

ĐẶT VẤN ĐỀ

Viêm phổi bệnh viện (VPBV) là loại nhiễm khuẩn bệnh viện thường gặp nhất, chiếm 22% trong tổng số các trường hợp mắc nhiễm khuẩn bệnh viện. Tỷ lệ mắc VPBV từ 5-10 trường hợp/1000 lượt bệnh nhân nhập viện, tỷ lệ này có thể cao gấp 6 – 20 lần ở bệnh nhân thở máy. Tỷ lệ tử vong của bệnh nhân VPBV rất cao, từ 30-70%. Chi phí điều trị liên quan đến VPBV đang là gánh nặng cho xã hội. Ước tính tại Hoa Kỳ, VPBV ở bệnh nhân thở máy làm kéo dài thêm thời gian thở máy từ 7,6-11,5 ngày, thời gian điều trị từ 11,5-13,1 ngày và chi phí điều trị tăng thêm mỗi bệnh nhân khoảng 40.000 USD.

Tại Việt Nam, VPBV cũng đang là thách thức to lớn, chiếm tỷ lệ từ 41,9% - 79,4% trong tổng số các nhiễm khuẩn bệnh viện. Theo số liệu của Bộ Y tế năm 2012, VPBV làm kéo dài thời gian nằm viện thêm từ 6-13 ngày và làm tăng viện phí trung bình từ 15-23 triệu đồng cho mỗi trường hợp mắc bệnh.

Chẩn đoán, điều trị VPBV vẫn còn gặp nhiều khó khăn do không có tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán VPBV và tình hình dịch tễ đa dạng của vi khuẩn gây bệnh. Đặc biệt sự đề kháng kháng sinh của các chủng vi khuẩn gây VPBV luôn thay đổi, khác nhau giữa các bệnh viện, các khu vực. Tình trạng lạm dụng kháng sinh ở các bệnh nhân cũng đã làm cho các triệu chứng lâm sàng, Xquang phổi của VPBV thay đổi không như kinh điển mô tả. Do vậy, rất cần nghiên cứu các đặc điểm lâm sàng, Xquang phổi và vi khuẩn gây bệnh của VPBV trong tình hình hiện nay.

Hơn nữa, các thông tin về đặc điểm lâm sàng, Xquang phổi và vi khuẩn gây bệnh cũng như các khuyến cáo điều trị VPBV chủ yếu dựa trên các kết quả nghiên cứu trên đối tượng là bệnh nhân viêm phổi bệnh viện liên quan đến thở máy (VPLQTM). Có rất ít thông tin nghiên cứu trên đối tượng bệnh nhân viêm phổi bệnh viện không liên quan thở máy (VPBVKLQTM) ở trong và ngoài nước. Vì vậy, nghiên cứu để có thêm các thông tin về đặc điểm lâm sàng, Xquang phổi và vi khuẩn của VPBV trên riêng từng nhóm đối tượng VPLQTM và VPBVKLQTM cũng rất cần thiết.

Bệnh viện Phổi Trung ương là một trong những bệnh viện chuyên khoa đầu ngành, tuyến cuối, nơi tiếp nhận điều trị bệnh nhân từ khắp các

vùng miền của cả nước. Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, Xquang và cập nhật tình hình dịch tễ, sự đề kháng kháng sinh của vi khuẩn gây VPBV trên các bệnh nhân với các bệnh nền vào viện chủ yếu là bệnh hô hấp tại đây ở cũng sẽ cung cấp các thông tin cần thiết để có thể can thiệp quản lý, điều trị hiệu quả hơn VPBV trong cả nước.

Xuất phát từ những vấn đề trên, chúng tôi tiến hành nghiên cứu với các mục tiêu sau:

1. *Mô tả đặc điểm lâm sàng, Xquang phổi của viêm phổi bệnh viện ở người lớn điều trị tại Bệnh viện Phổi Trung ương năm 2014-2015.*

2. *Xác định vi khuẩn hiếu khí gây bệnh thường gặp và sự đề kháng kháng sinh của vi khuẩn phân lập ở đối tượng bệnh nhân trên.*

Đóng góp mới của luận án: Luận án là công trình nghiên cứu về VPBV trên đối tượng bệnh nhân có bệnh nền vào viện chủ yếu là các bệnh lý hô hấp, bao gồm cả bệnh nhân VPLQTM và VPBVKLQTM, bệnh nhân điều trị tại ICU và ngoài ICU cho thấy:

- Phần lớn bệnh nhân trong nghiên cứu đã điều trị tại các cơ sở y tế khác trước khi nhập viện và đã sử dụng kháng sinh trước khi mắc VPBV. Các triệu ho, khó thở là triệu chứng hô hấp thường gặp ở bệnh nhân VPBV, nhưng phần lớn đã có trước khi mắc VPBV.

- Vi khuẩn hiếu khí gây bệnh thường gặp nhất là các trực khuẩn gram âm bao gồm: *A. baumannii*, *P. aeruginosa* và *K. pneumoniae*. Trong đó *P. aeruginosa* gặp với tỷ lệ cao hơn ở bệnh nhân VPLQTM so với bệnh nhân VPBVKLQTM, *K. pneumoniae* gặp với tỷ lệ cao hơn ở bệnh nhân VPBV điều trị ngoài ICU so với bệnh nhân VPBV điều trị ở ICU.

- Các vi khuẩn gây bệnh thường gặp có tỷ lệ đề kháng cao trên 60% với hầu hết các kháng sinh thường dùng. *A. baumannii* và *P. aeruginosa* phân lập trên bệnh nhân VPLQTM và bệnh nhân điều trị tại ICU có tỷ lệ đề kháng với phần lớn kháng sinh thường dùng cao hơn lần lượt so với các chủng phân lập trên bệnh nhân VPBVKLQTM và bệnh nhân điều trị ngoài ICU.

Bố cục luận án: Luận án gồm 122 trang, trong đó có: Đặt vấn đề (2 trang); Tổng quan (31 trang); Đối tượng và phương pháp nghiên cứu (19 trang); Kết quả nghiên cứu (35 trang); Bàn luận (33 trang); Kết luận (2 trang); Tài liệu tham khảo có 142 tài liệu, gồm 32 tài liệu tiếng Việt, 110 tài liệu tiếng Anh.

CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN

1.1. Đại cương về viêm phổi bệnh viện

1.1.1. Định nghĩa và phân loại

Định nghĩa: VPBV là viêm phổi mắc phải sau 48 giờ nhập viện và viêm phổi này không có cũng như không trong giai đoạn ủ bệnh tại thời điểm nhập viện.

Phân loại VPBV: Phân loại theo can thiệp thông khí cơ học bao gồm:

- **VPLQTM:** Là viêm phổi bệnh viện xuất hiện ở bệnh nhân sau 48 giờ đặt ống nội khí quản hoặc mở khí quản.

- **VPBVKLQTM:** Là viêm phổi bệnh viện ở bệnh nhân không đặt ống nội khí quản hoặc mở khí quản.

Thuật ngữ “Viêm phổi bệnh viện” chưa được sử dụng thống nhất. Nhiều tác giả khác sử dụng thuật ngữ “Viêm phổi bệnh viện” cho riêng các trường hợp VPBVKLQTM. Tuy nhiên, cả VPLQTM và VPBVKLQTM đều xảy ra trong thời gian nằm điều trị tại bệnh viện, nguyên nhân gây bệnh thường do các vi khuẩn bị lây nhiễm trong bệnh viện. Do vậy, trong luận án này, chúng tôi sử dụng phân loại VPBV bao gồm VPLQTM và VPBVKLQTM. Viêm phổi liên quan đến chăm sóc y tế (VPLQCSYT), không bao gồm trong VPBV.

1.1.2. Căn nguyên gây bệnh và đường xâm nhập

Căn nguyên gây bệnh:

Căn nguyên gây VPBV thường gặp do vi khuẩn. VPBV do nấm có thể gặp ở những bệnh nhân cấy ghép cơ quan, suy giảm miễn dịch, rất ít gặp ở những bệnh nhân không có suy giảm miễn dịch. Tỷ lệ viêm phổi bệnh viện do virus tìm thấy rất thấp ở những bệnh nhân không có suy giảm miễn dịch.

Đường xâm nhập của vi khuẩn gây bệnh:

Những chủng vi khuẩn cư trú ở đường hô hấp trên là nguyên nhân chủ yếu gây nhiễm khuẩn bệnh viện và hít phải các chất tiết có chứa vi khuẩn gây bệnh từ vùng hầu họng là cơ chế thường gặp nhất. Vi khuẩn gây bệnh có thể lan đến phổi bằng đường máu từ các bộ phận khác của cơ thể và cũng có thể qua đường kể cận từ khoang màng phổi, qua đường không khí hít không khí bị ô nhiễm nhưng ít gặp và không phổ biến.

1.1.3. Các yếu tố nguy cơ của VPBV

Các yếu tố nguy cơ được cho là làm cho vi khuẩn dễ dàng xâm nhập vào đường hô hấp dưới, làm giảm khả năng bảo vệ của các hàng rào bảo vệ chống lại sự xâm nhập của vi khuẩn và tạo điều kiện cho vi khuẩn dễ dàng phát triển và gây bệnh ở đường hô hấp. Yếu tố nguy cơ của VPBV có thể là các đặc điểm của người bệnh, các can thiệp điều trị và cũng có thể do môi trường kiểm soát nhiễm trùng của cơ sở y tế.

1.2. Lâm sàng, cận lâm sàng của VPBV

1.2.1. Các đặc điểm lâm sàng:

Sốt, ho khạc đờm, khó thở và ran nổ, ran ẩm là triệu chứng cơ bản thường gặp trong VPBV. Các triệu chứng lâm sàng của VPBV không đặc hiệu và không có dấu hiệu, triệu chứng đặc trưng cho bệnh.

Nghiên cứu về đặc điểm lâm sàng của VPBV ở trong và ngoài nước chủ yếu được nghiên cứu trên đối tượng bệnh nhân VPLQTM và tại các ICU của bệnh viện đa khoa. Thông tin về đặc điểm lâm sàng trên đối tượng bệnh nhân VPBVKLQTM rất hạn chế, đặc biệt là trên đối tượng bệnh nhân điều trị tại bệnh viện chuyên khoa hô hấp, nơi mà các bệnh nhân VPBV có các bệnh nền chủ yếu là các bệnh phổi, phế quản.

1.2.2. Các xét nghiệm cận lâm sàng

Chụp Xquang phổi thường qui:

Các hình ảnh tổn thương trên phim X quang phổi của VPBV không đặc hiệu, có thể gặp các biểu hiện của hình ảnh viêm phổi thùy, viêm phế quản phổi hoặc hình ảnh viêm phổi mô kẽ. Các công trình nghiên cứu về X quang phổi trong VPBV cũng chủ yếu trên đối tượng bệnh nhân VPLQTM với các bệnh lý nền chủ yếu là các tình trạng bệnh lý cấp cứu chấn thương ngoại khoa, tim mạch, thần kinh, ngộ độc,... Thông tin về đặc điểm Xquang phổi trên đối tượng bệnh nhân VPBVKLQTM, bệnh nhân với các bệnh lý hô hấp nền còn hạn chế.

Các xét nghiệm chẩn đoán căn nguyên

- **Xét nghiệm cấy máu:** Có độ nhạy thấp, < 25% và vi khuẩn phân lập được từ cấy máu cũng có thể không phải từ xuất phát từ phổi mà từ các cơ quan khác.

- **Cấy các bệnh phẩm cơ quan hô hấp:** Nghiên cứu gần đây cho thấy không có sự khác nhau về kết quả lâm sàng của bệnh nhân VPBV khi sử dụng các mẫu bệnh phẩm xâm nhập hô hấp dưới với kỹ thuật cấy định

lượng và khi áp dụng các mẫu bệnh phẩm không xâm nhập với kỹ thuật cấy định lượng hoặc cấy bán định lượng. Hướng dẫn quản lý VPBV năm 2016 của ATS và IDSA đã khuyến cáo sử dụng kỹ thuật cấy bán định lượng bệnh phẩm không xâm nhập trong chẩn đoán VPBV.

Các xét nghiệm khác:

Các xét nghiệm chỉ dấu sinh học, kháng nguyên, kháng thể và phản ứng chuỗi polymerase chưa được khuyến cáo sử dụng trong các hướng dẫn chẩn đoán VPBV.

1.3. Chẩn đoán VPBV

1.3.1. Chiến lược chẩn đoán lâm sàng

Chiến lược chẩn đoán lâm sàng sử dụng các tiêu chí chẩn đoán VPBV bao gồm:

- Có tổn thương thâm nhiễm mới hoặc tiến triển trên phim X quang phổi và có ít nhất 2 trong 3 triệu chứng lâm sàng: Sốt > 38°C, tăng hoặc giảm bạch cầu máu, đờm hoặc dịch tiết đường hô hấp mũi.

- Vi khuẩn gây bệnh được xác định bằng kỹ thuật cấy bán định lượng đờm hoặc ETAs.

Chiến lược chẩn đoán lâm sàng nhấn mạnh việc điều trị kháng sinh theo kinh nghiệm sớm ngay khi có chẩn đoán lâm sàng.

1.3.2. Chiến lược chẩn đoán vi khuẩn

Chiến lược chẩn đoán vi khuẩn sử dụng kết quả cấy định lượng dịch tiết đường hô hấp dưới để xác định chẩn đoán viêm phổi đồng thời xác định căn nguyên gây bệnh. Chiến lược chẩn đoán vi khuẩn nhấn mạnh việc tránh sử dụng quá mức kháng sinh bằng cách cố gắng phân biệt vi khuẩn gây bệnh và vi khuẩn không gây bệnh cư ngụ trong đường hô hấp. Chiến lược này còn có hạn chế đó là kết quả cấy âm tính giả sẽ có nguy cơ bỏ sót chẩn đoán và chậm trễ điều trị bệnh nhân VPBV.

Hướng dẫn quản lý VPBV năm 2016 của ATS và IDSA khuyến cáo sử dụng kỹ thuật cấy bán định lượng bệnh phẩm không xâm nhập trong chiến lược chẩn đoán lâm sàng.

1.4. Tình hình dịch tễ và đề kháng kháng sinh của vi khuẩn gây bệnh

1.4.1. Tình hình dịch tễ

Trên thế giới: Tần suất của các loại vi khuẩn gây VPBV khác nhau giữa các khu vực, các nước, các bệnh viện và thay đổi cùng với thời gian.

