deng (Trung Quốc) tỷ lệ sơ sinh VPTM < 3 ngày tuổi lúc nhập viện là 73,5% [53]. Theo Tripathi (Ấn Độ) ngày tuổi trung bình lúc nhập viện của trẻ sơ sinh VPTM là  $3,26 \pm 4$  ngày [110]. *Phần lớn trẻ sơ sinh VPTM có thể đã biểu hiện các tình trạng bệnh lý hoặc các vấn đề đòi hỏi chăm sóc y tế tích cực ngay từ giai đoạn sau đẻ nên đã phải nhập viện sớm ngay trong tuần tuổi đầu tiên.* Về tuổi thai của 151 trẻ bệnh mắc VPTM, sự phân bố các mức tuổi thai khá tương đồng với sự phân bố tuổi thai của 602 đối tượng nghiên cứu (Bảng 3.5 và Bảng 3.3). Chỉ có 29,8% trẻ bệnh VPTM có tuổi thai từ 37 tuần trở lên. Tỷ lệ này gần nhất với kết quả nghiên cứu của Deng ở Trung Quốc (30,8%) [53], thấp hơn tỷ lệ được công bố trong nghiên cứu của Yuan (Trung Quốc – 42,3%) [121] và Tripathi (Ấn Độ - 43,3%) [110], thấp hơn rất nhiều so với tỷ lệ trong một nghiên cứu ở Hoa Kỳ (66,7%) [103]. Tuy nhiên nếu so với chỉ số tương tự trong một nghiên cứu ở Iran (7,1%) [27], thì chỉ số trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn nhiều. Kết quả của chúng tôi chỉ ghi nhận được 11,9% trẻ bệnh có tuổi thai < 28 tuần, tỷ lệ này trong nghiên cứu của Ajeh (Iran) lên đến 21,4% [27]. Tuổi thai trung bình của 151 trường hợp VPTM là  $32,95 \pm 0,4$  tuần, thấp hơn tuổi thai trung bình của 602 trẻ thử máy tham gia nghiên cứu ( $33,5 \pm 0,2$  tuần). *Trẻ sơ sinh VPTM có tuổi thai trung bình thấp và thuộc nhóm sinh non, trong đó trên 10% (11,9%) là sơ sinh non yếu*

Đây là nghiên cứu đầu tiên đề cập mô tả số thai trong một lần sinh, thứ tự con sinh ra và kiểu sinh của trẻ sơ sinh VPTM (Bảng 3.6). Kết quả nghiên cứu này ghi nhận tỷ lệ đa thai trong nhóm trẻ bệnh VPTM là 7,9%. Các tài liệu y học đã

công bố cho biết tỷ lệ mang đa thai khác nhau giữa các dân tộc và chủng tộc. Theo Myriantopoulos (1970), tỉ lệ đẻ sinh đôi của phụ nữ da trắng là 1 /100 so với phụ nữ da đen là 1 /80, ở châu Á tỷ lệ đẻ sinh đôi là 1/155 [21]. Một nghiên cứu về tỷ lệ sinh đôi ở Tây Nam Nigeria đã công bố tỷ lệ sinh đôi ở nước này từ 22,1 – 45,5/1000 trường hợp sinh [28]. Đã có những bằng chứng nói lên việc tỷ lệ đa thai tăng lên liên quan đến việc dùng thuốc tránh thai hay hormone [21]. So sánh với số liệu từ y văn, tỷ lệ trẻ sơ sinh VPTM sinh ra từ mẹ mang đa thai (7,9%) là cao. Nghiên cứu cũng đã ghi nhận 13,9% trẻ VPTM là con thứ ba trở lên (Bảng 3.6). Ghi nhận này phù hợp với các báo cáo về tình hình dân số nước ta, với tỷ lệ sinh con thứ 3 trở lên ở mức 10% [14]. Có 26,5% trẻ VPTM được sinh ra từ phương pháp mổ đẻ. Tỷ lệ này vượt xa mức khuyến cáo của TCYT về mổ lấy thai (10-15% không quá 20%) [117]. *Ghi nhận có một tỷ lệ cao trẻ sơ sinh VPTM trong nghiên cứu này sinh ra từ mẹ mang đa thai và sinh bằng phương pháp mổ lấy thai.*

Nghiên cứu về tình trạng hô hấp lúc sinh và nơi sinh của trẻ bệnh (Bảng 3.7), tương tự như đặc điểm của 602 đối tượng nghiên cứu (96,2%), đã có 98,7% (149/151) trẻ VPTM được sinh ra ở bệnh viện. Trong một số nghiên cứu gần đây, Afjeh (Iran) cũng thông báo có 85,7% trẻ sơ sinh VPTM tham gia nghiên cứu được sinh ra ở bệnh viện [27]. Ở Việt Nam tỷ lệ trẻ được sinh ra ở bệnh viện được ghi nhận xấp xỉ 70% [112]. “Ngạt” là tình trạng được quan tâm liên quan đến sự phát triển của trẻ và các bệnh lý đường hô hấp trong đó có VPTM. Bằng cách khai thác thông tin lúc nhập viện, nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận có 21,9% trẻ bệnh VPTM bị ngạt nặng lúc sinh. Có hai nghiên cứu từ Trung Quốc có mô tả đến tình trạng ngạt ở trẻ VPTM. Theo tác giả Tripathi (2010) có 33,3% (10/30) trẻ cần hỗ trợ oxy lúc sinh; Yuan (2007) cho biết một tỷ lệ ngạt thấp hơn 9,6% (5/52) ở các trẻ bệnh VPTM. Tỷ lệ “ngạt” khác nhau giữa các bệnh viện tùy thuộc tình trạng sản phụ, điều kiện cuộc đẻ, kỹ năng NVYT... *Mặc dù dữ liệu về tình trạng hô hấp lúc sinh của trẻ sơ sinh thở máy tham gia nghiên cứu của chúng tôi chỉ khai thác được từ hồ sơ bệnh án. Tuy nhiên phân tích kết quả thu được cho thấy tỷ lệ trẻ sơ sinh VPTM có ngạt nặng lúc sinh không cao hơn các nghiên cứu đã công bố trong khu vực.*

Cân nặng lúc sinh và cân nặng cơ thể nói chung là một trong những yếu tố quan trọng phản ánh tình trạng phát triển cũng như tình trạng sức khỏe của trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ. Kết quả về sự phân bố cân nặng lúc sinh của 151 trẻ bệnh VPTM được biểu diễn như ở Biểu đồ 3.1, trong đó trẻ bệnh VPTM chủ yếu có tình trạng nhẹ cân (<2500 gam) hoặc rất nhẹ cân (<1500 gam) lúc sinh. So sánh tỷ lệ phân bố cân nặng lúc sinh của 151 trẻ bệnh VPTM với tất cả 602 đối tượng nghiên cứu nhận thấy thấy: ở "tầng" cân nặng lúc sinh rất thấp (<1500gam) nhóm trẻ bệnh VPTM có tỷ lệ chiếm ưu thế 37,1% (56/151) so với 27,9% (168/602) ở tất cả đối tượng nghiên cứu. Trong khi ở mức cân nặng có phân tầng cao hơn, mẫu nghiên cứu (với 602 đối tượng) cho các tỷ lệ chiếm ưu thế với các tỷ lệ lần lượt là 23,7% (ở mức 1500 - <2000 gam); 15,8% (ở mức 2000-<2500 gam) và 32,6% (ở mức  $\geq 2500$ ), tỷ lệ này tương ứng ở nhóm trẻ sơ sinh VPTM chỉ là 21,2%; 10,6% và 31,1 . Điều này gợi ý, rất có thể cân nặng lúc sinh rất thấp là một yếu tố tác động đến sự xuất hiện của VPTM?.

Tham chiếu các nghiên cứu khác, tỷ lệ phân bố cân nặng lúc sinh ở trẻ bệnh VPTM cũng khác nhau giữa các nghiên cứu

Mức cân nặng (gam)	Afied (Iran) n=14 (%) [27]	Yuan (TQ) n=52 (%) [121]	Deng (TQ) n=117 (%) [53]	Tripathi (Ấn Độ) n=30 (%) [110]	BVNTU' N=151 (%)
< 1500	9 (64,3)	9 (17,3)		10 (33,3)	<b>56 (37,1)</b>
1500 - <2000					<b>32 (21,2)</b>
2000- <2500	2 (14,3)	24 (46,2)	79 (67,5)	20 (66,9)	<b>16 (10,6)</b>
$\geq 2500$	3 (21,8)	19 (36,5)	38 (32,5)		<b>47 (31,1)</b>

Tỷ lệ trẻ bệnh VPTM không nhẹ cân lúc sinh ( $\geq 2500$ gam) ở nghiên cứu này gần tương tự với các nghiên cứu ở Trung Quốc [53], [121], nhưng cao hơn kết quả nghiên cứu ở Iran [27]. Trong khi đó tỷ lệ trẻ sơ sinh VPTM có cân nặng lúc sinh rất thấp (<1500 gam) tương tự như nghiên cứu ở Ấn Độ, thấp hơn kết quả nghiên cứu Iran [27], và cao hơn so với một nghiên cứu ở Trung Quốc [121]. *Qua kết quả*



*phân tích có thể nhận thấy có một tỷ lệ lớn (gần 70%) trẻ sơ sinh VPTM có tình trạng nhẹ cân lúc sinh. Tỷ lệ trẻ sơ sinh VPTM có cân nặng lúc sinh rất thấp cao hơn nhiều so với tỷ lệ này ở cả nhóm trẻ sơ sinh thở máy (38,4% so với 27,2%).*

Nhiễm khuẩn là một trong các lý do khiến trẻ sơ sinh phải nhập viện. Chúng tôi phân tích tình trạng nhiễm khuẩn lúc nhập viện và việc sử dụng kháng sinh trước nhập viện của 151 trẻ bệnh VPTM theo kết quả ở Bảng 3.8. Theo đó có 60/151 (39,7%) trẻ VPTM có dấu hiệu nhiễm khuẩn lúc nhập viện, nhưng có đến 89/151 (58,9%) trẻ được sử dụng kháng sinh trước nhập viện. Trong số 89 trẻ có sử dụng kháng sinh trước đó chỉ có hơn 61,8% cho thấy có các dấu hiệu nhiễm khuẩn lúc nhập viện. Trẻ bệnh chủ yếu được cho kháng sinh 1 ngày trước khi nhập viện. Theo một điều tra ngẫu nhiên về tình hình sử dụng kháng sinh tại BVNTU năm 2010, trong số những bệnh nhân sử dụng kháng sinh có 75,6% có bằng chứng nhiễm khuẩn và có đến 86/98 (83,4%) trẻ bệnh được điều tra có sử dụng kháng sinh trong bệnh viện [13]. Kết quả trên cho thấy kháng sinh được sử dụng có khuynh hướng cho các trường hợp có bằng chứng nhiễm khuẩn, nhưng vẫn có 38,2% kháng sinh được chỉ định không hợp lý. *Việc sử dụng kháng sinh rộng rãi cho trẻ sơ sinh có thể không ngăn ngừa được sự xuất hiện các nhiễm khuẩn nặng sau này như VPTM mà còn làm gia tăng thêm tình trạng vi khuẩn kháng kháng sinh.*

Về phương tiện chuyển viện và thông khí khi chuyển viện (Bảng 3.9), thống kê được 86,8% trẻ bệnh sau này mắc VPTM đã được chuyển đến BVNTU bằng xe cứu thương. Điều này chứng tỏ phần lớn trẻ bệnh VPTM đã có tình trạng nặng ngay từ lúc nhập viện. Theo điều tra của Miles cũng tại BVNTU năm 2012, tỷ lệ trẻ sơ sinh được chuyển viện bằng xe cứu thương là 49,9%, nhưng tỷ lệ này ở trẻ bệnh sau này tử vong lên đến 87,1% [87]. Kết quả của chúng tôi phù hợp với kết quả này. Tình trạng thông khí khi chuyển viện phản ánh mức độ nặng của bệnh ở thời điểm nhập viện. Có 98,0% trẻ VPTM phải thở oxy hoặc được bóp bóng lúc chuyển viện đã phản ánh được tình trạng bệnh rất nặng ở nhóm trẻ này. Tương quan với kết quả này là tỷ lệ 86,8% trẻ sơ sinh VPTM trước đó đã được chuyển viện bằng xe cứu thương (bảng 3.9). Kết quả này cũng tương tự như kết quả điều tra của tác giả Miles

năm 2012. Các nghiên cứu khác nhau cũng cho các kết quả khác nhau về tình trạng lúc chuyển viện của trẻ bệnh. Tình trạng này hầu như phụ thuộc vào mô hình bệnh tật cũng như khả năng đáp ứng trước nhu cầu chuyên môn khác nhau của các cơ sở y tế. Theo Badr trong một nghiên cứu ở Ai Cập năm 2010 có đề cập trong số 32 trẻ sơ sinh VPTM, 35,9% suy hô hấp, 28,1% viêm phổi sơ sinh, 21,9% ngạt do hít phân su, 12,5% bệnh não do thiếu oxy lúc nhập viện [34]. *Hầu hết (98,0%) trẻ sơ sinh VPTM trong nghiên cứu này phải hỗ trợ oxy trong khi chuyển viện. Tình trạng trẻ có suy hô hấp trong khi chuyển viện cần được quan tâm đánh giá trong mối liên hệ với các nhiễm trùng hô hấp trong đó có VPTM sau này.*

Về sự phân bố 151 trẻ sơ sinh VPTM theo bệnh nền (Biểu đồ 3.2), có thể nhận thấy chủ yếu trẻ sơ sinh VPTM đã có bệnh nền là đẻ non phối hợp với bệnh lý hô hấp hoặc bệnh lý khác 56,9% (86/151). Các nhóm bệnh nền khác như tim mạch đơn thuần, ho hấp đơn thuần hay tình trạng bệnh lý tiêu hóa, thần kinh... (xếp vào nhóm bệnh khác trong nghiên cứu này) chỉ chiếm một tỷ trọng thấp từ 3,3% đến 7,9%. Tham chiếu với các nghiên cứu khác có mục tiêu và thiết kế tương tự, có thể do đặc thù của từng địa điểm nghiên cứu hoặc mô hình bệnh tật và cả cách phân loại cho nên chẩn đoán bệnh nền của các trẻ bệnh VPTM không giống nhau giữa các nghiên cứu. Theo Deng (Trung Quốc) có 69,2% trẻ sơ sinh VPTM có suy hô hấp từ lúc nhập viện, 29,9% trẻ là sơ sinh non tháng và có ngừng thở, 12% có tim bẩm sinh [53]. Ở một nghiên cứu khác Yuan (Trung Quốc) ghi nhận 50% trẻ VPTM có bệnh màng trong, 9,6% bị ngạt, 1,9% phổi có ran ẩm [121]. Nghiên cứu của chúng tôi phân loại các tình trạng nói trên thuộc nhóm bệnh lý hô hấp. Nghiên cứu của chúng tôi phân nhóm bệnh nền theo cơ quan tổn thương, tuy nhiên so sánh với các nghiên cứu đã công bố có thể rút ra được những đặc điểm tương đồng, đó là *trẻ sơ sinh VPTM có bệnh nền là các bệnh lý liên quan đến sinh non và rối loạn chức năng hô hấp chiếm một tỷ lệ lớn.*

#### **4.2.2. Một số đặc điểm dịch tễ khác của trẻ sơ sinh viêm phổi thở máy**

Tỷ lệ mới mắc VPTM theo từng loại bệnh nền lần lượt từ cao đến thấp là “hô hấp và bệnh khác” 32,4% (12/37), “tim mạch và bệnh khác” 27,5% (14/51), “đẻ non

và hô hấp” 26,7% (56/210), “đẻ non và bệnh khác” 26,1% (30/110), “bệnh khác” 25,0% (12/48), “tim mạch” 21,7% (5/23), “đẻ non” 19,6% (10/51) và “hô hấp” 17,9% (12/67) (Biểu đồ 3.3). Điều này cho thấy mặc dù các bệnh lý hô hấp chiếm tỷ trọng không nhiều bằng đẻ non trong mô hình bệnh tật sơ sinh tại BVNTU nhưng VPTM lại xuất hiện nhiều hơn trong nhóm trẻ có bệnh nền là các bệnh lý đường hô hấp. Tương tự như trên, thứ tự sắp xếp tỷ suất mật độ mới mắc theo từng loại bệnh nền lần lượt là “đẻ non và hô hấp” 34,7/1000 ngày thở máy (62/1789), “hô hấp và bệnh khác” 34,3/1000 ngày thở máy (12/350), “bệnh khác” 33,6/1000 ngày thở máy (12/357), “tim mạch” 30,6/1000 ngày thở máy (6/196), “tim mạch và bệnh khác” 29,5/1000 ngày thở máy (14/474), “đẻ non và bệnh khác” 28,8/1000 ngày thở máy (30/1042), “đẻ non” 28,6 ngày thở máy (11/385), “hô hấp” 28,0/1000 ngày thở máy (12/428). Có thể nhận thấy rằng những trẻ đẻ non có bệnh lý hô hấp phối hợp đã phải thở máy dài ngày và có thể đây chính là lý do làm cho VPTM có khả năng xuất hiện nhiều và trên một trẻ bệnh có thể xuất hiện nhiều đợt VPTM. Theo kết quả trên “tim mạch” cũng là một trong các loại mắt bệnh có thể làm kéo dài thời gian thở máy. Các nghiên cứu đã công bố chưa thấy phân tích vấn đề trên. *Như vậy mặc dù trẻ sơ sinh VPTM có bệnh nền chủ yếu là đẻ non phối hợp với bệnh lý hô hấp hoặc bệnh lý khác thì sự phân bố tỷ lệ mới mắc và tỷ suất mật độ mới mắc VPTM trẻ sơ sinh tương đối đều khắp theo các mắt bệnh nền. Trẻ đẻ non, suy hô hấp có thể có tỷ lệ mắc cao hơn, nhưng nhìn chung cho dù là bệnh lý gì nếu phải thở máy thì khả năng mắc VPTM là xấp xỉ nhau.*

Kết quả nghiên cứu cũng đã chỉ ra sự xuất hiện VPTM ở trẻ sơ sinh trong năm (Biểu đồ 3.4). Theo đó VPTM xuất hiện đều khắp trong 12 tháng. Số trường hợp VPTM xuất hiện nhiều trong tháng 1, sau đó giảm dần, xuất hiện ít nhất năm vào tháng 4, rồi sau đó lại tăng cao trở lại đạt đỉnh vào tháng 8. Việc này dẫn đến tỷ lệ mắc, tỷ suất mật độ mới mắc có xu hướng cao ở đầu năm và thấp hơn ở cuối năm. *Tỷ lệ mới mắc và tỷ suất mật độ mới mắc đều cao nhất vào tháng 2 (32,6%; 52,8/1000 ngày thở máy), giảm dần và tăng cao trở lại vào tháng 8 (33,3%; 34,4/1000 ngày thở máy). Hiện chưa có các nghiên cứu đề cập đến khía cạnh này.*

*Cần tiếp tục có các nghiên cứu tương tự ở quy mô đa trung tâm thời gian nghiên cứu lặp lại nhiều năm, sẽ giúp cho việc xác định diễn biến xuất hiện VPTM thuyết phục hơn.*

Nhận xét về sự phân bố VPTM theo số ngày nằm viện (Bảng 3.10), để nhận thấy thời gian nằm viện càng dài thì tần suất xuất hiện VPTM càng nhiều. Trong khi trước điểm mốc “15 ngày” nằm viện chỉ ghi nhận được 29 trường hợp VPTM thì sau điểm mốc này đã có đến 122 ca bệnh VPTM sơ sinh (80,8%) với 130 đợt VPTM xuất hiện. Theo đó tỷ lệ mới mắc và tỷ suất mật độ mới mắc cũng tăng lên. Ở trẻ bệnh nằm viện trên 15 ngày tỷ lệ mới mắc là 28,9% (122/422) và tỷ suất mật độ mới mắc là 33,7/1000 ngày thở máy (130/3852). *Tỷ lệ mới mắc và tỷ suất mật độ mới mắc tăng cùng chiều với số ngày nằm viện. Khi trẻ sơ sinh thở máy từ ngày thứ 6 trở lên tỷ lệ mới mắc và tỷ suất mật độ mới mắc đều tăng cao rõ rệt.*

