

DOI: 10.59715/pntjmp.1.3.25

## Viêm màng não mủ do trực khuẩn gram âm mắc phải từ cộng đồng tại Bệnh viện Bệnh Nhiệt Đới

Bùi Thị Hồng Hạnh<sup>1,2</sup>, Nguyễn Thị Hân 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>

<sup>1</sup>Bộ môn Nhiễm, Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch

<sup>2</sup>Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới, Thành phố Hồ Chí Minh

<sup>3</sup>Đơn vị nghiên cứu thực hành lâm sàng Đại học Oxford, Thành phố Hồ Chí Minh

<sup>4</sup>Bộ môn Ký sinh - Y học, Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch

### Tóm tắt

**Mở đầu:** Viêm màng não mủ (VMNM) mắc phải tại cộng đồng gây ra bởi trực khuẩn Gram âm được ghi nhận gia tăng trong thập kỷ vừa qua. Bệnh thường xảy ra trên cơ địa người lớn tuổi và/hoặc có bệnh nền, với dự hậu xấu và tỷ lệ tử vong cao. Nghiên cứu mô tả đặc điểm viêm màng não mủ do trực khuẩn Gram âm mắc phải từ cộng đồng ở người lớn.

**Phương pháp:** Nghiên cứu mô tả hàng loạt ca bệnh được chẩn đoán VMNM do trực khuẩn Gram âm mắc phải từ cộng đồng được điều trị tại BVBNĐ từ năm 2014 đến năm 2020. Nghiên cứu gồm 2 giai đoạn hồi cứu (01/2014 - 12/2018) và tiến cứu (01/2019 - 06/2020).

**Kết quả:** Từ 01/2014 đến 06/2020, 68 bệnh nhân VMNM do trực khuẩn 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 19/68 (27,9%) bệnh nhân có đồng nhiễm *Strongyloides stercoralis*. *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 ceftriaxone không phù hợp ở 16/45 bệnh nhân (35,6%). Sốc nhiễm trùng 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 mủ do trực khuẩn Gram âm mắc phải từ cộng đồng là bệnh có dự hậu xấu. *E. coli* và *K. pneumoniae* là vi khuẩn gây bệnh thường gặp nhất. Một số đặc điểm gợi ý đến nhóm tác nhân này là bệnh nền đái tháo đường, sử dụng corticoid kéo dài, nhiễm giun sươn. Do tình trạng kháng ceftriaxone của vi khuẩn, kháng sinh điều trị theo kinh nghiệm ở đối tượng này ưu tiên chọn nhóm carbapenem.

**Từ khóa:** Viêm màng não mủ mắc phải cộng đồng, trực khuẩn Gram âm sinh ESBL, nhiễm ấu trùng giun sươn lan tỏa, viêm màng não mủ do *E. coli*, hội chứng nhiễm trùng *K. pneumoniae* xâm lấn.

### Abstract

#### Spontaneous gram - negative bacterial meningitis in hospital for tropical diseases

**Background:** In the past decade, there was an emergence of spontaneous Gram - negative bacilli bacterial meningitis (SGNBM), which leads to negative impact on

Ngày nhận bài:

06/4/2022

Ngày phản biện:

04/5/2022

Ngày đăng bài:

20/7/2022

Tác giả liên hệ:

Hồ Đặng Trung Nghĩa

Email:

ngiahdt@pnt.edu.vn

ĐT: 0918500638

prognosis and mortality. Aging and/or underlying conditions were at increased risk for this illness. We aimed to describe characteristics of community acquired Gram - negative bacterial meningitis in adult patients.

**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. The research was divided into two periods: retrospective one (01/2014 - 12/2018) and prospective one (01/2019 - 06/2020).

**Results:** A total of 68 patients were recruited in our study from January 2014 to June 2020. Typical characteristics of patients were male (72,1%), middle age and farmers (54,4%). The most common underlying condition was diabetes mellitus (41,2%). Notably, long - term corticosteroid and co - infection with *Strongyloides stercoralis* were also common in these patients with 21/68 (30,9%) and 19/68 (27,9%) cases, respectively. *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. *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* were the most common pathogens. Diabetes, taking long - term corticosteroid treatment and strongyloidiasis could be the risks for this condition. It was necessary to use carbapenems as the empiric antibiotic in suspected SGNBM to cover the ESBL - producing pathogens.