6 tác nhân vi khuẩn gây VPBV thường gặp nhất là *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *A. baumannii* và *Enterobacter* species.

Tại Việt Nam: Vi khuẩn Gram âm chiếm tỷ lệ cao, trong đó *P. aeruginosa* và *A. baumannii* là những vi khuẩn thường gặp, chiếm tỷ lệ cao nhất, lần lượt từ 11% đến 91,8% và từ 41,5% đến 59%, đặc biệt, tỷ lệ *A. baumannii* có xu hướng tăng lên trong các nghiên cứu gần đây.

Thông tin về vi khuẩn của VPBV chủ yếu từ các nghiên cứu trên bệnh nhân VPLQTM ở các đơn vị ICU. Có ít thông tin tình hình vi khuẩn của VPBVKLQTM, VPBV ngoài ICU.

1.4.2. Tình hình đề kháng kháng sinh

Tình trạng kháng kháng sinh của vi khuẩn gây VPBV đang là vấn đề toàn cầu. Các nghiên cứu chủ yếu trên đối tượng bệnh nhân VPLQTM tại các ICU cho thấy tỷ lệ đề kháng kháng sinh của vi khuẩn gây VPBV ở mức cao, có xu hướng ngày càng gia tăng.

Sử dụng kháng sinh đường tĩnh mạch trong vòng 90 ngày, thời gian nằm viện trước khi bị VPBV ≥ 5 ngày, sốc nhiễm khuẩn khi nhập viện, mắc ARDS trước khi bị VPBV, đang điều trị suy thận bằng lọc máu là những yếu tố nguy cơ mắc các vi khuẩn đa kháng thuốc của VPTLQM.

CHƯƠNG 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Bao gồm những bệnh nhân từ 16 tuổi trở lên được chẩn đoán viêm phổi bệnh viện có phân lập được vi khuẩn gây bệnh điều trị tại Bệnh viện Phổi Trung ương từ tháng 01/2014 – 12/2015.

2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân

Tiêu chuẩn chẩn đoán viêm phổi bệnh viện: Chẩn đoán VPBV theo hướng dẫn chẩn đoán của Hiệp hội lồng ngực Hoa Kỳ và Hiệp hội Bệnh nhiễm trùng Hoa Kỳ năm 2005:

Bệnh nhân nhập viện điều trị ≥ 48 giờ vì lý do khác ngoài viêm phổi có xuất hiện tổn thương thâm nhiễm mới hoặc tiến triển trên phim X quang phổi và có ít nhất 2 trong 3 triệu chứng sau:

- Xuất hiện mới đờm mũi hoặc dịch tiết phế quản mũi.
- Sốt trên 38°C mà không có nguyên nhân nào khác.
- Số lượng bạch cầu máu tăng $>12.000/mm^3$ hoặc giảm $<4.000/mm^3$.

Phân lập vi khuẩn gây bệnh: Vi khuẩn phân lập được xác định là vi khuẩn gây bệnh trong các trường hợp sau:

- Vi khuẩn phân lập từ cây đờm, dịch ETAs với số lượng vi khuẩn tương đương $\geq 10^5$ CFU/ml bệnh phẩm.
- Vi khuẩn phân lập được từ cây dịch BAL với số lượng vi khuẩn tương đương $\geq 10^4$ CFU/ml bệnh phẩm.
- Vi khuẩn phân lập được từ cây bệnh phẩm PSB với số lượng vi khuẩn tương đương $\geq 10^3$ CFU/ml bệnh phẩm.
- Vi khuẩn phân lập từ cây dịch màng phổi.
- Vi khuẩn phân lập được từ cây máu.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ:

Loại trừ các bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu, các bệnh nhân bị suy giảm miễn dịch mắc phải.

2.1.3. Thời gian và địa điểm nghiên cứu

Thời gian nghiên cứu: Từ tháng 01/2014 đến tháng 12/2015.

Địa điểm nghiên cứu: Thực hiện tại Bệnh viện Phổi Trung ương.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu :

Nghiên cứu mô tả cắt ngang, tiến cứu

2.2.2. Cỡ mẫu nghiên cứu:

Chọn mẫu toàn thể, cỡ mẫu được tính theo công thức:

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

Trong đó : n: Cỡ mẫu nghiên cứu; α : Mức ý nghĩa thống kê;

p: Tỷ lệ mắc loài vi khuẩn thường gặp gây VPBV;

Δ : Khoảng sai lệch mong muốn.

Chọn $\alpha = 0,05$, $p = 0,5$ và $\Delta = 0,2 \times p = 0,1$. Khi đó cỡ mẫu cần thiết cho nghiên cứu là 96 bệnh nhân.

2.2.3. Nội dung và biến số nghiên cứu

Các đặc điểm lâm sàng, Xq phổi

Các đặc điểm chung và các yếu tố nguy cơ của VPBV: Phân loại VPBV, giới, tuổi, các bệnh lý nền, các can thiệp chẩn đoán và điều trị, các yếu tố liên quan đến môi trường.

Triệu chứng lâm sàng của VPBV: Các triệu chứng cơ năng, toàn thân và thực thể

Đặc điểm X quang phổi: Tính chất xuất hiện, vị trí, hình thái tổn thương và các tổn thương phối hợp trên phim Xquang phổi thường qui.

Vi khuẩn gây bệnh và sự đề kháng kháng sinh

- Các loài vi khuẩn gây bệnh phân lập được và liên quan của các loài vi khuẩn gây bệnh với các đặc điểm lâm sàng, yếu tố nguy cơ.
- Đề kháng kháng sinh của các chủng vi khuẩn gây bệnh và liên quan với các đặc điểm lâm sàng, yếu tố nguy cơ.

2.2.5. Xử lý số liệu:

Nhập dữ liệu, xử lý và phân tích số liệu bằng phần mềm thống kê SPSS 22. Chọn mức ý nghĩa thống kê: khoảng tin cậy 95% (95% CI).

2.2.6. Đạo đức trong nghiên cứu

Nghiên cứu đã được Hội đồng Khoa học và Đạo đức của Bệnh viện Phổi Trung ương thông qua và được bệnh viện đồng ý cho phép thực hiện. Bệnh nhân đủ tiêu chuẩn của đối tượng nghiên cứu được thông báo và giải thích rõ mục đích, nội dung nghiên cứu. Chỉ những trường hợp bệnh nhân nào đồng ý, chúng tôi mới đưa vào nghiên cứu, thu thập số liệu.

CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung và các yếu tố nguy cơ

3.1.1. Đặc điểm chung:

Nghiên cứu thực hiện trên 127 bệnh nhân VPBV, trong đó có 65 bệnh nhân VPLQTM (51,2%) và 62 bệnh nhân VPBVKLQTM (48,8%). Nam giới chiếm tỷ lệ cao hơn nữ giới, tỷ lệ nam/nữ là 6,5/1. Tuổi trung bình của bệnh nhân nghiên cứu là $65 \pm 11,9$ tuổi. Bệnh nhân ≥ 45 tuổi chiếm tỷ lệ chủ yếu, 94,5%. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tuổi, giới giữa 2 nhóm bệnh nhân VPLQTM và VPBVKLQTM.

3.1.2. Các yếu tố liên quan

Bảng 3.1: Các yếu tố liên quan của bệnh nhân VPBV

Yếu tố liên quan	Số lượng	Tỷ lệ %	Yếu tố liên quan	Số lượng	Tỷ lệ %
Các bệnh lý hô hấp			Các bệnh lý cơ quan khác		
COPD	84	66,1	Suy dinh dưỡng	55	43,3
Lao phổi	18	14,2	Đái tháo đường	33	26,0
Bệnh lý màng phổi	13	10,2	Thiếu máu	28	22,0
Ung thư phổi/u phổi	9	7,1	Tăng huyết áp	16	12,6
Giãn phế quản	9	7,1	Suy tim	9	7,1
Bệnh phổi khác	7	5,5	Lao màng não	8	6,3
Nơi điều trị trước khi vào viện			Suy thận	7	5,5
Bệnh viện tuyến Trung ương	23	18,1	Xơ gan	6	4,7
Bệnh viện tuyến tỉnh/Tp	92	72,4	Bệnh lý thần kinh Trung ương khác	6	4,8
Bệnh viện tuyến khác	4	3,1	Thời gian điều trị tại bệnh viện trước VPBV		
Điều trị ở nhà	8	6,3	≤ 4 ngày (VPBV sớm)	31	24,4
Khu vực điều trị trong bệnh viện trước VPBV			>4 ngày (VPBV muộn)	96	75,6
ICU	91	71,7			
Ngoài ICU	36	28,3			

Nhận xét: Phần lớn các bệnh nhân đã được điều trị tại các bệnh viện khác trước khi vào viện, chiếm tỷ lệ 95,7%. Bệnh nhân điều trị tại khu vực ICU và viêm phổi bệnh viện muộn chiếm ưu thế với tỷ lệ lần lượt là 71,7% và 75,6% trong tổng số bệnh nhân. Tất cả các bệnh nhân nghiên cứu đều có sử dụng thuốc kháng sinh trước khi bị VPBV.

3.2. Triệu chứng lâm sàng và X quang phổi

3.2.1. Triệu chứng lâm sàng

Bảng 3.2: Các triệu chứng lâm sàng của VPBV

Triệu chứng		n	Tỷ lệ %
Ho (n = 89)	Ho mới xuất hiện	5	5,6
	Ho có từ trước	83	93,3
	Tổng cộng	88	98,9
Khó thở (n = 89)	Khó thở mới xuất hiện	8	9,0
	Khó thở từ trước	62	69,7
	Tổng cộng	70	78,6
Đau ngực (n = 89)		4	4,5
Cổ đờm/dịch hút khí quản mũi (n = 127)		119	93,7
Sốt >38°C (n = 127)		70	55,1
Rối loạn tri giác (n = 127)		32	25,2
Nhịp thở nhanh > 20 lần/phút (n = 89)		79	88,8
Ran âm, ran nổ (n = 127)		123	96,9
Hội chứng đông đặc (n = 89)		12	13,5
Hội chứng 3 giảm (n = 89)		8	9,0

Nhận xét: Sốt, ho, khó thở, đờm hoặc dịch hút khí quản mũi và ran âm ran nổ là những triệu chứng thường gặp, với tỷ lệ từ 78,6% - 98,1%. Trong đó các triệu chứng ho và khó thở có từ trước khi mắc VPBV chiếm tỷ lệ cao lần lượt với tỷ lệ 93,3% và 69,7%.

Bảng 3.3: So sánh các triệu chứng của VPLQTM và VPBVKLQTM

Triệu chứng	Loại VPBV		VPLQTM (n = 65)		VPBVKLQTM (n=62)		p
	n	%	n	%	n	%	
Đờm/dịch hút khí quản mũi	60	92,3	59	95,2	>0,05		
Ran âm, ran nổ	63	96,9	60	96,8	>0,05		
Hội chứng đông đặc	7	25,9*	5	8,1	<0,05		
Hội chứng 3 giảm	3	11,1*	5	8,1	>0,05		
Nhịp thở nhanh > 20lần/phút	21	77,8*	58	93,5	>0,05		
Nhiệt độ	Từ 37,1°C -38°C	28	43,1	13	21,0	< 0,01	
	>38°C	29	44,5	41	66,1	<0,05	
Rối loạn tri giác	28	43,1	4	6,5	< 0,01		

*n = 27

Nhận xét: Sốt nhẹ ≤ 38°C, rối loạn tri giác và hội chứng 3 giảm gặp với tỷ lệ cao hơn ở bệnh nhân VPLQTM, ngược lại sốt cao trên 38°C gặp với tỷ lệ cao hơn ở bệnh nhân VPBVKLQTM.

3.2.1. Đặc điểm X quang phổi

Bảng 3.4: Đặc điểm tổn thương X quang phổi

Bệnh nhân	Tổng số (n = 127)		VPLQTM (n = 65)		VPBVKLQTM (n=62)		p
	n	%	n	%	n	%	
Tính chất xuất hiện tổn thương							
Tổn thương mới xuất hiện	99	78,0	56	86,2	43	69,4	<0,05
Tổn thương tiến triển	28	22,0	9	13,8	19	30,6	
Hình thái tổn thương							
Viêm phế quản phổi	109	85,8	57	87,7	52	83,9	>0,05
Viêm phổi thùy	16	12,6	8	12,3	8	12,9	>0,05
Hình hang	2	1,6	0	0	2	3,2	>0,05
Mức độ lan tỏa tổn thương							
Khu trú 1 thùy	33	26,0	17	26,2	16	25,7	>0,05
≥ 2 thùy của 1 bên phổi	18	14,1	7	10,7	11	17,8	>0,05
Cả 2 bên phổi	76	59,9	41	63,1	35	56,5	>0,05
Vị trí thùy phổi tổn thương							
Thùy trên	80	63,0	41	63,1	39	62,9	>0,05
Thùy giữa	75	59,1	37	56,9	38	61,3	>0,05
Thùy dưới	114	89,9	59	90,8	55	88,7	>0,05

Nhận xét: Hình thái tổn thương viêm phế quản phổi, tổn thương xuất hiện mới, tổn thương lan tỏa ≥ 2 thùy phổi và tổn thương ở thùy dưới chiếm ưu thế. Trong đó, tính chất tổn thương mới xuất hiện gặp với tỷ lệ cao hơn ở bệnh nhân VPLQTM.

3.3. Vi khuẩn hiếu khí gây bệnh và sự đề kháng kháng sinh

3.3.1. Vi khuẩn hiếu khí gây bệnh

Trên 127 bệnh nhân, phân lập được 134 chủng vi khuẩn hiếu khí gây bệnh. Có 7 bệnh nhân phân lập được 2 chủng vi khuẩn chiếm tỷ lệ 5,5%.