Xét sự phân bố tỷ lệ mới mắc và tỷ suất mật độ mới mắc theo tổng số ngày thở máy, chúng tôi nhận thấy tỷ lệ mới mắc và tỷ suất mật độ mới mắc đều tăng dần theo các mức tổng số ngày thở máy từ ngắn ngày đến dài ngày, mặc dù sự phân bố số trẻ bệnh thở máy tương đối đồng đều giữa các nhóm (Bảng 3.11). Tỷ lệ mới mắc và tỷ suất mật độ mới mắc cao nhất ở mức trẻ bệnh thở máy >15 ngày (70,1% và 49,8/1000 ngày thở máy). Đây là các tỷ lệ và tỷ số rất cao so với các nghiên cứu đã công bố [121], [53], [110], [42]. *Tỷ lệ mới mắc và tỷ suất mật độ mới mắc tỷ lệ thuận với số ngày thở máy. Các tỷ lệ mắc tăng rõ rệt khi trẻ sơ sinh thở máy từ ngày thứ 6 trở lên và tăng mạnh nếu trẻ thở máy trên 15 ngày.*

Ghi nhận thấy tỷ lệ mới mắc và tỷ suất mật độ mới mắc lại cao hơn ở nhóm trẻ có ngạt nhẹ lúc sinh (30,2% và 34,9/1000 ngày thở máy). Tuy nhiên ở nhóm trẻ sơ sinh ngạt nặng tỷ lệ mới mắc và tỷ suất mật độ mới mắc lại thấp hơn ở nhóm không ngạt (20,8% so với 24,8% và 25,9/1000 ngày thở máy so với 33,3/1000 ngày thở máy) (Bảng 3.12). *Chưa thể nhận định được tình trạng ngạt lúc sinh có thể làm tăng mắc VPTM ở trẻ sơ sinh bệnh nặng phải thở máy.*

Mặc dù số trẻ sơ sinh thở máy tham gia nghiên cứu và số trẻ sơ sinh mắc VPTM ở nhóm có cân nặng lúc sinh rất thấp (<1500 gam) cũng như nhóm không

nhẹ cân ( $\geq 2500$  gam) tương đương nhau (Bảng 3.3 và Biểu đồ 3.1). Tổng số ngày phơi nhiễm thở máy ở hai nhóm này là 1632 ngày và 1676 ngày. Tuy nhiên theo kết quả phân tích thu nhận được ở Bảng 3.13 tỷ lệ mới mắc và tỷ suất mật độ mới mắc VPTM trẻ sơ sinh cao hơn rõ rệt ở nhóm trẻ có cân nặng lúc sinh dưới 1500 gam (33,3% và 38,0/1000 ngày thở máy) (Bảng 3.13). Các nhóm trẻ nhẹ cân và không nhẹ cân có tỷ lệ mới mắc từ 16,8% đến 23,9%; tỷ suất mật độ mới mắc từ 28,1/1000 ngày thở máy đến 28,9/1000 ngày thở máy. So sánh kết quả nghiên cứu của chúng tôi với kết quả nghiên cứu của một nhóm tác giả từ chương trình KSNK của TCYTTG đã tổng quan 9 nghiên cứu đề cập đến sự phân bố tỷ suất mật độ mới mắc của VPTM sơ sinh theo các mức cân nặng lúc sinh, theo đó cho thấy tỷ suất mật độ mới mắc VPTM trẻ sơ sinh trong nghiên cứu của chúng tôi xét theo từng nhóm cân nặng lúc sinh đều cao hơn từ 2 đến  $> 10$  lần kết quả trong nghiên cứu tổng quan vừa đề cập. Tuy nhiên, cũng trong các nghiên cứu trên tỷ suất mật độ mới mắc ở nhóm rất nhẹ cân lúc sinh thường cao hơn các nhóm khác [26]. *Nhận thấy ở trẻ sơ sinh có cân nặng lúc sinh “rất nhẹ cân” có tỷ lệ mới mắc và tỷ suất mật độ mới mắc cao hơn các nhóm cân nặng khác.*

#### **4.2.3. Một số đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của viêm phổi thở máy trẻ sơ sinh**

Về các biểu hiện lâm sàng của 151 trẻ bệnh VPTM trong đợt bệnh xuất hiện đầu tiên (Bảng 3.14), ghi nhận được các dấu hiệu và triệu chứng bao gồm ran phổi, trao đổi khí giảm, tăng sức cản đường thở, X-quang có tổn thương là các chỉ số có biến đổi rõ rệt so với các tiêu chí trong hướng dẫn của CDC-US. Các dấu hiệu, triệu chứng như nhiệt độ không ổn định; nhịp tim nhanh có tần suất thấp (33,1%; 43,7%). Theo Cernada trong một nghiên cứu trên 198 đối tượng trẻ sơ sinh với “chuẩn vàng” để chẩn đoán VPTM là nuôi cấy dương tính dịch rửa phế quản phế nang (BAL) dương tính, đối chiếu với các biểu hiện lâm sàng đã ghi nhận được: tăng xuất tiết (83,3%); tăng nhu cầu cài đặt thông khí (61,1%); tổn thương thâm nhiễm trên X-quang (55,6%); tăng nhu cầu oxy (50,0%); nhiệt độ không ổn định ( $< 1\%$ ) [42]. Theo kết quả nghiên cứu của Yuan, trong các biểu hiện lâm sàng của trẻ sơ

sinh VPTM, bạch cầu tăng chiếm 73,1% (38/52), trong khi sốt ( $>38^{\circ}\text{C}$ ) chỉ xuất hiện 48,1% (25/52) [121]. Đây có thể coi là “độ nhạy” của các tiêu chuẩn lâm sàng chẩn đoán VPTM ở trẻ sơ sinh. Với các tần suất xuất hiện như kết quả thu thập được: ran phổi (99,3%), trao đổi khí giảm (85,8%), bạch cầu tăng (78,3%), X-quang xuất hiện tổn thương hoặc có thêm tổn thương mới (66,3%) cho phép nhận xét rằng độ nhạy của các tiêu chuẩn lâm sàng của CDC-US trong chẩn đoán VPTM ở trẻ  $\leq 1$  tuổi áp dụng cho trẻ sơ sinh tại Bệnh viện Nhi Trung ương có độ nhạy tương đương với các nghiên cứu đã công bố. Một nghiên cứu phân tích gộp về VPTM ở đơn vị ĐTTC sơ sinh và ĐTTC nhi công bố năm 2007 cho biết “Tiêu chuẩn xác định VPTM của CDC không đặt ra vấn đề phải có bằng chứng vi sinh, nhưng hoàn toàn có thể áp dụng được” [61]. Cần tiếp tục có các nghiên cứu thêm, tuy nhiên bước đầu cho thấy *có thể áp dụng các tiêu chuẩn lâm sàng và cận lâm sàng như: xuất hiện ran phổi, bạch cầu tăng, trao đổi khí giảm, tăng chỉ số máy thở (PIP/PEEP), và tổn thương trên phim XQ để xác định viêm phổi thở máy trẻ sơ sinh.*

Mô tả về số ngày thở máy trước VPTM và tổng số ngày thở máy của 151 trẻ sơ sinh VPTM (Bảng 3.15), nhận thấy trong số 151 trẻ sơ sinh VPTM chỉ có 2,6% (4/151) có tổng số thời gian thở máy từ 5 ngày trở xuống, nhưng có đến 78,2% (118/151) trẻ bệnh thở máy từ 11 ngày trở lên, đồng thời ghi nhận có một tỷ lệ lớn 71,5% (108/151) trẻ bệnh xuất hiện VPTM trong 10 ngày thở máy đầu tiên. Kết quả nghiên cứu của Yuan cho biết có 61,5% (32/52) trẻ sơ sinh VPTM đã thở máy từ 5 ngày trở lên, nhưng lại có đến 38,5% (20/52) trường hợp thở máy dưới 5 ngày [121]. Tổng số ngày thở máy trung bình của 151 trẻ VPTM là  $19,53 \pm 1,10$  và số ngày thở máy thở máy trung bình đến khi VPTM xuất hiện là  $9,72 \pm 0,47$ . Số ngày thở máy trung bình trong nghiên cứu này dài hơn kết quả của Nguyễn Thị Lệ Thúy công bố trong một nghiên cứu ở Bệnh viện Nhi đồng I năm 2005 trên đối tượng bệnh nhi chung (trung vị số ngày thở máy: 7,5; KBT: 2-47 ngày) [19]. Và cũng dài hơn thời gian thở máy trung bình trong nghiên cứu của Tripathi ( $300,2 \pm 174,6$  giờ) [110], nhưng ngắn hơn kết quả nghiên cứu của Afjeh (39 ngày; KBT 5- 86 ngày) [27] và Cernada (33,5 ngày; KBT 23,4-61,5 ngày) [42]. Bên cạnh lý do khác nhau về đối

tượng nghiên cứu, sự khác nhau có thể còn do trong những năm gần đây nhờ những tiến bộ trong chăm sóc và điều trị nên thời gian sống thêm của trẻ bệnh VPTM đã được kéo dài. Thời gian thở máy ngắn có thể là do trẻ được chăm sóc điều trị thoát máy sớm, nhưng cũng có thể là do tỷ lệ tử vong cao. Mặc dù số trẻ trai gấp 3 lần trẻ gái nhưng tổng số ngày thở máy trung bình, số ngày thở máy đến khi xuất hiện VPTM trung bình của trẻ bệnh gái cao hơn trẻ bệnh trai. *Nhìn chung VPTM trẻ sơ sinh thường xuất hiện vào tuần thứ hai sau khi đặt NKQ. Trẻ sơ sinh VPTM trong nghiên cứu của chúng tôi có thời gian thở máy trước VPTM cũng như tổng số ngày thở máy dài. Thở máy kéo dài có thể là yếu tố nguy cơ của VPTM. Chiến lược rút ngắn ngày thở máy là cần thiết vì vừa có thể làm giảm nguy cơ vừa giảm chi phí điều trị. Cần có giải pháp phù hợp với những trường hợp phụ thuộc máy thở.*

Đánh giá về số ngày điều trị trước VPTM và tổng số ngày điều trị của 151 trẻ sơ sinh VPTM (Bảng 3.16), đã có 49,7% (75/151) trẻ bệnh có số ngày điều trị > 15 ngày trước khi xuất hiện VPTM và một tỷ lệ lớn 65,6% (99/151) có số ngày điều trị từ 11 ngày trở lên trước khi mắc VPTM. Số ngày điều trị trung bình trước VPTM là  $20,7 \pm 1,3$ . Theo kết quả nghiên cứu của Yuan (Trung Quốc) thời gian điều trị trước khi trẻ sơ sinh xuất hiện VPTM có trung vị là 4 ngày (ngắn nhất 3 ngày – dài nhất 12 ngày) [121]; trong kết quả nghiên cứu của Deng (Trung Quốc) số ngày điều trị trung bình trước VPTM là  $4,5 \pm 2,4$  ngày [53]. Như vậy tại BVNTU, VPTM trẻ sơ sinh xuất hiện khá muộn so với các nghiên cứu trên đây. Số ngày điều trị trung bình của 151 trẻ bệnh VPTM là  $39,1 \pm 2,3$  ngày, trong đó hầu hết 92,7% (140/151) có thời gian điều trị từ 11 ngày trở lên. Kết quả này gần giống với kết quả trong nghiên cứu của Tripathi (Ấn Độ)  $32,7 \pm 34,7$  ngày và của Apisarntharak (Hoa Kỳ) với trung vị là 30 ngày (ngắn nhất 3- dài nhất 361 ngày) [31], [110], nhưng ngắn hơn kết quả của Afjed (Iran) số ngày trung bình  $59 \pm 30$  ngày [27]. Thời gian điều trị trẻ bệnh VPTM, bao gồm cả thời gian sau khi VPTM xuất hiện phụ thuộc vào chất lượng điều trị trẻ bệnh. Tuy nhiên nếu trẻ bệnh trong tình trạng nặng, thời gian điều trị sẽ bị rút ngắn nếu trẻ tử vong sớm. *Song song với kết quả số ngày thở máy, nghiên cứu của chúng tôi thu được kết quả trẻ sơ sinh VPTM có số ngày điều trị*

*trước VPTM và tổng số ngày điều trị dài. Đây có thể là lý do dẫn đến tăng sức tải của bệnh viện và tăng chi phí điều trị.*

#### ***4.2.4. Tỷ lệ tử vong ở trẻ sơ sinh có viêm phổi thở máy tại Bệnh viện Nhi Trung ương***

Xác định được tỷ lệ tử vong của VPTM ở trẻ sơ sinh trong nghiên cứu này là 66,9% (Bảng 3.17). Kết quả này cũng tương tự với một số kết quả nghiên cứu về VPTM ở trẻ em và người lớn trong nước như: nghiên cứu của Nguyễn Thị Lệ Thúy về VPTM trên trẻ bệnh nặng thở máy tại khoa HSCC Bệnh viện Nhi đồng I, thành phố Hồ Chí Minh năm 2005 tỷ lệ tử vong là 60% (36/60) [19], tỷ lệ tử vong của VPTM trong nghiên cứu tại ba khoa ĐTTC BVNTU năm 2009 tỷ lệ tử vong là 46,7% [12]; nghiên cứu VPTM tại khoa HSCC Bệnh viện Bạch Mai (bệnh nhân người lớn) năm 2011 là 55,6% (50/90) [18]. Đã có nhiều nghiên cứu công bố tỷ lệ tử vong của VPTM ở trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ thường ở mức cao (từ >20% đến > 40%) cho dù nghiên cứu được thực hiện ở các bệnh viện châu Âu, Hoa Kỳ hay bệnh viện ở các nước đang phát triển. Nghiên cứu của Apisarnthanarak (Hoa Kỳ), tỷ lệ tử vong của VPTM ở trẻ sinh non là 47% (9/19) [31]; Elward nghiên cứu VPTM ở đơn vị ĐTTC nhi (Hoa Kỳ), tỷ lệ tử vong là 20% (6/30) [57]; nghiên cứu tổng quan của Foglia, hệ thống 101 bài báo về VPTM ở trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ kết luận tỷ lệ tử vong VPTM khoảng 20% và hơn [61]; nghiên cứu của Deng về VPTM ở ĐTTC sơ sinh (Trung Quốc), tỷ lệ tử vong 20,5% (24/117) [53]; Tripathi nghiên cứu VPTM sơ sinh (Ấn Độ), tỷ lệ tử vong 40% [110]. Một số tác giả khác lại cho rằng tỷ lệ tử vong của VPTM sơ sinh chỉ hơn 10%. Nghiên cứu của Afjeh (Iran) tỷ lệ tử vong VPTM sơ sinh 14,3% [27]; Yuan (Trung Quốc) thông báo tỷ lệ này là 13,5%. *Có thể nhận thấy tỷ lệ tử vong chúng tôi ghi nhận được trong nghiên cứu này tương tự như phần lớn các nghiên cứu về tỷ lệ tử vong VPTM ở trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ khác và ở mức cao nhất.*



Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận được tỷ lệ tử vong ở nhóm trẻ bệnh có VPTM và nhóm không VPTM tương ứng là 66,9% và 40,4%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $\chi^2 = 31.9$ ; OR=2,98;  $p < 0,0001$ ). Như vậy trong nghiên cứu này chính VPTM là lý do làm gia tăng tỷ lệ tử vong. Tham chiếu với kết quả của một số nghiên cứu đã công bố thấy có thể thấy nhận xét của các nghiên cứu không giống nhau. Một số cho rằng sự khác nhau về tỷ lệ tử vong ở nhóm trẻ sơ sinh có VPTM và nhóm không VPTM là có ý nghĩa thống kê. Deng (20,5% và 6,9%,  $< 0,05$ ); Apisarntharak (47% và 19%,  $p < 0,03$ ) [31], [53]. Một số khác nhận xét tỷ lệ tử vong ở nhóm VPTM cao hơn và chỉ có mối liên quan ít, Tripathi (40% và 22,06%,  $p = 0,58$ ), Elward (20% và 7%,  $p = 0,65$ ) [57], [110]. Một vài nghiên cứu khác cho rằng không có sự khác biệt về tỷ lệ tử vong ở nhóm trẻ sơ sinh có VPTM và nhóm sơ sinh thở máy mà không có VPTM, Foglia (20% và 21%), Yuan (13,5% và 12,1%) [61], [121]. *Trong nghiên cứu này VPTM đã làm tăng tỷ lệ tử vong ở trẻ sơ sinh bệnh nặng phải hỗ trợ hô hấp bằng máy thở.*

Mặc dù có 81,2% (82/101) số trường hợp VPTM sơ sinh tử vong thuộc nhóm VPTM xuất hiện muộn ( $> 5$  ngày), tuy nhiên với tỷ lệ tử vong thu được 61,3% ở nhóm VPTM xuất hiện sớm ( $\leq 5$  ngày) và 68,3% ở nhóm VPTM xuất hiện muộn ( $> 5$  ngày) đã cho thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa về tỷ lệ tử vong ở hai nhóm trên (OR= 0,73;  $\chi^2 = 0,55$ ;  $p = 0,45$ ) (Bảng 3.18). *Như vậy, VPTM có thể xuất hiện sớm hay muộn nhưng khi trẻ sơ sinh thở máy đã mắc VPTM thì tỷ lệ tử vong là như nhau.*

Có thể nhận thấy, trong 5 ngày đầu tiên sau khi VPTM sơ sinh xuất hiện đã có gần một phần ba (30,7%) trẻ sơ sinh mắc VPTM tử vong, tỷ lệ tử vong sẽ tăng lên trên một nửa (53,5%) sau ngày thứ 10. Sau hai tuần kể từ khi VPTM sơ sinh xuất hiện đã có gần bảy mươi phần trăm (67,4%) trẻ mắc VPTM tử vong (Bảng 3.19). *Như vậy sau khi VPTM sơ sinh xuất hiện, tỷ lệ tử vong là trên 30% và tiếp tục tăng thêm trên 10% sau mỗi 5 ngày.*

### 4.3. Các yếu tố nguy cơ của viêm phổi thở máy ở trẻ sơ sinh điều trị tại Bệnh viện Nhi Trung ương

#### 4.3.1. Các yếu tố cá thể của trẻ sơ sinh bệnh nặng phải thở máy

Sự phân bố trẻ bệnh sơ sinh có và không có VPTM theo giới tính khác nhau giữa các nghiên cứu đã công bố. Trong khi các nghiên cứu tại một số nước châu Á ghi nhận tỷ lệ ca bệnh và đối tượng nghiên cứu là trẻ trai thường chiếm ưu thế so với trẻ gái [53], [110], [121] thì các nghiên cứu ở châu Âu và Hoa Kỳ công bố tỷ lệ phân bố này tương đối cân bằng hoặc trẻ gái lại chiếm ưu thế so với trẻ trai [27], [31], [42], [103]. Đặc biệt theo Cernada (Tây Ban Nha) ở nhóm trẻ bệnh có VPTM trẻ gái chiếm 56,2% còn ở nhóm trẻ không mắc VPTM trẻ gái là 35,7% sự khác biệt có ý nghĩa với  $p=0,034$  [42]. Trong nghiên cứu này chúng tôi thu được tỷ lệ trẻ trai và trẻ gái mắc VPTM lần lượt là 75,5% và 24,5% chênh lệch nhiều so với ở nhóm không có VPTM (64,5% và 35,5%) sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ở kiểm định  $\chi^2$  với  $OR=1,69$  (95%CI:1,1-2,6),  $p=0,01$  (Bảng 3.20). *Như vậy trong nghiên cứu này VPTM xuất hiện có liên quan với giới tính trai của trẻ bệnh.*

Ở trẻ sơ sinh, tuần tuổi đầu tiên sau đẻ có nhiều đặc điểm sinh lý và bệnh lý khác biệt so với các tuần tuổi sau đó, vì vậy chúng tôi chia tuổi lúc nhập viện của trẻ thành hai nhóm  $\leq 7$  ngày tuổi và  $> 7$  ngày tuổi. Theo kết quả bảng 3.20, tỷ lệ phân bố theo hai nhóm tuổi của nhóm bệnh và nhóm chứng là tương tự nhau ( $\leq 7$  ngày tuổi: nhóm bệnh 70,9%, nhóm chứng 68,3%;  $> 7$  ngày tuổi nhóm bệnh 29,1% và nhóm chứng 31,7%). Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với  $OR = 1,3$ ; 95%CI=0,74-1,71. *Do đó nhập viện trong tuần tuổi đầu tiên không phải là yếu tố có liên quan đến sự xuất hiện VPTM sau này.*

Căn cứ đặc điểm phát triển của thai nhi trong tử cung, trong nghiên cứu này tuổi thai được chia làm các nhóm:  $< 28$  tuần, từ 28-30 tuần, từ 31-33 tuần, từ 34- 37 tuần và  $> 37$  tuần (Bảng 3.21). So sánh tỷ lệ trẻ bệnh có cùng mức cân nặng giữa hai nhóm trẻ sơ sinh VPTM và không VPTM, nhận thấy tỷ lệ phân bố trẻ ở các nhóm tuổi thai từ 28 tuần trở lên khá tương đồng giữa hai nhóm và không có sự khác biệt qua kiểm định bằng trắc nghiệm thống kê ( $OR = 0,7 - 0,96$ ;  $p=0,3-0,9$ ).

