

ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG VÀ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ VIÊM PHỔI LIÊN QUAN THỞ MÁY TẠI BỆNH VIỆN TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC HUẾ

Phan Thắng¹, Lê Phú Trà My¹, Bùi Văn Rin², Nguyễn Thị Ý Nhi¹,
Bùi Mạnh Hùng², Trần Xuân Thịnh¹, Nguyễn Văn Minh¹

(1) Trường Đại học Y Dược, Đại học Huế

(2) Bệnh viện Trung ương Huế

Tóm tắt

Viêm phổi liên quan thở máy (VPLQTM) là nhiễm khuẩn bệnh viện hay gặp tại các đơn vị hồi sức. VPLQTM làm kéo dài thời gian điều trị, tăng chi phí điều trị và tăng tỉ lệ tử vong. Tác nhân gây viêm phổi liên quan thở máy rất đa dạng, thay đổi không ngừng với đặc tính kháng thuốc ngày càng gia tăng. Nhằm nâng cao hiệu quả điều trị, việc nắm vững dịch tễ học, đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của VPLQTM để đưa ra biện pháp dự phòng và điều trị đích là vấn đề cần phải quan tâm. **Mục tiêu:** Mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của VPLQTM và nhận xét kết quả điều trị VPLQTM. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang 30 bệnh nhân được chẩn đoán VPLQTM từ 01/04/2017 đến 01/04/2018 tại Khoa Gây mê - Hồi sức cấp cứu Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế. **Kết quả:** Độ tuổi trung bình của các bệnh nhân là $72,3 \pm 14,3$. VPLQTM sớm chiếm 30%, VPLQTM muộn chiếm 70%. Triệu chứng lâm sàng thường gặp nhất của VPLQTM là tăng tiết đàm đục và sốt. Tác nhân gây bệnh hay gặp nhất là *A. baumannii*, *S. aureus*, *P. aeruginosa* và *Enterobacter spp* với tỉ lệ đề kháng thuốc kháng sinh cao. Thời gian thở máy trung bình là $16,8 \pm 9,3$ ngày. Thời gian điều trị trung bình là $23,7 \pm 11,7$ ngày. Tỷ lệ tử vong do VPLQTM là 46,6%. **Kết luận:** VPLQTM làm kéo dài thời gian điều trị và tăng tỉ lệ tử vong. Cần thiết có các biện pháp dự phòng VPLQTM và điều trị sớm theo dịch tễ của từng vùng.

Từ khóa: viêm phổi, thở máy, viêm phổi liên quan thở máy

Abstract

CLINICAL, LABORATORY CHARACTERISTICS AND TREATMENT RESULTS OF VENTILATOR-ASSOCIATED PNEUMONIA AT HUE UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY HOSPITAL

Phan Thang¹, Le Phu Tra My¹, Bui Van Rin², Nguyen Thi Y Nhi¹,
Bui Manh Hung², Tran Xuan Thinh¹, Nguyen Van Minh¹

Background: Ventilator-associated pneumonia (VAP) are frequently nosocomial infections at intensive care units (ICU). VAP result in increasing ICU stay, cost and mortality rate. Microorganisms which caused VAP were variety, change of state continuously with high rate antibiotic-resistance. For the high quality of treatment therapy, physicians must be care about etiology, clinical and laboratory characteristics of VAP for prevention and target treatment. **Objectives:** To describe the clinical and laboratory characteristics of VAP and comment the result of VAP treatment. **Materials and method:** Cross-section study of 30 patients who were diagnosed VAP from 04/01/2017 to 04/01/2018 at Anesthesia and Critical Care Department of Hue University of Medicine and Pharmacy Hospital. **Results:** Mean age of patients was 72.3 ± 14.3 . Early VAP was 30%, lately VAP was 70%. Fever and increase mucus sputum were main clinical characteristics of VAP. Microorganisms which caused disease were *A. baumannii*, *S. aureus*, *P. aeruginosa* and *Enterobacter spp* with high rate antibiotic resistance. Mean mechanical ventilation was 16.8 ± 9.3 days. Mean ICU treatment was 23.7 ± 11.7 days. The mortality of VAP was 46.6%. **Conclusion:** VAP caused increase ICU stay and mortality rate of patients. It's essential in a bundle care for VAP prevention and early treatment based on VAP etiology.