Bảng 3.5: Phân bố các chủng vi khuẩn theo loài

STT	Loài vi khuẩn	Số lượng chủng	Tỷ lệ %
Gram âm		127	94,8%
1	<i>Acinetobacter baumannii</i>	58	43,3
2	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	40	29,9
3	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	19	14,2
4	<i>Escherichia coli</i>	4	3,0
5	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	2	1,5
6	<i>Moraxella catarrhalis</i>	2	1,5
7	<i>Providencia stuartii</i>	1	0,7
8	<i>Enterobacter cloacae</i>	1	0,7
Gram dương		7	5,2
9	<i>Staphylococcus aureus</i>	7	5,2
Tổng cộng		134	100

Nhận xét: Trục khuẩn gram âm chiếm tỷ lệ chủ yếu (94,8%). Trong đó *A. baumannii*, *P. aeruginosa* và *K. pneumoniae* là những vi khuẩn thường gặp nhất lần lượt với tỷ lệ 43,3%, 29,9% và 14,2%.

3.3.2. Các yếu tố liên quan của vi khuẩn hiếu khí gây bệnh

Bảng 3.6: Phân bố các loài *A.baumannii*, *P. aeruginosa*, *P. aeruginosa* theo các yếu tố liên quan

Yếu tố liên quan	Số lượng	Tỷ lệ %	Số lượng	Tỷ lệ %	p
Tên vi khuẩn	Phân loại VPBV				
	VPLQTM (n = 68)		VPBVKLQTM (n = 66)		
<i>A.baumannii</i>	31	45,6	27	40,9	>0,05
<i>P. aeruginosa</i>	27	39,7	13	19,7	<0,05
<i>P. aeruginosa</i>	5	7,4	14	21,2	<0,05
	Khu vực điều trị				
	ICU (n = 96)		Ngoài ICU (n = 38)		
<i>A. baumannii</i>	43	44,8	15	39,5	> 0,05
<i>P. aeruginosa</i>	32	33,3	8	21,1	> 0,05
<i>K. pneumoniae</i>	8	8,3	11	28,9	< 0,01

Nhận xét: *A. baumannii* chiếm tỷ lệ cao nhất ở cả 2 nhóm bệnh nhân VPLQTM và VPBVKLQTM. *P. aeruginosa* gặp với tỷ lệ cao hơn ở bệnh nhân VPLQTM so với bệnh nhân VPBVKLQTM. *K. pneumoniae* gặp với tỷ lệ cao hơn ở bệnh nhân VPBV điều trị ngoài ICU so với bệnh nhân VPBV có điều trị ở ICU.

3.3.3. Đề kháng kháng sinh của các chủng vi khuẩn gây bệnh

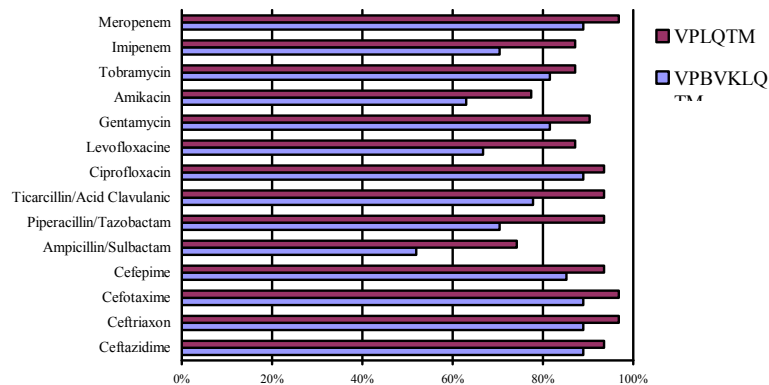
Tỷ lệ đề kháng kháng sinh của các chủng *A. baumannii*: Ceftazidime 91,4%; Ceftriaxon 93,1%; Cefotaxime 93,1%; Cefepime 89,7%; Ampicillin+Sulbactam 63,8%; Piperacillin+Tazobactam 82,8%; Ticarcillin/A.Clavulanic 86,2%; Ciprofloxacin 91,4%; Levofloxacin 77,6%; Amikacin 70,7%; Tobramycin 84,5%; Imipenem 79,3%; Meropenem 93,1%; Colistin 0%.

Tỷ lệ đề kháng kháng sinh của các chủng *P. aeruginosa*: Ceftazidime 70%; Cefepime 72,5%; Piperacillin+Tazobactam 17,5%; Ticarcillin/A.Clavulanic 92,5%; Ciprofloxacin 80%; Levofloxacin 82,5%; Norfloxacin 80%; Gentamycin 72,5%; Tobramycin 75%; Imipenem 65%; Meropenem 85%; Colistin 0%.

Tỷ lệ đề kháng kháng sinh của các chủng *K. pneumoniae*: Cefuroxime 78,9%; Ceftazidime 73,7%; Ceftriaxon 78,7%; Cefotaxime 78,9%; Cefepime 63,2%; Amoxicillin+A.Clavulanic 84,2%; Ampicillin+Sulbactam 73,7%; Piperacillin+Tazobactam 52,6%; Norfloxacin 57,9%; Ofloxacin 63,2%; Gentamycin 63,2%; Amikacin 26,2%; Tobramycin 73,7%; Ertapenem 47,4%; Imipenem 26,3%; Meropenem 36,8%; Chloramphenicol 63,2%.

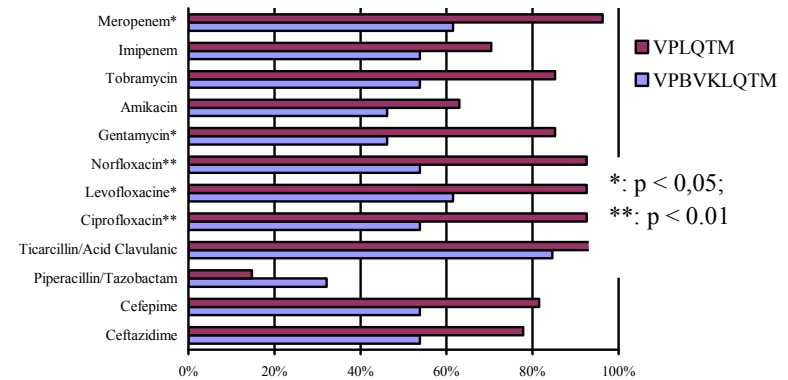
3.3.4. Một số yếu tố liên quan của đề kháng kháng sinh

❖ **Loại VPLQTM và VPBVKLQTM**



Biểu đồ 3.1: So sánh tỷ lệ đề kháng kháng sinh của *A. baumannii* phân lập ở bệnh nhân VPLQTM (n=31) và VPBVKLQTM (n= 27)

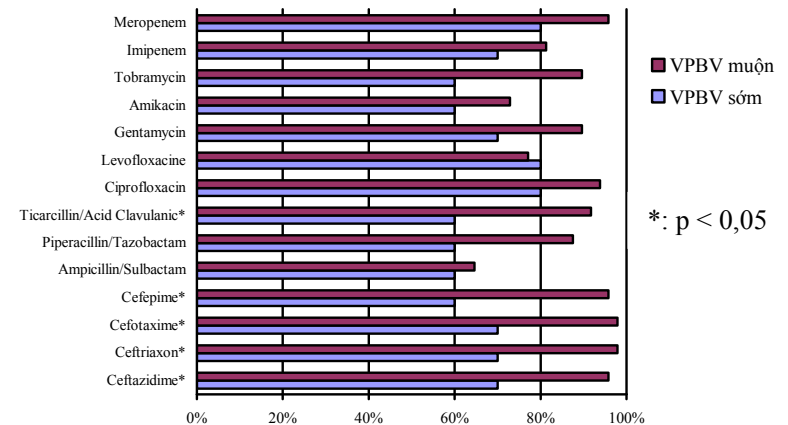
Nhận xét: Tỷ lệ đề kháng kháng sinh cao hơn ở các chủng phân lập trên bệnh nhân VPLQTM nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê.



Biểu đồ 3.2: So sánh tỷ lệ đề kháng kháng sinh của *P. aeruginosa* ở bệnh nhân VPLQTM (n=27) và VPBVKLQTM (n= 13)

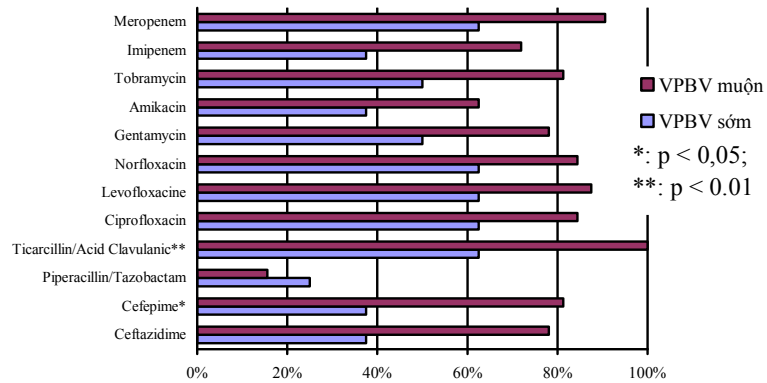
Nhận xét: Tỷ lệ đề kháng với hầu hết các kháng sinh cao hơn ở các chủng phân lập trên bệnh nhân VPLQTM.

❖ **Thời gian xuất hiện VPBV sớm và muộn**



Biểu đồ 3.3: So sánh tỷ lệ đề kháng kháng sinh của *A. baumannii* ở 2 nhóm bệnh nhân VPBV sớm (n= 10) và VPBV muộn (n = 48)

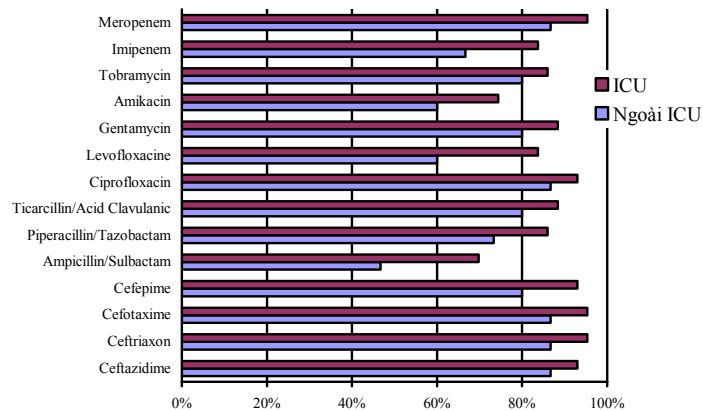
Nhận xét: *A. baumannii* phân lập trên bệnh nhân VPBV muộn có tỷ lệ đề kháng kháng sinh của cao hơn so với bệnh nhân VPBV sớm.



Biểu đồ 3.4: So sánh tỷ lệ đề kháng kháng sinh của *P. aeruginosa* ở 2 nhóm bệnh nhân VPBV sớm (n= 8) và VPBV muộn (n= 32)

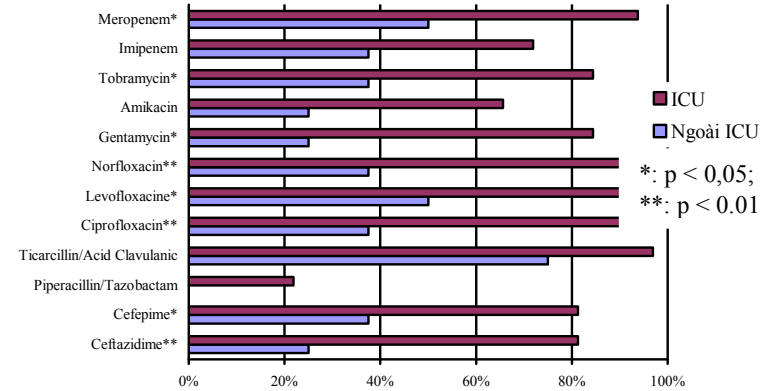
Nhận xét: Các chủng *P. aeruginosa* phân lập trên bệnh nhân VPBV muộn có tỷ lệ đề kháng cao hơn ở hầu hết các kháng sinh thử nghiệm.

❖ **Khu vực điều trị trong bệnh viện trước khi mắc VPBV**



Biểu đồ 3.5: So sánh tỷ lệ đề kháng kháng sinh của *A. baumannii* phân lập trên bệnh nhân điều trị tại ICU (n= 43) và ngoài ICU (n = 15)

Nhận xét: Các chủng *A. baumannii* phân lập trên bệnh nhân điều trị tại ICU có tỷ lệ đề kháng kháng sinh cao hơn so ở tất cả các kháng sinh thử nghiệm so với các chủng phân lập trên bệnh nhân điều trị ngoài ICU, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).



Biểu đồ 3.6: So sánh tỷ lệ đề kháng kháng sinh của *P. aeruginosa* phân lập trên bệnh nhân điều trị ở ICU (n=32) và ngoài ICU (n = 8).

Nhận xét: *P. aeruginosa* phân lập trên bệnh nhân điều trị tại ICU có tỷ lệ đề kháng kháng sinh cao hơn so ở tất cả các kháng sinh thử nghiệm.

Chương 4: BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm chung và các yếu tố liên quan

4.1.1. Giới

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy nam giới chiếm tỷ lệ cao hơn nữ giới. Tỷ lệ nam giới và nữ giới lần lượt là 86,6% và 13,4%. Các nghiên cứu về VPBV ở trong và ngoài nước cũng cho thấy tỷ lệ nam giới cao hơn từ 2,9 – 4,7 lần so với nữ giới. Các tác giả cũng cho rằng VPBV gặp ở nam giới với tỷ lệ cao hơn nữ giới là do có tỷ lệ cao các bệnh nền vào viện của bệnh nhân có đặc điểm mắc bệnh ở nam giới nhiều hơn so với nữ giới như: tai biến mạch não, COPD, chấn thương sọ não,... Trong nghiên cứu của chúng tôi, các bệnh nền vào viện thường gặp của bệnh nhân là các bệnh hô hấp mạn tính, các bệnh này có tỷ lệ mắc bệnh ở nam giới nhiều hơn do vậy có thể lý giải tỷ lệ nam giới cao hơn nữ giới.

4.1.2. Tuổi

Tuổi cao đã được chỉ ra là yếu tố nguy cơ độc lập của VPBV. Nguy cơ mắc VPBV cao hơn ở người cao tuổi được cho là do sự suy giảm chức năng các cơ quan, trong đó có sự suy yếu của hệ thống miễn dịch và sự suy giảm chức năng của các hàng rào bảo vệ cơ học của đường hô hấp. Người cao tuổi cũng thường mắc phối hợp nhiều bệnh và thường phải nhập viện điều trị nhiều hơn.