Tuy nhiên ở nhóm tuổi thai < 28 tuần (còn gọi là sơ sinh rất non yếu) sự phân bố có sự chênh lệch lớn: 11,9% (18/151) ở nhóm có VPTM và 3,9% (18/451) ở nhóm không VPTM, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $OR = 3,3$ ;  $95\%CI:1,6-6,7$ ;  $p<0,001$ . Trong 602 đối tượng nghiên cứu, chỉ có 36 trẻ có tuổi thai <28 tuần thì đã có 18/36 (50%) xuất hiện VPTM. Tác giả Apisarnthanarak (nghiên cứu tại Hoa Kỳ) với thiết kế nghiên cứu tương tự đã mô tả có 19/67(28%) trẻ có tuổi thai < 28 tuần đã xuất hiện VPTM sau này, chỉ có 3,5% (5/144) trẻ có tuổi thai  $\geq 28$  tuần xuất hiện VPTM, sự khác biệt có ý nghĩa ( $p<0,001$ ) [31]. Nghiên cứu của Deng (Trung Quốc) và Tripathi (Ấn Độ) có chung nhận định tỷ lệ trẻ sơ sinh có tuổi thai <37 tuần ở nhóm VPTM cao hơn nhóm không có VPTM ( $p<0,001$  và  $p=0,01$ ) [53], [110]. Tuổi thai trung bình của hai nhóm trong nghiên cứu này là  $32,9\pm 4,7$  tuần so với  $33,7\pm 4,5$  tuần và chưa ghi nhận có sự khác biệt ( $p=0,06$ ). Theo tác giả Badr (Ai Cập) tuổi thai trung bình của nhóm trẻ sơ sinh VPTM và nhóm chứng là 33,6 so với 35,7 có sự khác biệt với  $t=2,1$ ;  $p=0,04$  [34]. Còn theo Fallahi (Iran), tỷ lệ trẻ sơ sinh có tuổi thai từ 28-34 tuần trong nhóm có VPTM là 81,1% so với 61,4% ở nhóm không VPTM [58]. *Như vậy trong nhóm trẻ bệnh VPTM, số trẻ có tuổi thai <28 tuần chiếm một tỷ lệ cao có ý nghĩa thống kê. Nói cách khác, bằng phép phân tích đơn biến có thể thấy VPTM trẻ sơ sinh xảy ra trên nhóm trẻ có tuổi thai < 28 tuần cao gấp 3,3 lần so với những trẻ có tuổi thai lớn hơn. Nhóm trẻ sơ sinh VPTM có tuổi thai trung bình thấp hơn nhóm không có VPTM.*

Căn cứ vào cách phân loại cân nặng lúc sinh: <2500 gam là nhẹ cân; <1500 gam là rất nhẹ cân, cân nặng lúc sinh của các đối tượng nghiên cứu được phân tầng thành các mức <1500 gam, 1500-2000 gam, 200-2500 gam và >2500 gam (Bảng 3.21). Tỷ lệ trẻ có cân nặng lúc sinh <1500 gam ở nhóm trẻ sơ sinh có VPTM là 37,1% (56/151) và ở nhóm không VPTM là 23,9%(108/451), khác biệt có ý nghĩa với  $OR = 1,9$ ;  $95\%CI:1,2-2,8$ ;  $p=0,001$ . Theo Tripathi (Ấn Độ) tỷ lệ trẻ có cân nặng lúc sinh <1500 gam ở nhóm trẻ sơ sinh có VPTM là 33% (10/30) và ở nhóm không VPTM là 8,8%(6/68), khác biệt có ý nghĩa ở mức  $p=0,002$  [110]. Theo Deng (Trung Quốc) tỷ lệ trẻ sơ sinh có cân nặng lúc sinh từ 960-2500 gam ở nhóm trẻ sơ

sinh có VPTM và không VPTM tương ứng là 67,5% (79/117) và 28,9% (67/232) khác biệt có ý nghĩa ( $p < 0,001$ ) [53]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng đã ghi nhận được nhóm trẻ sơ sinh VPTM có cân nặng trung bình thấp hơn nhóm không VPTM ( $1935,3 \pm 793,4$  gam so với  $2105,7 \pm 787,2$ gam), khác biệt có ý nghĩa với  $p = 0,02$ . Theo kết quả của Bảng 3.16, tỷ lệ mới mắc và tỷ suất mật độ mới mắc của VPTM ở nhóm trẻ có cân nặng lúc sinh  $< 1500$  gam (33,3% và 38,0/1000 ngày thở máy) đều cao hơn rõ rệt so với các mức cân nặng khác. Ở các mức cân nặng cao hơn giữa hai nhóm bệnh và nhóm chứng đều ghi nhận không có sự khác biệt. *Theo kết quả bảng 3.21 bằng phân tích đơn biến có thể nhận thấy VPTM trẻ sơ sinh xảy ra trên các trẻ sơ sinh rất nhẹ cân lúc sinh ( $< 1500$ gam) cao gấp gần 2 lần so với các trẻ có cân nặng lớn hơn.*

#### **4.3.2. Các yếu tố về đặc điểm bệnh lý trước nhập viện và lúc nhập viện**

Bệnh chính của trẻ sơ sinh bệnh nặng phải thở máy hay còn được gọi là bệnh nền là yếu tố được một số tác giả đặt vấn đề xem xét mối liên quan với sự xuất hiện VPTM. Trong nghiên cứu này, căn cứ vào chẩn đoán xác định, và nguyên tắc phân loại bệnh dựa theo các cơ quan, hệ thống bị tổn thương bệnh chính của trẻ sơ sinh phải thở máy được chia thành các nhóm như sau: đẻ non đơn thuần, tim mạch đơn thuần, hô hấp đơn thuần, đẻ non phối hợp với hô hấp, đẻ non phối hợp với bệnh khác, tim mạch phối hợp với bệnh khác và hô hấp phối hợp với bệnh khác (Bảng 3.22). Kết quả thu được tỷ lệ phân bố các nhóm bệnh chính giữa hai nhóm VPTM và không VPTM là tương đối đều nhau: nhóm đẻ non đơn thuần (6,6% và 9,1%); nhóm tim mạch đơn thuần (5,3% và 4,0%); nhóm hô hấp đơn thuần (7,9% và 12,2%); nhóm đẻ non phối hợp với hô hấp (37,1% và 34,1%); nhóm đẻ non phối hợp với bệnh khác (19,9% và 18,8%); nhóm tim mạch phối hợp với bệnh khác (9,3% và 8,2%); nhóm hô hấp phối hợp với bệnh khác (7,9% và 5,5%); và nhóm bệnh khác (7,9% và 8,0%). Kiểm định  $\chi^2$  thấy không có sự khác biệt của sự phân bố các tỷ lệ (OR = 0,6-1,7;  $p = 0,15-0,8$ ). Mặc dù các nghiên cứu khác nhau mô tả bệnh chính theo thuật ngữ phân loại bệnh khác nhau, tuy nhiên vẫn có thể thấy các phân loại tương đồng. Theo Yuan bệnh chính được phân loại thành bệnh màng trong,

ngạt, viêm phổi, tim bẩm sinh, bệnh ngoại khoa...Bằng kiểm định  $\chi^2$  tác giả không tìm thấy sự khác biệt giữa hai nhóm trẻ sơ sinh VPTM và không VPTM (OR=0,4-2,7; p=0,2-1,0) [121]. Trong một nghiên cứu khác Deng (Trung Quốc) đã mô tả có sự khác biệt có ý nghĩa về yếu tố bệnh chính giữa hai nhóm VPTM và không VPTM bao gồm chảy máu phổi (p=0,005); hội chứng suy hô hấp sơ sinh (p<0,001); loạn sản phế quản phổi (p=0,001); nhiễm khuẩn huyết (p<0,001), bệnh não do thiếu oxy (p<0,001), đồng thời cũng ghi nhận không có sự khác biệt ở một số yếu tố như ngừng thở sơ sinh (p=0,466); tăng áp phổi liên tục (p=0,530), tắc ruột phân su (p=0,432) [53]. Tác giả Badr (Ai Cập) thông báo không có sự khác biệt về các chẩn đoán như suy hô hấp, viêm phổi bẩm sinh, viêm phổi hít phân su hay bệnh não do thiếu oxy giữa hai nhóm trẻ sơ sinh có VOTM và không VPTM (p=0,8) [34]. Tóm lại các nghiên cứu khác nhau mô tả đặc điểm bệnh chính ở trẻ sơ sinh thở máy khác nhau và mỗi liên quan đến sự xuất hiện VPTM cũng khác nhau. *Trong nghiên cứu này không ghi nhận có mối liên quan giữa yếu tố bệnh nền với sự xuất hiện VPTM.*

Kiểm định mối liên quan giữa tình trạng nhiễm khuẩn lúc nhập viện ở trẻ sơ sinh và sự xuất hiện VPTM sau này, ghi nhận ở nhóm có VPTM có 39,7% trẻ có dấu hiệu nhiễm khuẩn lúc nhập viện và ở nhóm không VPTM là 37,5% sự khác biệt này không có ý nghĩa với OR=1,1 (95%CI: 0,7-1,63); p= 0,6. Ở nhóm trẻ sơ sinh VPTM có 58,9% và nhóm không VPTM có 49,9% trẻ đã được điều trị kháng sinh trước nhập viện, tuy nhiên kiểm định  $\chi^2$  hai tỷ lệ này chỉ ghi nhận được OR=1,4 và 95%CI =1,0-2,3 (Bảng 3.23). Rất có thể tỷ lệ VPTM sơ sinh xảy ra nhiều hơn trên những trẻ đã từng điều trị kháng sinh trước khi nhập viện, nhưng cũng có thể chỉ số sử dụng kháng sinh trước nhập viện cũng chỉ là một trong những chỉ số gián tiếp phản ánh tình trạng nặng hoặc những nguy cơ khác của trẻ. *Tóm lại ở nghiên cứu này tình trạng nhiễm khuẩn lúc nhập viện không có liên quan đến VPTM sau này và việc trẻ được điều trị kháng sinh lúc trước nhập viện chưa đủ bằng cứ để nhận xét có vai trò thể dự phòng hay làm tăng thêm sự xuất hiện VPTM sau này.*

Tìm hiểu mối liên quan giữa tình trạng thông khí lúc chuyển viện với VPTM là đánh giá sự liên hệ giữa mức độ nặng của trẻ bệnh lúc nhập viện với khả năng

xuất hiện VPTM sau này. Cả hai nhóm VPTM sơ sinh và không VPTM đều có một tỷ lệ lớn trẻ bệnh phải thở oxy hoặc bóp bóng lúc chuyển viện (thở oxy: 51,0% và 45,2%; bóp bóng: 47,0% và 51,2%) sự phân bố này tương đồng, không có sự khác biệt ( $p=0,2-0,4$ ;  $OR=0,9-1,3$ ). Kết quả này phù hợp với kết quả có một tỷ lệ lớn (84,8%) trẻ bệnh có chẩn đoán lúc nhập viện là bệnh lý hô hấp hoặc đẻ non. Tác giả Badr (Ai Cập) cũng đã mô tả chẩn đoán lúc nhập viện của cả hai nhóm trẻ sơ sinh VPTM và không VPTM như suy hô hấp, viêm phổi bẩm sinh, viêm phổi do hít phân su, bệnh não thiếu oxy là các bệnh lý đều cần có oxy hỗ trợ lúc nhập viện và sự phân bố giữa hai nhóm không có ý nghĩa thống kê ( $\chi^2 = 0,86$ ;  $p=0,8$ ) [34]. Kết quả và nhận xét trên tương ứng với việc có đến 86,8% trẻ bệnh ở nhóm VPTM và 83,4% trẻ bệnh ở nhóm không VPTM được chuyển viện bằng xe cứu thương. Phân bố này cũng tương đồng và không có sự khác biệt. Theo điều tra của Miles tại BVNTU năm 2012, tỷ lệ trẻ sơ sinh được chuyển viện bằng xe cứu thương là 49,9%, nhưng tỷ lệ này ở trẻ bệnh tử vong sau này lên đến 87,1% [87]. *Như vậy kiểu thông khí lúc chuyển viện và hình thức chuyển viện phần nào phản ánh mức độ nặng của trẻ lúc nhập viện và tuy nhiên tình trạng này không có sự liên quan với VPTM sau này.*

#### **4.3.3. Các yếu tố trong chăm sóc và điều trị tại bệnh viện**

Các thực hành chăm sóc và điều trị tại bệnh viện là các yếu tố chủ quan của người thầy thuốc. Người chăm sóc và cách thức điều trị có thể tác động đến sự xuất hiện hay không xuất hiện VPTM trong quá trình điều trị.

Thầy thuốc phải đổi kháng sinh trong điều trị phản ánh sự khó khăn khi xử lý tình trạng nhiễm trùng. Số lần đổi kháng sinh càng nhiều chứng tỏ tình trạng nhiễm trùng càng phức tạp. Nghiên cứu này tìm hiểu yếu tố đổi kháng sinh trước khi VPTM xuất hiện, qua đó nhận dạng tình trạng nhiễm trùng trước khi VPTM và dự liệu mối liên quan với VPTM sau này. Đồng thời so sánh việc đổi kháng sinh giữa hai nhóm VPTM và không VPTM để thấy được tác động của VPTM đối việc lựa chọn kháng sinh điều trị. Ở nhóm không VPTM tỷ lệ trẻ bệnh phải đổi kháng sinh trong suốt thời gian theo dõi thở máy là 46,3% (209/451). Tỷ lệ này ở nhóm VPTM

trong giai đoạn trước khi VPTM xuất hiện là 46,4%. Hai tỷ lệ này tương đồng, không có sự khác biệt với  $OR=1,0$  (0,68-1,47). *Như vậy việc có hay có đôi kháng sinh điều trị (không xét số lần đổi) không liên quan đến sự xuất hiện VPTM.* Tuy nhiên trong số 70 trẻ bệnh có đôi kháng sinh trước VPTM, khi xét những trường hợp có đôi kháng sinh từ 2 lần trở lên ( $\geq 2$ ) chúng tôi thu được tỷ lệ 49,6% (34/70); tiêu chí này xét trong 209 trẻ sơ sinh thở máy của nhóm không VPTM trong toàn bộ thời gian theo dõi thu được tỷ lệ 32,1% (67/209), khác biệt này có ý nghĩa thống kê với  $OR=2,0$ ; 95%CI= 1,11-3,61 (Bảng 3.25). *Như vậy VPTM sơ sinh xuất hiện ở nhóm trẻ có đôi kháng sinh  $\geq 2$  lần cao gấp hai lần ở nhóm trẻ sơ sinh chỉ phải đôi kháng sinh điều trị  $< 2$  lần.*

Xét đặc điểm phải đổi kháng sinh trong toàn bộ thời gian theo dõi nghiên cứu của cả hai nhóm trẻ sơ sinh VPTM và không VPTM. Nhận thấy, tỷ lệ phải đổi kháng sinh trong nhóm trẻ VPTM là 82,1% (124/151) so với 46,3% (209/451) của nhóm không VPTM, sự khác biệt rất có ý nghĩa thống kê với  $p<0,0001$ ;  $OR=5,3$ ; 95%CI: 3,3 – 8,6). Trong số 124 trẻ VPTM có đôi kháng sinh tỷ lệ trẻ bệnh phải đổi kháng sinh  $\geq 2$  lần là 65,3% (81/124), cao hơn nhiều so với tỷ lệ tương tự của nhóm không VPTM 32,1% (67/209), sự khác biệt có ý nghĩa với  $OR=3,99$ ; 95%CI=2,43-6,58);  $p<0,0001$ . Bằng trắc nghiệm t-test so sánh trung bình số lần đổi kháng sinh của hai nhóm nói trên cũng thu được kết quả khác biệt có ý nghĩa  $t=5,9$ ;  $p<0,01$ . Tham khảo các công trình đã công bố gần đây, chưa tìm thấy các nghiên cứu công bố về yếu tố đổi kháng sinh như nghiên cứu của chúng tôi, tuy nhiên một số nghiên cứu mô tả có sự khác biệt giữa việc sử dụng kháng sinh trước VPTM giữa hai nhóm,  $OR=2,45$ ; 95%CI: 1,112-5,405 (nghiên cứu của Foglia - Hoa Kỳ) [61], Kết hợp kết quả và nhận xét về việc đổi kháng sinh trước VPTM với kết quả và nhận xét yếu tố đổi kháng sinh trong toàn bộ thời gian theo dõi, có thể thấy rằng chính VPTM là một tình trạng nhiễm trùng nặng, phức tạp, khó điều trị làm người thầy thuốc đã phải thay đổi kháng sinh và thay đổi nhiều lần cho phần lớn trẻ bệnh VPTM để tìm cách giải quyết tình trạng nhiễm trùng. Đây là một lý do đóng góp cho tăng tính kháng kháng sinh của căn nguyên vi sinh vật và tăng chi phí điều trị. *Như vậy*

*VPTM đã xảy ra nhiều hơn gấp 5,3 lần trên nhóm trẻ sơ sinh được đổi kháng sinh trong điều trị so với nhóm trẻ bệnh không được đổi kháng sinh. Đồng thời VPTM cũng xuất hiện ở nhóm trẻ phải đổi kháng sinh từ 2 lần trở lên gấp gần 4 lần so với nhóm trẻ bệnh có số lần đổi kháng sinh ít hơn.*

Trong nghiên cứu này chúng tôi lựa chọn theo dõi năm loại thuốc và chế phẩm điều trị thường xuyên được sử dụng trong điều trị trẻ sơ sinh bệnh nặng để xem xét mối liên quan với sự xuất hiện VPTM đó là: truyền máu toàn phần hoặc các chế phẩm của máu; sử dụng corticoid, sử dụng surfactant; sử dụng thuốc vận mạch và nuôi dưỡng hoàn toàn ngoài ruột bằng dịch nuôi dưỡng (TPN) (Bảng 3.26). Các biến số này được xem xét tại hai giai đoạn: trước khi VPTM xuất hiện và toàn bộ quá trình theo dõi thở máy. Không có nhiều nghiên cứu đã công bố mô tả rõ hai giai đoạn đánh giá như chúng tôi ngoại trừ tác giả Elward (Hoa Kỳ) [57].