Keywords: Ventilator-associated pneumonia (VAP)

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Thông khí nhân tạo (TKNT) hay còn gọi là thở máy đóng vai trò quan trọng trong việc duy trì sự sống cho bệnh nhân suy hô hấp. Bên cạnh ưu điểm mà TKNT đem lại, một trong số những biến chứng của TKNT là VPLQTM. VPLQTM được định nghĩa là viêm phổi xuất hiện sau khi bệnh nhân đặt nội khí quản và thở máy từ 48 giờ trở lên mà không có các biểu hiện triệu chứng lâm sàng và ủ bệnh tại thời điểm nhập viện [1]. VPLQTM là nhiễm khuẩn bệnh viện hay gặp ở bệnh nhân đang thông khí nhân tạo (TKNT) tại các đơn vị hồi sức. VPLQTM làm kéo dài thời gian điều trị, tăng chi phí điều trị và tăng tỉ lệ tử vong ở các bệnh nhân hồi sức nặng [2, 3].

Tỉ lệ VPLQTM thay đổi tùy từng quốc gia và lãnh thổ. Theo báo cáo của CDC, tỉ lệ viêm phổi bệnh viện tại khoa Hồi sức tích cực là 27%. Tỷ lệ tử vong của viêm phổi bệnh viện từ 20 đến 33%, trong đó tỷ lệ tử vong của VPLQTM là 60% của tất cả bệnh nhân tử vong do nhiễm khuẩn bệnh viện. Theo nghiên cứu đa trung tâm tại Pháp từ năm 2001 đến cuối năm 2009, tại 11 đơn vị chăm sóc tích cực, tỉ lệ VPLQTM là 10,8% và xảy ra trong khoảng thời gian 9 ngày đầu tiên của thở máy, tần suất là 8,3/1000 ngày thở máy [4]. Tại Việt Nam, hiện nay, tỉ lệ VPLQTM đang ở mức cao từ 32,1% đến 47,7% [5,6].

Tác nhân gây VPLQTM rất đa dạng, thay đổi tùy thuộc khu vực địa lý, thời gian nghiên cứu, đối tượng nghiên cứu, cách lấy bệnh phẩm có xâm nhập hay không xâm nhập và dụng cụ lấy bệnh phẩm. Tại Châu Âu và Châu Mỹ, tác nhân thường gặp là *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* và *Candida spp* [7]. Tại Việt Nam, các tác nhân gây bệnh thường gặp là *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* và *Staphylococcus aureus* [3, 5, 6].

Với tình trạng sử dụng kháng sinh không được kiểm soát chặt chẽ như hiện nay dẫn đến gia tăng tỷ lệ kháng thuốc của vi khuẩn, tạo nên các chủng vi khuẩn đa đề kháng kháng sinh [8]. Việc sử dụng kháng sinh dài ngày, các thiết bị hỗ trợ xâm lấn kích thích sự phát triển của các tác nhân gây bệnh khác, đặc biệt là nhiễm nấm. Sự phát triển thuốc kháng sinh thế hệ mới không theo kịp sự kháng thuốc của vi khuẩn, như vậy sẽ dẫn tới tăng tỷ lệ điều trị thất bại, làm tăng thời gian nằm viện và chi phí điều trị [9]. Tại khoa Gây mê - Hồi sức cấp cứu Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế, nhằm nâng cao hiệu quả điều trị, bên cạnh việc thúc đẩy áp dụng các biện pháp tiến bộ trong điều trị bệnh lý nền, làm sao để hạn chế tỷ lệ VPLQTM, cải thiện chất lượng dự phòng và điều trị VPLQTM là vấn đề luôn được quan

tâm. Vì thế, chúng tôi thực hiện đề tài “Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả điều trị VPLQTM tại Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế” với mục tiêu:

1. Mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của VPLQTM.
2. Nhận xét kết quả điều trị VPLQTM.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

2.1.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh: Tất cả bệnh nhân vào đơn vị Hồi sức tích cực, Bệnh viện Đại học Y Dược Huế thỏa mãn 2 tiêu chuẩn:

- Tuổi ≥ 16 ;
- Được chẩn đoán VPLQTM theo định nghĩa của CDC 2013.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Có bằng chứng hoặc nghi ngờ viêm phổi tại thời điểm vào khoa;
- Bệnh nhân suy giảm miễn dịch: AIDS, bệnh Leukemia.