Các nghiên cứu cho thấy người cao tuổi có nguy cơ mắc VPBV cao hơn so với người trẻ tuổi. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tuổi trung bình của bệnh nhân nghiên cứu là $65 \pm 11,9$ tuổi. Nhóm tuổi ≥ 45 tuổi chiếm tỷ lệ chủ yếu, 94,5%; nhóm tuổi < 45 tuổi chiếm tỷ lệ thấp, 5,5%. Các nghiên cứu khác của các tác giả ở trong và ngoài nước cũng cho thấy VPBV gặp chủ yếu ở nhóm tuổi từ trung niên trở lên.

So sánh giới, tuổi của bệnh nhân VPLQTM với bệnh nhân VPBVKLQTM, nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tỷ lệ các nhóm tuổi ở 2 nhóm bệnh nhân không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Nghiên cứu của Esperatti M và cộng sự (2010) trên đối tượng bệnh nhân điều trị tại ICU cũng cho thấy không có sự khác biệt về giới, tuổi giữa 2 nhóm bệnh nhân VPLQTM và VPBVKLQTM.

4.1.3. Các yếu tố nguy cơ liên quan đến người bệnh

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi (Bảng 3.1) cho thấy các bệnh lý COPD, suy dinh dưỡng, đái tháo đường là những bệnh lý gặp với tỷ lệ cao nhất, trong đó COPD gặp với tỷ lệ 66,1%. Các nghiên cứu ở trong và ngoài nước cũng cho thấy các bệnh mạn tính như COPD, suy thận, suy dinh dưỡng, đái tháo đường và các bệnh lý liệt thần kinh trung ương, rối loạn ý thức là những bệnh nền thường gặp của bệnh nhân VPBV. Tuy nhiên, tỷ lệ gặp các bệnh khác nhau giữa các nghiên cứu. Điều này theo chúng tôi là do các nghiên cứu thực hiện tại các địa điểm nghiên cứu là các bệnh viện khác nhau có sự phân luồng, tiếp nhận các đối tượng bệnh nhân khác nhau và lựa chọn đối tượng bệnh nhân nghiên cứu có thể khác nhau. Các bệnh lý nền này được cho là đã làm tăng nguy cơ hít phải dịch tiết ở vùng hầu họng, dịch dạ dày bị nhiễm khuẩn và làm suy yếu các hàng rào bảo vệ của cơ thể chống lại các tác nhân xâm nhập, gây bệnh ở đường hô hấp.

4.1.4. Các yếu tố nguy cơ liên quan đến can thiệp, điều trị

Kết quả nghiên cứu cho thấy tỷ lệ 100% bệnh nhân có sử dụng kháng sinh trong vòng 90 ngày trước khi bị VPBV, 67,7% bệnh nhân có

sử dụng thuốc corticoid đường toàn thân kéo dài và lần lượt 33,9%, 26,8% bệnh nhân sử dụng thuốc làm giảm axit dạ dày, thuốc an thần (Bảng 3.1).

Sử dụng các thuốc kháng sinh, thuốc corticoid đường toàn thân kéo dài, thuốc làm giảm axit dạ dày, thuốc an thần và các can thiệp điều trị, chẩn đoán trên cơ qua hô hấp, đặt sonde dạ dày, đặt catheter tĩnh mạch trung tâm đã được các nghiên cứu chỉ ra là những yếu tố liên quan của VPBV. Sử dụng kháng sinh còn làm tăng nguy cơ VPBV do các vi khuẩn đa kháng kháng sinh. Tuy vậy, tỷ lệ sử dụng kháng sinh cao trong nghiên cứu của chúng tôi cũng cần được xem xét thêm.

4.1.5. Các yếu tố nguy cơ liên quan đến môi trường

Thời gian điều trị tại bệnh viện là một yếu tố nguy cơ của VPBV. Nghiên cứu trước đây trên bệnh nhân thông khí cơ học cho thấy nguy cơ mắc VPLQTM cao nhất, khoảng 3%/ngày trong 5 ngày đầu tiên đặt ống nội khí quản, 2%/ngày trong 5-10 ngày tiếp theo và 1%/ngày cho những ngày sau. Thời gian điều trị tại bệnh viện cũng liên quan đến các loại bệnh nguyên gây VPBV. VPBV xảy ra sớm (trong 4 ngày đầu nhập viện), vi khuẩn gây bệnh thường là những vi khuẩn ít đề kháng với kháng sinh, giống các vi khuẩn gây viêm phổi cộng đồng. VPBV xảy ra muộn (sau 4 ngày nhập viện), vi khuẩn gây bệnh thường là những vi khuẩn có tỷ lệ đề kháng kháng sinh cao.

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tỷ lệ bệnh nhân xuất hiện VPBV muộn chiếm tỷ lệ cao, 75,6%. Nhóm bệnh nhân VPLQTM có tỷ lệ bệnh nhân VPBV muộn cao hơn so với nhóm bệnh nhân VPBVKLQTM tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê (Bảng 3.6). Tỷ lệ bệnh nhân VPBV muộn cao hơn ở bệnh nhân VPLQTM có thể do những bệnh nhân thở máy thường được sử dụng nhiều kháng sinh hơn do vậy có thể có tác dụng bảo vệ chống VPBV trong thời gian đầu hiệu quả hơn.

Nơi điều trị trước khi nhập viện cũng là một yếu tố cần xem xét khi đánh giá căn nguyên gây bệnh của VPBV, đặc biệt là sự đề kháng kháng sinh. Do đặc điểm về sử dụng kháng sinh và đối tượng bệnh nhân tiếp nhận điều trị, vi khuẩn ở môi trường bệnh viện tuyển cao hơn thường có sự đề kháng kháng sinh cao hơn. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy phần lớn bệnh nhân đã được điều trị tại bệnh viện khác trước khi nhập viện trong lần bị bệnh này, trong đó hơn 3/4 số bệnh nhân đã điều trị tại bệnh viện tuyển tính, chỉ có 6,5% bệnh nhân chưa điều trị tại bệnh viện trước khi nhập viện. Chúng tôi cho rằng kết quả này là do phân

tuyển điều trị, bệnh viện Phổi Trung ương tiếp nhận chủ yếu các bệnh nhân từ các tuyến trước chuyển đến.

So với các bệnh nhân điều trị ngoài ICU, bệnh nhân điều trị tại ICU thường có tình trạng bệnh lý nền nặng nề hơn. Kết quả nghiên cứu (Bảng 3.1) cho thấy 71,7% bệnh nhân nghiên cứu điều trị ở khu vực ICU. Tỷ lệ điều trị tại ICU ở nhóm bệnh nhân VPLQTM là 100% và tỷ lệ ở nhóm bệnh nhân VPBVKLQTM là 51,8%.

4.2. Triệu chứng lâm sàng và X quang phổi

4.2.1. Triệu chứng lâm sàng

Triệu chứng cơ năng: Nghiên cứu của chúng tôi có 89 bệnh nhân được thu thập thông tin về các triệu chứng ho, khó thở và đau ngực, chiếm tỷ lệ 70,1% tổng số bệnh nhân nghiên cứu. 38 bệnh nhân nghiên cứu không thu thập được là những bệnh nhân VPBV đang thở máy, sử dụng thuốc an thần và có rối loạn ý thức. Triệu chứng ho và khó thở gặp với tỷ lệ cao, trong đó phần lớn bệnh nhân có ho, khó thở từ trước và tiến triển tăng hơn khi bị VPBV. Chỉ có 5,6% bệnh nhân có ho mới xuất hiện và 9,0% bệnh nhân có khó thở mới xuất hiện (Bảng 3.2). Chúng tôi thấy đa số bệnh nhân nghiên cứu có bệnh nền vào viện là các bệnh lý hô hấp, đặc biệt là COPD chiếm tỷ lệ cao trong số các bệnh nhân nghiên cứu (66,1%). Các bệnh nhân này đã có ho và tình trạng khó thở mạn tính từ trước. Như vậy, cần theo dõi đánh giá tình trạng diễn biến của các triệu chứng ho, khó thở đã có khi vào viện để có thể phát hiện tình trạng VPBV nếu có diễn biến tiến triển nặng hơn.

Các công trình nghiên cứu ở trong nước cho thấy tỷ lệ gặp các triệu chứng cơ năng ở bệnh nhân VPBV cũng phù hợp với kết quả nghiên cứu của chúng tôi. Ở nước ngoài, Shah PM và cộng sự (1995) trong nghiên cứu đa trung tâm so sánh Cefotaxime và Ceftriaxon trong điều trị VPBV có thu thập các thông tin về triệu chứng lâm sàng cho thấy các triệu chứng ho và khó thở ở bệnh nhân VPBV lần lượt gặp với tỷ lệ 85% và 72%.

Triệu chứng toàn thân, thực thể: Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy có 55,1% bệnh nhân sốt trên 38°C (Bảng 3.2). Các công trình nghiên cứu trước đây cho thấy tỷ lệ sốt ở bệnh nhân VPBV từ 39,3% đến 84,1%. Tuy nhiên các nghiên cứu có khác nhau về tiêu chuẩn nhiệt độ xác định sốt và có nghiên cứu không nêu rõ tiêu chuẩn nhiệt độ xác định sốt. Theo chúng tôi, ngoài mức nhiệt độ xác định sốt, các nghiên cứu được thực hiện tại các bệnh viện khác nhau sẽ khác nhau về tình trạng

bệnh nền, mức độ nặng của đối tượng bệnh nhân nghiên cứu cũng sẽ ảnh hưởng đến tỷ lệ sốt của bệnh nhân.

So sánh nhiệt độ ở 2 nhóm bệnh nhân VPLQTM và VPBVKLQTM (Bảng 3.3) cho thấy tỷ lệ bệnh nhân có nhiệt độ từ 37°C trở lên ở 2 nhóm bệnh nhân tương đương nhau. Nhưng ở nhóm bệnh nhân VPLQTM có tỷ lệ bệnh nhân sốt nhẹ (37,1°C - 38°C) cao hơn ở nhóm bệnh nhân VPBVKLQTM. Ngược lại, nhóm bệnh nhân VPBVKLQTM có tỷ lệ bệnh nhân sốt trên 38°C cao hơn. Theo chúng tôi, sự khác biệt này có thể do ở nhóm bệnh nhân VPLQTM thường có tình trạng chung toàn thân nặng nề hơn, bệnh nhân phải sử dụng nhiều thuốc an thần, giảm viêm, hạ sốt nhiều hơn nên biểu hiện sốt có thể nhẹ hơn so với các bệnh nhân VPBVKLQTM. So sánh kết quả nghiên cứu của chúng tôi với kết quả nghiên cứu của tác giả Phạm Thái Dũng (2013) trên bệnh nhân VPLQTM có tiêu chuẩn xác định nhiệt độ tương đồng với nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tỷ lệ các mức độ sốt trong nghiên cứu của tác giả phù hợp với nhóm bệnh nhân VPLQTM trong nghiên cứu của chúng tôi.

Các triệu chứng thực thể: Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy ran ẩm, ran nổ là triệu chứng gặp ở hầu hết các bệnh nhân, với tỷ lệ 96,9% (Bảng 3.2). Nghiên cứu của các tác giả khác ở trong và ngoài nước trên bệnh nhân VPBV cũng cho thấy ran ẩm, ran nổ là triệu chứng thường gặp, tỷ lệ khác nhau từ 56% đến 98%. Theo chúng tôi, ran ẩm, ran nổ là những triệu chứng phụ thuộc nhiều vào đánh giá chủ quan của bác sĩ khám bệnh phát hiện triệu chứng. Nghiên cứu của tác giả Wipf JE và cộng sự (1999) cho thấy trên cùng 1 nhóm bệnh nhân nghiên cứu, có kết quả phát hiện các triệu chứng ran ở phổi khác nhau giữa các bác sĩ.

4.2.2. Đặc điểm X quang phổi

Các hướng dẫn chẩn đoán VPBV đều nhấn mạnh tiêu chuẩn có tổn thương thâm nhiễm trên phim X quang phổi chuẩn là một tiêu chuẩn bắt buộc để chẩn đoán VPBV. Tuy nhiên hình ảnh tổn thương thâm nhiễm trên phim X quang phổi không đặc hiệu. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tất cả các bệnh nhân nghiên cứu đều được chụp phim X quang phổi chuẩn khi vào viện và chụp lại phim X quang phổi khi có nghi ngờ VPBV. Kết quả nghiên cứu cho thấy 78% bệnh nhân có xuất hiện tổn thương thâm nhiễm mới, 22% bệnh nhân có tổn thương thâm nhiễm tiến triển từ tổn thương có trước. Về hình thái tổn thương, hình ảnh viêm phế quản phổi là hình thái tổn thương thường gặp nhất, chiếm tỷ lệ 85,8%. Hình ảnh viêm phổi thùy gặp với tỷ lệ thấp hơn, 12,6% (Bảng 3.4).

Theo Muller NL (2001), viêm phổi thùy, tình trạng viêm thường bắt đầu ở khoảng khí đoạn xa, dịch viêm lấp đầy các khoảng khí trong phế nang và lan theo các lỗ Koln, ống Lamber rộng ra toàn bộ thùy phổi. Các phế quản không bị lấp đầy, vẫn còn chứa khí do vậy có thể thấy hình ảnh phế quản hơi trong thùy phổi đông đặc. Hình ảnh viêm phổi thùy thường gặp ở bệnh nhân viêm phổi do *S. pneumoniae* và cũng có thể do các vi khuẩn khác như *K. pneumoniae*. Trong viêm phế quản phổi, tổn thương thường bắt đầu quanh hoặc trong phế quản tiểu thùy, tổn thương lan theo đường phế quản gây tổn thương toàn bộ tiểu thùy. Hình ảnh viêm phế quản phổi thường do vi khuẩn *Staphylococcus aureus* và các vi khuẩn gram âm.

Về đặc điểm phân bố tổn thương, kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tổn thương lan tỏa cả 2 phổi gặp ở 59,9% bệnh nhân nghiên cứu, tổn thương khu trú ở một thùy phổi gặp với tỷ lệ thấp hơn, 26%. Vị trí tổn thương gặp ở thùy dưới với tỷ lệ cao hơn so với thùy trên và thùy giữa (Bảng 3.4). Nhiều tác giả cho rằng do cơ chế xâm nhập của vi khuẩn gây bệnh vào đường hô hấp dưới chủ yếu do hít dịch bị nhiễm khuẩn từ đường hô hấp trên và do vị trí, cấu tạo giải phẫu của hệ thống phế quản nên các tổn thương viêm phổi thường gặp ở thùy dưới nhiều hơn và ở 2 phổi. Các nghiên cứu trên bệnh nhân VPLQTM được xác định bằng giải phẫu bệnh cũng cho thấy tổn thương lan tỏa chiếm ưu thế so với tổn thương khu trú và thường gặp ở các phân thùy dưới và sau.

