



# VIÊM MÀNG NÃO MŨ DO TRỰC KHUẨN GRAM ÂM MẮC PHẢI CỘNG ĐỒNG TẠI BỆNH VIỆN BỆNH NHIỆT ĐỚI

Bùi Thị Hồng Hạnh<sup>1,2</sup>, Nguyễn Thị Hàn Ny<sup>3</sup>, Du Trọng Đức<sup>1,2</sup>, Nguyễn Phú Hương Lan<sup>2</sup>, Lê Văn Tấn<sup>3</sup>, Đinh Nguyễn Huy Mẫn<sup>2</sup>, Lương Thị Huệ Tài<sup>2</sup>, Lê Đức Vinh<sup>4</sup>, Nguyễn Văn Vĩnh Châu<sup>2</sup>, Hồ Đặng Trung Nghĩa<sup>1,2</sup>

## TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Mô tả đặc điểm dịch tễ, lâm sàng, cận lâm sàng và điều trị viêm màng não mũ do trực khuẩn gram âm mắc phải tại cộng đồng tại Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới từ năm 2014 - 2020.

**Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu mô tả hàng loạt ca bệnh được chẩn đoán viêm màng não mũ do trực khuẩn gram âm mắc phải từ cộng đồng được điều trị tại Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới từ năm 2014 đến năm 2020. Nghiên cứu gồm 2 giai đoạn hồi cứu (01/2014 - 12/2018) và tiến cứu (01/2019 - 6/2020).

**Kết quả:** Từ tháng 01/2014 đến tháng 6/2020, 68 bệnh nhân viêm màng não mũ do trực trùng gram âm mắc phải từ cộng đồng nhập viện điều trị. Bệnh thường gặp ở nam giới (72,1%), trung niên (tuổi trung vị 52,5 tuổi) và làm nghề nông (54,4%). Đái tháo đường là bệnh nền thường gặp nhất (41,2%). Đáng lưu ý, 21/68 (30,9%) trường hợp có điều trị thuốc kháng viêm corticoid kéo dài trước khi nhập viện và 20/56 (35,7%) bệnh nhân có đồng nhiễm *Strongyloides stercoralis*. Phát hiện được vật chất di truyền của *Strongyloides stercoralis* trong dịch não tủy bằng kỹ thuật Real-time PCR ở 3 trường hợp. *E. coli* và *K. pneumoniae* là vi khuẩn gây bệnh đứng đầu với tỷ lệ tương ứng 42,5% (29/68) và 32,3% (22/68). *E. coli* tiết men ESBL chiếm 75,9% (22/29) chủng vi khuẩn, dẫn đến việc điều trị kháng sinh ban đầu bằng ceftriaxon không phù hợp ở 16/45 bệnh nhân (35,6%). Sốc nhiễm khuẩn xảy ra ở 21/65 (32,3%) bệnh nhân và liên quan đến kết cục xấu. Tử vong và di chứng khá cao với tỷ lệ tương ứng là 35,4% và 20%.

**Kết luận:** Viêm màng não mũ do trực khuẩn gram âm mắc phải cộng đồng là bệnh có dự hậu xấu. Một số đặc điểm gợi ý đến nhóm tác nhân này là bệnh nền đái tháo đường, sử dụng corticoid kéo dài, nhiễm giun lươn. Do tình trạng kháng ceftriaxon của vi khuẩn, kháng sinh điều trị theo kinh nghiệm ở đối tượng này ưu tiên chọn nhóm carbapenem.

**Từ khóa:** Viêm màng não mũ mắc phải cộng đồng, trực khuẩn gram âm sinh ESBL, viêm màng não mũ do *E. coli*, hội chứng nhiễm khuẩn *K. pneumoniae* xâm lấn.

## ĐẶT VẤN ĐỀ

Viêm màng não mũ là một trong những bệnh lý nhiễm khuẩn nghiêm trọng ở hệ thần kinh trung ương với tỷ lệ tử vong và di chứng cao nếu không được

chẩn đoán và điều trị kịp thời. Vi khuẩn gây viêm màng não mũ mắc phải từ cộng đồng thay đổi tùy theo vùng địa lý, lứa tuổi và cơ địa bệnh nhân. Cho đến những năm đầu của thế kỷ XXI, tác nhân trực trùng gram âm vẫn được xếp vào nhóm vi khuẩn ít gặp gây viêm màng não mũ mắc phải ở cộng đồng, đa phần chỉ là những báo cáo ca bệnh đơn lẻ trên một số cơ địa đặc biệt<sup>[1,5]</sup>. Thời gian gần đây, trực trùng gram âm hiếu khí đã vươn lên và trở thành tác nhân gây bệnh viêm màng não mũ quan trọng bên cạnh những vi khuẩn kinh điển như *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* týp b và *Neisseria meningitidis*<sup>[5,7]</sup>. Tại châu Âu, tỷ lệ mắc tác nhân này tăng từ dưới 1% đến 7% chỉ sau 10

1. Bộ môn Nhiễm, Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch
2. Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới, Thành phố Hồ Chí Minh
3. Đơn vị nghiên cứu lâm sàng Đại học Oxford, Thành phố Hồ Chí Minh
4. Bộ môn Ký sinh - Y học, Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch

Ngày nhận bài: 20/7/2022

Ngày phân biện xong: 14/8/2022

Ngày duyệt đăng: 15/9/2022

Người chịu trách nhiệm nội dung khoa học: Hồ Đặng Trung Nghĩa, Bộ môn Nhiễm, Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch

Điện thoại: 0918500638. E-mail: nghiahdt@pnt.edu.vn

năm<sup>[8,9]</sup>. Tương tự, tại Việt Nam, trực trùng gram âm được ghi nhận là vi khuẩn gây viêm màng não mủ ở người lớn đứng hàng thứ 3 ngay sau *Streptococcus suis* và *Streptococcus pneumoniae*<sup>[10,11]</sup>.