2.2. Địa điểm và thời gian nghiên cứu

- Địa điểm: Khoa Gây mê hồi sức - cấp cứu Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế.
- Thời gian nghiên cứu: Từ tháng 01/04/2017 đến tháng 01/04/2018.

2.3. Thiết kế nghiên cứu

- Nghiên cứu mô tả cắt ngang

2.4. Định nghĩa và tiêu chí chẩn đoán điều trị trong nghiên cứu

2.4.1. Định nghĩa VPLQTM theo CDC 2013 [10]

Giảm thông khí sau một giai đoạn ổn định

PEEP: PEEP tối thiểu hàng ngày giảm hoặc ổn định ≥ 2 ngày, theo sau đó là tăng PEEP tối thiểu hàng ngày $\geq 2,5$ cmH₂O, duy trì ≥ 2 ngày.

Hoặc

FiO₂: FiO₂ tối thiểu hàng ngày giảm hoặc ổn định ≥ 2 ngày, theo sau đó là tăng FiO₂ tối thiểu hàng ngày $\geq 15\%$, duy trì ≥ 2 ngày.

Và

Sốt $> 38^{\circ}\text{C}$ hoặc $< 36^{\circ}\text{C}$

Hoặc

Bạch cầu $> 12 \times 10^9/\text{L}$ hoặc $< 4 \times 10^9/\text{L}$

Và

Chụp X quang ngực

Thăm nhiễm mới và kéo dài, hình ảnh đồng đặc, hoặc hang phổi theo đánh giá của 2 bác sĩ nghiên cứu khác nhau.

Hoặc

Quyết định sử dụng kháng sinh mới

Bác sĩ bắt đầu sử dụng kháng sinh trong thời gian cửa sổ từ 2 ngày trước khi giảm thông khí cho đến 2 ngày sau đó.

Và

Dịch tiết phổi

Tăng tiết hoặc có đàm mủ phế quản phổi mới

Hoặc

≥ 25 bạch cầu trung tính trong vi trường vật kính thấp (vật kính 10) trên kết quả nhuộm Gram của dịch hút nội khí quản.

2.4.2. Tiêu chí đánh giá

- VPLQTM sớm là viêm phổi xuất hiện sau 2 - 4 ngày thở máy.

- VPLQTM muộn là viêm phổi xuất hiện sau 5 ngày thở máy.

- Tử vong liên quan đến VPLQTM: Khi xác định

bệnh nhân tử vong trong quá trình điều trị VPLQTM mà không liên quan trực tiếp đến bất cứ nguyên nhân nào khác. Xuất hiện ít nhất một triệu chứng kèm theo lúc tử vong:

+ Thiếu oxy nặng ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$)

+ Hạ huyết áp mặc dù đã được điều trị tích cực.

2.5. Xử lý số liệu

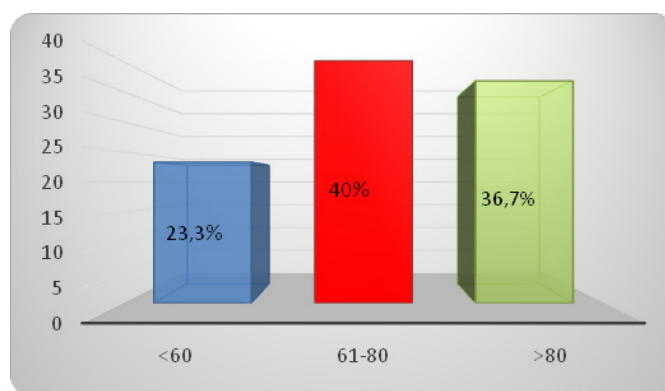
Sử dụng phần mềm thống kê SPSS 15.0 (Statistic Package for Social Science) để phân tích số liệu nghiên cứu.