So sánh các đặc điểm X quang phổi ở 2 nhóm bệnh nhân VPLQTM và bệnh nhân VPBVKLQTM, chúng tôi nhận thấy tổn thương thâm nhiễm mới gặp với tỷ lệ cao hơn ở bệnh nhân VPLQTM và ngược lại tỷ lệ bệnh nhân có tổn thương thâm nhiễm tiên triển cao hơn ở nhóm bệnh nhân VPBVKLQTM với $p < 0,05$ (Bảng 3.4).

4.3. Vi khuẩn gây bệnh và sự đề kháng kháng sinh

4.3.1. Vi khuẩn hiếu khí gây bệnh

Kết quả nghiên cứu phân lập vi khuẩn hiếu khí của chúng tôi cho thấy 3 loài vi khuẩn chiếm tỷ lệ cao nhất và chiếm tỷ lệ chủ yếu là *A.baumannii*, *P.aeruginosa* và *K.pneumoniae* với tỷ lệ lần lượt là 43,3%, 29,9% và 14,2%. Các loài vi khuẩn *Escherichia coli*, *Moraxella catarrhalis*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Providencia stuartii* và *Enterobacter cloacae* gặp với tỷ lệ thấp từ 0,7% đến 3,0%. Vi khuẩn Gram dương, gặp 7 chủng *S. aureu*, chiếm tỷ lệ 5,2% (Bảng 3.4).

Các nghiên cứu gần đây ở trong nước tại các bệnh viện khác chủ yếu trên đối tượng bệnh nhân VPLQTM cho thấy *A. baumannii*, *P.*

aeruginosa, *K. pneumoniae* là những vi khuẩn thường gặp chiếm tỷ lệ cao nhất, nhưng có sự khác biệt về tỷ lệ các loài vi khuẩn giữa các nghiên cứu. Nghiên cứu của Lê Quý Hương (2012) tại Trung tâm Hô hấp bệnh viện Bạch Mai trên đối tượng bệnh nhân VPBV cho thấy vi khuẩn gram âm gặp với tỷ lệ 95,3%, trong đó *A. baumannii* là vi khuẩn thường gặp nhất (62%) và không gặp trường hợp vi khuẩn gram dương nào, tuy nhiên nghiên cứu của tác giả chỉ phân lập được 21 chủng vi khuẩn.

4.3.2. Các yếu tố liên quan của vi khuẩn gây VPBV

So sánh tỷ lệ các loài vi khuẩn gây bệnh phân lập được ở bệnh nhân VPLQTM và VPBVKLQTM trong nghiên cứu của chúng tôi cho thấy: *P. aeruginosa* gặp với tỷ lệ cao hơn ở nhóm bệnh nhân VPLQTM, ngược lại tỷ lệ *K. pneumoniae* cao hơn ở nhóm VPBVKLQTM, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Về nơi điều trị trong bệnh viện, kết quả cho thấy bệnh nhân điều trị tại ICU có tỷ lệ *P. aeruginosa* cao hơn (33,3% so với 21,1%, $p > 0,05$), ngược lại tỷ lệ *K. pneumoniae* ở bệnh nhân điều trị ngoài ICU cao hơn (28,9% so với 8,3%, $p < 0,1$) (Bảng 3.6).

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng cho thấy có sự khác nhau về khu vực điều trị trong bệnh viện trước khi mắc VPBV ở hai nhóm bệnh nhân VPTQTM và VPBVKLQTM: Tất cả các bệnh nhân VPLQTM đều có điều trị tại ICU trước khi mắc VPBV nhưng bệnh nhân VPBVKLQTM có 58,1% bệnh nhân không điều trị tại ICU. Vì vậy để xác định rõ hơn yếu tố ảnh hưởng đến tỷ lệ mắc *P. aeruginosa* và *K. pneumoniae*, chúng tôi đã thực hiện phân tầng so sánh tỷ lệ các loài vi khuẩn phân lập ở bệnh nhân VPLQTM và bệnh nhân VPBVKLQTM cùng điều trị tại ICU. Kết quả cho thấy tỷ lệ *P. aeruginosa* ở bệnh nhân VPLQTM điều trị tại ICU cao hơn so với ở bệnh nhân VPBVKLQTM điều trị tại ICU. Tỷ lệ *K. pneumoniae* không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm bệnh nhân. Như vậy có thể nhận định các yếu tố liên quan đến thở máy là yếu tố ảnh hưởng đến tỷ lệ mắc *P. aeruginosa* cao hơn ở bệnh nhân VPLQTM so với ở bệnh nhân VPBVKLQTM và yếu tố khu vực điều trị trước khi mắc VPBV là yếu tố liên quan đến tỷ lệ mắc *K. pneumoniae* cao hơn ở bệnh nhân VPBVKLQTM so với ở bệnh nhân VPLQTM.

4.3.3. Đề kháng kháng sinh của các vi khuẩn gây bệnh

A. baumannii : Kết quả thử nghiệm nhạy cảm kháng sinh của chúng tôi cho thấy các chủng *A. baumannii* có tỷ lệ đề kháng rất cao đối với các kháng sinh thường dùng. Trừ colistin còn nhạy cảm 100%, vi khuẩn có tỷ lệ đề kháng trên 70% với hầu hết các kháng sinh thử nghiệm. Các nghiên

cứu gần đây ở trong nước cũng cho thấy *A. baumannii* có tỷ lệ đề kháng kháng sinh cao tương tự như trong nghiên cứu của chúng tôi. Sự đề kháng kháng sinh của các chủng *A. baumannii* sẽ có ảnh hưởng lớn đến hiệu quả điều trị VPBV cũng như nhiễm trùng bệnh viện.

P. aeruginosa: Nghiên cứu của các tác giả khác trên bệnh nhân VPBV cho thấy *P. aeruginosa* có tỷ lệ đề kháng kháng sinh cao ở mức 50% trở lên đối với phần lớn các kháng sinh thường dùng. Chỉ có các kháng sinh nhóm polymyxin chưa phát hiện chủng đề kháng hoặc tỷ lệ đề kháng thấp dưới 20%. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy các chủng *P. aeruginosa* có tỷ lệ đề kháng cao trên 60% đối với phần lớn các kháng sinh thường dùng. Tuy nhiên, vi khuẩn có tỷ lệ đề kháng thấp dưới 20% đối với piperacillin+ tazobactam, nhưng tỷ lệ nhạy cảm trung gian với kháng sinh này gần 40% sẽ dự báo tỷ lệ đề kháng tăng cao trong thời gian tới. Chưa phát hiện chủng vi khuẩn đề kháng với colistin.

Klebsiella pneumoniae: Vi khuẩn có tỷ lệ đề kháng cao với nhiều loại kháng sinh do có khả năng nội sinh và vi khuẩn có thể đề kháng mắc phải đối với các thuốc nhóm cephalosporin, streptomycin bằng cách sản sinh ra các men beta-lactamase phổ rộng (ESBLs) lây truyền qua plasmid. Các nghiên cứu cho thấy *K. pneumoniae* phân lập trên bệnh nhân VPLQTM có tỷ lệ đề kháng với các kháng sinh nhóm carbapenem với tỷ lệ từ 5 đến dưới 40%. Cơ chế đề kháng với các kháng sinh nhóm carbapenem là do sản sinh các men phá hủy kháng sinh carbapenemase. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy kết quả phù hợp với các nghiên cứu gần đây. Vi khuẩn có tỷ lệ đề kháng đối với các kháng sinh nhóm carbapenem từ 25% đến 50%.

4.3.4. Một số yếu tố liên quan của đề kháng kháng sinh

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy các chủng *A. baumannii* và *P. aeruginosa* phân lập ở bệnh nhân VPLQTM, bệnh nhân có điều trị tại ICU và bệnh nhân VPBV muộn lần lượt có tỷ lệ đề kháng với hầu hết các kháng sinh cao hơn các chủng phân lập ở bệnh nhân VPBVKLQTM, bệnh nhân điều trị ngoài ICU và VPBV sớm (Biểu đồ 3.1 - Biểu đồ 3.6). Chúng tôi cho rằng việc phơi nhiễm với các kháng sinh trước VPBV có thể là yếu tố liên quan chính đến sự khác biệt này vì các bệnh nhân VPBV muộn, bệnh nhân điều trị tại các ICU cũng như các bệnh nhân VPLQTM thường là những bệnh nhân sẽ có nguy cơ phơi nhiễm, điều trị với nhiều kháng sinh hơn.

KẾT LUẬN

1. Đặc điểm lâm sàng, X quang của VPBV ở người lớn

Đặc điểm chung và các yếu tố nguy cơ: Tỷ lệ nam/nữ là 6,5/1. Bệnh nhân ≥ 45 tuổi chiếm tỷ lệ 94,5%. Bệnh lý nền thường gặp nhất là COPD, với tỷ lệ 66,1% bệnh nhân nghiên cứu. Các bệnh lý hô hấp khác gặp với tỷ lệ thấp dưới 15%. 100% bệnh nhân đã điều trị thuốc kháng sinh trước khi mắc VPBV, 93,7% đã được điều trị tại các bệnh viện khác trước khi vào viện, 75,6% xuất hiện VPBV muộn và 71,7% đã điều trị tại ICU trước khi mắc VPBV.

Triệu chứng lâm sàng: Sốt, ho, khó thở, đờm hoặc dịch hút khí quản mũi và ran ẩm ran nổ là những triệu chứng thường gặp, với tỷ lệ từ 78,6% - 98,1%. Trong đó các triệu chứng ho và khó thở có từ trước khi mắc VPBV chiếm tỷ lệ cao lần lượt với tỷ lệ 93,3% và 69,7%. Sốt nhẹ $\leq 38^{\circ}\text{C}$, rối loạn tri giác và hội chứng 3 giảm gặp với tỷ lệ cao hơn ở bệnh nhân VPLQTM, ngược lại sốt cao trên 38°C gặp với tỷ lệ cao hơn ở bệnh nhân VPBVKLQTM.

X quang phổi: Hình thái tổn thương viêm phế quản phổi, tổn thương xuất hiện mới, tổn thương lan tỏa ≥ 2 thùy phổi và tổn thương ở thùy dưới thường gặp, lần lượt chiếm tỷ lệ 85,8%, 78%, 74% và 89,9% bệnh nhân VPBV. Trong đó, tính chất tổn thương mới xuất hiện gặp với tỷ lệ cao hơn ở bệnh nhân VPLQTM.

2. Vi khuẩn hiếu khí gây bệnh và sự đề kháng kháng sinh

Vi khuẩn hiếu khí gây bệnh: Trục khuẩn gram âm chiếm tỷ lệ chủ yếu (94,8%). Trong đó *A. baumannii*, *P. aeruginosa* và *K. pneumoniae* là những vi khuẩn thường gặp nhất lần lượt với tỷ lệ 43,3%, 29,9% và 14,2%. *P. aeruginosa* gặp với tỷ lệ cao hơn ở bệnh nhân VPLQTM so với bệnh nhân VPBVKLQTM. *K. pneumoniae* gặp với tỷ lệ cao hơn ở bệnh nhân VPBV điều trị ngoài ICU so với bệnh nhân VPBV có điều trị ở ICU

Sự đề kháng kháng sinh: *A. baumannii* và *P. aeruginosa* có tỷ lệ đề kháng kháng sinh cao trên 70% với hầu hết các kháng sinh thường dùng, tuy nhiên vi khuẩn còn nhạy cảm 100% với colistin. *K. pneumoniae* đề kháng trên 60% đối với phần lớn các kháng sinh ngoại trừ các kháng sinh carbapenem và amikacin có tỷ lệ đề kháng dưới 50%. *A. baumannii* và *P. aeruginosa* phân lập trên bệnh nhân VPLQTM, VPBV muộn và bệnh nhân điều trị tại ICU có tỷ lệ đề kháng với phần lớn kháng sinh thường dùng cao hơn lần lượt so với các chủng phân lập trên bệnh nhân VPBVKLQTM, VPBV sớm và bệnh nhân điều trị ngoài ICU.

INTRODUCTION OF THE THESIS

1. Introduction

Hospital-acquired pneumonia (HAP) is the most common type of hospital infection, accounting for 22% of all hospital-acquired infections. incidence of HAP from 5-10 cases per 1000 patients admitted to hospital, the rate may be 6 to 20 times higher in patients with mechanical ventilation. The mortality rate of HAP patients is very high, ranging from 30-70%. The cost of treatment related to HAP is a burden on the society. Estimated in the United States, HAP in patients with mechanical ventilation prolonged the duration of mechanical ventilation by 7.6-11.5 days, the duration of treatment was 11.5-13.1 days and the cost of additional treatment each patient is about \$ 40,000.

In Vietnam, HAP is also a big challenge, accounting for 41.9% - 79.4% of all hospital infections. According to data from the Ministry of Health in 2012, HAP prolonged the hospital stay by 6-13 days and increased the average hospital fee from 15-23 million VND for each case.

Diagnosis and treatment of HAP are still difficult due to the absence of the gold standard for HAP diagnosis and the diverse epidemiology of pathogenic bacteria. Particularly, the antibiotic resistance of bacteria varies from hospital to hospital. The abuse of antibiotics in patients also made the clinical symptoms, pulmonary X-ray characteristics changes not as can be described. Therefore, it is necessary to study the clinical characteristics, chest radiographs and pathogenic bacteria of HAP in the present situation.

In addition, information on clinical characteristics, pulmonary X-ray and pathogenic bacteria pathogenicity, as well as guidelines for HAP, were mainly based on the results of studies on patients with ventilator-associated pneumonia (VAP). Very little research has been done on in patient with non-ventilated hospital-acquired pneumonia (NVHAP) at home and abroad. Therefore, further research on the clinical characteristics, pulmonary X-ray and pathogenic bacterial of HAP on specific groups of VAP and NVHAP is needed.

The National Lung Hospital is one of the leading specialized hospitals in the area, receiving patients from all over the country. Study

clinical characteristics, X-ray and updates epidemiology, antibiotic resistance of HAP in patients with underlying diseases, mainly respiratory disease, will also provide information needed to manage and treat more effectively than HAP in the country.