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

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Viêm màng não mủ (VMNM) là một trong những bệnh lý nhiễm trùng 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 VMNM 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 khuẩn Gram âm vẫn được xếp vào nhóm vi khuẩn ít gặp gây VMNM mắc phải ở cộng đồng, đa phần chỉ là những báo cáo ca bệnh đơn lẻ trên một số cơ địa đặc biệt (1 - 5). Thời gian gần đây, trực khuẩn Gram âm hiếu khí đã vươn lên và trở thành tác nhân gây bệnh VMNM quan trọng bên cạnh những vi khuẩn kinh điển như *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* tuýp b và *Neisseria meningitidis* (5 - 7). Tại châu Âu, tỷ lệ mắc tác nhân này tăng từ dưới 1% đến 7% chỉ sau 10 năm (8, 9). Tương tự, tại Việt

Nam, trực khuẩn Gram âm được ghi nhận là vi khuẩn gây VMNM ở người lớn đứng hàng thứ 3 ngay sau *Streptococcus suis* và *Streptococcus pneumoniae* (10, 11).

Bệnh nhân mắc VMNM từ cộng đồng do vi khuẩn Gram âm có kết cục xấu hơn so với nhiễm trùng bởi các tác nhân khác (12). Tỷ lệ tử vong trong nhóm bệnh này do tác nhân trực khuẩn Gram âm luôn ở mức đáng lo ngại từ 38% đến 57% (8, 13, 14); gấp hai đến ba lần tỷ lệ tử vong chung do VMNM và cao hơn 20 lần tử vong trong VMNM do não mô cầu (9). Tỷ lệ tử vong cao trong VMNM do trực khuẩn 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 VMNM mắc phải cộng đồng do vi khuẩn trực khuẩn 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 VMNM do trực khuẩn Gram âm mắc phải tại cộng đồng tại BVBNĐ từ năm 2014 - 2020.

## 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Chúng tôi tiến hành nghiên cứu mô tả hàng loạt ca VMNM do trực khuẩn Gram âm mắc phải tại cộng đồng được điều trị tại Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới (BVBNĐ) trong vòng 6,5 năm từ tháng 01/2014 đến tháng 06/2020. Giai đoạn từ 01/2014 đến 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 01/2019 đến 06/2020, bệnh nhân được thu tuyển tiền cứu khi nhập viện tại khoa nhiễm Việt Anh và nhiễm C, BVBNĐ. 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 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 BVBNĐ (số 01/QĐ-BVBNĐ năm 2019).

Bệnh nhân được chẩn đoán xác định VMNM mù do trực khuẩn Gram âm khi phân lập được nhóm vi khuẩn này trong dịch não tủy (DNT). Trường hợp không xác định được tác nhân trong DNT, bệnh nhân có bệnh cảnh VMNM 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 DNT  $\geq 100$  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.

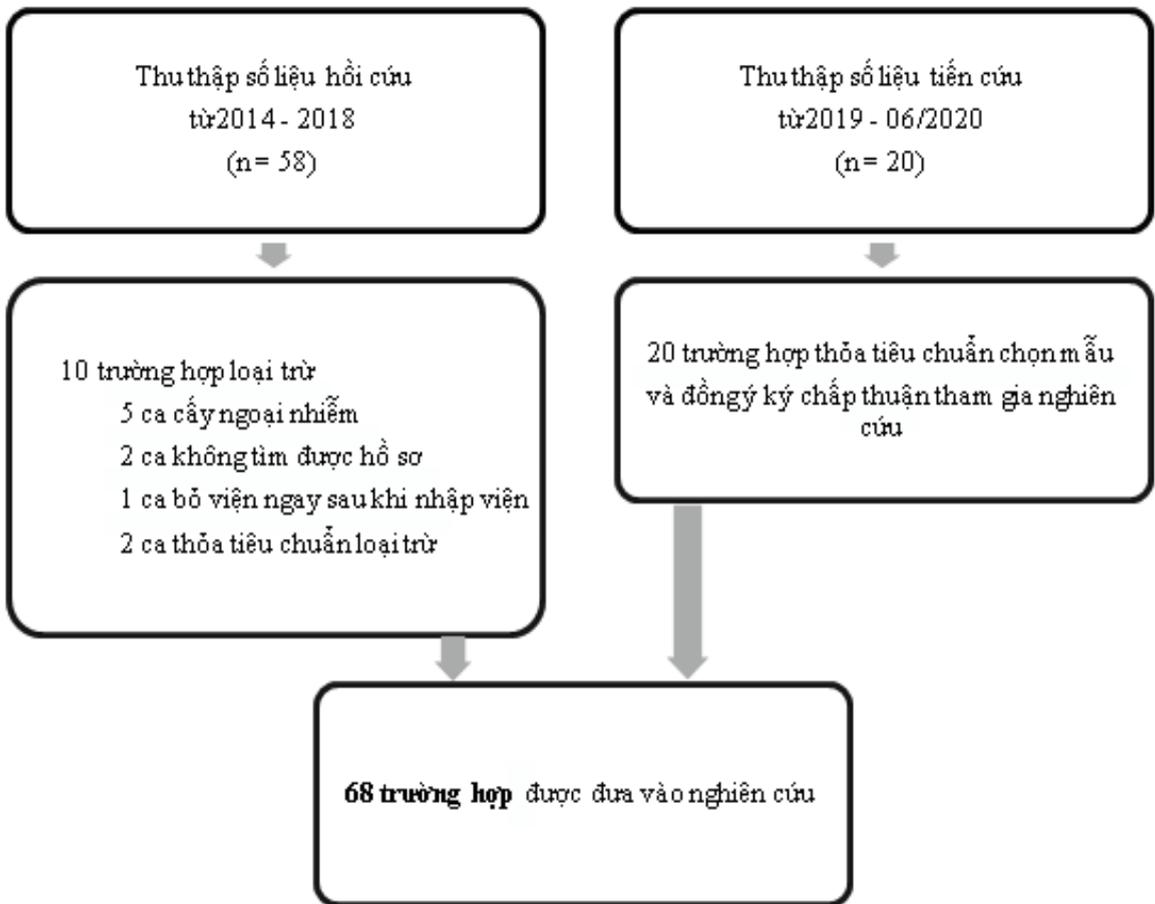
Các bệnh nhân được đánh giá là có rối loạn ý thức nếu thang điểm hôn mê Glasgow (Glasgow coma scale) GCS < 15 điểm. Bệnh nền hoặc bệnh đồng mắc được xác định trước khi nhập viện hoặc trong thời gian nằm viện. Bệnh nhân được ghi nhận có sử dụng corticoid kéo dài khi sử dụng các dạng chế phẩm của