2.6. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu được hội đồng khoa học của Trường Đại học Y Dược, Đại học Huế thông qua.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

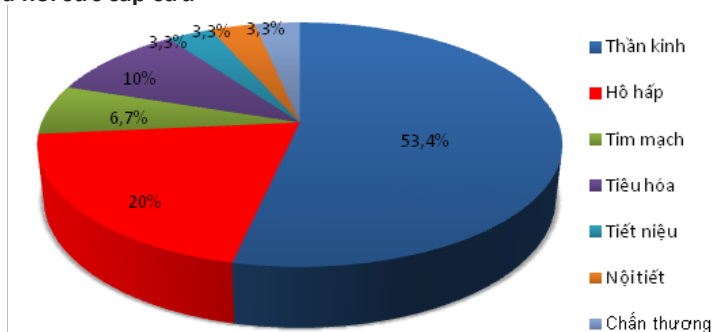
3.1. Tuổi



Biểu đồ 3.1. Phân bố bệnh nhân theo nhóm tuổi

- Độ tuổi trung bình của các bệnh nhân trong nghiên cứu là $72,3 \pm 14,3$

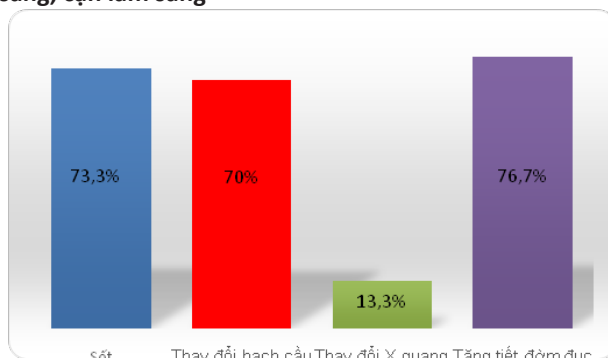
3.2. Lý do vào khoa hồi sức cấp cứu



Biểu đồ 3.2. Nguyên nhân bệnh nhân nhập khoa hồi sức

- Nguyên nhân bệnh nhân cần chăm sóc hồi sức tích cực hay gặp là các tổn thương thần kinh và các tổn thương về hô hấp.

3.3. Triệu chứng lâm sàng, cận lâm sàng



Biểu đồ 3.3. Triệu chứng lâm sàng, cận lâm sàng VPLQTM

- Tăng tiết đàm đờc và sốt là triệu chứng lâm sàng hay gặp trong VPLQTM chiếm tỷ lệ là 76,7% và 73,3%.

3.4. Tỷ lệ VPLQTM khởi phát sớm và muộn

Bảng 3.1. Tỷ lệ bệnh nhân khởi phát VPLQTM

VPLQTM (n = 30)	Số lượng	Tỷ lệ (%)
Khởi phát sớm	9	30
Khởi phát muộn	21	70
Tổng	30	100

- VPLQTM sớm chiếm 30%, sớm nhất là 3 ngày sau TKNT
- VPLQTM muộn chiếm 70%, muộn nhất là 16 ngày sau TKNT.

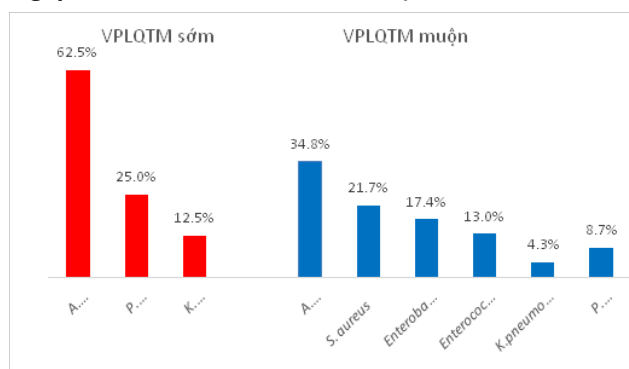
3.5. Đặc điểm tác nhân gây VPLQTM

Bảng 3.2. Đặc điểm tác nhân gây bệnh phân lập được

Tác nhân	Số lượng	Tỷ lệ
<i>Acinetobacter baumannii</i>	13	22,4%
<i>Enterobacter spp</i>	4	6,9%
<i>Enterococcus spp</i>	3	5,2%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2	3,4%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4	6,9%
<i>Staphylococcus aureus</i>	5	8,6%
<i>Candida albicans</i>	11	19,0%
<i>Candida non-albicans</i>	16	27,6%