Bệnh nhân mắc viêm màng não mủ từ cộng đồng do vi khuẩn gram âm có kết cục xấu hơn so với nhiễm trùng bởi các tác nhân khác<sup>[12]</sup>. Tỷ lệ tử vong trong nhóm bệnh này do tác nhân trực trùng gram âm luôn ở mức đáng lo ngại từ 38% đến 57%<sup>[8,13,14]</sup>; gấp hai đến ba lần tỷ lệ tử vong chung do viêm màng não mủ và cao hơn 20 lần tử vong trong viêm màng não mủ do não mô cầu<sup>[9]</sup>. Tỷ lệ tử vong cao trong viêm màng não mủ do trực trùng gram âm liên quan mật thiết với cơ địa và bệnh nền của bệnh nhân; cùng với tình trạng kháng thuốc kháng sinh của tác nhân gây bệnh. Tuy vậy, cho đến hiện tại, vẫn chưa có báo cáo chi tiết nào về viêm màng não mủ mắc phải cộng đồng do vi khuẩn trực trùng gram âm tại Việt Nam.

Từ những thực trạng trên, nghiên cứu được tiến hành nhằm mô tả đặc điểm dịch tễ, lâm sàng, cận lâm sàng và điều trị viêm màng não mủ do trực trùng gram âm mắc phải tại cộng đồng tại Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới từ năm 2014 - 2020.

## ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

Chúng tôi tiến hành nghiên cứu mô tả hàng loạt ca viêm màng não mủ do trực trùng gram âm mắc phải tại cộng đồng được điều trị tại Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới trong vòng 6,5 năm từ tháng 01/2014 đến tháng 6/2020. Giai đoạn từ tháng 01/2014 đến tháng 12/2018, bệnh nhân được hồi cứu hồ sơ dựa trên danh sách phân lập được nhóm tác nhân này từ dịch não tủy của khoa vi sinh. Giai đoạn từ tháng 01/2019 đến tháng 6/2020, bệnh nhân được thu tuyển tiến cứu khi nhập viện tại Khoa nhiễm Việt Anh và nhiễm C, Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới. Bên cạnh đó, nghiên cứu cũng thống kê tất cả các trường hợp có tác nhân phân lập được trong dịch não tủy ở bệnh nhân dựa trên dữ liệu của khoa vi sinh để xác định tỷ lệ các nhóm vi khuẩn gây bệnh qua từng năm. Nghiên cứu thông qua Hội đồng đạo đức nghiên cứu và y sinh của Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới (số 01/QĐ-BVBNĐ năm 2019).

Bệnh nhân được chẩn đoán xác định viêm màng não mủ do trực trùng gram âm khi phân lập được nhóm

vi khuẩn này trong dịch não tủy. Trường hợp không xác định được tác nhân trong dịch não tủy, bệnh nhân có bệnh cảnh viêm màng não mủ điển hình kèm cấy máu phân lập được vi khuẩn gram âm; hoặc mẫu cấy bệnh phẩm bất kỳ phát hiện vi khuẩn *Burkholderia pseudomallei* gây bệnh Melioidosis kèm bất thường ở hệ thần kinh trung ương như có số lượng bạch cầu trong dịch não tủy  $\geq 100$  tế bào/mm<sup>3</sup> hoặc có áp xe não trên hình ảnh học. Bệnh nhân sẽ được loại ra khỏi nghiên cứu nếu có tiền căn chấn thương hoặc phẫu thuật gây vỡ sọ/dập sọ/xâm lấn màng tủy trong vòng 1 tháng trước nhập viện hoặc có đặt dụng cụ nội sọ.

Các bệnh nhân được đánh giá là có rối loạn ý thức nếu thang điểm hôn mê Glasgow (Glasgow coma scale) GCS < 15 điểm. Bệnh nền hoặc bệnh đồng mắc được xác định trước khi nhập viện hoặc trong thời gian nằm viện. Bệnh nhân được ghi nhận có sử dụng corticoid kéo dài khi sử dụng các dạng chế phẩm của corticosteroid đường uống hoặc tĩnh mạch tối thiểu 3 ngày/tuần và từ 1 tháng trở lên bất kể liều. Tiền căn có biểu hiện rối loạn tiêu hóa được ghi nhận khi có biểu hiện đau bụng hoặc tiêu chảy kéo dài tái đi tái lại ít nhất 2 đợt/năm mà không có nguyên nhân cụ thể giải thích. Nhiễm giun lươn được xác định khi soi tươi bệnh phẩm phân/chất dịch phát hiện ấu trùng giun lươn hoặc xét nghiệm sinh học phân tử phát hiện cấu trúc di truyền của ký sinh trùng này. Cụ thể, kỹ thuật Real-time PCR *Strongyloides stercoralis* được thực hiện trong giai đoạn tiến cứu; sử dụng 3 đoạn mồi gồm (1) Stro18S-1530F, (2) Stro18S-1630R và (3) Stro18S-1586T để tìm sự hiện diện của ký sinh trùng trong 4 bệnh phẩm: phân, nước tiểu, huyết thanh và dịch não tủy; thực hiện tại phòng xét nghiệm sinh học phân tử thuộc Đơn vị nghiên cứu lâm sàng Đại học Oxford (OUCRU) hợp tác với Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới<sup>[15]</sup>. Kháng sinh điều trị ban đầu phù hợp được định nghĩa bởi kháng sinh phù hợp với kết quả kháng sinh đồ của tác nhân vi sinh xác định được, có khả năng qua hàng rào máu não và sử dụng đường tĩnh mạch với liều điều trị viêm màng não mủ. Nghiên cứu đánh giá kết cục các bệnh nhân với tình trạng tử vong và di chứng thần kinh. Phân độ đánh giá kết cục thần kinh Glasgow (Glasgow Outcome Scale - GOS) được áp dụng tương ứng từ độ 1 đến 5 là từ