So that, we conduct research with the following objectives:

1. Describe clinical characteristics, pulmonary X-ray of HAP in adult at Central Lung Hospital 2014-2015.

2. Determine the common aerobic bacteria and the antibiotic resistance of bacteria isolated in the patient.

2. New contributions of the thesis

The thesis is a study on HAP in patients with underlying diseases, mainly respiratory diseases including patients with VAP and NVHAP, patients treated at the ICU and outside the ICU showed that:

- Most of the patients in the study were treated at other hospitals prior to admission and all study patients have used antibiotics before being HAP. COPD is a common underlying disease with high rates Coughs, dyspnea are common respiratory symptoms in patients with HAP, but most are present before HAP.

- The most common aerobic bacteria are Gram-negative bacilli including *A. baumannii*, *P. aeruginosa* and *K. pneumoniae*. In which, the rate of *P. aeruginosa* was higher in patients with VAP than patients with NVHAP. Higher rates of *K. pneumoniae* were observed in patients treated outside ICU compared with patients treated in ICU.

- Common aerobic bacteria have a resistance rate of over 60% with most commonly used antibiotics. *A. baumannii* and *P. aeruginosa* in patients with VAP and patients treated in ICU had a higher rate of antibiotic resistance to the most frequently used antibiotics compared to those of isolates in patients with NVHAP and in patients treatment outside ICU.

3. Thesis structure

The thesis consists of 122 pages: Introduction (2 pages); Overview (31 pages); Subjects and methods (19 pages); Results (35 pages); Discussion (33 pages); Conclusion (2 pages); There are 32 Vietnamese and 110 English references.

CHAPTER 1. OVERVIEW

1.1. General knowledge of HAP

1.1.1. Definition and classification

□^L finitions: HAP is pneumonia that occurs 48 hours or more after admission, which was not incubating at the time of admission.

Classification of HAP: Classification according to mechanical ventilation interventions include:

- VAP: VAP refers to pneumonia that arises more than 48–72 hours after endotracheal intubation.

- NVHAP: Hospital acquired pneumonia in patients not intubated or tracheostomy.

The term "HAP" has not been used consistently. Many authors use the term "HAP" exclusively for the case of NVHAP. However, both the VAP and NVHAP have occurred during hospitalization, which is caused by bacteria infected in hospital. Thus, in this thesis, we use the HAP classification including the VAP and NVHAP. Health-care-associated pneumonia is not included in VPBV.

1.1.2. Etiologic agents and pathogenesis

Etiologic Agents: The cause of HAP is usually caused by bacteria. Fungi may be present in organ transplant recipients, with immunodeficiency, very rarely in patients without immunodeficiency. The rate of HAP cause by virus is very low in patients with no immunodeficiency.

Invasion of pathogenic bacteria: The bacteria found in the upper respiratory tract are the main cause of HAP and inhaling secretions containing bacteria from the throat is the most common mechanism.

The bacteria can spread to the lungs by the bloodstream from other parts of the body and can also be transmitted adjacent from the pleural cavity, through the air when inhaling infected air but less common.

1.1.3. Risk factors

Risk factors are thought to make it easier for bacteria to enter the lower respiratory tract, reducing the protection of barriers to protection against bacterial invasion and create conditions for bacteria easily

develops and causes disease. Risk factors for HAP may be patient characteristics, treatment interventions and may also be due to the infection control of the facility.

1.2. Clinical, laboratory findings of HAP

1.2.1. Clinical

The clinical symptoms of HAP are not specific and have no signs or symptoms specific to the disease. Fever, productive cough, dyspnea, and moist rales and dry rales is common symptoms in HAP.

The study on the clinical manifestations of HAP at home and abroad was mainly studied in patients with VAP and at ICUs of general hospitals. Information on the clinical characteristics of NVHAP patient very limited, especially on patients treated in respiratory hospitals, where underlying disease of patients are mainly lung diseases.

1.2.2. Laboratory

Chest x-ray: The appearance of HAP on chest radiographs are non-specific. Lobar pneumonia, bronchitis or interstitial pneumonia may be present. The study of chest X-ray in HAP is also mainly on patients with VAP with the underlying disease mainly emergency of surgery, cardiovascular, neurology poisoning,... Information on chest X-ray characteristics on NVHAP patients, patients with underlying respiratory disease are limited.

Bacterial diagnostic tests:

Blood culture: Low sensitivity, < 25% and bacteria isolated from blood cultures may not originate from the lungs but from other organs.

Cultures of respiratory samplings: Recent trials did not identify any significant difference in the clinical outcome of HAP patients using invasive sampling with quantitative cultures and non-invasive sampling with quantitative or semi-quantitative cultures. Guidelines for management of adult with HAP in 2016 by ATS and IDSA have suggested using non-invasive sampling with semi-quantitative cultures to diagnosis HAP, rather than invasive sampling with quantitative cultures and rather than non-invasive sampling with quantitative cultures.

Other tests: Tests biomarkers, antigens, antibodies and PCR have not recommended for use in the diagnostic HAP by guidelines.

1.3. Diagnosis of HAP

1.3.1. Clinical diagnostic strategy

A clinical diagnostic strategy using criteria includes:

- The presence of a new or progressive radiographic infiltrate plus at least two of three clinical features: fever greater than 38°C, leukocytosis or leukopenia and purulent secretions.

- Bacterial pathogens are identified by semi-quantitative sputum culture or ETAs.

Clinical diagnosis strategy emphasizes empirical antibiotic treatment as soon as clinically diagnosed.

1.3.2. Bacteriologic diagnostic strategy

The bacteriologic strategy uses quantitative cultures of lower respiratory secretions to define both the presence of pneumonia and the etiologic pathogen. The bacteriologic approach emphasizes avoidance of the problem of overtreatment with antibiotics by trying to separate colonizing from infecting pathogens. The major concern with the bacteriologic approach is that a false negative culture can lead to a risk of missed diagnosis and delayed treatment of HAP patients.

Guidelines for management of adult with HAP in 2016 by ATS and IDSA recommend the use of non-invasive sampling with semi-quantitative cultures in clinical diagnostic strategies.

1.4. Epidemiology and antibiotic resistance of pathogenic bacteria

1.4.1. Epidemiology

Worldwide: The frequency of bacteria causing HAP varies among regions, countries, hospitals, and changes over time. The six most common bacterial agents are *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *A. baumannii* and *Enterobacter* species.

In Vietnam: Rate of gram-negative bacteria are high. *P. aeruginosa* and *A. baumannii* are the most common bacteria, accounting for 11% to 91.8% and 41.5% to 59% respectively. In particular, the rate of *A. baumannii* tends to increase in recent studies.

Information about bacterial pathogens mainly from studies on patients VAP in the ICU units. There is little information about bacterial pathogens of NVHAP, HAP outside the ICU.

1.4.2. Antibiotic resistance of pathogenic bacteria

Antibiotic resistance of bacteria that cause HAP is a global problem. The research mainly on VAP patients in ICU showed antibiotic resistance rate of bacteria at a high level, tend increasingly.

Use of intravenous antibiotics within 90 days, the length of hospitalization before being HAP ≥ 5 days, septic shock on admission, suffering from ARDS before being HAP, kidney failure being treated with dialysis are risk factors of multi-drug resistant bacteria.

CHAPTER 2. MATERIAL AND METHODS

2.1. Subjects of study

Including patients aged 16 years or older diagnosed with HAP who have been isolated the bacteria treated at the National Lung Hospital from January 2014 to December 2015.

2.1.1. Criteria for selecting patient

Criteria for diagnosis of HAP: HAP diagnosed according to guidelines of the ATS and IDSA 2005:

Patients hospitalized for ≥ 48 hours for reasons other than pneumonia develop new or progressive infiltrate on chest X-ray plus at least two of three clinical features:

- Appear new purulent sputum or purulent bronchial secretions
- Fever above 38°C without any other cause.
- Blood leukocyte count $> 12,000 /\text{mm}^3$ or lower $< 4000 /\text{mm}^3$

Pathogenic bacteria: Bacterial isolates are identified as pathogenic bacteria in the following cases:

- Bacteria isolated from culture sputum or ETAs with bacterial count equivalents $\geq 10^5$ CFU/ml.
- Bacteria isolated from BAL culture with bacterial count equivalents $\geq 10^4$ CFU/ml.
- Bacteria isolated from PSB culture with bacterial count equivalents $\geq 10^3$ CFU/ml.
- Bacteria isolated from pleural fluid.
- Bacteria isolated from blood cultures.

2.1.2. Exclusion criteria:

Excluding patients who did not agree to participate in the study, patients with acquired immunodeficiency

2.1.3. Time and place of study

Study time: From January 2014 to December 2015.

Study site: Performed at Central Lung Hospital.

2.2. Methods

2.2.1. *Design of study:* Using a prospective descriptive study

2.2.2. *Sample size:*

Cỡ mẫu nghiên cứu: Sample size is calculated using the formula:

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

n: Sample size; α : statistically significant level;

p: The incidence of common bacteria causes HAP;

Δ : Expected deviation

Choose $\alpha = 0.05$, $p = 0.5$ and $\Delta = 0.2 \times p = 0.1$. The sample size needed for the study was 96 patients.

2.2.3. Research content

Clinical features and chest X-ray

- General characteristics and risk factors of HAP: Classification of HAP, gender, age, background conditions, diagnostic and therapeutic interventions, environmental factors.

- Clinical manifestations of HAP: functional symptoms, physical symptoms and systemic symptoms

- Chest X ray: Appearance, position, pattern of lung infiltrate and associated lesions in standard lung X-ray.

Pathogenic bacteria and antibiotic resistance

- The species of pathogenic bacteria and relevance of pathogenic bacterial species with clinical features, risk factors.

- Antibiotic resistance of pathogenic bacteria strains and associated with the clinical features, risk factors.

2.2.5. Data analysis:

The study data was analysed by SPSS program version 22.

2.2.6. Ethics in research

The study has been Council for Science and Ethics of the National Lung Hospital and hospitals through to implementation. Patients eligible for the study subjects are informed and clearly explain the purpose and contents of the study. We only collect data for patients who agree.

CHAPTER 3. RESULTS

3.1. General characteristics and risk factors of HAP

3.1.1. General characteristics:

The study was conducted on 127 HAP patients, including 65 patients with VAP (51.2%) and 62 patients with NVHAP (48.8%). Men accounted for a higher proportion of women, the proportion of male / female is 6.5/1. The mean age of the study patients was 65 ± 11.9 years. Patients ≥ 45 years old accounted for the majority, 94.5%. There were no statistically significant differences in age, sex between 2 groups of patients with VAP and NVHAP.

3.1.2. Risk factors

Table 3.1: Risk factors of HAP

Risk factors	n	%	Risk factors	n	%
Lung diseases			Other organ diseases		
COPD	84	66.1	Malnutrition	55	43.3
Pulmonary tuberculosis	18	14.2	Diabetes	33	26.0
Pleural disease	13	10.2	Anemia	28	22.0
Lung cancer /lung tumors	9	7.1	Hypertension	16	12.6
Bronchiectasis	9	7.1	Heart failure	9	7.1
Other lung diseases	7	5.5	TB meningitis	8	6.3
Place of treatment before admission			Renal failure	7	5.5
Central Hospital	23	18.1	Cirrhosis	6	4.7
Hospital at the provincial level	92	72.4	Other central nervous system diseases	6	4.8
Hospitals other	4	3.1	Duration of treatment at hospital before HAP		
Treatment at home	8	6.3	≤ 4 days (early-onset HAP)	31	24.4
Treatment area in hospital before HAP			>4 day (late-onset HAP)	96	75.6
ICU	91	71.7			
Non- ICU	36	28.3			

The majority of patients were treated at other hospitals before admission, accounting for 95.7%. Patients treated in the ICU and late-

onset pneumonia were dominant at 71.7% and 75.6%, respectively. All study patients have used antibiotics before being HAP.

3.2. Clinical manifestations and chest X-ray

3.2.1. Clinical manifestations

Table 3.2: Clinical symptoms of HAP patient

Symptoms		n	%
Cough (n = 89)	New appearance	5	5.6
	Preexisting	83	93.3
	Total	88	98.9
Dyspnea (n = 89)	New appearance	8	9.0
	Preexisting	62	69.7
	Total	70	78.6
Chest pain (n = 89)		4	4.5
Purulent sputum/tracheal aspirates (n = 127)		119	93.7
Fever >38 °C (n = 127)		70	55.1
Perceptual disorders (n = 127)		32	25.2
Tachypnea > 20 times /min (n = 89)		79	88.8
Rales (n = 127)		123	96.9
Syndrome of consolidation lung (n = 89)		12	13.5
Syndrome of fleural effusion (n= 89)		8	9.0

Fever, cough, dyspnea, purulent sputum/purulent tracheal aspirates and rales are common, with rates ranging from 78.6% to 98.1%. Cough and dyspnea before HAP accounted for a high rate of 93.3% and 69.7%, respectively.

Table 3.3: Compare the symptoms of VAP and NVHAP

Symptoms	Types of HAP	VAP (n = 65)		NVHAP (n=62)		p
		n	%	n	%	
Purulent sputum/tracheal aspirates		60	92.3	59	95.2	>0.05
Rales		63	96.9	60	96.8	>0.05
Syndrome of consolidation lung		7	25.9*	5	8.1	<0.05
Syndrome of fleural effusion		3	11.1*	5	8.1	>0.05
Tachypnea > 20 times /min		21	77.8*	58	93.5	>0.05
Temperature	37,1°C -38 °C	28	43.1	13	21.0	< 0.01
	>38 °C	29	44,5	41	66,1	<0,05
Perceptual disorders		28	43,1	4	6,5	< 0,01

*n = 27

Mild fever ($\leq 38^\circ\text{C}$), perceptual disorders and syndrome of fleural effusion met with a higher rates in patients with VAP, whereas high fever ($> 38^\circ\text{C}$) encounter with a higher rate in patients with NVHAP.