Về yếu tố trẻ bệnh được truyền máu trước khi xuất hiện VPTM chúng tôi thu nhận được tỷ lệ 56,3% (85/151) ở nhóm có VPTM và 47,2% (213/451) ở nhóm không VPTM hai tỷ lệ này không có sự khác biệt  $OR=1,44$ ; 95%CI: 0,98-2,12);  $p>0,05$ . Xét trong toàn bộ quá trình theo dõi nghiên cứu tỷ lệ này ở nhóm VPTM tăng thành 80,1% (121/151), sự khác biệt lúc này có ý nghĩa thống kê với  $OR=4,51$ ; 95%CI: 2,84-7,18;  $p<0,0001$ . Kết quả này giống như kết quả trong nghiên cứu của Elward (Hoa Kỳ) ở khoa ĐTTC nhi Bệnh viện trẻ em St Louis: trước khi VPTM xuất hiện không có liên quan giữa truyền máu và VPTM ( $p=0,884$ ); trong toàn quá trình hiện diện mối liên quan có ý nghĩa giữa truyền máu và VPTM với  $OR=2,65$ ; 95%CI: 1,03-6,80. Một nghiên cứu khác của Yuan (Trung Quốc) cho kết quả 40,4% (21/52) trẻ bệnh VPTM có truyền máu so với chỉ có 24,6%(51/207) ở nhóm chứng  $OR=2,8$ ; 95%CI:1,5-5,3);  $p<0,01$  [121]. Tỷ lệ trẻ bệnh được truyền máu trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn so với nghiên cứu tại Trung Quốc vừa đề cập [121]. Ở những trẻ sơ sinh có VPTM xác suất phải truyền máu gấp hơn 4 lần so với nhóm không có VPTM với  $OR=4,51$ ; 95%CI:2,84-7,18. Số ngày truyền máu trung bình trong nhóm bệnh VPTM là  $2,9\pm 2,2$  ngày) cao hơn có ý nghĩa so với nhóm chứng (nhóm không VPTM với số ngày truyền máu trung bình  $2,2\pm 1,5$  ngày (kiểm



định Mann Whitney,  $p < 0,01$ ). Trong nghiên cứu này bằng phân tích đơn biến, nhận thấy được truyền máu là một yếu tố liên quan đến VPTM trẻ sơ sinh. Kết hợp với kết quả so sánh tỷ lệ truyền máu ở giai đoạn trước VPTM có thể bàn luận rằng VPTM xảy ra ở trẻ sơ sinh đã làm tăng nhu cầu truyền máu và các chế phẩm của máu cho trẻ bệnh. Hầu hết các nghiên cứu có đề cập đến vấn đề này đều có nhận xét tương tự như nghiên cứu của chúng tôi, ngoại trừ Srinivasan từ đơn vị ĐTTC-Trung tâm nghiên cứu và bệnh viện trẻ em Oakland (Hoa Kỳ) lại cho rằng truyền máu là yếu tố bảo vệ, phòng ngừa VPTM xuất hiện OR=0,1; 95%CI: 0,02-0,56 [103].

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận được tỷ lệ dùng corticoid toàn thân trong nhóm trẻ sơ sinh VPTM ở giai đoạn trước khi VPTM xuất hiện là 6,0% (9/151) và 7,1% (32/451) trong nhóm không VPTM, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với OR = 0,83; 95%CI: 0.36 -1.87;  $p=0,63$ . Tỷ lệ trẻ bệnh được chỉ định sử dụng corticoid toàn thân trong toàn bộ quá trình theo dõi ở nhóm VPTM đã tăng lên 14,6% (22/151), tương tự như nghiên cứu của Deng (Trung Quốc) [53] và có ý nghĩa thống kê với nhóm không VPTM với OR = 2,23; 95%CI:1,2 – 4,13);  $p < 0,005$ . Số ngày trung bình trẻ bệnh có sử dụng corticoid toàn thân ở hai nhóm bệnh và nhóm chứng trong toàn bộ thời gian theo dõi nghiên cứu tương ứng là  $5,4 \pm 0,9$  ngày và  $2,8 \pm 0,4$  ngày, khác biệt có ý nghĩa bằng kiểm định Mann Whitney với  $p=0,02$ . Tác giả Deng (Trung Quốc) và Foglia (Hoa Kỳ) cũng ghi nhận có sự khác biệt có ý nghĩa khi sử dụng corticoid toàn thân hoặc thuốc ức chế miễn dịch giữa nhóm trẻ sơ sinh có VPTM và không VPTM (Deng: 12,8% so với 5,2%,  $p=0,012$ ; Foglia: OR=4,8,  $p=0,04$ ) [53], [61]. Như vậy trước khi VPTM xuất hiện tỷ lệ sử dụng corticoid giữa hai nhóm tương đương nhau, nhưng VPTM đã làm cho tỷ lệ sử dụng corticoid tăng đáng kể trong toàn bộ quá trình theo dõi.

Surfactant là chế phẩm có tác dụng làm giảm sức căng bề mặt của lớp dịch lót phế nang, thường được sử dụng trong để làm tăng oxy hóa và tăng thông khí cho trẻ sơ sinh đẻ non, có bệnh màng trong....Việc sử dụng surfactant, đặc biệt là kỹ thuật bơm surfactant (bơm trực tiếp qua nội khí quản vào phổi) đã được nghi ngờ có thể là một yếu tố nguy cơ của VPTM trẻ sơ sinh. Trong nghiên cứu này tỷ lệ sử

dụng surfactant không có sự khác biệt giữa hai nhóm trẻ sơ sinh VPTM và không VPTM trong cả giai đoạn trước VPTM và toàn bộ quá trình theo dõi nghiên cứu với kết quả kiểm định tương ứng hai giai đoạn là  $OR=0,79$ ;  $95\%: 0,42 -1,46$ ;  $p=0,42$  và  $OR=0,84$ ;  $95\%CI:0,46-1,55$ ;  $p=0,56$ . Các tác giả Afjed (Iran), Badr (Ai Cập), Deng (Trung Quốc) trong nghiên cứu tương tự đều công bố không có sự khác biệt về sử dụng surfactant giữa hai nhóm VPTM và không VPTM sơ sinh [27], [34], [53]. *Trong nghiên cứu của chúng tôi không ghi nhận sử dụng surfactant là yếu tố nguy cơ đến VPTM trẻ sơ sinh.*

Thuốc vận mạch được sử dụng nhằm ổn định huyết động. Đây là loại thuốc được sử dụng thường xuyên cho các bệnh nhân nặng, nhất là các trường hợp có sốc. Một số nghiên cứu ngoài nước đã công bố mối liên quan giữa sử dụng thuốc vận mạch với VPTM. Các nghiên cứu về VPTM ở Việt Nam chưa thấy đề cập đến vấn đề này. Trong nghiên cứu của chúng tôi, ở giai đoạn trước khi VPTM xuất hiện, tỷ lệ trẻ sơ sinh thở máy phải sử dụng thuốc vận mạch không có sự khác biệt giữa hai nhóm bệnh và nhóm chứng. Các tỷ lệ lần lượt là 22,5% (34/151); 22,8% (103/451); với kết quả kiểm định  $OR=0,98$ ;  $95\%CI:0,62-1,56$ ,  $p=0,93$ . Mặc dù vậy khi xét trong toàn bộ quá trình theo dõi, ở nhóm VPTM tỷ lệ trẻ bệnh phải dùng thuốc vận mạch cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm không VPTM. Các tỷ lệ tương ứng là 37,7% (57/151) và 22,8% (103/451); với  $OR=2,05$ ;  $95\%CI:1,35-2,10$ ,  $p<0,001$ . Nghiên cứu của Badr (Ai Cập) cũng công bố kết quả nghiên cứu và kết quả kiểm định tương tự, trong đó tỷ lệ trong nhóm VPTM khá cao (87,5%) so với 50% ở nhóm không VPTM ( $p=0,02$ ) [34]. *Như vậy không tìm thấy bằng chứng có liên quan giữa việc sử dụng thuốc vận mạch trước khi VPTM xuất hiện với việc VPTM xuất hiện sau này, nhưng trong toàn bộ thời gian theo dõi nghiên cứu ở trẻ sơ sinh VPTM xác suất phải sử dụng thuốc vận mạch cao gấp 2 lần trẻ bệnh không VPTM với  $OR=2,05$ ;  $95\%CI: 1,35-3,10$ . Số ngày trung bình sử dụng thuốc vận mạch giữa hai nhóm không khác nhau (5 ngày) do sử dụng thuốc phải tuân theo phác đồ.*

Nuôi dưỡng hoàn toàn ngoài ruột bằng dịch nuôi dưỡng (TPN) là một phương pháp tiên tiến cung cấp dinh dưỡng năng lượng cho người bệnh nặng, đặc

biệt trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ. Việc đưa dịch nuôi dưỡng vào thẳng mạch máu, trong đó việc duy trì các catheter mạch máu dài ngày trong kỹ thuật này là một mối nguy cơ với các nhiễm khuẩn bệnh viện trong đó có VPTM. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận, một nửa trẻ bệnh được nuôi dưỡng bằng TPN và không có sự khác biệt về tỷ lệ giữa hai nhóm bệnh và nhóm chứng ở giai đoạn trước VPTM xuất hiện cũng như toàn bộ quá trình theo dõi. Các tác giả Apisarthanarak (Hoa Kỳ), Srinivasan (Hoa Kỳ), Badr (Ai Cập) cùng có chung nhận định không có sự liên quan giữa nuôi dưỡng TPN với VPTM như kết quả của chúng tôi [31], [34], [103]. Tác giả Yuan (Trung Quốc) nhận xét có tìm thấy sự liên quan giữa nuôi dưỡng TPN và VPTM khi phân tích đơn biến (32,7%; 16,9%; OR=2,4; 95%CI:1,2-4,7;  $p<0,05$ ), nhưng không phải là yếu tố dự đoán độc lập khi phân tích đa biến [121]. *Như vậy không có bằng chứng về sự liên quan giữa nuôi dưỡng TPN với VPTM. Cho dù số ngày trung bình nuôi dưỡng TPN ở nhóm trẻ bệnh VPTM cao hơn có ý nghĩa so với nhóm không VPTM ( $12,6\pm 7,8$  ngày so với  $6,9\pm 3,9$  ngày,  $t=6,5$ ,  $p<0,01$ ). Điều này có thể giải thích bằng việc chính VPTM đã làm kéo dài thời gian thở máy và thời gian nằm viện của trẻ bệnh chính vì thế đã làm tăng thời gian sử dụng TPN.*

Trong bệnh viện, trước khi phải chịu thủ thuật đặt nội khí quản, trẻ bệnh thường có một trong các kiểu thông khí sau đây: thở CPAP, bóp bóng, thở oxy, hoặc tự thở. Kiểm định mối liên quan giữa kiểu thông khí với VPTM giúp trả lời câu hỏi một số kiểu thông khí trước khi đặt NKQ như bóp bóng, CPAP có phải là yếu tố nguy cơ của VPTM. Theo kết quả bảng 3.27 ở cả nhóm bệnh và nhóm chứng trẻ phải thở oxy hoặc bóp bóng chiếm tỷ lệ cao (96,7% và 96,0%) so với thở CPAP hoặc tự thở. Tuy nhiên sự phân bố tỷ lệ không có sự khác biệt giữa nhóm bệnh và nhóm chứng. *Kết quả này chứng tỏ kiểu thông khí trước khi đặt NKQ không phải là yếu tố nguy cơ của VPTM.*

Đặt lại NKQ là một biến số được nhiều nhà nghiên cứu về VPTM quan tâm tìm hiểu mối liên quan và tính nguy cơ đến sự xuất hiện của VPTM. Nhiều tác giả đã công bố kết luận đặt lại NKQ là yếu tố liên quan, yếu tố nguy cơ đến VPTM [57], [61], [65], [53], [103], [110],[121]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, theo kết quả

bảng 3.28 tỷ lệ đặt lại NKQ của nhóm trẻ sơ sinh VPTM ở giai đoạn trước khi VPTM xuất hiện là 73,5% (111/151) và trong toàn bộ quá trình theo dõi thở máy là 84,8% (128/151); tỷ lệ đặt lại NKQ trong nhóm chứng là 63,4% (286/451), khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $OR = 1,6$ ; 95% CI: 1,04 – 2,46;  $p=0,023$  ở giai đoạn trước khi VPTM xuất hiện và  $OR = 3.21$ ; 95% CI: 1,93 -5,37;  $p<0,001$  trong toàn bộ quá trình theo dõi. Số lần đặt lại NKQ trung bình trong nhóm bệnh ( $3,7 \pm 3,2$ ) cũng cao hơn rõ rệt so với nhóm chứng ( $2,5 \pm 2,1$ ),  $p<0,001$ . Các tác giả Yuan (Trung Quốc), Deng (Trung Quốc), Tripathi (Ấn Độ) có cùng kết luận đặt lại NKQ là yếu tố nguy cơ của VPTM ở trẻ sơ sinh. Trong đó Deng còn nhấn mạnh đến số lần đặt lại NKQ trên 3 lần là yếu tố nguy cơ sau khi phân tích hồi quy đa biến [53], [110], [121]. Các giả Foglia (Hoa Kỳ), Elward (Hoa Kỳ), Srinivasan (Hoa Kỳ), Gautam (Australia) có cùng kết luận đặt lại NKQ là yếu tố nguy cơ của VPTM ở trẻ nhỏ [57], [61], [65], [103]. Từ năm 1995 tác giả Torres đã kết luận đặt lại NKQ là yếu tố liên quan rõ rệt đến sự xuất hiện VPTM  $OR=5,94$ ; 95%CI: 1.27-22,71;  $p=0,023$  [108]. *Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy đặt lại NKQ là yếu tố liên quan rõ rệt đến VPTM ở trẻ sơ sinh. Trẻ đặt lại NKQ có nguy cơ mắc VPTM gấp 1,6 lần so với trẻ không phải đặt lại NKQ. Trẻ sơ sinh VPTM thường có số lần phải đặt lại NKQ cao hơn rõ rệt so với những trẻ không VPTM. Cần hết sức cẩn thận khi đặt lại NKQ ở trẻ sơ sinh thở máy.*

Trẻ đã từng thở máy trước đó là những trẻ bệnh đã từng thở máy và đã thoát được máy thở từ 72 giờ trở lên trước khi đặt NKQ lần này. Theo kết quả bảng 3.29, tỷ lệ trẻ bệnh đã từng thở máy ở nhóm bệnh là 18,5% (28/151) cao hơn có ý nghĩa so với nhóm chứng 9,5% (3/444) với  $OR = 2,12$ ; 95%CI: 1,23 -3,67);  $p=0,0037$ . *Như vậy trong giới hạn của phép phân tích đơn biến có thể nhận xét trẻ sơ sinh từng thở máy trước đó có nguy cơ mắc VPTM cao gấp hai lần trẻ không phải thở máy trước đó. Chúng tôi chưa tìm thấy các nghiên cứu đã công bố đề cập đến vấn đề này.*

Về mối liên quan giữa số ngày nằm viện đến khi đặt NKQ với sự xuất hiện VPTM trẻ sơ sinh. Theo kết quả bảng 3.30, đã có 27,8% (42/151) trẻ trong nhóm

bệnh có số ngày nằm viện  $>5$  ngày, trong khi ở nhóm chứng là 17,5% (79/451) sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $OR=1,8$ ; 95%CI:1,2-2,9;  $p<0,05$ . Bằng phương pháp phân tích đơn biến có thể nhận thấy, nếu trẻ sơ sinh đã có thời gian nằm viện trước khi đặt NKQ từ 5 ngày trở lên thì khả năng mắc VPTM cao hơn 1,8 lần so với những trẻ nằm viện  $\leq 5$  ngày trước khi đặt nội khí quản. Hiện tại chưa tìm thấy các công trình đã công bố đề cập đến vấn đề này.

Nhiều tác giả đã tiến hành đánh giá mối liên quan và tính nguy cơ giữa thời gian thở máy với sự xuất hiện VPTM trên các đối tượng khác nhau: trẻ sơ sinh, trẻ nhỏ và người lớn [27], [32], [42], [53], [58], [65], [108], [110], [121]. Trong nghiên cứu này, thời gian thở máy được phân thành 4 tầng cách nhau 5 ngày. Theo kết quả bảng 3.31, tỷ lệ phân bố ca bệnh heo thời gian thở máy ở “nhóm bệnh” tăng dần từ tầng ngắn ngày đến tầng dài ngày, trong khi tỷ lệ này giảm dần từ tầng ngắn ngày đến tầng dài ngày ở “nhóm chứng”. Cụ thể, ở hai tầng thở máy ngắn ngày 2-5 ngày và 6-10 ngày, đối tượng nghiên cứu có tỷ lệ cao ở nhóm không VPTM và có tỷ lệ thấp ở nhóm VPTM, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $OR=0,4$ ; 95%CI:0,3-0,6;  $p<0,001$ . Với  $OR<1$  điều này có nghĩa là thở máy ngắn ngày là yếu tố ngăn chặn (bảo vệ) VPTM xuất hiện. Nói cách khác, thở máy càng ngắn, tỷ lệ VPTM càng thấp. Ngược lại ở hai tầng thở máy dài ngày 11-15 ngày và  $>15$  ngày tỷ lệ đối tượng nghiên cứu tăng dần ở nhóm trẻ bệnh có VPTM và giảm dần ở nhóm không VPTM, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với giá trị OR lúc này là  $OR = 2,3$ ; 95%CI: 1,4 – 3,6, và  $OR = 13,2$ ; 95%CI:7,9 -21,9;  $p<0,001$ . Với  $OR>1$  điều này có nghĩa là thở máy dài ngày ( $\geq 11$  ngày) là yếu tố làm tăng khả năng xuất hiện VPTM. Số ngày thở máy trung bình của nhóm VPTM nhiều hơn nhóm không VPTM 11,7 ngày, sự chênh lệch có ý nghĩa thống kê bằng trắc nghiệm thống kê so sánh hai trung bình (Mann Whitney) với  $p < 0,001$ . Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự với một số nghiên cứu ở khu vực và trên thế giới. Các tác giả có nghiên cứu tương tự trên đối tượng trẻ sơ sinh như Yuan (Trung Quốc) tỷ lệ trẻ bệnh thở máy  $\geq 5$  ngày trong nhóm VPTM là 61,5% so với 16,4% ở nhóm không VPTM,  $OR=8,1$ ; 95%CI:4,2-15,9,  $p<0,01$  [121]; tác giả Deng (Trung Quốc), tỷ lệ trẻ bệnh thở máy  $\geq 7$  ngày có

sự khác biệt  $OR=4,1$ ;  $95\%CI:1,6-11,2$ ;  $p=0,009$  [53]; tác giả Tripathi (Ấn Độ) thời gian thở máy trung bình (giờ) của nhóm VPTM  $300,2\pm174,6$  so với  $138,04\pm93,1$  của nhóm không VPTM,  $p<0,001$  [110]; tác giả Petdachai (Thái Lan), trẻ bệnh VPTM có thời gian thở máy trung bình kéo dài (14,2 so với 5,9 ngày),  $p<0,001$  [92]; tác giả Badr (Ai Cập) số ngày thở máy trung bình của nhóm VPTM là  $6,3\pm1,7$  so với  $4,7\pm1,1$ ,  $t=4,1$ ;  $p=0,001$  [34]; tác giả Cernada (Tây Ban Nha) trung vị ngày thở máy của nhóm VPTM là 33,3 ngày (thấp nhất 23,4 ngày - cao nhất 61,5 ngày) so với 5 ngày (thấp nhất 3 ngày – cao nhất 10 ngày) ở nhóm không VPTM, sự khác biệt có ý nghĩa với  $p<0,001$  [42]. Các tác giả nghiên cứu trên đối tượng trẻ em như Awasthi (Ấn Độ) ghi nhận có sự khác biệt ở mức thở máy  $> 4$  ngày đối với sự xuất hiện VPTM với  $OR=2,81$ ;  $95\%CI:1,15-6,97$ ;  $p=0,012$  [32]; theo tác giả Guatam (Australia) trung vị số ngày thở máy giữa hai nhóm VPTM và không VPTM tương ứng là 11,99 so với 4,92 với  $p=0,024$  [65]. *Căn cứ kết quả thu được ở bảng 3.31, tham chiếu với các nghiên cứu tương tự đã được công bố có thể nhận thấy bằng phân tích đơn biến đã xác định được thời gian thở máy là một yếu tố nguy cơ của VPTM trẻ sơ sinh. Thời gian thở máy càng dài, khả năng mắc VPTM càng cao. Trẻ sơ sinh thở máy  $> 10$  ngày có nguy cơ mắc VPTM cao gấp trên lần những trẻ thở máy ít hơn 10 ngày. Nếu trẻ phải thở máy  $>15$  ngày khả năng mắc VPTM cao đến trên 13 lần.*

Tương tự như thời gian thở máy, trong nghiên cứu này thời gian theo dõi điều trị cũng được phân tầng thành các mức cách nhau 5 ngày (Bảng 3.32). Tuy nhiên khác với số ngày thở máy, phân bố đối tượng nghiên cứu theo các mức ngày điều trị đều tăng dần từ mức ngắn ngày đến mức dài ngày. Chính vì vậy theo kết quả nghiên cứu ở bảng 3.32, với tỷ lệ 80,8% (122/151) trẻ bệnh VPTM và 66,5% (300/451) trẻ bệnh không VPTM có thời gian điều trị  $>15$  ngày đã ghi nhận được sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $OR = 2,12$ ;  $95\%CI:1.32 - 3.41$ ;  $p <0.001$ . Từ kết quả thu được có thể thấy, phần lớn trẻ bệnh VPTM có thời gian điều trị  $>15$  ngày và đây chính là lý do làm cho số ngày điều trị trung bình của trẻ VPTM tăng cao  $39,9\pm 27,8$  ngày khác biệt có ý nghĩa thống kê với số ngày điều trị trung bình của trẻ bệnh

không VPTM là  $28,8 \pm 23,1$  ngày (kiểm định test t, với  $t=4,1$ ,  $p<0,001$ ). Các nghiên cứu chúng tôi tham khảo không bàn luận thời gian điều trị thành các mức như nghiên cứu của chúng tôi nhưng đều có cùng kết luận viêm phổi thở máy đã làm tăng số ngày điều trị trung bình một cách có ý nghĩa thống kê [27], [53], [92], [110]. Như vậy có thể thấy bằng phân tích đơn biến đã ghi nhận được mối liên quan giữa thời gian nằm viện với VPTM trẻ sơ sinh. *Khi trẻ sơ sinh thở máy có thời gian nằm viện >15 ngày thì khả năng mắc VPTM cao hơn trên 2 lần so với trẻ sơ sinh thở máy nằm viện ít hơn 15 ngày. Trẻ sơ sinh VPTM có số ngày nằm viện trung bình cao hơn trẻ sơ sinh thở máy mà không VPTM.*

#### **4.3.4. Phân tích hồi quy đa biến các yếu tố nguy cơ của viêm phổi thở máy ở trẻ sơ sinh**

Chúng tôi áp dụng mô hình hồi quy đa biến để phân tích, nhận diện các yếu tố nguy cơ của VPTM ở trẻ sơ sinh. Các yếu tố liên quan có ý nghĩa với VPTM từ phân tích đơn biến được tập hợp để đưa vào mô hình hồi quy. Từ kết quả nghiên cứu thu được (Bảng 3.33), các yếu tố dưới đây là yếu tố nguy cơ của VPTM ở trẻ sơ sinh: (i) Có truyền máu trong thời gian theo dõi thở máy với hệ số hồi quy  $\beta= 1,070$ ; OR=2,915 (1,060-8,017);  $p=0,038$  (ii) Thời gian thở máy >10 ngày với  $\beta=1,192$ ; OR=3,295 (1,004-10,811) ;  $p=0,049$ . Đây cũng chính là các yếu tố nguy cơ có liên quan chặt với viêm phổi thở máy ở trẻ sơ sinh mà nghiên cứu của chúng tôi đã xác định được.