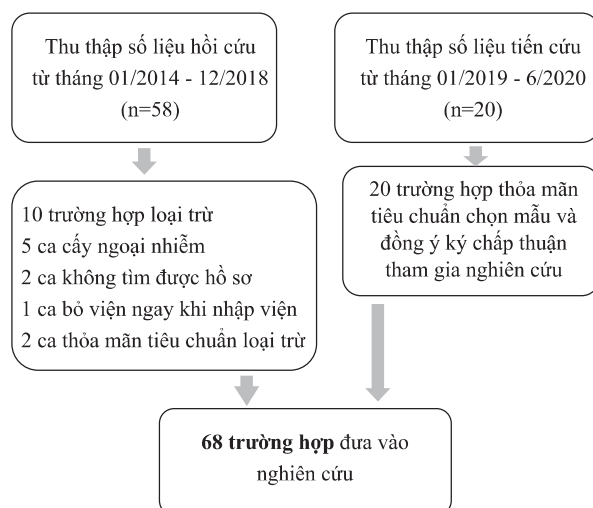


vong, di chứng nặng, di chứng trung bình, di chứng nhẹ và hồi phục. Di chứng thần kinh được xác định từ độ 2 - 4 của phân độ GOS.

Số liệu nghiên cứu được xử lý và phân tích bằng phần mềm SPSS (phiên bản 20.0.0). Các biến số định tính được mô tả bằng tỷ lệ, các biến số định lượng được mô tả bằng số trung vị và khoảng tứ phân vị. Nghiên cứu phân nhóm so sánh bệnh nhân theo kết cục tử vong và di chứng thần kinh; sử dụng phép kiểm Chi bình phương hoặc Fisher - exact test với các biến định tính và phép kiểm Mann - Whitney U test khi so sánh các số trung vị (khoảng tứ phân vị). Ngưỡng khác biệt có ý nghĩa thống kê khi giá trị  $p < 0,05$ . Khi so sánh đơn biến với kết cục có sự khác biệt có ý nghĩa, các biến sẽ được đưa vào phương trình hồi quy đa thức để tiên đoán các yếu tố tiên lượng độc lập.

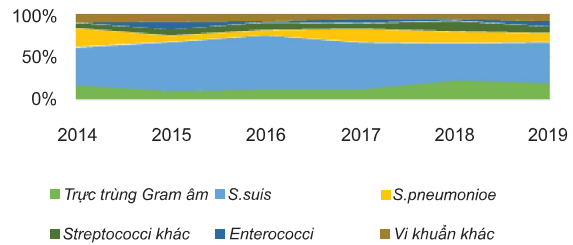
## KẾT QUẢ

Nghiên cứu thu nhận được tất cả 68 trường hợp viêm màng não mủ do trực trùng gram âm mắc phải tại cộng đồng, gồm 48 bệnh nhân trong giai đoạn hồi cứu hồ sơ từ tháng 01/2014 đến tháng 12/2018 và 20 trường hợp trong giai đoạn tiến cứu từ tháng 01/2019 đến tháng 6/2020 (xem Hình 1). Giai đoạn từ năm 2014 - 2019 cho thấy sự thay đổi đặc điểm tác nhân của các trường hợp viêm màng não mủ với việc trực trùng gram âm dần thay thế *S. pneumoniae*, trở thành nhóm vi khuẩn gây bệnh đứng hàng thứ 2 sau *S. suis* (xem Hình 2).



Hình 1. Lưu đồ thực hiện nghiên cứu

Đặc điểm tác nhân gây VMNM cộng đồng từ năm 2014-2019 tại BVBNĐ



Hình 2. Đặc điểm tác nhân gây viêm màng não mủ mắc phải cộng đồng phân lập được tại Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới qua các năm

## Đặc điểm dịch tễ

Bảng 1. Đặc điểm dịch tễ của 68 trường hợp viêm màng não mủ do trực trùng gram âm

Đặc điểm (N = 68)	n (%)
Giới tính: nam	49 (72,1)
Nghề nông	37 (54,4)
Sinh sống ở nông thôn	49 (72,1)
Bệnh nền/cơ địa	
Đái tháo đường	28 (41,2)
Bệnh lý khớp	18 (26,5)
Nghiện rượu	8 (11,8)
Xơ gan	8 (11,8)
Bệnh phổi mạn	7 (10,3)
HIV/AIDS	6 (8,8)
Bệnh tự miễn	4 (5,9)
Sử dụng corticoid kéo dài	21 (30,9)
Nhiễm giun sươn	20 (35,7)*
Tiền căn	
Rối loạn tiêu hóa	11 (16,2)
Viêm màng não mủ	4 (5,9)

\* Trong 56 trường hợp được thực hiện xét nghiệm chẩn đoán.

Bệnh được ghi nhận chủ yếu ở người trung niên với tuổi trung vị (KTPV) là 52,5 (42,3 - 61,8) tuổi, và tỷ lệ nam/nữ là 2,6/1. Phần lớn các bệnh nhân sinh sống ở nông thôn, tương ứng với nghề nghiệp chính là nông dân. Các bệnh nền được ghi nhận đứng đầu là đái tháo đường, tiếp đó là bệnh lý khớp, xơ gan,

nghiện rượu, bệnh phổi mạn, nhiễm HIV/AIDS và bệnh tự miễn. Điểm đặc biệt là 20/56 (35,7%) bệnh nhân có đồng nhiễm giun lươn. Có 4 trường hợp trong nghiên cứu của chúng tôi có tiền căn mắc viêm màng não mủ trước đó, trong đó gồm 3 bệnh nhân từng mắc chấn thương sọ não gây dò não thất và 1 bệnh nhân vừa điều trị khỏi đợt bệnh viêm màng não mủ cách thời điểm tham gia nghiên cứu 1 tháng.