3.2.1. Chest X ray

Table 3.4: Characteristics of chest x-ray

Characteristics	HAP		Total (n = 127)		VAP (n = 65)		NVHAP (n=62)		p
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Appearance of lesions									
New infiltrate	99	78.0	56	86.2	43	69.4	<0.05		
Progressive infiltrate	28	22.0	9	13.8	19	30.6			
Morphology of lesions									
Bronchopneumonia	109	85.8	57	87.7	52	83.9	>0.05		
Lobar pneumonia	16	12.6	8	12.3	8	12.9	>0.05		
Cavity	2	1.6	0	0	2	3.2	>0.05		
Distribution of lesions									
Localized in one lobe	33	26.0	17	26.2	16	25.7	>0.05		
≥ 2 lobes of one lung	18	14.1	7	10.7	11	17.8	>0.05		
Both lungs	76	59.9	41	63.1	35	56.5	>0.05		
Lobars									
Upper lobes	80	63.0	41	63.1	39	62.9	>0.05		
Middle lobes	75	59.1	37	56.9	38	61.3	>0.05		
Lower lobes	114	89.9	59	90.8	55	88.7	>0.05		

Bronchopneumonia, new lesions, diffuse lesions ≥ 2 lobules and lesions in the lower lobe are dominant. New infiltrate met with a higher rate in VAP patients than in NVHAP patients.

3.3. Aerobic bacteria and antibiotic resistance

3.3.1. Pathogenic aerobic bacteria

In 127 patients, 134 strains of pathogenic aerobic bacteria were isolated. 7 patients have isolated two strains, accounting for 5.5% rate.

Table 3.5: Distribution of bacteria by species

Order	Bacteria	n	%
Gram-negative bacteria		127	94.8%
1	<i>Acinetobacter baumannii</i>	58	43.3
2	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	40	29.9
3	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	19	14.2
4	<i>Escherichia coli</i>	4	3.0
5	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	2	1.5
6	<i>Moraxella catarrhalis</i>	2	1.5
7	<i>Providencia stuartii</i>	1	0.7
8	<i>Enterobacter cloacae</i>	1	0.7
Gram-positive bacteria		7	5.2
9	<i>Staphylococcus aureus</i>	7	5.2
Total		134	100

Gram-negative bacilli account for a major proportion (94.8%). Among them, *A. baumannii*, *P. aeruginosa* and *K. pneumoniae* were the most common bacteria with 43.3%, 29.9% and 14.2%, respectively.

3.3.2. Risk factors of pathogenic bacteria

Table 3.6: Distribution of *A.baumannii*, *P. aeruginosa*, *P. aeruginosa* according to risk factors

<i>Risk factors</i> <i>Pathogenic bacteria</i>	n	%	n	%	p
Type of HAP					
	VAP (n = 68)		NVHAP (n = 66)		
<i>A.baumannii</i>	31	45.6	27	40.9	>0.05
<i>P. aeruginosa</i>	27	39.7	13	19.7	<0.05
<i>P. aeruginosa</i>	5	7.4	14	21.2	<0.05
Treatment areas in hospitals					
	ICU (n = 96)		Non-ICU (n = 38)		
<i>A. baumannii</i>	43	44.8	15	39.5	> 0.05
<i>P. aeruginosa</i>	32	33.3	8	21.1	> 0.05
<i>K. pneumoniae</i>	8	8.3	11	28.9	< 0.01

P. aeruginosa met with higher rates in VAP patients compared with NVHAP patients. In contrast, *K. pneumoniae* met with higher rates in patients treated in non-ICU compared with patients treated in ICU.

3.3.3. Antimicrobial resistance of pathogenic bacteria

Antibiotic resistance rate of *A. baumannii* strains: Ceftazidime 91,4%; Ceftriaxon 93,1%; Cefotaxime 93,1%; Cefepime 89,7%; Ampicillin+Sulbactam 63,8%; Piperacillin+Tazobactam 82,8%; Ticarcillin/A.Clavulanic 86,2%; Ciprofloxacin 91,4%; Levofloxacin 77,6%; Amikacin 70,7%; Tobramycin 84,5%; Imipenem 79,3%; Meropenem 93,1%; Colistin 0%.

Antibiotic resistance rate of *P. aeruginosa* strains: Ceftazidime 70%; Cefepime 72,5%; Piperacillin+Tazobactam 17,5%; Ticarcillin/A.Clavulanic 92,5%; Ciprofloxacin 80%; Levofloxacin 82,5%; Norfloxacin 80%; Gentamycin 72,5%; Tobramycin 75%; Imipenem 65%; Meropenem 85%; Colistin 0%.

Antibiotic resistance rate of *K. pneumoniae* strains: Cefuroxime 78,9%; Ceftazidime 73,7%; Ceftriaxon 78,7%; Cefotaxime 78,9%; Cefepime 63,2%; Amoxicillin+A.Clavulanic 84,2%; Ampicillin+Sulbactam 73,7%; Piperacillin+Tazobactam 52,6%; Norfloxacin 57,9%; Ofloxacin 63,2%; Gentamycin 63,2%; Amikacin 26,2%; Tobramycin 73,7%; Ertapenem 47,4%; Imipenem 26,3%, Meropenem 36,8%; Chloramphenicol 63,2%.

3.3.4. Risk factors of antibiotic resistance

❖ Types of HAP

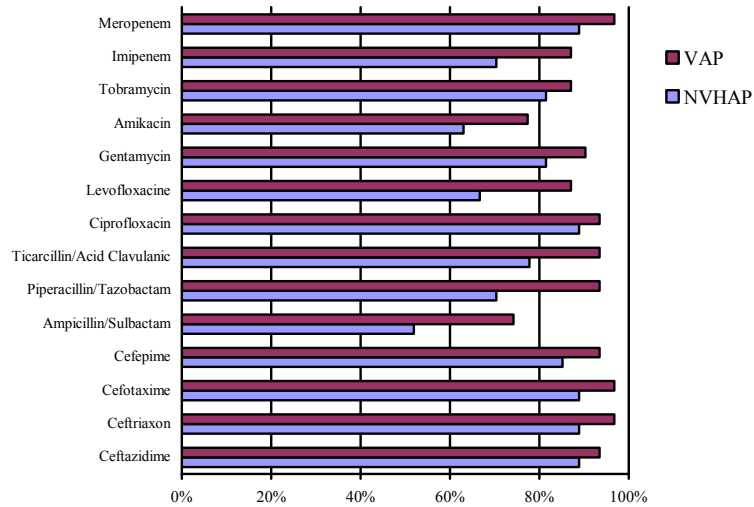


Chart 3.1: Comparison of the rate of antibiotic resistance of *A. baumannii* isolated from patients VAP (n = 31) and NVHAP (n = 27)
Rate of antibiotic resistance was higher in strains isolated from VAP patients but the difference was not statistically significant.

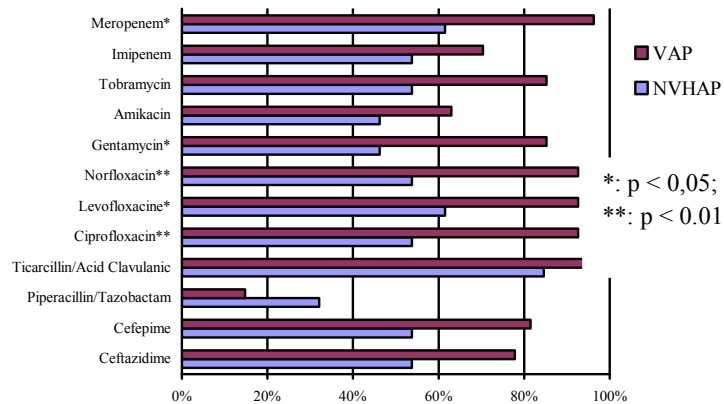


Chart 3.2: Comparison of the rate of antibiotic resistance of *P. aeruginosa* isolated from patients VAP (n = 27) and NVHAP (n = 13)

Proportion resistant to most antibiotics was higher in strains isolated from VAP patients.

❖ **Early onset HAP and late onset HAP**

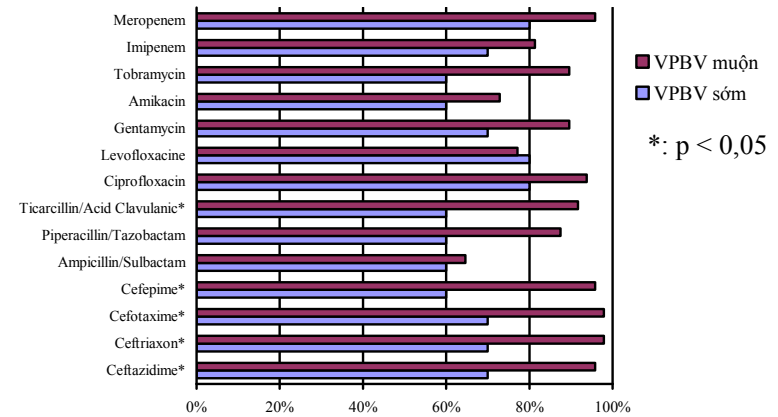


Chart 3.3: Comparing the rate of antibiotic resistance of *A. baumannii* isolated from early-onset HAP (n = 10) and late-onset HAP (n = 48)
A. baumannii isolated from patients with late-onset HAP had a higher prevalence of antibiotic resistance compared to early-onset HAP.

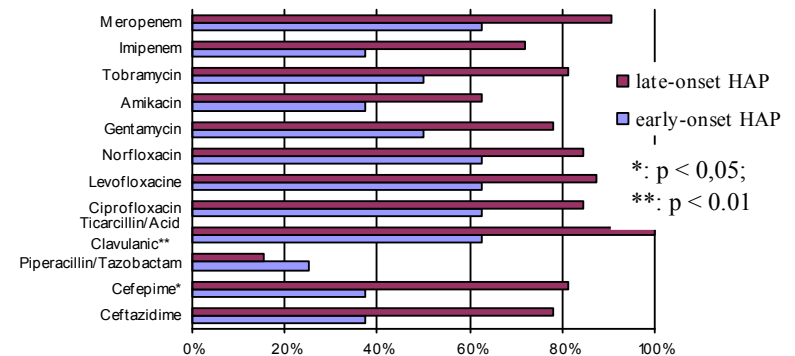


Chart 3.4: Comparing the rate of antibiotic resistance of *P. aeruginosa* isolated from early-onset HAP (n = 8) and late-onset HAP (n = 32)

P. aeruginosa strains isolated from patients with late-onset HAP have higher resistance rate in most of the antibiotics tested.

❖ *The treatment area in the hospital before getting VPBV*

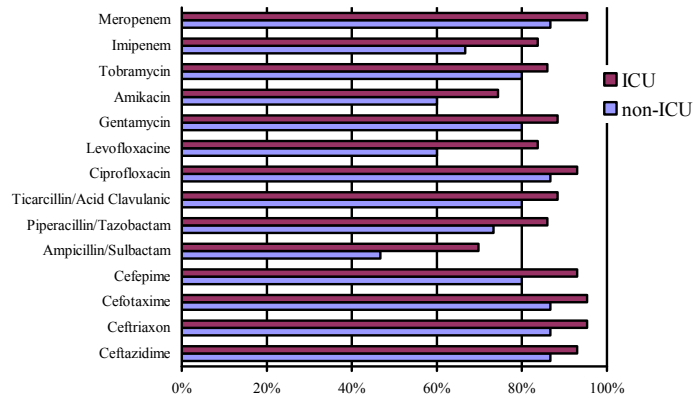


Chart 3.5: Comparison of antibiotic resistance rates of *A. baumannii* isolated from patients treated in ICU (n = 43) and non-ICU (n = 15)

A. baumannii isolates in patients treated in ICU had a higher rate of antibiotic resistance compared to isolates in patients treated in non-ICU, However, the difference was not statistically significant ($p > 0.05$).

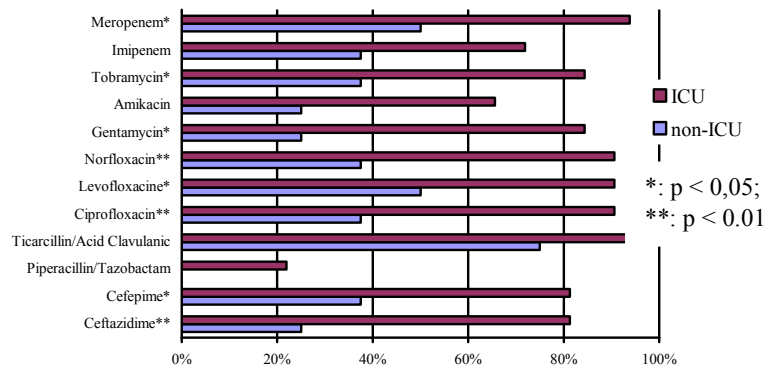


Chart 3.6: Comparison of antibiotic resistance rates of *P. aeruginosa* isolated from patients treated in ICU (n = 32) and non-ICU (n = 8)

Antibiotic resistance rates of bacterial isolates from patients with VAP were higher than that of isolates from NVHAP patients for all tested antibiotics.

CHAPTER 4. DISCUSSION

4.1. General characteristics and risk factors of HAP

4.1.1. Gender

Our research shows that the proportion of men is higher than that of women. The proportion of males and females is 86.6% and 13.4%, respectively. The study of HAP at home and abroad also showed a higher proportion of men from 2.9 to 4.7 times higher than women. The authors also found that HAP was more common in men than in women because of the higher prevalence of underlying diseases in men than in women such as cerebrovascular accident, COPD, traumatic brain injury,.. In our study, common underlying diseases of patients are chronic respiratory diseases which had a higher incidence in men so that may explain the male rate higher female.

4.1.2. Age

Old age has been shown to be a risk factor independent of HAP. Higher risk of HAP in the elderly are attributed to the decline in organ function. In which, there is the weakening of the immune system and the deterioration of the function of the mechanical defenses of the respiratory tract. Elderly people also have many diseases combined and often have to be hospitalized more often.

Studies show that elderly people are at higher risk of having HAP than young people. Our results show that the mean age of the study patients was 65 ± 11.9 years. Age group ≥ 45 years old accounted for the majority, 94.5%. Other studies from both domestic and foreign authors also found that HAP was predominantly in middle age and older.

Comparing gender, age of patients with VAP patients NVHAP, our research shows that the proportion of the age group in 2 groups of patients no differences were statistically significant with $p > 0.05$. The

study by Esperatti M et al. (2010) on patients treated at the ICU also showed no gender difference between the two groups of patients with VAP and NVHAP.