- Tác nhân vi khuẩn hay gây VPLQTM là *A. baumannii*, *S. aureus*, *P. aeruginosa* và *Enterobacter spp*. Tác nhân vi nấm thường hay gặp nhất là *Candida albicans*

3.6. Tác nhân vi khuẩn gây VPLQTM sớm và VPLQTM muộn



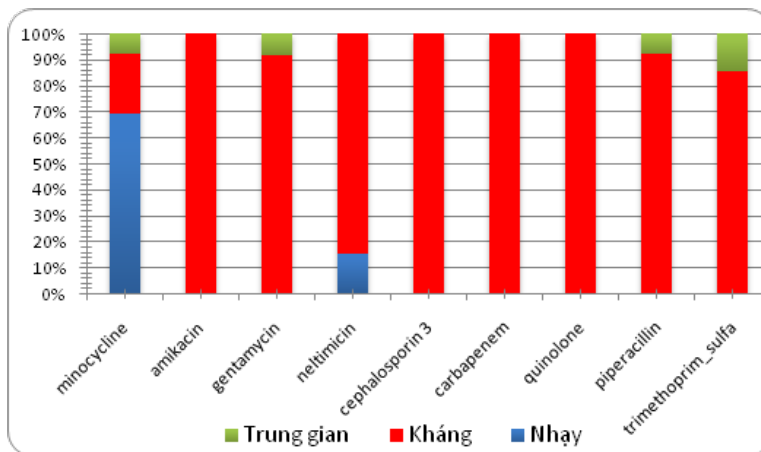
Biểu đồ 3.4. Tác nhân vi khuẩn gây VPLQTM sớm và VPLQTM muộn

- *Acinetobacter spp* là tác nhân gây VPLQTM sớm chiếm tỷ lệ cao nhất, đứng thứ hai và thứ ba là *P. aeruginosa* và *K. pneumoniae*.

- Tác nhân gây VPLQTM muộn chiếm tỷ lệ cao nhất là *Acinetobacter spp*, đứng thứ hai là *Staphylococcus aureus*, đứng thứ ba là *Enterobacter spp*.

3.7. Đặc điểm kháng sinh đồ

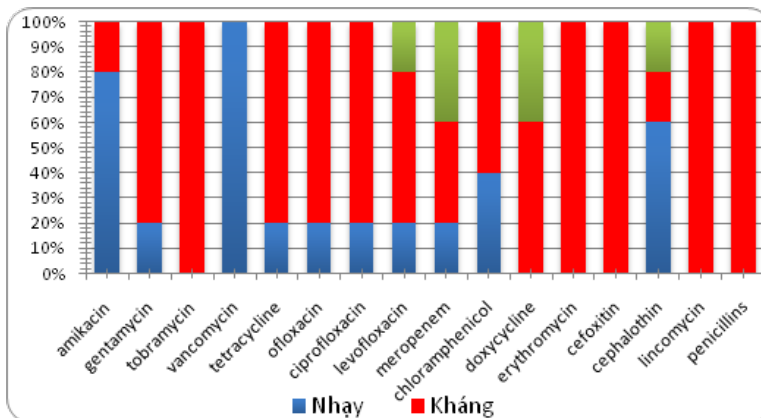
3.7.1. Đặc điểm kháng sinh đồ của *Acinetobacter baumannii*



Biểu đồ 3.5. Đặc điểm kháng sinh đồ của *A. baumannii*

- *A. baumannii* kháng 100% với nhóm Cephalosporin thế hệ 3, nhóm Carbapenem và nhóm Quinolone. *A. baumannii* còn nhạy cảm với Minocycline (69,2%) và Neltimicin (15,4%).

3.7.2. Đặc điểm kháng sinh đồ của *Staphylococcus aureus*



Biểu đồ 3.6. Đặc điểm kháng sinh đồ của *S. aureus*

- *S. aureus* đề kháng hoàn toàn với nhóm Penicillins, Lincomycin. *S. aureus* còn nhạy cảm 80% với Amikacin và 100% với Vancomycin.