**Đặc điểm lâm sàng và xét nghiệm**

Hầu hết bệnh nhân nhập viện vì các lý do: rối loạn ý thức, sốt và nhức đầu. Rối loạn ý thức được ghi nhận ở 70,6% (48/68) tại thời điểm bệnh nhân nhập viện, trong đó, có đến 60,4% (29/48) những bệnh nhân này có điểm GCS dưới 12 điểm. Bệnh nhân có bệnh cảnh viêm màng não điển hình: bệnh sử ngắn trung vị 5 ngày với biểu hiện sốt 60/68 (88,2%), nhức đầu 54/68 (79,4%), dấu hiệu kích thích màng não 57/68 (83,8%). Sốc nhiễm trùng được ghi nhận ở 32,3% bệnh nhân (21/65) và can thiệp hỗ trợ hô hấp xâm lấn lên đến 52,3% (34/65). Đặc điểm dịch não tủy điển hình cho bệnh cảnh viêm màng não mủ (xem Bảng 2). Tổn thương trên hình ảnh học sọ não không rõ rệt, chỉ ghi nhận được ở 8 trường hợp với các biểu hiện: áp xe não (3), viêm màng não (3) và giãn não thất (2). Đáng lưu ý, nghiên cứu ghi nhận được 6 bệnh nhân có áp xe gan kèm theo, và tất cả trường hợp này đều mắc bệnh do vi khuẩn *K. pneumoniae*.

**Bảng 2.** Đặc điểm lâm sàng, xét nghiệm 68 trường hợp viêm màng não mủ do trực trùng gram âm

Đặc điểm (N = 68)	n (%)
Ngày bệnh, trung vị (KTPV)	5 (3 - 7)
Lý do nhập viện	
Rối loạn ý thức	39 (57,3)
Sốt	13 (19,1)
Nhức đầu	10 (14,7)
Đặc điểm lâm sàng	
Sốt lúc nhập viện	60 (88,2)
Cổ gượng	57 (83,8)
Nhức đầu	54 (79,4)
Rối loạn ý thức	48 (70,6)

Đặc điểm (N = 68)	n (%)
GCS 12 - 14	19 (27,9)
GCS 9 - 11	16 (23,6)
GCS ≤ 8	13 (19,1)
Buồn nôn/nôn	38 (55,9)
Yếu/liệt	10 (14,7)
Co giật	5 (7,4)
Triệu chứng hô hấp*	32 (47,1)
Triệu chứng tiêu hóa**	21 (30,9)
Xuất huyết da niêm	20 (29,4)
Hội chứng Cushing	15 (22,1)
Đau cơ	8 (11,8)
Cấy máu dương	34 (50)
Đặc điểm dịch não tủy, trung vị (KTPV)	
Bạch cầu (tế bào/mm3)	4654 (1089 - 14336)
Bạch cầu đa nhân (%)	87 (73 - 91)
Đạm (g/l)	2,66 (1,322 - 5,121)
Đường (mmol/l)	1,095 (0,145 - 2,840)
Tỷ lệ đường DNT/máu	0,15 (0,01 - 0,34)
Lactate (mmol/l)	13,015 (7,803 - 19,040)
Nhuộm gram dương tính	29 (42,6)
Cấy tìm vi khuẩn dương tính	65 (95,6)
Hình ảnh học	
CT scan não bất thường*	8 (22,9)
Áp xe gan**	6 (11,5)
X-quang phổi bất thường***	32 (47,8)

\*Triệu chứng hô hấp gồm 1/3: ho, suy hô hấp, ran phổi.  
 \*\* Triệu chứng tiêu hóa gồm đau bụng hoặc tiêu chảy.  
 \* 35 bệnh nhân có chụp CT scan não.  
 \*\* 52 bệnh nhân có siêu âm bụng.  
 \*\*\* 67 bệnh nhân có chụp X-quang phổi.

Xét nghiệm Real-time PCR *Strongyloides stercoralis* phát hiện ký sinh trùng trong dịch não tủy, huyết tương và phân; trong đó, bệnh phẩm phân có tỷ lệ phát hiện cao nhất với 61,5%. Kết quả xét nghiệm tìm giun lươn bằng các kỹ thuật khác nhau được mô tả ở Bảng 3.



**Bảng 3.** Kết quả các xét nghiệm chẩn đoán *Strongyloides stercoralis*

		Hồi cứu n/N (%)	Tiến cứu n/N (%)	Toàn nghiên cứu n/N (%)
Soi phân				
	Dương tính	11/39 (28,2)	8/16 (50)	19/55 (34,5)
	Âm tính	28/39 (71,8)	8/16 (50)	36/55 (65,5)
Soi bệnh phẩm khác dương tính*				
	Dịch rửa phế quản	1/1 (100)	1/2 (50)	2/3 (66,7)
	Dịch vị	1/1 (100)	0	1/1 (100)
Huyết thanh chẩn đoán				
	Dương tính	4/13 (30,8)	9/15 (60)	13/28 (46,4)
	Âm tính	9/13 (69,2)	6/15 (40)	15/28 (53,6)
Real-time PCR <i>S. stercoralis</i>				
	Phân			
	Dương tính	-	8/13 (61,5)	-
	Âm tính	-	5/13 (38,5)	-
	Huyết tương			
	Dương tính	-	4/17 (25,5)	-
	Âm tính	-	13/17 (76,5)	-
	Dịch não tủy			
	Dương tính	-	3/17 (17,6)	-
	Âm tính	-	14/17 (82,4)	-
	Nước tiểu			
	Dương tính	-	0/16	-
	Âm tính	-	16/16 (100)	-
* Có 3 trường hợp được chỉ định soi dịch rửa phế quản tìm ấu trùng giun lươn, 1 trường hợp soi tìm trong dịch vị và 1 trường hợp trong dịch não tủy.				