Thời gian thở máy càng dài thì nguy cơ VPTM càng cao. Những trẻ sơ sinh phải thở máy >10 ngày thì nguy cơ mắc VPTM cao gấp hơn 3 lần so với những trẻ thở máy không quá 10 ngày. Nếu trẻ phải thở máy >15 ngày thì nguy cơ tăng lên trên 5 lần. Cho đến ngày nay hầu hết các nghiên cứu về yếu tố nguy cơ của VPTM ở cả trẻ sơ sinh, trẻ nhỏ và người lớn đều đặt yếu tố “thời gian thở máy” lên hàng đầu. Ở đối tượng nghiên cứu là trẻ sơ sinh tác giả Yuan (Trung Quốc) thông báo: thời gian thở máy  $\geq 5$  ngày có mức nguy cơ sau phân tích đa biến OR = 4,8; 95%CI:2,2-10,4 [121]; tương tự như trên, tác giả Deng (Trung Quốc) với thời gian trẻ thở máy  $\geq 7$  ngày, ghi nhận được yếu tố nguy cơ ở mức OR=4,1; 95%CI: 1,6-

11,2 [53]; tác giả Foglia (Hoa Kỳ) thời gian thở máy > 3 ngày, ghi nhận được mức nguy cơ OR=1,17; 95%CI:1,15-1,19; [61]; tác giả Tripathi (Ấn Độ) ghi nhận tính nguy cơ của ngày thở máy với VPTM ở mức OR=1,1; 95%CI: 1,02-1,21; p=0,021 [110]; theo tác giả Cernada (Tây Ban Nha), sau khi áp dụng mô hình hồi quy chỉ còn lại duy nhất yếu tố “thời gian thở máy” còn liên quan có ý nghĩa thống kê với VPTM ở trẻ sơ sinh, với OR=1,12; 95%CI:1,07-1,17; p<0,001 [42]. Từ bàn luận ở trên có thể nhận thấy, “thời gian thở máy” là một yếu tố nguy cơ chủ yếu của VPTM. Kết hợp với kết quả của bảng 3.11, bảng 3.15 trong nghiên cứu này và phần bàn luận về kết quả phân tích đơn biến cho phép nhận định: rút ngắn thời gian thở máy ở trẻ sơ sinh xuống <10 ngày có thể làm giảm rõ rệt nguy cơ viêm phổi thở máy ở trẻ sơ sinh. Cùng với yếu tố “thời gian thở máy” bằng phân tích hồi quy đa biến chúng tôi còn thu được kết quả mỗi liên quan nguy cơ có ý nghĩa thống kê của hai yếu tố thời gian khác là “thời gian nằm viện >15 ngày” và “thời gian nằm viện trước khi đặt NKQ > 5 ngày” thể hiện tính chất là yếu tố bảo vệ với hệ số hồi quy  $\beta < 0$ ; OR<1. Trong đó yếu tố “thời gian nằm viện trước khi đặt NKQ >5 ngày” chấp nhận ở mức xấp xỉ giá trị có ý nghĩa thống kê (p=0,055). Tuy nhiên đây có thể chỉ là kết quả của phép thống kê toán học, những trẻ bệnh này đã nằm viện thêm do các lý do khác mà không có các yếu tố nguy cơ nên đã tránh được VPTM?. Một số tài liệu mà chúng tôi có được không đề cập phân tích các yếu tố này bằng phân tích đa biến mà chỉ ghi nhận có mỗi liên quan có ý nghĩa thống kê với VPTM bằng phân tích đơn biến, ví dụ nghiên cứu của Tripathi (Ấn Độ), Deng (Trung Quốc) và Apisarnthanarak (Hoa Kỳ) [31], [53], [110]. Cần có thêm các nghiên cứu để xác định vai trò đích thực của hai yếu tố trên với VPTM ở trẻ sơ sinh.

Mô hình phân tích hồi quy đa biến trong nghiên cứu này còn xác định được yếu tố “có truyền máu trong thời gian theo dõi thở máy” là yếu tố nguy cơ của VPTM ở trẻ sơ sinh với OR=2,915(95%CI:1,06-8,017), p=0,038. Các nghiên cứu VPTM ở trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ gần đây không công bố kết quả phân tích hồi quy đa biến yếu tố này, ngoại trừ nghiên cứu của Srinivasan (Hoa Kỳ) nghiên cứu trên đối



tượng trẻ bệnh ở đơn vị ĐTTC chung đề xuất yếu tố “truyền bất cứ sản phẩm nào của máu” là yếu tố nguy cơ từ kết quả phân tích đơn biến [103].

Các công trình nghiên cứu về VPTM ở trẻ sơ sinh mà chúng tôi thu thập được có đề xuất một số yếu tố nguy cơ khác của VPTM bao gồm “rất nhẹ cân lúc đẻ”, “cân nặng lúc đẻ <2500 gam”, “nuôi dưỡng ngoài ruột”, “đặt lại NKQ > 3 lần”, “sử dụng thuốc ức chế trung tâm”, “hút NKQ”, “nhiễm khuẩn huyết trước VPTM” [31], [53], [110], [121], [43]... Các yếu tố này chúng tôi chỉ ghi nhận được mối liên quan có ý nghĩa từ phân tích đơn biến. *Tóm lại bằng phân tích hồi quy đa biến, từ kết quả thu được trong nghiên cứu của chúng tôi, các yếu tố sau đây là yếu tố sau đây: thở máy từ 10 ngày trở lên và có truyền máu trong thời gian theo dõi thở máy là yếu tố nguy cơ của VPTM trẻ sơ sinh tại Bệnh viện Nhi Trung ương.*

#### **4.4. Đặc điểm tác nhân vi khuẩn thường gặp phân lập được ở trẻ sơ sinh viêm phổi thở máy.**

Nghiên cứu này là một trong số ít các nghiên cứu đề cập phân tích đặc điểm tác nhân vi khuẩn phân lập được từ trẻ sơ sinh viêm phổi thở máy và các mối liên quan với một số đặc điểm dịch tễ của VPTM trẻ sơ sinh. Trước đây cũng chỉ có một vài nghiên cứu đã công bố đề cập phân tích mối liên quan giữa từng tác nhân vi sinh vật với nhiễm khuẩn bệnh viện ở trẻ sơ sinh [83].

##### **4.4.1. Thành phần tác nhân vi khuẩn thường gặp phân lập được ở trẻ sơ sinh viêm phổi thở máy.**

Sau thời gian theo dõi nghiên cứu đã thu nhận được 49 trẻ sơ sinh VPTM ít nhất có 1 lần phân lập được tác nhân vi khuẩn gây bệnh khi nuôi cấy dịch nội khí quản, chính vì vậy chúng tôi ghi nhận được tỷ lệ trẻ sơ sinh VPTM có phân lập được tác nhân vi khuẩn liên quan trong nghiên cứu này là 49/151 (32,5%) và tỷ lệ số đợt xác định VPTM có tác nhân vi khuẩn liên quan là 34,6% (55/159). Như vậy chỉ có hơn 1/3 số đợt VPTM được xác định trong nghiên cứu này có tác nhân vi khuẩn liên quan, còn lại gần 70% ca bệnh hoặc đợt VPTM ở trẻ sơ sinh trong nghiên cứu này được xác định bằng các tiêu chuẩn lâm sàng. Nhận xét của chúng tôi hoàn toàn phù hợp với kết luận trong một nghiên cứu tổng quan về VPTM ở trẻ

sơ sinh và trẻ nhỏ của tác giả Foglia (Hoa Kỳ), trong đó có nói “tiêu chuẩn của Trung tâm kiểm soát bệnh tật (CDC) và Hệ thống giám sát NKB quốc gia (NNIS) Hoa Kỳ không yêu cầu có bằng chứng vi sinh để chẩn đoán VPTM ở trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ” [61]. Cũng trong tổng quan này tác giả Foglia cũng đã đưa ra bằng chứng, ở người lớn ngay cả khi áp dụng các kỹ thuật xâm lấn để lấy bệnh phẩm nuôi cấy (như rửa phế quản phế nang – BAL, hay kỹ thuật chải phế quản có bảo vệ - PSB) thì độ nhạy cũng chỉ đạt 70% và độ đặc hiệu 77% [61]. *Tóm lại trong nghiên cứu này, chúng tôi ghi nhận được tỷ lệ trẻ sơ sinh VPTM có phân lập được tác nhân vi khuẩn là 32,5%; tỷ lệ số lần chẩn đoán VPTM trẻ sơ sinh có bằng chứng vi khuẩn là 34,6%. Các tỷ lệ này tương tự như các nghiên cứu đã công bố. Như vậy việc áp dụng tiêu chuẩn chẩn đoán VPTM đang áp dụng hiện nay và trong nghiên cứu của chúng tôi là phù hợp.*

Từ các dữ liệu đã có chúng tôi xin đề xuất một chỉ số, có thể gọi là “tỷ số giữa VSV phân lập được từ dịch NKQ và ca bệnh VPTM được xác định”, trong nghiên cứu này là 60 chủng VSV/151 trẻ bệnh tương đương 1:2,5. Với cách tính tương tự, tỷ số này trong nghiên cứu VPTM tại Bệnh viện Nhi Trung ương năm 2009 là 20/32 tương đương 1:1,6 [12]; tại Bệnh viện Nhi đồng I năm 2005 là 40/60 tương đương 1:1,5 [19]; theo Yuan (Trung Quốc) là 28/52 tương đương 1:1,85 [121]; theo Tripathi (Ấn Độ) là 73/30 tương đương 2,4:1 [110]. Có thể thấy rằng nếu “tỷ số giữa VSV phân lập được từ dịch NKQ và ca bệnh VPTM được xác định” càng lớn (mẫu số gần giá trị 1) thì cơ hội “bắt” được tác nhân khi cấy dịch NKQ càng cao, tỷ lệ đồng nhiễm hay đa nhiễm theo đó dự đoán cũng nhiều lên. Và nếu tỷ số này đảo ngược (mẫu số = 1, tử số >1) thì chắc chắn có nhiều mẫu nuôi cấy đồng nhiễm hoặc đa nhiễm tác nhân gây bệnh.

Về sự hiện diện của các tác nhân vi khuẩn liên quan đến VPTM ở trẻ sơ sinh (Bảng 3.34) chiếm phần đông trong nghiên cứu này là các “đại biểu” của nhóm trực khuẩn gram âm như *K.pneumonia*, *P.aeruginosa*, *A.baumannii*, *E.coli*, *S.marcescens*, *S. maltophilia*. *Elizabethkingia spp* hay *Enterobacter spp* và *S.aureus* là đại diện nổi bật trong nhóm cầu khuẩn gram dương. Sự hiện diện của các tác nhân vi khuẩn

trong nghiên cứu này tương tự với kết quả các nghiên cứu của 5 năm trước cũng như thời gian gần đây [31], [61] trong nghiên cứu ở Việt Nam, trong khu vực và quốc tế [12], [19], [27], [53], [110], [121], [92]. Kết quả này không có sự khác biệt với các nghiên cứu có áp dụng kỹ thuật xâm lấn tránh bội nhiễm để lấy mẫu bệnh phẩm hay hút NKQ thông thường [42]. Kết quả nghiên cứu là cơ sở để có thêm bằng cứ nhận định về tác nhân gây bệnh khi kết quả nuôi cấy không tìm được các vi khuẩn thường được mô tả là vi khuẩn thường trú ở dịch hầu họng của trẻ khỏe mạnh như *S.pneumoniae*, *H.influenza*, *M. Catarhalis* [68]. *Có thể nhận xét rằng các vi khuẩn gram âm và tụ cầu là tác nhân chủ yếu liên quan với sự xuất hiện VPTM trẻ sơ sinh.*

Về tần suất xuất hiện các tác nhân vi khuẩn liên quan đến VPTM trẻ sơ sinh (Bảng 3.34), trong nghiên cứu của chúng tôi, trực khuẩn mũ xanh *P.aeruginosa* chiếm tỷ lệ cao nhất 41,7% (25/60), thứ hai là tụ cầu vàng *S.aureus* 20% (12/60), *K.pneumoniae* chiếm vị trí thứ ba 15% (9/10), *A.baumanii* đứng ở vị trí thứ tư với 8,5% (5/60) cơ hội xuất hiện. So với kết quả nghiên cứu tại các khoa ĐTTC, Bệnh viện Nhi Trung ương năm 2009 và Bệnh viện Nhi đồng I năm 2005 các vi khuẩn gram âm là căn nguyên thường xuyên gây NKBV như *P.aeruginosa*, *K.peumoniae*, *A.baumanii* vẫn là các tác nhân hàng đầu [12], [19]. Tuy nhiên đã có một sự thay đổi rõ rệt khi trong nghiên cứu của chúng tôi tụ cầu vàng *S.aureus* xuất hiện trong 20% các trường hợp và chỉ đứng sau trực khuẩn mũ xanh *P.aeruginosa*. Các nghiên cứu tương tự gần đây ở các nước trong khu vực vẫn thông báo *K.pneumoniae*, *P.aeruginosa*, *A.baumanii*, *Enterobacter* là các căn nguyên hàng đầu gây VPTM ở trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ, *S.aureus* xuất hiện với một tỷ lệ thấp [53], [92], [110], [121]. Đây là một trong số ít các nghiên cứu về căn nguyên gây NKBV ở Việt Nam gần đây thông báo tụ cầu vàng đã xuất hiện với một tỷ lệ cao. Trong khi đó “mô hình” tác nhân gây VPTM ở trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ ở các nước châu Âu và Hoa Kỳ từ trước tới nay vẫn ổn định với “nhóm ba” các căn nguyên bao gồm *P.aeruginosa*, *K.pneumoniae* và *S.aureus* [31], [42], [57]. *Như vậy các vi khuẩn gram âm đứng đầu là P.aeruginosa, K.pneumoniae và A.baumanii vẫn là các tác nhân hàng đầu*

liên quan đến VPTM trẻ sơ sinh, tuy nhiên với tần suất xuất hiện *S.aureus* tăng lên có thể thấy theo thời gian mô hình tác nhân gây NKBV nói chung và VPTM nói riêng ở Việt Nam đã có những thay đổi gần với mô hình của các quốc gia phát triển?

#### **4.4.2. Một số đặc điểm phân bố các tác nhân vi khuẩn phân lập được từ trẻ sơ sinh viêm phổi thở máy**

Bàn luận về phân bố tác nhân vi khuẩn theo tuổi lúc nhập viện của trẻ sơ sinh VPTM (Bảng 3.35), đã có 75% (45/60) số chủng vi khuẩn phân lập được ở trẻ bệnh thuộc nhóm <7 ngày tuổi. Đối với riêng từng chủng vi khuẩn ghi nhận 100% (9/9) *K.pneumoniae*; 91,7% (11/12) *S.aureus*; 80% (4/5) *A.baumannii*, 60% (15/25) *P.aeruginosa* được tìm thấy trong nhóm dưới một tuần tuổi. Tuy nhiên kiểm định  $\chi^2$  cho từng tác nhân so với các tác nhân còn lại không ghi nhận được sự phân bố khác biệt có ý nghĩa. Số ngày tuổi trung bình của những trẻ bệnh phân lập được tác nhân vi khuẩn là  $5,11 \pm 7,83$  ngày. Đã có sự khác nhau về ngày tuổi trung bình của riêng từng loại tác nhân vi khuẩn, trong khi ở trẻ bệnh VPTM phân lập được tác nhân *P.aeruginosa* có tuổi lớn hơn 1 tuần ( $7,72 \pm 9,88$  ngày), thì những trẻ bệnh phân lập được *K.pneumoniae* có tuổi trung bình chưa đến 2 ngày tuổi ( $1,44 \pm 1,35$ ), trẻ bệnh có *S.aureus* với tuổi trung bình chưa đến 3 ngày ( $2,4 \pm 3,67$ ), tuổi trung bình của tất cả trẻ bệnh có tìm thấy tác nhân vi khuẩn là  $5,11 \pm 7,83$  ngày. Kiểm định bằng trắc nghiệm Mann Whitney U test ghi nhận các trẻ bệnh nhiễm *K.pneumoniae* có tuổi trung bình thấp hơn có ý nghĩa so với các nhóm trẻ nhiễm các tác nhân còn lại ( $p < 0,05$ ). Các tác nhân còn lại (*P.aeruginosa*, *A.baumannii*, *S.aureus* và các vi khuẩn gram âm khác) phân bố không có sự khác biệt ở hai nhóm tuổi nói trên. *Kết quả này gợi ý: ở trẻ sơ sinh VPTM cần lưu ý tác nhân là K.pneumoniae trong trường hợp trẻ nhập viện trong tuần tuổi đầu tiên sau sinh.*

Về phân bố tác nhân vi sinh vật phân lập được từ trẻ sơ sinh VPTM và tình trạng nhiễm khuẩn lúc nhập viện, kết quả bảng 3.36 cho thấy có một tỷ lệ lớn tác nhân được tìm thấy ở những trẻ không có tình trạng nhiễm khuẩn lúc nhập viện 80% (48/60). Đối với từng chủng vi khuẩn tỷ lệ phân bố lần lượt từ cao đến thấp ở

nhóm trẻ sơ sinh không có nhiễm khuẩn lúc nhập viện là: các vi khuẩn gram âm khác (*E.coli*, *S.marcescens*, *Elizabethkingia spp*, *S. maltophilia*, *E.cloacae*) 88,9%, *S.aureus* 83,3%, *A.baumannii* 80,0%, *K.pneumoniae* 77,8% và *P.aeruginosa*. Sự phân bố của mỗi nhóm tác nhân vi khuẩn này với tình trạng có hay không có nhiễm khuẩn lúc nhập viện tương tự nhau và không có ý nghĩa thống kê (OR=0,45 – 1,5; 95%CI có chứa giá trị 1 và  $p>0,05$ ). Điều này chứng tỏ các tác nhân vi khuẩn phân lập được ở trẻ sơ sinh VPTM là hậu quả của quá trình nằm viện chứ không phải xuất xứ từ tình trạng nhiễm khuẩn lúc nhập viện. *Nói cách khác phần lớn tác nhân có liên đến VPTM ở trẻ sơ sinh không có liên quan đến tình trạng nhiễm khuẩn lúc nhập viện của trẻ bệnh.*