3.8. Kết quả điều trị

Bảng 3.3. Kết quả điều trị VPLQTM

Biến số	Kết quả	Trung bình
Thời gian điều trị (ngày)		23,7± 11,7
Thời gian thở máy (ngày)		16,8 ± 9,3
Tỉ lệ tử vong		46,6%

4. BÀN LUẬN

Tuổi trung bình của các bệnh nhân VPLQTM trong nghiên cứu là $72,3 \pm 14,3$. Tuổi cao là một yếu tố nguy cơ gây VPLQTM. Những bệnh nhân này thường có bệnh mãn tính kèm theo như: COPD, suy tim, đái tháo đường... làm giảm sức đề kháng cơ thể nên dễ mắc VPLQTM. Nhiều nghiên cứu trong nước và quốc tế cũng ghi nhận VPLQTM hay gặp ở nhóm tuổi này [5, 11, 12]. Nguyên nhân chính làm các bệnh nhân cần chăm sóc tích cực là các tổn thương về thần kinh (53,4%) và các tổn thương hô hấp (20%). Theo Delisle và cộng sự bệnh lý hô hấp và tim mạch là nguyên nhân chính nhập viện tại khoa hồi sức cấp cứu [13].

Thời gian xuất hiện VPLQTM sớm nhất là 3 ngày, muộn nhất là 16 ngày. Hầu hết những trường hợp VPLQTM xuất hiện sau ngày thứ 5, chiếm 70%. Nhiều nghiên cứu ghi nhận thời gian xuất hiện VPLQTM chủ yếu từ 3 - 8 ngày sau thở máy [12, 14, 15]. Bệnh cảnh lâm sàng thường gặp nhất là sốt (73,3%) kèm thay đổi tính chất đàm (76,7%). Chúng tôi nhận thấy triệu chứng để nghi ngờ bệnh nhân mắc VPLQTM là thay đổi tính chất đàm kèm sốt trở lại.

- Kết quả nuôi cấy cho thấy vi khuẩn Gram âm gây VPLQTM chiếm đa số, bao gồm *A. baumannii* (22,4%), *Enterobacter spp* (6,9%), *P. aeruginosa* (6,9%), vi khuẩn Gram dương gây VPLQTM là *S. aureus* với tỷ lệ 8,6%. Nhiều nghiên cứu trong nước và quốc tế đã ghi nhận tỷ lệ nhiễm vi khuẩn Gram âm ngày càng gia tăng nhiều hơn. Các tác nhân vi khuẩn trong nghiên cứu của chúng tôi đều nằm trong năm tác nhân chính hay gây nhiễm khuẩn bệnh viện được tổ chức y tế thế giới cảnh báo về tỉ lệ đề kháng thuốc kháng sinh cao hiện nay [17]. Chúng tôi nhận thấy cùng với vi khuẩn, nấm *Candida spp* cũng là tác nhân hay gặp trên bệnh nhân VPLQTM. *Candida spp* thường cư trú trên đường hô hấp, khi gặp điều kiện thuận lợi sẽ chuyển dạng xâm lấn và gây bệnh. Nhiều nghiên cứu đã đề cập đến mối tương tác của vi khuẩn và *Candida spp* trong sinh lý bệnh VPLQTM. Đến thời điểm hiện tại, chưa có một xét nghiệm nào có thể khẳng định *Candida spp* xâm lấn hay cư trú. Do vậy chúng tôi chưa thể khẳng định nấm *Candida spp* thực sự có gây bệnh hay không. Dịch tễ học của VPLQTM trên thế giới giai đoạn 2004-2006 không thấy sự khác biệt đáng kể về tác nhân gây VPLQTM sớm và muộn [18], tác nhân chủ yếu gây ra VPLQTM là *S. aureus* và *P. aeruginosa* [19]. Trong thời gian gần đây, tác nhân gây VPLQTM có sự chuyển dịch mạnh với sự bùng nổ của các vi khuẩn Gram âm