Hai trong số ba trường hợp viêm màng não mủ xác nhận có sự hiện diện của *S. stercoralis* trong dịch não tủy bằng kỹ thuật Real-time PCR cũng phân lập được vi khuẩn *E. coli*. Bên cạnh đó, có sự tương đồng trong đặc điểm dịch tễ với độ tuổi trên 70, sinh sống ở vùng Đồng bằng sông Cửu Long và làm nghề nông. Cả hai bệnh nhân đều có tiền căn sử dụng corticoid kéo dài và mắc bệnh đái tháo đường; bên cạnh đó, một bệnh nhân có cơ địa xơ gan, bệnh nhân còn lại đã từng bị thủng đại tràng phải phẫu thuật do tiêu chảy kéo dài ở thời điểm 1 năm trước nhập viện. Tại thời điểm nhập viện, các bệnh nhân có điểm GCS < 12 và có sốt nhiễm trùng; xét nghiệm máu và dịch não tủy điển hình với bệnh cảnh viêm màng não mủ. Ấu trùng giun lươn được phát hiện trong mẫu phân soi tươi ở lần soi đầu tiên với mật độ cao, huyết thanh chẩn đoán giun lươn dương tính; ngoài dịch não tủy, kỹ thuật Real-time PCR *S. stercoralis* cũng dương tính trong phân và huyết tương của bệnh nhân. Một bệnh nhân tiến triển xấu nhanh không đáp ứng điều trị và tử vong sau 5 ngày điều trị, bệnh nhân còn lại xuất viện sau hơn 3 tháng nằm viện và sống đời sống thực vật.

### Tác nhân gây bệnh

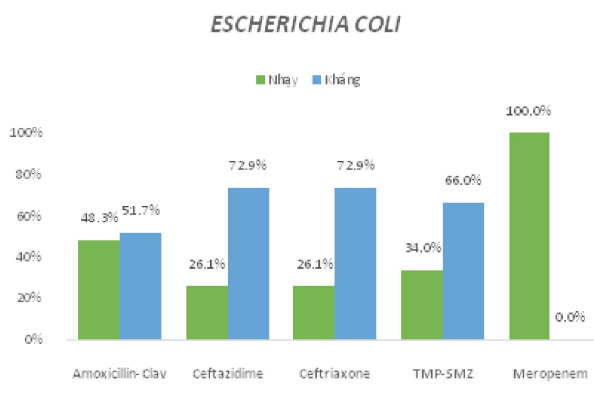
Trực trùng gram âm đường ruột là nhóm tác nhân gây bệnh chủ yếu chiếm đến 55/68 trường hợp (80,9%). Đứng đầu là *E. coli* (29/68), tiếp đó là *K. pneumoniae* (22/68) và các vi khuẩn ít gặp như *Citrobacter koseri* (1), *Edwardsiella tarda* (1), *Leclercia adecarboxylata* (1), *Proteus mirabilis* (1) (xem Bảng 3). Tỷ lệ nhuộm gram phát hiện vi khuẩn là 42,6% (29/68). Tác nhân gây bệnh được phân lập từ dịch não tủy ở 65/68 bệnh nhân (xem Bảng 2). Các trường hợp còn lại được xác định tác nhân nhờ vào kết quả cấy máu và cấy mũ vết thương. Mặc dù vậy, tỷ lệ cấy máu phát hiện tác nhân chỉ đạt ở 50% (34/68). Tuy nhiên, có đến 18/34 (52,9%) bệnh nhân trong nhóm cấy máu âm tính đã được điều trị ít nhất 1 liệu kháng sinh cho chẩn đoán viêm màng não mủ hoặc nhiễm trùng huyết trước khi nhập viện Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới, cao gần gấp rưỡi so với 13/34 (38,2%) bệnh nhân trong nhóm cấy máu dương tính.

**Bảng 4.** Tác nhân gây viêm màng não mủ do trực trùng gram âm mắc phải tại cộng đồng

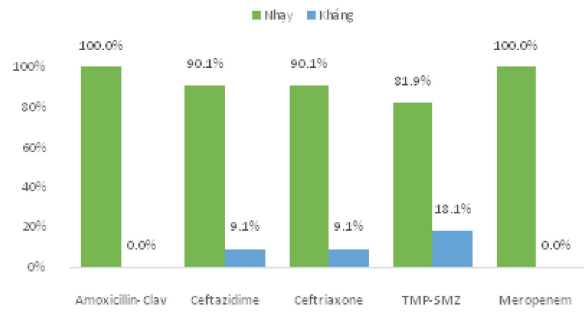
Tác nhân (N = 68)*	n (%)
Trực trùng gram âm đường ruột	55 (80,9)
<i>Escherichia coli</i>	29 (42,5)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	22 (32,3)
<i>Citrobacter koseri</i>	1 (1,5)
<i>Edwardsiella tarda</i>	1 (1,5)
<i>Leclercia adecarboxylata</i>	1 (1,5)
<i>Proteus mirabilis</i>	1 (1,5)
Trực trùng gram âm ngoài đường ruột	13 (19,1)
<i>Burkholderia pseudomallei</i>	7 (10,3)
<i>Haemophilus influenza</i>	3 (4,4)
<i>Aeromonas hydrophila</i>	1 (1,5)
<i>Campylobacter fetus</i>	1 (1,5)
<i>Moraxella osloensis</i>	1 (1,5)

\*65 trường hợp phân lập tác nhân từ dịch não tủy, 2 trường hợp chỉ phân lập được từ máu và 1 trường hợp phân lập tác nhân từ cấy mũ vết thương.