Theo kết quả bảng 3.37, hơn 60% trẻ bệnh VPTM có phân lập được tác nhân liên quan đã được sử dụng kháng sinh ở cơ sở y tế khác trước khi đến Bệnh viện Nhi Trung ương. Đối với từng loại vi khuẩn phân lập được, ngoại trừ *A.baumannii* xuất hiện với tỷ lệ 60% và *S.aureus* gặp 50% ở nhóm trẻ bệnh không được sử dụng kháng sinh trước ở tuyến trước, các tác nhân vi sinh vật khác khác gồm *K.pneumoniae*, *P.aeruginosa* và các vi khuẩn gram âm khác đều bắt gặp lần lượt với các tỷ lệ 66,7%; 68,0% và 66,7% ở nhóm trẻ bệnh đã có sử dụng kháng sinh trước khi đến Bệnh viện Nhi Trung ương. Kết quả này tương đồng với kết quả ở bảng 3.23 với chỉ số 58,9% trẻ sơ sinh VPTM đã được điều trị kháng sinh trước nhập viện. Kiểm định  $\chi^2$  cho kết quả không có sự khác biệt về sự phân bố từng tác nhân vi khuẩn đối với việc có hay không có sử dụng kháng sinh trước nhập viện so với nhóm các tác nhân khác. Việc trẻ có được sử dụng kháng sinh hay không trước khi đến Bệnh viện Nhi Trung ương không làm thay đổi tỷ lệ phân bố tác nhân vi khuẩn liên quan đến VPTM trẻ sơ sinh phân lập được. *Vì vậy sơ bộ có thể thấy rằng việc được hay không được sử dụng kháng sinh ở tuyến trước không có liên quan đến sự xuất hiện của các tác nhân liên quan đến VPTM trong quá trình nằm viện sau này.*

Đặt nội khí quản có thể được coi là thao tác đầu tiên trực tiếp làm thông đường thở với môi trường bên ngoài, qua đó mở ra nguy cơ để vi sinh vật có điều

kiện xâm nhập vào đường thở gây nhiễm trùng. Thực tế trẻ sơ sinh thở máy tại Bệnh viện Nhi Trung ương không chỉ được đặt NKQ sau khi nhập viện mà còn có một tỷ lệ lớn trẻ được đặt NKQ tại cơ sở y tế khác trước khi chuyển đến bệnh viện [87]. Xem xét mối liên quan giữa việc trẻ bệnh được đặt NKQ tại bệnh viện khác trước khi nhập viện hay tại Bệnh viện Nhi Trung ương với sự hiện diện của các tác nhân vi sinh vật tìm thấy có thể giúp cho việc đánh giá sự lưu hành các tác nhân vi sinh vật liên quan với VPTM. Theo kết quả bảng 3.38, trong số các trẻ bệnh VPTM phân lập được tác nhân liên quan có 60% được đặt NKQ ở bệnh viện khác trước khi đến Bệnh viện Nhi Trung ương. Tỷ lệ này tương tự đối với từng tác nhân như *K.pneumoniae*, *P.aeruginosa*, các vi khuẩn gram âm khác, riêng *S.aureus* có 75,0 % trẻ bệnh đặt NKQ ở bệnh viện khác. Chỉ riêng có *A.baumannii* trong số 5 trường hợp phân lập được thì có 3/5 (60%) được đặt NKQ tại Bệnh viện Nhi Trung ương. *Tuy nhiên do sự phân bố này không có ý nghĩa thống kê vì vậy không nhận định được có mối liên hệ giữa sự hiện diện các tác nhân phân lập được với địa điểm đặt NKQ của trẻ bệnh VPTM. Hay sự hiện diện các tác nhân vi khuẩn phân lập được ở trẻ sơ sinh VPTM không phụ thuộc vào nơi đặt NKQ.*

Kiểu thông khí của trẻ bệnh tại các đơn vị hồi sức tích cực có tác động đến sự hiện diện và sự phân bố vi khuẩn gây VPTM hay không là một trong những câu hỏi được các nhà lâm sàng thường xuyên đặt ra. Trong số 60 đợt phân lập được tác nhân vi khuẩn có một đợt phân lập được tác nhân trên trẻ tự thở và một trẻ được thở CPAP trước khi đặt NKQ, vì vậy bảng 3.39 chỉ phiên giải liên quan giữa tác nhân vi khuẩn của 58 đợt phân lập “dương tính” với tình trạng thông khí của trẻ bệnh trước khi được đặt NKQ. Trong khi ở nhóm trẻ bệnh có các tác nhân *P.aeruginosa*, *A.baumannii*, *S.aureus* và các vi khuẩn gram âm khác có tỷ lệ từ 54,2% đến 60,0% được thở oxy trước khi đặt NKQ thì trẻ bệnh VPTM có *K.pneumoniae* phải bóp bóng trước khi đặt NKQ chiếm 62,5%. Tuy nhiên không ghi nhận được mối liên quan giữa sự hiện diện của các tác nhân vi khuẩn liên quan với VPTM và tình trạng thông khí trước khi đặt NKQ do kiểm định  $\chi^2$  không tìm thấy sự khác biệt có ý nghĩa (OR=0,47-1,34;  $p>0,05$ ). Như vậy có thể đưa ra nhận xét: *kiểu thông khí*

trước khi trẻ sơ sinh được đặt NKQ không có tác động đến sự phân bố tác nhân vi khuẩn liên quan với VPTM trẻ sơ sinh.

Theo kết quả bảng 3.40 tỷ lệ có đổi kháng sinh trong cả quá trình theo dõi thở máy theo từng tác nhân vi khuẩn là từ 88,0% đến 100%. Đây là một tỷ lệ cao so với tỷ lệ phân bố theo một số đặc điểm khác đã mô tả ở trên và tương ứng với tỷ lệ đổi kháng sinh trong toàn bộ quá trình theo dõi VPTM trẻ sơ sinh (82,1%-kết quả bảng 3.25). Kết quả này cho thấy, khi gặp các tác nhân vi khuẩn như *K.pneumoniae*, *P.aeruginosa*, *A.baumannii* hay *S.aureus* gây VPTM trẻ sơ sinh các thầy thuốc lâm sàng đã thực sự gặp khó khăn trong quá trình điều trị. Khi xét theo từng loại tác nhân, tỷ lệ phân bố khá tương đồng nhau và không có sự khác biệt (OR=0,44-0,68;  $p>0,05$ ). Điều này chứng tỏ tất cả tác nhân vi khuẩn kể trên đều có vai trò tác động tương tự đến việc phải đổi kháng sinh trong điều trị. Vấn đề này sẽ được phân tích sâu thêm ở đặc tính kháng kháng sinh của khuẩn nói trên trong các bảng kết quả dưới đây. *Như vậy sự hiện diện của các tác nhân vi khuẩn như K.pneumoniae, P.aeruginosa, A.baumannii hay S.aureus trong VPTM trẻ sơ sinh đã gây khó khăn cho các nhà lâm sàng trong điều trị mà kết quả là hầu hết trẻ VPTM phải đổi kháng sinh trong điều trị và cho dù là tác nhân vi khuẩn nào thì tỷ lệ phải đổi kháng sinh cũng đều cao như nhau.*

Đặt lại NKQ đã được nhiều nghiên cứu đã công bố mô tả là một yếu tố có liên quan đến sự xuất hiện VPTM ở trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ [61], nhưng chưa thấy được mô tả liên quan đến các tác nhân vi sinh của VPTM. Theo kết quả ở bảng 3.41, trong các trẻ bệnh có cùng tác nhân vi khuẩn phân lập được, có một tỷ lệ lớn trẻ được đặt lại NKQ trước VPTM. Thấp nhất ở nhóm trẻ có cùng căn nguyên tụ cầu vàng *S.aureus* 58,3% (7/12), tỷ lệ có đặt lại NKQ trước khi VPTM ở nhóm có tác nhân là *K.pneumoniae* và các vi khuẩn gram âm khác cùng là 77,8% (7/9), nhóm *P.aeruginosa* 96% (24/25), và nhóm *A.baumannii* 100% (5/5). Đặc biệt kiểm định  $\chi^2$  thu được giá trị tiệm cận có ý nghĩa thống kê về sự liên quan giữa tỷ lệ có đặt lại NKQ trước VPTM xuất hiện ở nhóm tác nhân vi khuẩn *P.aeruginosa* so với các nhóm có cùng tác nhân khác (OR=8,31 (95% CI:0,94-188,3);  $p=0,027$ ). Mặc dù tỷ

lệ hiện diện của *P.aeruginosa* cao nhất trong số các tác nhân phân lập được (41,7% - theo kết quả bảng 3.34) tuy nhiên kết quả kiểm định trên cho phép nhận xét cần lưu ý đến tác nhân là vi khuẩn gram âm đặc biệt là *P.aeruginosa* trong trường hợp trẻ sơ sinh có VPTM mà trẻ có đặt lại NKQ trước khi VPTM xuất hiện.

Về thời gian xuất hiện VPTM các y văn đã công bố đều có chung nhận định, VPTM xuất hiện trong vòng 5 ngày đầu kể từ khi người bệnh được đặt NKQ thở máy gọi là “VPTM xuất hiện sớm”, muộn hơn giai đoạn này gọi là “VPTM xuất hiện muộn” [56], [74], [97]. Liên quan giữa tác nhân phân lập được và thời gian xuất hiện VPTM, theo tác giả Kalanuria (Hoa Kỳ) trong một nghiên cứu tổng quan và tác giả El-Saed (Saudi Arabia) trong một nghiên cứu theo dõi dọc tiến cứu cũng có chung nhận định các tác nhân liên quan với VPTM xuất hiện sớm bao gồm *S.pneumoniae*, *H.influenzae*, *S.aureus* nhạy với methicillin, các vi khuẩn gram âm nhạy với kháng sinh như *E.coli*, *K.pneumoniae*, các loài *Enterobacter*, và các loài *Proteus...* trong khi các tác nhân liên quan với VPTM xuất hiện muộn thường là các vi khuẩn đa kháng với kháng sinh, nổi bật là *A.baumannii*, *P.aeruginosa*, *S.aureus* kháng methicillin (MRSA) [56], [74]. Theo kết quả nghiên cứu của chúng tôi (Bảng 3.42), trong các trẻ sơ sinh VPTM có phân lập được tác nhân vi khuẩn chiếm tỷ lệ cao là trẻ bệnh VPTM xuất hiện muộn. Tỷ lệ VPTM xuất hiện muộn theo từng nhóm tác nhân lần lượt là *S.aureus* từ 83,3% (10/12), *P.aeruginosa* 88,0% (22/25), *K.pneumoniae* 88,9% (8/9), *A.baumannii* và các vi khuẩn gram âm khác cùng là 100% (5/5 và 9/9). Kết quả này hoàn toàn phù hợp với các kết luận đã nêu ở trên. Đặc biệt ghi nhận được thời gian trung bình xuất hiện VPTM trong nhóm trẻ bệnh tìm thấy *A.baumannii* là  $15,40 \pm 6,50$  ngày khác biệt có ý nghĩa so với các nhóm còn lại (kiểm định Mann Whitney,  $p = 0,017$ ). Chúng tôi không tìm thấy các chủng vi khuẩn liên quan với VPTM xuất hiện sớm (*S.pneumoniae*, *H.influenzae*...) như một số tác giả đã công bố. Như vậy liên quan với thời gian xuất hiện VPTM mô hình tác nhân vi khuẩn phân lập được trong nghiên cứu này cơ bản tương tự như các nghiên cứu đã công bố. Các vi khuẩn gram âm xuất hiện với tỷ lệ cao ở trẻ sơ sinh VPTM



*xuất hiện muộn, đặc biệt những trẻ bệnh VPTM xuất hiện muộn sau 15 ngày cần quan tâm đến tác nhân liên quan là A.baumannii.*

Có một vấn đề đã được đặt ra là, liệu thời gian nằm viện trước khi đặt NKQ dài có phải là yếu tố làm tăng khả năng xuất hiện các vi khuẩn thường cư trú trong môi trường bệnh viện trên bệnh nhân VPTM hay không?. Mối liên quan giữa tác nhân vi khuẩn phân lập được với số ngày nằm viện trước khi đặt NKQ (số ngày từ ngày nhập viện đến ngày đặt NKQ) theo kết quả thu được ở bảng 3.43 phản ánh tính chất ngược lại so với mối liên quan giữa tỷ lệ phân bố tác nhân vi khuẩn với thời gian xuất hiện VPTM (Bảng 3.42). Theo đó, trong mỗi nhóm trẻ bệnh có cùng tác nhân vi khuẩn, các trẻ bệnh có thời gian nằm viện > 5 ngày trước khi đặt NKQ chiếm tỷ lệ thấp (cao nhất chỉ là 28,0% ở các trẻ có cùng tác nhân *P.aeruginosa* thấp nhất là 0% ở nhóm trẻ bệnh có cùng tác nhân *A.baumannii*). Tỷ lệ phân bố số ngày nằm viện trước khi đặt NKQ tương tự ở mỗi nhóm có cùng tác nhân vi khuẩn so với các nhóm còn lại (OR=0,43-2,2; p>0,05). *Như vậy theo kết quả nghiên cứu này có thể đưa ra nhận xét: các tác nhân vi khuẩn liên quan với VPTM trẻ sơ sinh có tỷ lệ phân bố cao ở nhóm trẻ sơ sinh có số ngày nằm viện trước khi đặt NKQ dưới 5 ngày. Ngược lại trẻ có thời gian nằm viện trên 5 ngày có tỷ lệ phân bố các tác nhân vi khuẩn thấp hơn.*

Bàn luận về liên quan giữa tác nhân vi khuẩn phân lập được với tỷ lệ tử vong của VPTM trẻ sơ sinh có ý nghĩa đóng góp cho vấn đề tiên lượng kết quả điều trị của VPTM trẻ sơ sinh. Theo kết quả bảng 3.44 ghi nhận được ở nhóm trẻ có cùng tác nhân *A.baumannii* tỷ lệ trẻ bệnh tử vong hoặc xin thôi điều trị lên đến 80%, trong khi ở nhóm tác nhân *P.aeruginosa* tỷ lệ tử vong là 44%, nhóm tác nhân *K.pneumoniae* và *S.aureus* lần lượt có tỷ lệ tử vong là 66,7% và 58,3%. Tuy nhiên các tỷ lệ này không có sự khác biệt giữa các nhóm tác nhân (OR=0,66-3,86; p>0,05). *Như vậy tỷ lệ tử vong cao VPTM trẻ sơ sinh nhất ở các nhóm trẻ bệnh tác nhân là vi khuẩn A.baumannii, nhóm VPTM trẻ sơ sinh có tác nhân là P.aeruginosa và các vi khuẩn gram âm khác có tỷ lệ tử vong dưới 50%; trong nghiên cứu này các*

tác nhân vi sinh vật có thể không phải là yếu tố ảnh hưởng đến đến tỷ lệ tử vong của trẻ bệnh VPTM.

#### **4.4.3. Đặc điểm kháng kháng sinh của một số tác nhân vi khuẩn có liên quan với viêm phổi thở máy trẻ sơ sinh phân lập được**

Về đặc tính kháng kháng sinh của các tác nhân liên quan với VPTM sơ sinh trong nghiên cứu này, kết quả từ các biểu đồ 3.5, 3.6, 3.7, 3.8, phản ánh tình trạng hết sức báo động khi cả *P.aeruginosa*, *K.neumonia*, *A.baumannii* và *S.aureus* đều có tỷ lệ kháng rất cao (>80%-100%) với hầu hết các kháng sinh được thử nghiệm kháng sinh đồ, đặc biệt là các kháng sinh đang được sử dụng thường xuyên trong lâm sàng hiện nay như caphalosporin thế 3, thế hệ 4; các kháng sinh nhóm carbapenem. Các vi khuẩn *P.aeruginosa*, *K.neumonia*, *A.baumannii* chỉ còn nhạy cảm tốt với colistin, *S.aureus* còn nhạy cảm tốt với vancomycin. Các tỷ lệ kháng kháng sinh thu được ở nghiên cứu của chúng tôi hoàn toàn tương tự kết quả nghiên cứu tại Bệnh viện Nhi đồng I năm 2005, trên trẻ bệnh VPTM và năm 2006 trên tất cả các loại NKBV thường gặp [19], [24].

Một số nghiên cứu vừa công bố gần đây đã đưa ra phân tích về tình hình kháng kháng sinh của một số tác nhân vi khuẩn gây nhiễm khuẩn bệnh viện thường gặp trên lâm sàng. So sánh kết quả nghiên cứu của chúng tôi với một nghiên cứu tổng hợp tình hình kháng kháng sinh của *P.aeruginosa* gây viêm phổi bệnh viện tại một bệnh viện ở Đức trong 10 năm (2004-2014) [120], kết quả phân tích tương ứng (kết quả nghiên cứu của chúng tôi – kết quả của nghiên cứu tại Đức) với một số kháng sinh lần lượt như sau: amikacine (80,0% - 9,1%); ciprofloxacin (88,0% - 61,5%); cephalosporin thế hệ 3 (88,0% - 50,0%); cephalosporin thế hệ 4 (88,0% - 61,5%); gentamycin (87,5% - 21,4%); imipenem (88,0% - 50,0%); meronem (92,0% - 50,0%). Mặc dù nghiên cứu tại Đức thu thập bệnh phẩm chủ yếu trên người lớn có viêm phổi bệnh viện, tuy nhiên so sánh trên cho thấy trực khuẩn *P.aeruginosa* trong nghiên cứu của chúng tôi có tỷ lệ kháng cao hơn rất nhiều trên mỗi loại kháng sinh tương ứng đặc biệt với các kháng sinh quen thuộc như amikacin, gentamycin. Một nghiên cứu khác về sự thay đổi tính đề kháng kháng

sinh của *K.pneumoniae* trong quá trình trên 10 năm theo dõi nghiên cứu (1998-2010) tại các bệnh viện ở Hoa Kỳ cho biết *K.pneumoniae* đã có sự gia tăng nhanh tính kháng kháng sinh. Tính chất này ở một số kháng sinh tương tự như kháng sinh đang được sử dụng tại Việt Nam như sau ceftazidime: tỷ lệ kháng năm 2010 17,2% tăng 11,7%; ciprofloxacin (16,8% tăng 11,3%); gentamycin (9,2% tăng 4,3%); amikacin (4,5% tăng 3,8%); imipenem (4,3% tăng 4,3%)...[100]. Tại Bệnh viện Nhi Trung ương từ kết quả của nghiên cứu này và dữ liệu đang lưu trữ cho thấy từ năm 2003 đến 2012 *K.pneumoniae* cũng đã có sự gia tăng nhanh và mạnh tính kháng kháng sinh với mức độ gia tăng lên đến 30% với một số loại kháng sinh. Vi khuẩn *A.baumannii* được biết đến như là một tác nhân nguy hiểm gây NKBV bởi có tính đề kháng kháng sinh rất cao. Một nghiên cứu tại Thổ Nhĩ Kỳ, với hệ thống xét nghiệm tương tự như tại Bệnh viện Nhi Trung ương, phân tích đặc điểm kháng kháng sinh của *A.baumannii* gây NKBV từ năm 2009 đến năm 2011 ghi nhận tỷ lệ đề kháng với các kháng sinh thường sử dụng trong lâm sàng lần lượt như sau amikacin 86,3%; amoxicilin-clavulanate 90,0%; cephalosporin thế hệ 4 (cefepime) 95,5%; ciprofloxacin 84,9%; piperacillin – tazobactam 89,2%; imipenem 48,1%; meronem 53,1%; colistin 0% [66]. So sánh với kết quả luận án trình bày tại Biểu đồ 3.7, nhận thấy *A.baumannii* trong nghiên cứu của chúng tôi có tỷ lệ kháng cao tương tự với hầu hết các kháng sinh được thí nghiệm, đặc biệt có tỷ lệ kháng với kháng sinh nhóm carbapenem cao hơn, tuy nhiên với một số kháng sinh cổ điển như amikacin hay gentamycin thì tỷ lệ kháng lại thấp hơn. Một nghiên cứu tại Philippines, tiến hành từ năm 2010 – 2012 (tương tự như nghiên cứu của chúng tôi) phân tích đặc tính đề kháng với kháng sinh của *S.aureus*. Theo đó có tỷ lệ đề kháng với một số kháng sinh thường gặp trên lâm sàng như sau penicillin 100%; oxacillin khoảng 50%; azithromycin trên 40%; erythromycin trên 50%...[73]. So sánh với kết quả ở biểu đồ 3.8, thì *S.aureus* trong nghiên cứu của chúng tôi có tỷ lệ kháng kháng kháng sinh thường gặp cao hơn rất nhiều.