đặc biệt là *A. baumannii* với đặc tính kháng thuốc cao. Trong nghiên cứu chúng tôi, tác nhân gây VPLQTM sớm hàng đầu là *A. baumannii*, thứ hai là *P. aeruginosa*. Ở nhóm VPLQTM muộn, *A. baumannii* cũng chiếm tỷ lệ cao nhất, đứng thứ hai là *S. aureus*. *A. baumannii* tại khoa hồi sức tích cực của chúng tôi kháng hoàn toàn với nhóm Carbapenem, nhóm Quinolone, nhưng vẫn còn nhạy với Minocycline và Nelfitacin. Sự thay đổi dịch tễ học và đặc tính kháng thuốc của *A. baumannii* đã được ghi nhận qua nhiều nghiên cứu trong nước và trên thế giới. Tỷ lệ đề kháng Imipenem của *Acinetobacter spp* lớn hơn 70% tại Malaysia [20], tại Trung Quốc tỉ lệ đề kháng imipenem của *A. baumannii* tăng từ 16,4% (2004) lên đến 71,4% (2014) [21]. Tại nước ta tỉ lệ đề kháng Carbapenem của *A. baumannii* từ 75% - 83% [22, 23]. Đối với *S. aureus*, tại miền trung *S. aureus* đề kháng 100% với nhóm Penicillins, Lincomycin, Erythromycin. *S. aureus* còn nhạy cảm 100% với Vancomycin, 80% với Amikacin. Theo tác giả Võ Hữu Ngoan, *S. aureus* còn nhạy 100% với Vancomycin và Teicoplanin, nhưng đã đề kháng hoàn toàn với Clindamycin và Azithromycin [24]. Thời gian gần đây, nhiều nghiên cứu đã báo động về tình trạng *S. aureus* nhạy cảm trung gian hay kháng với Vancomycin và tỷ lệ này không ngừng tăng lên tại nhiều quốc gia trên thế giới [25].

- Thời gian điều trị trung bình tại khoa hồi sức của các bệnh nhân trong nghiên cứu là $23,7 \pm 11,7$ ngày và thời gian thở máy trung bình là $16,8 \pm 9,3$ ngày. Kết quả của chúng tôi tương tự với nhiều nghiên cứu khác ở trong nước cũng như quốc tế, VPLQTM làm kéo dài thời gian thở máy cũng như thời gian điều trị tại khoa hồi sức tích cực [3]. Tỷ lệ tử vong do VPLQTM trong nghiên cứu của chúng tôi chiếm 40%. Kết quả chúng tôi giống với nghiên cứu của Phạm Ngọc Quang (46,6%), Hà Sơn Bình (42%) [12, 26] và cao hơn Giang Thục Anh năm 2004 (18,3%) [27].

5. KẾT LUẬN

- Độ tuổi trung bình của các bệnh nhân là $72,3 \pm 14,3$. VPLQTM sớm chiếm 30%, VPLQTM muộn chiếm 70%. Triệu chứng thường gặp nhất của VPLQTM là tăng tiết đàm đục và sốt. Tác nhân gây bệnh hay gặp nhất là *A. baumannii*, *S. aureus*, *P. aeruginosa* và *Enterobacter spp* với tỉ lệ đề kháng thuốc kháng sinh cao.