Đáng lưu ý, có đến 75,9% chủng *E. coli* phân lập được có tiết men kháng thuốc ESBL (xem Hình 3). Trong khi đó, kháng sinh ceftriaxon vẫn là kháng sinh điều trị theo kinh nghiệm đầu tay trong điều trị viêm màng não mủ mắc phải tại cộng đồng với 45/68 trường hợp (66,2%); do đó, lựa chọn này không phù hợp đến 16/45 bệnh nhân (35,6%). Số tác nhân trực trùng gram âm còn lại gây bệnh là *B. pseudomallei* (7/68) gây bệnh cảnh Melioidosis, tiếp đó là *H. influenza* (3/68) gây bệnh ở bệnh nhân từng có chấn thương sọ não trước đó.



**KLEBSIELLA PNEUMONIAE**



**Hình 3.** Đặc điểm kháng sinh đồ của *E. coli* và *K. pneumoniae* gây bệnh trong nghiên cứu

**Kết quả điều trị**

Tỷ lệ tử vong trong nghiên cứu chúng tôi ghi nhận ở mức cao 35,4% (23/65). Khi đánh giá di chứng thần kinh, chỉ có 44,6% (29/65) bệnh nhân hồi phục hoàn toàn khi xuất viện, 13/65 bệnh nhân (20%) có di chứng từ trung bình đến nặng, trong đó có 8 bệnh nhân di chứng nặng mất hoàn toàn khả năng lao động và 2 bệnh nhân ở trạng thái thực vật. Các trường hợp trong nghiên cứu được phân tích các yếu tố để tiên đoán kết cục thần kinh và tử vong, qua mô hình đa biến, 2 yếu tố chính có khả năng tiên lượng xấu là tình trạng sốc nhiễm trùng và mắc vi khuẩn kháng thuốc (xem Bảng 5 và Bảng 6).

**Bảng 5.** Kết quả điều trị 65 trường hợp viêm màng não mủ do trực trùng gram âm

Kết cục (N = 65)*	n (%)
Điều trị kháng sinh ban đầu không phù hợp	16 (24,6)
Thời gian nằm viện (ngày), trung vị (KTPV)	22 (7,5 - 28,8)
Hỗ trợ hô hấp xâm lấn (thở máy)	34 (52,3)
Sốc nhiễm trùng	21 (32,3)
Tử vong	23 (35,4)
Di chứng thần kinh	13 (20)

\*Kết quả được phân tích ở 65 bệnh nhân do có 3 trường hợp trong giai đoạn hồi cứu hồ sơ chuyển viện trước khi có chẩn đoán xác định viêm màng não mủ và không rõ kết quả sau đó.



**Bảng 6.** Phân tích đơn biến và đa biến các yếu tố ảnh hưởng tiên lượng bệnh

	Phân tích đơn biến		Phân tích đa biến	
	OR (KTC 95%)	p	OR (KTC 95%)	p
Tử vong				
Sốc nhiễm trùng	26,9 (6,7 - 107,9)	< 0,001	14,2 (2,6 - 76,7)	0,002
Hỗ trợ hô hấp xâm lấn (thở máy)	13,3 (3,4 - 52,6)	< 0,001	2,8 (0,5 - 16,2)	0,250
Kết cục thần kinh xấu				
Tuổi	1,04 (1,01 - 1,08)	0,019	1 (0,9 - 1,06)	0,608
Vì kháng thuốc ceftriaxon	8,7 (2,8 - 27,4)	< 0,001	15,6 (3,2 - 75,8)	0,001
Sốc nhiễm trùng	8,7 (2,2 - 33,8)	0,002	13,9 (1,5 - 130)	0,021
Hỗ trợ hô hấp xâm lấn (thở máy)	6,8 (2,3 - 20,4)	0,001	1,4 (0,3 - 7,4)	0,708

### BÀN LUẬN

Trong gần 7 năm, nghiên cứu chúng tôi ghi nhận vi khuẩn đường ruột là tác nhân chủ yếu gây viêm màng não mủ do trực trùng gram âm mắc phải từ cộng đồng, đứng đầu là *E. coli* (42,6%) và *K. pneumoniae* (32,4%). Đáng lưu ý, gần 3/4 chủng *E. coli* phân lập được sinh men ESBL, kháng với kháng sinh lựa chọn điều trị ban đầu trong viêm màng não mắc phải tại cộng đồng là ceftriaxon, gây ra thất bại điều trị ở hơn 1/3 các trường hợp này. Tỷ lệ kháng thuốc ghi nhận trong nghiên cứu của chúng tôi vượt trội so với nghiên cứu trước đó tại Đài Loan chỉ ở 14,3% cũng như nghiên cứu tại Tây Ban Nha không ghi nhận *E. coli* kháng thuốc ceftriaxon<sup>[8]</sup>. Đường như tỷ lệ vi khuẩn *E. coli* sinh men kháng thuốc ceftriaxon từ trong cộng đồng đang gia tăng đáng kể theo thời gian. Do đó, tình trạng gia tăng kháng thuốc của trực trùng gram âm ngay từ cộng đồng có thể là yếu tố ảnh hưởng đến tỷ lệ tử vong cao của các bệnh nhân. Vì vậy, kháng sinh lựa chọn điều trị ban đầu bao phủ cho nhóm tác nhân kháng thuốc này là nhóm carbapenem<sup>[13,14]</sup>.