Theo thời gian một số chủng vi khuẩn đã có tỷ lệ kháng với một số nhóm kháng sinh thường được sử dụng trong tăng lên nhanh chóng. Tại Bệnh viện Nhi

Trung ương năm 2003: *K.pneumoniae* có tỷ lệ kháng với nhóm cephalosporin thế hệ 3 là 42,4 – 57,2%, nhóm carbapenem (imipenem) là 21,5% [17], kết quả trong nghiên cứu này tương ứng là 88,9% và 66,7%; năm 2003 *P.aeruginosa* có tỷ lệ kháng với cefotaxim là 41,1%9%, với imipenem 14,9% [17], trong nghiên cứu này tỷ lệ kháng cephalosporin thế hệ 3 là 88,0%, kháng imipenem 88,0%, kháng meronem 92,0%. Một số nhóm kháng sinh như ampicilin, chloramphenicol đã bị vi khuẩn gram âm kháng với tỷ lệ cao từ trước đây (> 80,%) [17], [24], nay tỷ lệ kháng vẫn cao và có phần tăng lên (77,0% - 91,7%). Tham chiếu kết quả nghiên cứu này với một số nghiên cứu trên cùng đối tượng trẻ sơ sinh VPTM ở một số quốc gia trong khu vực trong thời gian gần đây chúng tôi nhận thấy ở các nghiên cứu này các vi khuẩn thường gặp là tác nhân gây VPTM như *K.neumoniae*, *P.aeruginosa* đều có tính đề kháng cao với ampicilin, amoxicilin và cephalosporin các thế hệ (tỷ lệ kháng từ 60% trở lên), nhưng vẫn còn nhạy cảm với cefoperazone và sulbactam (tỷ lệ nhạy 87,5%, (theo Tripathi-Ấn Độ) [110], và vẫn có khoảng 70% số chủng phân lập được nhạy cảm với nhóm carbapenem (theo Deng –Trung Quốc) [53]. Tỷ lệ đề kháng một số kháng sinh tương tự của các tác nhân vi khuẩn trong nghiên cứu của chúng tôi đều cao hơn các nghiên cứu nói trên khá nhiều. So sánh với kết quả một nghiên cứu phân tích gộp về tình hình kháng kháng sinh của tác nhân gây VPTM ở Trung Quốc trong các công trình xuất bản năm 2013 và 2014 cho thấy các vi khuẩn *Klebsiella spp*, *Pseudomonas spp*, *Acinetobacter spp*... đều kháng cao với ampicilin và các thế hệ cephalosporin nhưng còn nhạy cảm với imipenem và meronem [106]. Có thể thấy rằng các tác nhân vi khuẩn liên quan với VPTM trong nghiên cứu của chúng tôi có tính kháng kháng sinh cao với hầu hết các kháng sinh đang được ứng dụng trên lâm sàng. Mỗi chủng tác nhân vi khuẩn chỉ còn đáp ứng với một loại kháng sinh đang sẵn có ở Việt Nam, đó là colistin cho *K.pneumoniae*, *P.aeruginosa*, *A.baumannii* và vancomycin cho *S.aureus*. Kết quả trên đây có ý nghĩa ứng dụng cho việc xây dựng chiến lược kháng sinh điều trị VPTM ở trẻ sơ sinh tại Bệnh viện Nhi Trung ương nói chung cũng như các bệnh viện trẻ em khác ở Việt Nam.

#### 4.5. Một số hạn chế của nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện trên đối tượng trẻ sơ sinh tuy nhiên phải áp dụng tiêu chuẩn xác định VPTM dành cho cả nhóm tuổi rất rộng ( $\leq 1$  tuổi) của US-CDC do hiện tại chưa có các tiêu chuẩn chi tiết cho đối tượng đặc biệt này. Chính vì vậy việc xác định ca bệnh khó tránh khỏi những hạn chế.

Do hạn chế của bối cảnh nghiên cứu, chưa thể xác định VPTM là nguyên nhân chính gây tử vong mà mới chỉ ghi nhận được tử vong ở trẻ bệnh có VPTM

Mặc dù nghiên cứu đã triển khai theo dõi trong một năm nhưng kết quả nghiên cứu chưa đủ để mô tả sự phân bố ca bệnh VPTM sơ sinh theo tháng hoặc theo mùa với đủ ý nghĩa đại diện. Cần phải có nghiên cứu đa trung tâm với số lượng bệnh nhi lớn hơn nhiều và có tính đại diện địa lý cao hơn hoặc thời gian lặp lại để giải quyết vấn đề này.

Cỡ mẫu nghiên cứu trong phân lập vi sinh còn hạn chế để có thể đưa ra nhận định đầy đủ đặc điểm của các tác nhân vi sinh vật có liên quan đến VPTM trong nghiên cứu này.

Và cuối cùng, mặc dù đề tài đặt vấn đề nghiên cứu về dịch tễ học lâm sàng VPTM ở trẻ sơ sinh song chúng tôi chưa có được các chứng cứ để có thể đưa ra nhận xét và kiến nghị cho việc tiên lượng lâm sàng, dự báo tình trạng trở nên nặng hơn hoặc đe dọa tử vong cho trẻ VPTM sơ sinh. Những nghiên cứu dịch tễ học lâm sàng có thiết kế tốt hơn, với số lượng đối tượng lớn hơn là cần thiết để giải quyết vấn đề rất quan trọng này.

## KẾT LUẬN

### **1. Một số đặc điểm dịch tễ học, lâm sàng của viêm phổi thở máy sơ sinh tại Bệnh viện Nhi Trung ương**

Tỷ lệ mới mắc viêm phổi thở máy ở trẻ sơ sinh điều trị tại Khoa Sơ sinh năm 2012 là khá cao 25,1% (151/602) cùng với tỷ suất mật độ mới mắc cao 31,7/1000 ngày thở máy (159/5018 ngày thở máy). Giới tính là trẻ trai chiếm 75,5% (114/151). Có 70,9% (107/151) trẻ bệnh nhập viện lúc 1 tuần tuổi. Bệnh nền phổ biến là đẻ non và hoặc phối hợp với bệnh lý hô hấp. Viêm phổi thở máy trẻ sơ sinh thường xảy ra vào tuần thứ hai sau khi đặt nội khí quản thở máy. Trẻ sơ sinh viêm phổi thở máy có tuổi thai trung bình thấp và chủ yếu thuộc nhóm sinh non, trong đó có tới 11,9% (18/151) là sơ sinh non yếu. Có một tỷ lệ lớn 68,9% (104/151) trẻ sơ sinh viêm phổi thở máy có tình trạng nhẹ cân lúc sinh.

Trẻ sơ sinh viêm phổi thở máy có tổng số ngày thở máy trung bình và tổng số ngày điều trị trung bình kéo dài, lần lượt là  $19,53 \pm 1,10$  ngày và  $39,1 \pm 2,3$  ngày; phần lớn (80,8% -122/151) trẻ sơ sinh viêm phổi thở máy phải nằm viện điều trị trên 15 ngày.

Trẻ sơ sinh viêm phổi thở máy có tỷ lệ tử vong cao (66,9%-101/151), và tử vong thường xảy ra ở tuần thứ 3 sau khi xuất hiện viêm phổi.

Các biểu hiện lâm sàng thường gặp của viêm phổi thở máy sơ sinh là: phổi có ran, trao đổi khí giảm, tăng sức cản đường thở thể hiện trên thông số cài đặt máy, XQ phổi có thâm nhiễm mới hoặc có thêm thâm nhiễm, bạch cầu tăng. Các biểu hiện của hội chứng đáp ứng viêm toàn thân có tỷ lệ xuất hiện thấp.

### **2. Các yếu tố nguy cơ của viêm phổi thở máy sơ sinh tại Bệnh viện Nhi Trung ương năm 2012**

Nghiên cứu đã xác định được các yếu tố sau đây là yếu tố nguy cơ của viêm phổi thở máy ở trẻ sơ sinh tại Bệnh viện Nhi Trung ương bao gồm:

- Có truyền máu trong thời gian theo dõi thở máy (OR: 2,915; 95%CI: 1,060-8,017).
- Thời gian thở máy > 10 ngày (OR: 3,295; 95%CI:1,004-10.811). Thời gian thở máy càng kéo dài sau 10 ngày, nguy cơ viêm phổi thở máy càng cao.

### **3. Cơ cấu thành phần và tính kháng kháng sinh của tác nhân vi khuẩn phân lập ở trẻ sơ sinh viêm phổi thở máy**

Tỷ lệ phân lập được vi khuẩn trong số trẻ sơ sinh có viêm phổi thở máy là 32,5% (49/151). Cơ cấu thành phần tác nhân vi khuẩn lần lượt là *Pseudomonas aeruginosa* 41,7% (25/60), *Staphylococcus aureus* 20,0% (12/60), *Klebsiella pneumoniae* 15,0% (9/60) và *Acinetobacter baumannii* 8,3% (5/60).

Lần đầu tiên ghi nhận *S.aureus* xuất hiện với tỷ lệ cao 20% (12/60) so với các nghiên cứu tương tự trước đây. Bắt gặp nhiều hơn *Klebsiella pneumoniae* ở trẻ 1-2 ngày tuổi; *Staphylococcus aureus* ở trẻ rất nhẹ cân lúc sinh và *Acinetobacter baumannii* ở trẻ sơ sinh có viêm phổi thở máy xuất hiện muộn sau 15 ngày.

Các vi khuẩn liên quan với viêm phổi thở máy sơ sinh có tính đề kháng cao với hầu hết kháng sinh sử dụng trên lâm sàng, mỗi vi khuẩn chỉ còn đáp ứng với một loại kháng sinh đang sẵn có ở Việt Nam như colistin cho *Klebsiella pneumoniae* , *Pseudomonas aeruginosa* và *Acinetobacter baumannii*; vancomycin cho *Staphylococcus aureus* .

## **KIẾN NGHỊ**

1. Bộ Y tế xem xét bổ sung tiêu chuẩn chẩn đoán viêm phổi thở máy ở trẻ sơ sinh phù hợp điều kiện Việt Nam, đồng thời xây dựng mô hình dịch tễ học cho viêm phổi thở máy trẻ sơ sinh nhằm phát hiện sớm, kiểm soát và ngăn ngừa lan truyền viêm phổi thở máy ở trẻ sơ sinh trong bệnh viện.

2. Tổ chức mạng lưới theo dõi giám sát tác nhân vi sinh vật liên quan liên quan với viêm phổi thở máy và nhiễm khuẩn bệnh viện; xây dựng tài liệu hướng dẫn thực hành lựa chọn kháng sinh phù hợp trong điều trị viêm phổi thở máy ở trẻ sơ sinh và nhiễm khuẩn phổi bệnh viện nói chung.

3. Tiếp tục có các nghiên cứu quy mô hơn về yếu tố nguy cơ và tình trạng kháng kháng sinh trong viêm phổi thở máy trẻ ở trẻ sơ sinh để có các biện pháp can thiệp kịp thời. Triển khai các nghiên cứu can thiệp nhằm đánh giá tác động và hiệu quả của việc giảm thiểu và loại trừ các yếu tố nguy cơ đã xác định được trong nghiên cứu này.



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

1. **Lê Kiến Ngãi, Đặng Thị Thu Hằng, Khu Thị Khánh Dung, Phạm Ngọc Đính, (2013).** Đặc điểm kháng kháng sinh của các chủng vi khuẩn phân lập được từ dịch hút nội khí quản ở bệnh nhân thở máy tại khoa hồi sức sơ sinh Bệnh viện Nhi Trung ương, tháng 1-6/2012. *Tạp chí Y học dự phòng*, Tập XXIII, số 7 (143), tr 33-38.
2. **Lê Kiến Ngãi, Khu Thị Khánh Dung, Phạm Ngọc Đính (2014).** Một số đặc điểm dịch tễ học lâm sàng và tỷ lệ tử vong của trẻ sơ sinh mắc viêm phổi liên quan đến thở máy tại Bệnh viện Nhi Trung ương. *Tạp chí Y học dự phòng*, Tập XXIV, Số 10 (159), tr 30-35.
3. **Lê Kiến Ngãi, Khu Thị Khánh Dung, Phạm Ngọc Đính (2015).** Một số đặc điểm bệnh lý và dịch tễ học của viêm phổi liên quan đến thở máy ở trẻ sơ sinh tại Bệnh viện Nhi Trung ương năm 2012. *Tạp chí Y học dự phòng*, Tập XXV, Số 8 (168), tr 201-208.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

### Tiếng Việt

1. **Bệnh viện Nhi Trung ương** (2010), *Hướng dẫn chẩn đoán, điều trị*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
2. **Bệnh viện Nhi Trung ương** (2012), *Quy trình định danh và làm kháng sinh đồ bằng máy VITEK 2*, QTXN, VX.021. V1.0, Bệnh viện Trung ương.
3. **Bộ Y tế** (2003), *Tài liệu hướng dẫn Quy trình chống Nhiễm khuẩn bệnh viện*", Tập I, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
4. **Bộ Y tế** (2012), *Hướng dẫn thực hành kiểm soát nhiễm khuẩn trong các cơ sở y tế*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
5. **Bộ Y tế** (2012), *Hướng dẫn phòng ngừa viêm phổi bệnh viện trong các cơ sở khám chữa bệnh*, Ban hành kèm theo quyết định số 3671/QĐ-BYT ngày 27 tháng 9 năm 2012 của Bộ Y tế.
6. **Nguyễn Văn Hòa** (2008), "Tìm hiểu vi khuẩn gây viêm phổi bệnh viện tại Khoa Hồi sức Cấp cứu, Bệnh viện Hữu nghị năm 2006", *Tạp chí Y học lâm sàng, Bệnh viện Bạch Mai*, Chuyên đề tr. 101-106.
7. **Hội kiểm soát nhiễm khuẩn Thành phố Hồ Chí Minh** (2014), *Sổ tay kiểm soát nhiễm khuẩn dành cho nhân viên y tế khu vực châu Á*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội 2014.
8. **Phan Thị Thu Hồng, Nguyễn Trần Mỹ Phương** (2012), "Khảo sát vi khuẩn tiết men Betalactamase phổ rộng tại Bệnh viện Bình Dân", *Y Học TP. Hồ Chí Minh*, 16(1), tr. 286-301.
9. **Nguyễn Việt Hùng và Nguyễn Gia Bình** (2009), "Đặc điểm dịch tễ học và hậu quả nhiễm khuẩn phổi bệnh viện tại khoa Điều trị tích cực, Bệnh viện Bạch Mai (2006-2007)", *Tạp chí Y học lâm sàng, Bệnh viện Bạch Mai*. 42, tr. 15-21.
10. **Trần Đình Long** (2010), *"Khái niệm về sơ sinh học"*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.

11. **Lê Kiến Ngãi, Khu Thị Khánh Dung** (2005), "Tỷ lệ nhiễm khuẩn bệnh viện và một số yếu tố liên quan tại Bệnh viện Nhi Trung ương", *Đại học Y Hà Nội. Tạp chí nghiên cứu Y học* 38(5), tr. 206-210.
12. **Lê Kiến Ngãi, Khu Thị Khánh Dung** (2011), "Tỷ lệ mới mắc, tử vong và một số yếu tố liên quan của viêm phổi thở máy", *Tạp chí nghiên cứu khoa học Đại học Y Hà Nội*, 74(3), tr. 261-265.
13. **Lê Xuân Ngọc, Lê Kiến Ngãi** (2010), "Tình hình chỉ định sử dụng kháng sinh tại một số khoa Bệnh viện Nhi Trung ương", *Y học thực hành*, 873(6), tr. 116-118.
14. **Trịnh Thị Quang** (1983), "Một vài nhận xét về số con trong gia đình", *Xã hội học*, 4, pp. 70-74.
15. **Đặng Văn Quý, Nguyễn Thị Hạnh Lê, Võ Công Đông** (2002), "Đặc điểm Nhiễm khuẩn bệnh viện tại Khoa hồi sức cấp cứu, Bệnh viện Nhi đồng 2", *Nhi Khoa*, 10 (Đặc biệt), tr. 101-112.
16. **Phạm Văn Thắng, Trần Minh Điển** (2013), *Sốc nhiễm khuẩn trẻ em*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội 2013.
17. **Ngô Thị Thi, Đặng Thị Thu Hằng, Nguyễn Thanh Liêm** (2003), "Nghiên cứu vi khuẩn từ dịch hút khí phế quản của bệnh nhân nằm viện", <http://thaythuocvietnam.vn/Nghien-cuu-vi-khuan-tu-dich-hut-khi-phe-quan-cua-benh-nhan-nam-vien-di1226--n1399>.
18. **Trương Anh Thư** (2013), *Đặc điểm dịch tễ học của nhiễm khuẩn phổi bệnh viện tại Khoa hồi sức tích cực, Bệnh viện Bạch Mai, 2008-2009*, Luận án tiến sỹ y học, Viện Vệ sinh Dịch tễ Trung ương, Hà Nội.
19. **Nguyễn Thị Lệ Thúy, Hoàng Trọng Kim** (2005), "Đánh giá viêm phổi trên trẻ được thông khí hỗ trợ tại khoa Hồi sức cấp cứu, Bệnh viện Nhi đồng 1", *Nghiên cứu y học, Y học TP Hồ Chí Minh*, 9(1), pp. 1-6.
20. **Nguyễn Phúc Tiến và các cộng sự.** (2005), "Đánh giá tình hình viêm phổi tại Bệnh viện Chợ Rẫy, Thành phố Hồ Chí Minh", *Tạp chí y học thực hành, Bộ Y tế*. 518, tr. 42-57.

21. **Trường Đại học Y Hà Nội** (2007), *Bài giảng Sản phụ khoa*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, 2007.
22. **Trường Đại học Y Hà Nội** (2010), *Cỡ mẫu, cách tính toán cỡ mẫu. Thống kê cơ bản trong Y sinh học*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, tr. 64-72.
23. **Trường Đại học Y Hà Nội** (2012), *Bài giảng Nhi Khoa*, Tập 1, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, 2012.
24. **Hà Mạnh Tuấn** (2006), "Yếu tố nguy cơ và tác nhân gây nhiễm khuẩn bệnh viện tại Khoa Hồi sức Cấp cứu Bệnh viện Nhi đồng I", Luận án tiến sỹ y học, Trường đại học Y, Dược Thành phố Hồ Chí Minh.

#### **Tiếng Anh:**

25. **Abramczyk M.L., Carvalho W.B., Carvalho E.S., et al** (2003), "Nosocomial Infection in a Pediatric Intensive Care Unit in a Developing Country", *Braz J Infect Dis*, 7(6), pp. 375-380.
26. **Aelami M.H., Lotfi M., Walter Zingg W.** (2014), "Ventilator-associated pneumonia in neonates, infants and children", *Antimicrobial Resistance and Infection Control*, 3(30), <http://www.aricjournal.com/content/3/1/30>.
27. **Afjeh S.A., Sabzehei M.K., Karimi A., et al** (2012), "Surveillance of Ventilator - associated pneumonia in a Neonatal Intensive Care Unit: Characteristics, Risk Factors, and Outcome", *Arch Iran Med*, 15(9), pp. 568-571.
28. **Akinboro A., Azeez M.A., Bakare A.A.** (2008), "Frequency of twinning in southwest Nigeria", *Indian J Hum Genet*, 14(2), pp. 41-47.
29. **Almuneff M., Memish Z.A., Balkhy H.H., et al** (2004), "Ventilator associated pneumonia in a pediatric intensive care unit in Saudi Arabia: a 30 month prospective surveillance", *Infect Control Hosp Epidemiol*, 25(9), pp. 753-758.