- Thời gian điều trị trung bình của các bệnh nhân là $23,7 \pm 11,7$ ngày. Thời gian thở máy trung bình là $16,8 \pm 9,3$ ngày. Tỷ lệ tử vong do VPLQTM là 40%.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America (2005). Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*, 171: p. 388-416.
2. Safdar N, Collard HR et al (2005). Clinical and economic consequences of ventilator-associated pneumonia: a systematic review. *Critical care medicine*, 33 (10), : p. pp. 2184-219.
3. Vũ Đình Phú, Wertheim HF et al. (2016). Burden of hospital acquired infections and antimicrobial use in Vietnamese adult intensive care units. *PloS one*, 11(1): p. e0147544.
4. Funk GC, et al. (2010). Incidence and outcome of weaning from mechanical ventilation according to new categories. *European Respiratory Journal*, 35(1): p. 88-94.
5. Nguyễn Hữu Thông (2014). Nghiên cứu căn nguyên gây viêm phổi liên quan thở máy và hiệu quả dự phòng biến chứng này bằng phương pháp hút dịch liên tục hạ thanh môn. *Luận án Tiến Sĩ*, Đại học Y Hà Nội.
6. Lê Hồng Trường (2006). Khảo sát đặc điểm viêm phổi liên quan đến thở máy tại khoa sản sôc đặc biệt bệnh viện Chợ Rẫy, *Luận văn Bác sĩ chuyên khoa II*, Học Viện Quân Y.
7. Kujur SP, Lakra D (2015). Incidence of nosocomial infection in intensive care unit: an experience at a teaching hospital. *Journal of Evolution of Medical and Dental Sciences*, vol 4, p.p. 10367-10373.
8. Cilloniz C, Martin-Loeches I et al. (2016). Microbial etiology of pneumonia: epidemiology, diagnosis and resistance patterns. *International journal of molecular sciences*, 17(12): p. 2120.
9. McArthur A.G, Wagglechner N et al. (2013). The comprehensive antibiotic resistance database. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 57(7): p. 3348-3357.
10. CDC (2016). Pneumonia (Ventilator-associated [VAP] and non-ventilator-associated pneumonia [PNEU] events. 2015.
11. Blot S, Koulenti D et al. (2014). Prevalence, risk factors, and mortality for ventilator-associated pneumonia in middle-aged, old, and very old critically ill patients. *Critical care medicine*, 42(3): p. 601-609.
12. Phạm Ngọc Quang (2011). Nghiên cứu tình hình và hiệu quả điều trị viêm phổi liên quan đến thở máy. *Luận văn bác sĩ nội trú bệnh viện*, Đại học Y Hà Nội.
13. Delisle MS, Williamson DR et al. (2008). The clinical significance of Candida colonization of respiratory tract secretions in critically ill patients. *J Crit Care*, 23(1): p. 11-7.
14. Kollef MH (1993). Ventilator-associated pneumonia: a multivariate analysis. *Jama*, 270(16): p. 1965-1970.
15. Meduri GU and Johanson WG (1992). International Consensus Conference: clinical investigation of ventilator-associated pneumonia. *Chest*.
16. Ferreira FL, Bota DP et al. (2001). Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. *Jama*, 286(14): p. 1754-1758.
17. WHO (2017). Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics. WHO Geneva, Switzerland.
18. Restrepo MI, Peterson J 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. *Respiratory care*, 58(7): p. 1220-1225.
19. Giantsou E, Liratzopoulos N et al. (2005). Both early-onset and late-onset ventilator-associated pneumonia are caused mainly by potentially multiresistant bacteria. *Intensive care medicine*, 31(11): p. 1488-1494.
20. Rani F M, Rahman NIA et al (2017). Acinetobacter spp. infections in Malaysia: a review of antimicrobial resistance trends, mechanisms and epidemiology. *Frontiers in microbiology*.
21. Gao L, Lyu Y et al (2017). Trends in Drug Resistance of Acinetobacter baumannii over a 10-year Period: Nationwide Data from the China Surveillance of Antimicrobial Resistance Program. *Chinese medical journal*: p. 130 (6), pp. 659.
22. Trần Văn Ngọc, Trần Thị Thanh Nga (2017). Khảo sát đặc điểm kháng thuốc của Pseudomonas aeruginosa và Acinetobacter baumannii gây viêm phổi bệnh viện. *Thời sự y học*, p. 64-69.
23. Trần Minh Giang (2012). Khảo sát đặc điểm lâm sàng và vi sinh trên bệnh nhân viêm phổi thở máy tại khoa Sản sôc đặc biệt bệnh viện nhân dân Gia Định. *Luận văn Thạc sĩ Y học*, Đại học Y dược TP Hồ Chí Minh.
24. Võ Hữu Ngoan (2010). Nghiên cứu đặc điểm viêm phổi liên quan đến thở máy tại khoa Sản sôc đặc biệt Bệnh viện Chợ Rẫy. *Luận văn Thạc sĩ Y học*, Đại học Y dược TP Hồ Chí Minh.
25. Andie S.Lee, Herminia DL et al (2018). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, *Nature Reviews Disease Primers*, volume 4, Article number: 18033
26. Hà Sơn Bình (2015). Nhận xét một số yếu tố liên quan và hiệu quả điều trị viêm phổi liên quan đến thở máy. *Luận văn Bác sĩ chuyên khoa II*, Đại học Y Hà Nội.
27. Giang Thục Anh, (2004), Đánh giá sử dụng kháng sinh điều trị nhiễm khuẩn bệnh viện tại khoa Điều trị tích cực, Bệnh viện Bạch Mai năm 2003-2004. *Luận văn bác sĩ nội trú bệnh viện*, Đại học Y Hà Nội.