Câu hỏi thường đặt ra cho bác sĩ trước một bệnh nhân viêm màng não mủ mắc phải tại cộng đồng là đặc điểm gì ở bệnh nhân gợi ý đến tác nhân gây bệnh là trực trùng gram âm? Đầu tiên, bệnh nền thường gặp nhất là đái tháo đường, chiếm đến 41,2% (28/68) trường hợp mắc bệnh. Kết quả này cao hơn nghiên cứu ở Đài Loan và các nước châu Âu, với tỷ lệ lần lượt là 27% và 18%<sup>[8,13]</sup>. Theo y văn, bệnh

nhân có bệnh nền đái tháo đường tăng nguy cơ mắc viêm màng não mủ gấp 2,2 lần so với bệnh nhân không có cơ địa này<sup>[12]</sup>. Tuy nhiên, với riêng nhóm tác nhân trực trùng gram âm, lời giải vẫn còn bỏ ngõ. Tại Đài Loan, hai nghiên cứu kéo dài 10 đến 15 năm trước và sau năm 2000 ghi nhận tỷ lệ bệnh nhân viêm màng não mủ có cơ địa đái tháo đường giảm gần một nửa từ 79% còn 44%, nhưng tỷ lệ trực trùng gram âm gây bệnh trong tổng số các tác nhân vẫn duy trì quanh mức 50% (từ 54% còn 46%). Như vậy, ngoài cơ địa đái tháo đường, có thể còn các yếu tố nguy cơ khác.

Đặc điểm thứ hai đáng quan tâm là có đến 30,9% (21/68) trường hợp có sử dụng corticoid kéo dài trước đó để điều trị bệnh phổi mạn và giảm đau trong bệnh thoái hóa khớp ở bệnh nhân lớn tuổi. Về dịch tễ học, Việt Nam là vùng lưu hành bệnh nhiễm giun lươn với tỷ lệ huyết thanh dương tính trong cộng đồng vào khoảng 20 - 30%. Việc sử dụng corticoid kéo dài có liên quan đến việc gia tăng xuất hiện hội chứng siêu nhiễm trùng hoặc hội chứng nhiễm ấu trùng giun lươn lan tỏa trên bệnh nhân có nhiễm giun lươn mạn tính đã được ghi nhận ở nhiều nghiên cứu. Cũng trong nghiên cứu, chúng tôi ghi nhận được tình trạng nhiễm ký sinh trùng này xảy ra ở 35,7% các bệnh nhân. Biểu hiện lâm sàng có thể gồm các triệu chứng về tiêu hóa: đau bụng, tiêu chảy kéo dài, tái đi tái lại và/hoặc các triệu chứng ở đường hô hấp: ho tái đi tái lại, ran nổ ở phổi và suy hô hấp ở các trường hợp nặng. Cụ thể, tần suất

các triệu chứng tiêu hóa và hô hấp trong nghiên cứu chúng tôi ghi nhận lần lượt là 21/68 (30,9%) và 32/68 (47,1%) bệnh nhân. Nghiên cứu của tác giả L. Bouadma phát hiện được 5 trường hợp có nhiễm giun lươn trên bệnh nhân viêm màng não mủ do trực trùng gram âm đều có biểu hiện tiêu hóa lúc nhập viện<sup>[13]</sup>. Tuy nhiên, cho đến hiện tại, điểm khó khăn nhất khi chẩn đoán hội chứng nhiễm ấu trùng giun lươn lan tỏa nằm ở việc làm thế nào để khẳng định được thực sự có *Strongyloides stercoralis* hiện diện ở những vị trí khác nhau trong cơ thể. Việc áp dụng xét nghiệm sinh học phân tử trong thời gian gần đây mang kỳ vọng lớn giúp tăng độ nhạy chẩn đoán so với các kỹ thuật truyền thống. Qua kết quả dịch não tủy ở 3 trường hợp dương tính với *Strongyloides stercoralis* bằng kỹ thuật Real-time PCR, nghiên cứu đưa ra được bằng chứng ban đầu về hội chứng nhiễm ấu trùng giun lươn lan tỏa thực sự hiện diện ở bệnh nhân viêm màng não mủ do trực trùng gram âm. Như vậy, ở bệnh nhân lớn tuổi được chẩn đoán viêm màng não mủ mắc phải từ cộng đồng có kèm

triệu chứng tiêu hóa hoặc hô hấp, tác nhân gây bệnh là trực trùng gram âm nên được nghĩ đến, đặc biệt ở bệnh nhân có tình trạng sử dụng corticoid kéo dài. Việc sử dụng các kỹ thuật xét nghiệm có độ nhạy cao hơn phương pháp soi phân truyền thống như Real-time PCR phát hiện *Strongyloides stercoralis* tồn tại trong dịch não tủy, có tiềm năng lớn để có được câu trả lời khẳng định có hay không mối liên hệ giữa tình trạng nhiễm ấu trùng giun lươn lan tỏa và viêm màng não mủ do trực trùng gram âm.