30. **American Thoracic Society** (2005), "Guidelines for the Management of Adults with Hospital-acquired, Ventilator-associated, and Healthcare-associated Pneumonia", *Am J Respir Crit Care Med*, 171, pp. 388-416.
31. **Apisarnthanarak A., Holzmann-Pazgal G., Hamvas A., et al** (2003), "Ventilator associated pneumonia in extremely preterm neonates in a neonatal intensive care unit: characteristics, risk factors, and outcomes", *Pediatrics*, 112(6 Pt 1), pp. 1283-1289.
32. **Awasthia S., Tahazzula M., Ambasta 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", *Journal of Clinical Epidemiology*, 66(1), pp. 62-66.
33. **Babcock H.M., Zack J.E., Garrison T., et al** (2004), "An Educational Intervention to Reduce Ventilator-Associated Pneumonia in an Integrated Health System", *Chest*, 125(6), pp. 2224-2231.
34. **Badr M.A., Ali Y.F., Albanna E.A.M., et al** (2011), "Ventilator Associated Pneumonia in Critically-Ill Neonates Admitted To Neonatal Intensive Care Unit, Zagazig University Hospitals", *Iran J Pediatr*, 21(4), pp. 418-424.
35. **Baraibar J. et al**(1997), "Risk factors for infection by *Acinetobacter baumannii* in intubated patients with nosocomial pneumonia", *Chest*. 112, pp. 1050-4.
36. **Beck-Sague C.M. et al** (1994), "Risk factors for ventilator-associated pneumonia in surgical intensive-care-unit patients", *Infect Control Hosp Epidemiol* 17, pp. 374-76.
37. **Bonten M.J.M., Bergmans D.C.J.J.** (1999), *Chapter 15. Nosocomial Pneumonia. Hospital Epidemiology and Infection Control*, Lippincott William and Wilkins, tr 211-238, Philadelphia.
38. **Bonten M.J.M., Gaillard C.A., Leeuw de P.W., et al** (1997), "Role of colonization of the upper intestinal tract in the pathogenesis of ventilator-associated pneumonia", *Clin Infect Dis*, 24(3), pp. 309-319.

39. **Bonten M.J.M., Kollef M.H., Hall J.B.** (2004), "Risk Factors for Ventilator-Associated Pneumonia: From Epidemiology to Patient Management", *Clinical Infectious Diseases* 38, pp. 1141-1149.
40. **CDC** (2000), "Monitoring Hospital-Acquired Infections to Promote Patient Safety - United States, 1990–1999", *MMWR*, 49(8), pp. 149-153.
41. **Celis R., Torres A., Gatell J.M., et al** (1988), "Nosocomial pneumonia. A multivariate analysis of risk and prognosis", *Chest*, 93(2), pp. 318-324.
42. **Cernada M., Aguar M., Brugada M., et al** (2013), "Ventilator-Associated Pneumonia in Newborn Infants Diagnosed with an Invasive Bronchoalveolar Lavage Technique", *Pediatr Crit Care Med*, 14(1), pp. 55-61.
43. **Cernada M., Brugada M., Golombek S., et al** (2014), "Ventilator-Associated Pneumonia in Neonatal Patients: An Update", *Neonatology*, 105, pp. 98–107.
44. **Chastre J., Fagon J.Y.** (2002), "Ventilator –associated pneumonia", *Am J Respir Crit Care Med*, 165, pp. 867-903.
45. **Cherney K.** (2013), *Cross Infection*, Healthline, <http://www.healthline.com/health/cross-infection#Overview1>.
46. **Chevret S., Hemmer M., Carlet J., Langer M.** (1993), "Incidence and risk factors of pneumonia acquired in intensive care units. Results from a multicenter prospective study on 996 patients. European Cooperative Group on Nosocomial Pneumonia", *Intensive Care Med*, 15(9), pp. 256-64.
47. **Chi S.Y., Kim T.O., Park C.W.** (2012), "Bacterial Pathogens of Ventilator Associated Pneumonia in a Tertiary Referral Hospital", *Tuberc Respir Dis*, 73(1), pp. 32-37.
48. **Cook D.J., Walter S.D., Cook R.J., et al** (1999), "Incidence of and risk factors for ventilator-associated pneumonia in critically ill patients", *Ann Intern Med*, 129(6), pp. 433-440.
49. **Cordero L., Sananes M., Ayers L.W.** (2000), "Comparison of a closed (Trach Care MAC) with an open endotracheal suction system in small premature infant", *J. Perinatol*, 20(3), pp. 151-6.

50. **Craven D.E. et al** (1986), "Risk factors for pneumonia and fatality in patients re-ceiving continuous mechanical ventilation", *Am Rev Respir Dis.* 133, pp. 792-796.
51. **Craven D.E., Goularte T.A., Make B.J.** (1984), "Contaminated condensate in mechanical ventilator circuits. A risk factor for nosocomial pneumonia?", *Am Rev Respir Dis.* 129(4), pp. 625-8.
52. **Cross A.S., Roup B.** (1981), "Role of respiratory assistance devices in endemic nosocomial pneumonia", *Am J Med.*, 70(3), pp. 681-685.
53. **Deng C., Li X., Zou Y., et al** (2011), "Risk factors and pathogen profile of ventilator - associated pneumonia in a neonatal intensive care unit in China", *Pediatrics International* 53, pp. 332-337.
54. **Elatrous S. et al** (1996), "Incidence and risk factors of ventilator-associated pneumonia: a one year prospective survey", *Clinical Intensive Care.* 7, pp. 176-181
55. **El-Nawawy A.A., Abd El-Fattah M.M., Metwally H.A., et al** (2006), "One Year Study of Bacterial and Fungal Nosocomial Infections among Patients in Pediatric Intensive Care Unit (PICU) in Alexandria", *J Trop Pediatr.* 52(3), pp. 185-191.
56. **El-Saed A., Balkhy H.H., Al-Dorzi H.M., et al** (2013), "Acinetobacter is the most common pathogen associated with late-onset and recurrent ventilator-associated pneumonia in an adult intensive care unit in Saudi Arabia", *International Journal of Infectious Diseases*, 17(2013), pp. e696-e701.
57. **Elward A.M., Warren D.K., Fraser V.J.** (2002), "Ventilator -associated pneumonia in pediatric intensive care unit patients: risk factors and outcomes", *Pediatrics*, 109, pp. 758-764.

58. **Fallahi M., Dasht A.S., Naeempour, et al** (2014), "Ventilator-Associated Pneumonia in Hospitalized Newborns in a Neonatal Intensive Care Unit", *Arch Pediatr Infect Dis*, 2(3), pp. e16514.
59. **Fayon M.J., Tucci M., Lacroix J., et al** (1997), "Nosocomial pneumonia and tracheitis in pediatric intensive care unit: a prospective study", *Am. J. Respir. Crit Care Med*, 155(1), pp. 162-169.
60. **Fischer J.E., Allen P., Fanconi S.** (2000), "Delay of extubation in neonates and children after cardiac surgery: impact of ventilator associated pneumonia", *Intensive Care Med*, 26, pp. 942-949.
61. **Foglia E., Meier M.D., Elward A.** (2007), "Ventilator Associated Pneumonia in Neonatal and Pediatric Intensive Care Unit Patients", *Clinical Microbiology Review*, 20(3), pp. 409-425.
62. **Garner J.S., Jarvis W.R., Emori T.G., et al** (1998), "CDC definition for nosocomial infection", *Am J Infect Control*, 16, pp. 128-140.
63. **Garner J.S., Jarvis W.R., Emori T.G., et al** (1996), *CDC definitions for nosocomial infections. In APIC Infection Control and Applied Epidemiology, Principles and Practice.* St. Louis Mosby.
64. **Garrett D.A., Mc Kibben P., Levine G., et al** (2000), *Prevalence of Nosocomial Infections in Pediatric Intensive Care Unit Patients at US Children's Hospitals.*, Abstract presented at the fourth Decennial International Conference on Nosocomial and Healthcare-Associated Infections, Atlanta.
65. **Gautam A., Ganu S.S., Tegg O.J., et al** (2012), "Ventilator-associated pneumonia in a tertiary paediatric intensive care unit: a 1-year prospective observational study", *Crit Care Resusc*, 14(4), pp. 283-289.
66. **Hakyemez I.N., Kucukbayrak A., Tas T., et al** (2013), "Nosocomial *Acinetobacter baumannii* infections and changing Antibiotic Resistance", *Pak J Med Sci* 29(5), pp. 1245-1248.



67. **Haley R.W., Hooton T.M., Culver D.H., et al** (1981), "Nosocomial infections in U.S. hospitals, 1975-1976: estimated frequency by selected characteristics of patients", *Am J Med*, 70(4), pp. 947-959.
68. **Hashida K., Shiomori T., Hohchi N., et al** (2006), "Survey of nasopharyngeal carriage of Haemophilus influenzae and Streptococcus pneumoniae in infants at day care centers", *Nihon Jibiinkoka Gakkai Kaiho*, 109(12), pp. 821-9.
69. **Hemming V.G., Overall J.C., Britt M.R.** (1976), "Nosocomial Infection in a newborn intensive care unit. Results of forty-one months of surveillance", *N Engl J Med.*, 294(24), pp. 1310-6
70. **Holzapfel L., Chevret S., Madinier G.** (1993), "Influence of long-term oro- or nasotracheal intubation on nosocomial maxillary sinusitis and pneumonia: results of a prospective, randomized, clinical study.", *Crit Care Med* 21, pp. 1132-8.
71. **Horan T.C., Andrus M., 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, pp. 309-32.
72. **Jaimes F., De La Rosa G., Gomez E., et al** (2007), "Incidence and Risk factors for Ventilator Associated Pneumonia in a developing country: Where is the difference? ", *Respiratory Medicine*, 101, pp. 762-767.
73. **Juayang A.C., Reyes G.B., Rama A.G., et al** (2014), "Antibiotic Resistance Profiling of Staphylococcus aureus Isolated from Clinical Specimens in a Tertiary Hospital from 2010 to 2012", *Interdisciplinary Perspectives on Infectious Diseases*, Volume 2014, Article ID 898457, 4 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2014/898457>.
74. **Kalanuria A.A., Zai W., Mirski M.** (2014), "Ventilator-associated pneumonia in the ICU", *Critical Care* 18: 208 (<http://ccforum.com/content/18/2/208>).

75. **Kendirli T., Kavaz A., Yalaki Z., et al** (2006), "Mechanical Ventilation in Children", *Turk J Pediatr*, 48(4), pp. 323-327.
76. **Kirkland K.B.** (1999), "The impact of surgical site infection in the 1990's: attributable mortality, excess length of hospitalization and extra cost", *Infect Control Hosp Epidemiol*, 20, pp. 725-730.
77. **Klevens M., Edwards C.L., Richards T.C., et al** (2007), "Estimating Health Care-Associated Infections and Deaths in U.S. Hospitals, 2002", *Public Health Reports*, 122(arch - April 2007), pp. 160-166.
78. **Kollef M.H.** (1993), "Ventilator-associated pneumonia: a multivariate analysis", *JAMA*. 27, pp. 1965-1970.
79. **Kollef M.H. et al** (1997), "Patient transport from intensive care increases the risk of developing ventilator-associated pneumonia", *Chest*. 112(3), pp. 565-573.
80. **Langer M., Cigada M., Mandelli M., et al** (1987), "Early onset pneumonia: a multicenter study in intensive care units", *Intensive Care Med*, 13(5), pp. 342-6.
81. **Langer M., Mosconi P., Cigada M., et al** (1989), "Long-term respiratory support and risk of pneumonia in critically ill patients. Intensive Care Unit Group of Infection Control", *Am Rev Respir Dis*, 140(2), pp. 302-305.
82. **Lee M.S., Walker V., Chen L.F., et al** (2013), "The Epidemiology of Ventilator-Associated Pneumonia in a Network of Community Hospitals: A Prospective Multicenter Study", *Infect Control Hosp Epidemiol*, 34(7), pp. 657-662.
83. **Malik A., Hasani S.E., Shahid M., et al** (2003), "Nosocomial Klebsiella infection in neonates in a tertiary care hospital: Protein profile by SDS-PAGE and Klebocin typing as epidemiological markers", *Indian Journal of Medical Microbiology*, 21(2), pp. 82-86.
84. **Mangiadi J.R., Marcovici R.** (2013), *Hospital Acquired Infections*.
85. **Mayhall C.G.** (2007), "In Pursuit of Ventilator-Associated Pneumonia Prevention: The Right Path", *CID*, 45(15 September), pp. 712-4.

86. **Mayon-White R.** (1988), "An international survey of the prevalence of hospital acquired infection", *J Hosp Infect*, 11(supl), pp. 4843-4846.
87. **Miles M., Dung K.T.K., Liem N.T., et al** (2012), *Neonatal Morbidity and Mortality in the National Hospital of Pediatrics, Hanoi, Vietnam* National Hospital of Pediatrics, Ha Noi.
88. **Moreira M.R., Guimarães M.P., Rodrigues A.A., et al** (2013), "Antimicrobial use, incidence, etiology and resistance patterns in bacteria causing ventilator-associated pneumonia in a clinical-surgical intensive care unit", *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 46(1), pp. 39-44.
89. **NNIS** (1991), "Nosocomial infection rates for interhospital comparison: limitation and possible solutions – A report from NNIS System", *Infect Control Hosp Epidemiol*, 12, pp. 609-621.
90. **NNISS.** (2004), "National Nosocomial Infection (NNIS) System report, data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004", *Am. J. Infect. Control*, 32, pp. 470-485.
91. **Park D.R.** (2005), "The Microbiology of Ventilator-Associated Pneumonia", *Respiratory Care*, 50(6), pp. 742-765.
92. **Petdachai W.** (2004), "Ventilator-associated pneumonia in a newborn intensive care unit", *Southeast Asian J Trop Med Public Health*, 35(3), pp. 724-729.
93. **Pugin J., Auckenthaler R., Mili N., et al** (1991), "Diagnosis of ventilator-associated pneumonia by bacteriologic analysis of bronchoscopic and nonbronchoscopic "blind" bronchoalveolar lavage fluid", *Am Rev Respir Dis*, 143(5 pt1), pp. 1121-9.
94. **Rello J. et al** (1994), "Risk factors for infection by *Pseudomonas aeruginosa* in patients with ventilator-associated pneumonia", *Intensive Care Med.* 20, pp. 193-198.
95. **Rello J. et al** (1996), "Pneumonia in intubated patients: role of respiratory airway care", *Am J Respir Crit Care Med.* 154(1), pp. 111-115.

96. **Rello J., Rue M., Jubert P., Muses G., et al** (1997), "Survival in patients with nosocomial pneumonia: impact of the severity of illness and the etiologic agent", *Crit Care Med*, 25(11), pp. 1862-1867.
97. **Restrepo M.I., Peterson J., Fernandez J.F., et al** (2013), "Comparison of the Bacterial Etiology of Early-Onset and Late-Onset Ventilator-Associated Pneumonia in Subjects Enrolled in 2 Large Clinical Studies", *Respir Care*, 58(7), pp. 1220-1225.
98. **Rose L., Nelson S.** (2005), "Issues of Weaning from Mechanical Ventilation: literature review", *Journal of Advanced Nursing*, 54(1), pp. 73-85.
99. **Rosenthal V.D., Maki D.G., Salomao R., et al** (2006), "Device-associated nosocomial infections in 55 intensive care units of 8 developing countries", *Annals of Internal Medicine*, 145(8), pp. 582-591.
100. **Sanchez G.V., Master R.N., Clark R.B., et al** (2013), "Klebsiella pneumoniae Antimicrobial Drug Resistance, United States, 1998–2010", *Emerging Infectious Diseases*, 19(1), pp. 133-136.
101. **Sharma H., Singh D., Pooni P., et al** (2009), "A study of Profile of Ventilator-associated pneumonia in Children in Punjab", *J Trop Pediatr*, 55(6), pp. 393-395.
102. **Sharpe J.P., Magnotti L.J., Weinberg J.A., et al** (2014), "Gender disparity in ventilator-associated pneumonia following trauma: identifying risk factors for mortality", *J Trauma Acute Care Surg*, 77(1), pp. 161-165.
103. **Srinivasan R., Asselin J., Gildengorin G., et al** (2009), "A Prospective Study of Ventilator- Associated Pneumonia in Children", *Pediatrics*, 123(4), pp. 1108-1115.
104. **Stover B.H., Shulman S.T., Bratcher D.F., et al** (2001), "Nosocomial infection rates in US children's hospitals' neonatal and pediatric intensive care units", *Am J Infect Control.*, 29(3), pp. 152-157.

105. **Tablan O.C., Anderson L.J., Besser R., et al** (2004), "Guidelines for Preventing Health-Care--Associated Pneumonia. Recommendations of CDC and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee", *MMWR*, 53(RR03), pp. 1-36.
106. **Tan B., Xian-Yang X., Zhang X., et al** (2014), "Epidemiology of pathogens and drug resistance of ventilator-associated pneumonia in Chinese neonatal intensive care units: a meta-analysis", *Am J Infect Control*, 42(8), pp. 901-910.
107. **Thongpiyapoom S., Narong M.N., Suwalak N., et al** (2004), "Device-Associated infections and patterns of antimicrobial resistance in a medical-surgical intensive care unit in a university hospital in Thailand", *Journal of the Medical Association of Thailand*, 87(7), pp. 819-824.
108. **Torres A., Gatell J.P., Aznar E.** (1995), "Re-intubation increases the risk of nosocomial pneumonia in patients needing mechanical ventilation", *Am J Respir Crit Care Med*, 152, pp. 137-141.
109. **Torres A., Aznar R., Gatell J.M.** (1990), "Incidence, risk, and prognosis factors of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients", *Am. Rev. Respir. Dis*, 142, pp. 523-528.
110. **Tripathi S.H., Malik G.K., Jain A., et al** (2010), "Study of ventilator associated pneumonia in neonatal intensive care unit: characteristics, risk factors and outcome", *Internet J Med Update*, 5(1), pp. 12-19.
111. **Turton P.** (2008), "Ventilator-associated pneumonia in paediatric intensive care: a literature review", *Nursing in Critical Care*, 13(5), pp. 241-247.
112. **Viet Nam's Ministry of Health** (2008), "Vietnam national report toward healthy next generation", *At the 6th ASEAN and Japan High Level Official Meeting on caring Society "Healthy Next Generation", Tokyo, Japan 8 -11 September 2008*

113. **Vincent J.L., Bihari D.J., Suter P.M., et al** (1995), "The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. EPIC International Advisory Committee", *JAMA*, 274(8), pp. 639-44.
114. **WHO/CDS/CSR/EPH/2002.12** (2002), *Chapter I. Epidemiology of Nosocomial Infection. Prevention of Hospital-Acquired Infections a Practical guide*, 2nd ed.
115. **Wikipedia** (2014), *Superinfection*, Wikipedia.
116. **Wikipedia** (2014), *Ventilator history*, Wikipedia.
117. **World Health Organisation** (2015), "WHO statement on Caesaren section rate", *WHO/RHR/15.02*. © World Health Organization 2015, [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/161442/1/WHO\\_RHR\\_15.02\\_eng.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/161442/1/WHO_RHR_15.02_eng.pdf?ua=1).
118. **Wright M.L., Romano M.L.** (2006), "Ventilator-Associated pneumonia in Children", *Pediatric Infections diseases journal*, 4(3), pp. 58-64.
119. **Wunderink R.G., et al** (1992), "The radiologic diagnosis of autopsy-proven ventilator-associated pneumonia", *Chest*, 101(2), pp. 458-463.
120. **Yayan J., Ghebremedhin B., 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): e0139836*. doi:10.1371/journal.pone.0139836.
121. **Yuan T.M., Chen L.H., Yu H.M.** (2007), "Risk factors and outcomes for ventilator-associated pneumonia in neonatal intensive care unit patients", *J. Perinat. Med.*, 35(4), pp. 334-338.