4.1.3. The risk factors related to the patient

The results of our study (Table 3.1) show that COPD, malnutrition, and diabetes are the most common underlying conditions, in particular, COPD met with 66.1%. Studies at home and abroad also show that chronic diseases such as COPD, renal failure, malnutrition, diabetes and central nervous system disorders, and conscious disorder are common underlying conditions of HAP patients. However, the incidence of these diseases varies between studies. This, in our view, is due to the fact that the research conducted at the study sites is that hospitals receive different patients and that the patient population may be different. These underlying conditions are thought to increase the risk of inhalation of secretions in the pharynx, bacterial gastroenteritis, and impairment of the body's protective barriers against pathogens.

4.1.4. The risk factors related to the intervention, treatment

The study results showed that the rate of 100% of patients had used antibiotics for 90 days before being HAP; 67.7% of patients had prolonged use of systemic steroids; respectively, 33.9% and 26.8% of patients using drugs that reduce stomach acid and sedative (Table 3.1).

Use of antibiotics, long-term systemic corticosteroid, drugs to reduce stomach acid, sedative; therapeutic respiratory interventions, placement of the gastric sonde, central venous catheters have been shown to be associated factors of HAP. The use of antibiotics also increases the risk of HAP due to multi-antibiotic resistant bacteria. However, high rates of antibiotic use in our study also need to be considered.

4.1.5. The risk factors related to the environment

Duration of treatment in a hospital is a risk factor of HAP. Previous studies in patients with mechanical ventilation showed the highest risk of HAP about 3%/day during the first 5 days of endotracheal intubation, 2%/day for 5-10 days followed by 1%/day for the following days. The

length of treatment at the hospital is also related to types of agents causing HAP. HAP occurs early (within the first 4 days of hospitalization), pathogenic bacteria are often less resistance to antibiotics, which are similar to those of community-acquired pneumonia. HAP occurs late (after 4 days of admission), bacterial pathogens are usually bacteria with high antibiotic resistance.

Our study showed that the proportion of patients with late-onset HAP was high, 75.6%. The patients with VAP had a higher proportion of patients with late –onset HAP compared to those with NVHAP, however, the difference was not statistically significant (Table 3.6). The higher proportion of late-onset HAP patients may be due to mechanical ventilated patients often use more antibiotics than, which may have a more effective protection against HAP in the early stages.

Where treatment before hospitalization is also a factor to consider when evaluating the causative agent of HAP, particularly antibiotic resistance. Due to the characteristics of antibiotic use and the type of patients receiving treatment, bacteria in higher-level hospital environments have higher antibiotic resistance. Our results show that the majority of patients were treated in another hospital before being admitted, of which more than three quarters of the patients were treated at the provincial hospital and only 6.5% of patients not treated at the hospital before admission. We think that this result is due to decentralization of treatment, National lung hospital receives patients primarily from the front line hospital moved to.

Compared with patients outside the ICU, patients treated at ICU often have more severe underlying conditions. The results of the our study (Table 3.1) show that 71.7% of patients are treated in the ICU, of which 100% of VAP patients and 51.8% of NVHAP patients were treated at ICU.

4.2. Clinical manifestations and chest X-ray

4.2.1. Clinical symptoms

Functional symptoms: In this study, we collected information about symptoms of cough, dyspnea and chest pain from 89 patients, accounting

for 70.1% of the total number of patients studied. Thirty-eight patients studied did not collect information that patients under mechanical ventilation, use of sedatives and disorders of consciousness. Cough and dyspnea encountered at a high rate, the majority of patients with cough, dyspnea before and progressed more than being HAP. Only 5.6% of patients had new coughs and 9.0% had new dyspnea (Table 3.2). We found that the majority of patients with underlying disease were respiratory illnesses, in particular, COPD accounts for a high proportion (66.1%). These patients had a cough and chronic dyspnea condition before. Therefore, it is necessary to monitor the progress of symptoms of cough, dyspnea when hospitalized to be able to recognize the situation of VPBV if progress is more severe.

Studies in the country show that the incidence of functional symptoms in patients with HAP is also consistent with our findings. Overseas, multicenter study center of Shah PM et al (1995) compared cefotaxime and ceftriaxon in the treatment of nosocomial pneumonia has collected information on clinical symptoms showed symptoms of cough and dyspnea in patients HAP met with 85% and 72%, respectively.

Systemic, physical symptoms: Our results show that 55.1% of patients had fever above 38°C (Table 3.2). Previous studies have shown that fever rates in patients with HAP ranged from 39.3% to 84.1%, however, different studies on fever-defining temperature standards. According to our opinion, in addition to the different temperature determinants of fever, studies conducted in different hospitals will differ in terms of underlying disease, the severity of the patient will also be affected to the fever rate of the patient.

Comparison of the two groups of patients with HAP and NVHAP (Table 3.3) showed that the proportion of patients with a temperature of 37°C or higher in two groups of patients was similar. However, the group of patients with VAP had a higher rate of slightly fever (37.1°C - 38°C) than the NVHAP. In contrast, the NVHAP group had a higher incidence of fever over 38°C. In our opinion, this difference may be due to the VAP patients often have general systemic condition worse and patients

with VAP use more sedation, corticoid more so the expression of fever may be milder than patients with NVHAP. Comparing the results of our research with the research results of Pham Thai Dung (2013) in patients with VAP have the same standards of temperature similar to our study showed that the rate of fever were similar.

Physical symptoms: Our findings show that moist rales, dry rales are common symptoms in most patients, with a rate 96.9% (Table 3.2). Studies by other authors at home and abroad on HAP patients also showed that rales are common symptoms, the rate varies from 56% to 98%. We think that rales are symptoms that depend heavily on the subjective assessment of the doctor. A study by Wipf JE et al (1999) found that in the same group of patients, the findings of rales differed between physicians.

4.2.2. Chest X ray

The guidelines for HAP emphasize that infiltrate lesions in standard chest radiography are a mandatory standard for diagnosis of HAP. However, the image of infiltrative lesions on chest X-ray is not specific. In our study, all patients received a standard chest x-ray when hospitalized and re-examined for suspected HAP. The study results showed that 78% of patients had appeared new infiltrations, 22% of patients with progressive infiltrations from previous injuries. On the morphology of lesions, bronchopneumonia is the most common form of lesions, accounting for 85.8%. Lobar pneumonia occurred at a lower rate, 12.6% (Table 3.4).

According to Muller NL (2001), lobar pneumonia usually begins in the periphery of the lung adjacent to the visceral pleura and spreads via interalveolar pores and small airways centripetally, result in a more or less homogeneous area of consolidation. Bronchi that remain filled with gas are often seen as air bronchograms. The most common causative organisms are *S. pneumoniae* and may also be caused by other bacteria such as *K. pneumoniae*. In bronchopneumonia, lesions usually begin around and in bronchi spread along the bronchus to the entire lobe.

Bronchopneumonia is usually caused by *staphylococcus aureus* and gram-negative bacteria.

Feature distribution of lesions, results of our research show that the diffuse lesions in both lungs met 59.9% patients, focal lesion in a lobe met with lower rates, 26%. The rate of lesion in lower lobe was higher than that in the upper and middle lobes (Table 3.4). Many authors believe that the mechanism of invasion of bacteria into the lower respiratory tract mainly due to inhalation of pathogenic bacteria from the upper respiratory tract and due to anatomical structure of the bronchial system should lesions are more common in the lower lobes and in two lungs. Studies in patients with VAP was determined by pathology also shows diffuse lesions predominate compared with focal lesions and more common in the lower lobes and posterior lobes.

Comparison of X-ray findings in two groups of patients with patients with VAP and NVHAP, we found that new infiltrate were higher in patients with VAP and in contrast the rate of patients with progressive infiltrate was higher in NVHAP patients with $p < 0.05$ (Table 3.4).

4.3. Pathogenic bacteria and antibiotic resistance

4.3.1. Pathogenic aerobic bacteria

Results of aerobic bacterial isolation showed that the three highest bacterial species were *A.baumannii*, *P.aeruginosa* and *K.pneumoniae*, accounting for 43.3%, 29.9% and 14.2% respectively. *Escherichia coli*, *Moraxella catarrhalis*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Enterobacter cloacae* *Providencia stuartii* were found to have the low rate from 0.7% to 3.0%. Gram-positive bacteria, 7 strains of *S. aureu*, accounting for 5.2% (Table 3.4).

Recent local studies at other hospitals, mainly on VAP patients, show that *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *K. pneumonia* are the most common bacteria, but there are differences in the rate of bacterial species between the studies. The research by La Quy Huong (2012) at the Respiratory Center of Bach Mai hospital on patients with HAP showed that gram negative bacteria were found at 95.3%, in which *A. baumannii*

was the most common bacterium (62%) and no gram positive bacteria, but the author's study only isolated 21 bacteria.

4.3.2. Risk factors of bacteria causing HAP

Comparison of rates of pathogenic bacterial species isolated in patients with VAP and NVHAP in our study showed that: *P. aeruginosa* met with higher rates in patients with VAP, *K. pneumoniae* reverse proportion is higher among NVHAP, differences were statistically significant at $p < 0.05$. In terms of department treated in the hospital, results showed that patients treated in ICU had a higher rate of *P. aeruginosa* (33.3% versus 21.1%, $p > 0.05$), whereas the incidence of *K. pneumoniae* in patients treated in non-ICU was higher (28.9% versus 8.3%, $p < 0.1$) (Table 3.6).

The results of our study also show that all patients in VAP group had previous ICU treatment but NVHAP patients had 58.1% of patients not treated at ICU. Therefore, to better determine the factors influencing the incidence of *P. aeruginosa* and *K. pneumoniae*, we compared the rates of bacterial isolates in VAP patients and NVHAP patients treated at ICU. Results showed that the rate *P. aeruginosa* in patients with VAP in ICU is higher than in patients with NVHAP in ICU. *K. pneumoniae* met with a similar proportion in the 2 groups. Thus can realize that mechanical ventilation may be associated with a higher rate of *P. aeruginosa* in patients with than in patients with NVHAP and the ICU area was associated with a higher incidence of *K. pneumoniae* in patients with NVHAP than in patients with VAP.

4.3.3. Antibiotic resistance of pathogenic bacteria

Antibiotic resistance of *A. baumannii*: Our antibiotic susceptibility tests show that *A. baumannii* strains have a very high rate of resistance to commonly used antibiotics. Except colistin is 100% sensitive, bacteria have a resistance rate of over 70% with most of the antibiotics tested. Recent domestic studies also showed that *A. baumannii* had a high antibiotic resistance rate similar to that in our study.

Antibiotic resistance of *P. aeruginosa*: Studies by other authors on patients with HAP showed that *P. aeruginosa* had a high antibiotic resistance rate of 50% or higher for most commonly used antibiotics. Only antibiotics of polymyxin have not detected resistant or less than 20% resistance. *P. aeruginosa* strains in our study had a high antibiotic resistance rate of over 60% for most antibiotics tested. Resistance rate below 20% for piperacillin + Tazobactam, but the median sensitivity to this antibiotic is nearly 40%, which predicts a high rate of resistance in the future. Bacteria remain 100% sensitive to colistin.

Antibiotic resistance of *Klebsiella pneumoniae*: *Klebsiella pneumoniae* have a high rate of resistance to various antibiotics due to endogenous ability. Bacteria may be resistant to cephalosporins, streptomycin by producing broad-spectrum beta-lactamase (ESBLs) that are transmitted through the plasmid. Studies have shown that *K. pneumoniae* isolated in patients with VAP have a prevalence of resistance to carbapenem antibiotics at rates ranging from 5 to less than 40%. Our study shows results consistent with recent studies. *K. pneumoniae* have a resistance rate of 25% to 50% for carbapenem antibiotics.

4.3.4. Related factors of antibiotic resistance

Our results indicate that *A. baumannii* and *P. aeruginosa* isolated from patients with VAP, patients treated in ICU and patients with late-onset HAP had higher rates of resistance than those isolated from patients with NVHAP, patients treated in non-ICU and early-onset HAP for most antibiotics (Figure 3.1 - Figure 3.6).

We believe that exposures to antibiotics before HAP may be a major contributor to this difference as late-onset HAP patients, patients treated in ICUs as well as patients with VAP are often have to be treated with more antibiotics.

CONCLUSION

1. Clinical characteristics, chest X-ray

General characteristics and risk factors: The male/female ratio is 6.5. Patients ≥ 45 years of age accounted for 94.5%. The most common underlying disease is COPD, with 66.1% of patients studied. 100% of the patients received antibiotic therapy before HAP, 93.7% were treated at other hospitals before admission, 75.6% had late-onset HAP and 71.7% were treated in ICU before getting HAP.

Clinical symptoms: Fever, cough, dyspnea, purulent sputum/tracheal aspirates and rales are frequent symptoms, with rates ranging from 78.6% to 98.1%. Cough and dyspnea prior to HAP accounted for 93.3% and 69.7%, respectively. Mild fever ($\leq 38^\circ\text{C}$), perceptual disorders and syndrome of pleural effusion met with a higher rates in patients with VAP, whereas high fever ($> 38^\circ\text{C}$) encounter with a higher rate in patients with NVHAP.

Chest X-ray: Bronchopneumonia, new lesions, diffuse lesions ≥ 2 lobules and lesions in the lower lobe are dominant. New infiltrate met with a higher rate in VAP patients than in NVHAP patients.

2. Pathogenic bacteria and antibiotic resistance

Pathogenic aerobic bacteria: Gram-negative bacilli account for a major proportion (94.8%), among them, *A. baumannii*, *P. aeruginosa* and *K. pneumoniae* were the most common bacteria with 43.3%, 29.9% and 14.2%, respectively. *P. aeruginosa* met with higher rates in VAP patients compared with NVHAP patients. In contrast, *K. pneumoniae* met with higher rates in patients treated in non-ICU compared with patients treated in ICU.

Antibiotic resistance: *A. baumannii* and *P. aeruginosa* have antibiotic resistance rates above 70% with most commonly used antibiotics, but bacteria are 100% susceptible to colistin. *K. pneumoniae* is resistant to over 60% of most antibiotics except carbapenem and amikacin antibiotics with the rate of less than 50%. *A. baumannii* and *P. aeruginosa* isolated from patients with VAP, patients treated in ICU and patients with late-onset HAP had higher rates of resistance than those isolated from patients with NVHAP, non-ICU treated patients and early-onset HAP for most antibiotics.