## KẾT LUẬN

Viêm màng não mủ do trực trùng gram âm mắc phải cộng đồng là bệnh cảnh có tần suất gia tăng và cần được chú ý hiện nay do dự hậu xấu. Một số đặc điểm gợi ý đến nhóm tác nhân này là sử dụng corticoid kéo dài, có biểu hiện tiêu hóa, hô hấp tái lại gợi ý nhiễm giun lươn. Tình trạng kháng ceftriaxon của vi khuẩn dẫn đến thay đổi lựa chọn kháng sinh điều trị theo kinh nghiệm ở đối tượng này là kháng sinh thuộc nhóm carbapenem.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Crane L, Lerner A. Non-traumatic gram-negative bacillary meningitis in the Detroit Medical Center, 1964-1974; (with special mention of cases due to *Escherichia coli*). Med Baltim. 1978 May;57(3):197-209.
2. Lu CH, Chang WN, Chuang YC, Chang HW. The prognostic factors of adult Gram-negative bacillary meningitis. 4th Int Conf Hosp Infect Soc Eff Infect Control Ahead Change. 1998 Sep 1;40(1):27-34.
3. Schuchat A, Robinson K, Wenger JD, Harrison LH, Farley M, Reingold AL, et al. Bacterial Meningitis in the United States in 1995. N Engl J Med. 1997 Oct 2;337(14):970-6.
4. Schlech WF III, Ward JI, Band JD, Hightower A, Fraser DW, Broome CV. Bacterial Meningitis in the United States, 1978 Through 1981: The National Bacterial Meningitis Surveillance Study. JAMA. 1985 Mar 22;253(12):1749-54.
5. Berk SL, McCabe WR. Meningitis Caused by Gram-Negative Bacilli. Ann Intern Med. 1980 Aug 1;93(2):253-60.
6. Mangi RJ, Quintiliani R, Andriole VT. Gram-negative bacillary meningitis. Am J Med. 1975 Dec 1;59(6):829-36.
7. Mancebo J, Doming P, Blanch L, Coll P, Net A, Nolla J. Post-neurosurgical and Spontaneous Gram-negative Bacillary Meningitis in Adults. Scand J Infect Dis. 1986 Jan 1;18(6):533-8.
8. Pomar V, Benito N, López-Contreras J, Coll P, Gurgu M, Domingo P. Spontaneous gram-negative bacillary meningitis in adult patients: characteristics and outcome. BMC Infect Dis. 2013 Sep 30;13(1):451.
9. Van de Beek D, de Gans J, Spanjaard L, Weisfelt M, Reitsma JB, Vermeulen M. Clinical Features and Prognostic Factors in Adults with Bacterial Meningitis. N Engl J Med. 2004 Oct 28;351(18):1849-59.





10. Mai NTH, Chau TTH, Thwaites G, Chuong LV, Sinh DX, Nghia HDT, et al. Dexamethasone in Vietnamese Adolescents and Adults with Bacterial Meningitis. *N Engl J Med.* 2007 Dec 13;357(24):2431-40.
11. Ho Dang Trung N, Le Thi Phuong T, Wolbers M, Nguyen Van Minh H, Nguyen Thanh V, Van MP, et al. Aetiologies of Central Nervous System Infection in Viet Nam: A Prospective Provincial Hospital-Based Descriptive Surveillance Study. *PLOS ONE.* 2012 May 25;7(5):e37825.
12. Pomar V, de Benito N, Mauri A, Coll P, Gurguı M, Domingo P. Characteristics and outcome of spontaneous bacterial meningitis in patients with diabetes mellitus. *BMC Infect Dis.* 2020 Apr 20;20(1):292.
13. Bouadma L, Schortgen F, Thomas R, Wutke S, Lellouche F, Rıgnier B, et al. Adults with spontaneous aerobic Gram-negative bacillary meningitis admitted to the intensive care unit. *Clin Microbiol Infect.* 2006 Mar 1;12(3):287-90.
14. Teckie G, Karstaedt A. Spontaneous adult Gram-negative bacillary meningitis in Soweto, South Africa. *Int J Infect Dis.* 2015 Jan 1;30:38-40.
15. Verweij J. Molecular diagnosis of *Strongyloides stercoralis* in faecal samples using Real-time PCR. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2009;103(4):342-6.

## SPONTANEOUS GRAM-NEGATIVE BACTERIAL MENINGITIS IN HOSPITAL FOR TROPICAL DISEASES

### Summary

**Background:** In the past decade, there was an emergence of spontaneous gram-negative bacilli bacterial meningitis (SGNBM), leading to negative impact on prognosis and mortality. Aging and/or underlying conditions were at increased risk for this illness.

**Methods:** A case series study of SGNBM was conducted at the Hospital for Tropical Diseases, in Ho Chi Minh City, Vietnam from 2014 to 2020.

**Results:** A total of 68 patients were recruited in our study from January 2014 to June 2020. Typical characteristics of patients were male sex (72.1%), middleage and farmer (54.4%). The most common underlying condition was diabetes mellitus (41.2%). Notably, long-term corticosteroid andco-infection with *Strongyloides stercoralis* were also common in these patientswith 21/68 (30.9%) and 20/56 (35.7%) cases, respectively. Among patients whose CSF were tested with Real-time PCR *Strongyloides stercoralis*, we found parasite's existence in 3 cases. *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* were the most causative pathogens of SGNBM, accounting for 42.5% (29/68) and 32,3% (22/68) of all cases, respectively. Furthermore, ESBL-producing *E. coli* strains accounted for 75.9% (22/29) of all *E. coli* meningitis cases. Hence, ceftriaxone, which is the first-choice antibiotic in community-acquired meningitis,was inappropriate for 35.6% (16/45) patients. Septic shock was presented in 32.3% (21/65) cases with poor outcomes. The overall mortality and morbidity rate from SGNBM were 35.4% and 20%, respectively.

**Conclusions:** SGNBM is a severe disease resulting to a high rate of mortality and morbidity. Diabetes, taking long-term corticosteroid treatment and strongyloidiasis could be the risks for this condition. It was necessary to use carbapenem as the empiric antibiotic to cover the ESBL-producing pathogens.

**Keywords:** *Spontaneous bacterial meningitis, ESBL-producing Gram-negative bacilli, Escherichia coli meningitis, Klebsiella pneumoniae invasive syndrome.*