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. Kháng sinh điều trị ban phù 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 VMNM. 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) được áp dụng tương ứng từ độ 1 đến 5 là tử 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 và các biến số định lượng được mô tả bằng số trung vị và khoảng tứ phân vị (KTPV). 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, các biến sẽ được đưa vào phương trình hồi quy đa thức để tiên đoán các yếu tố tiên lượng độc lập.

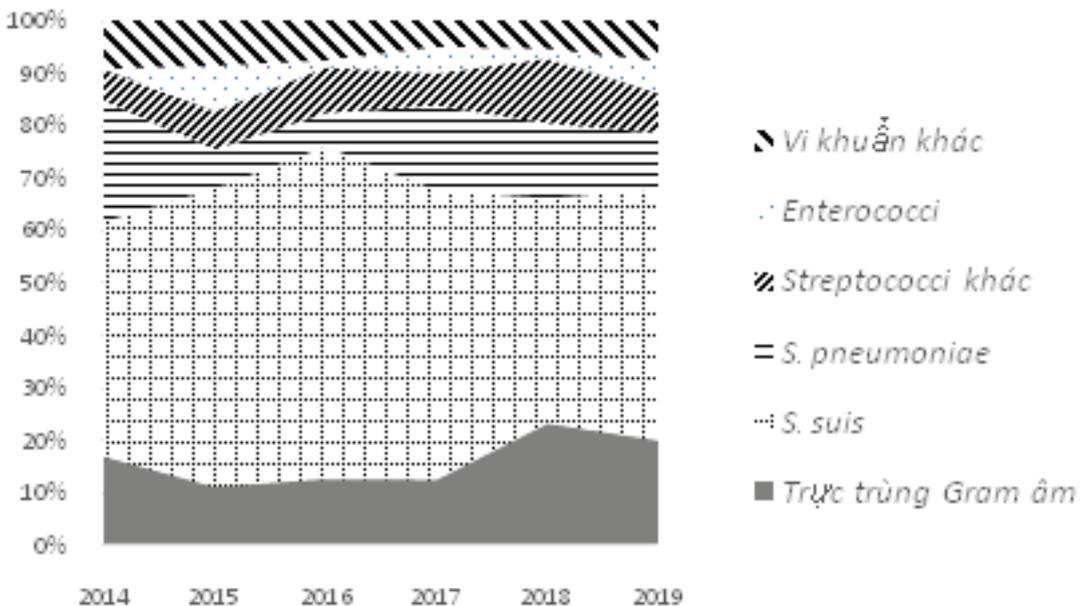
## 3. KẾT QUẢ

Nghiên cứu thu nhận được tất cả 68 trường hợp VMNM do trực khuẩn Gram âm mắc phải tại cộng đồng, gồm 48 bệnh nhân trong giai đoạn hồi cứu hồ sơ từ 01/2014 đến 12/2018 và 20 trường hợp trong giai đoạn tiền cứu từ 01/2019 đến 06/2020 (xem Hình 1). Giai đoạn từ năm 2014 - 2019 cho thấy sự thay đổi đặc điểm tác nhân của các trường hợp VMNM với việc trực khuẩn 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 VMNM mắc phải cộng đồng phân lập được tại BVBNĐ qua các năm

**Đặc điểm dịch tễ**

**Bảng 1.** Đặc điểm dịch tễ của 68 trường hợp VMNM do trực khuẩn Gram âm

<b>Đặc điểm (N = 68)</b>		<b>n (%)</b>
Giới 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 lươn	19 (27,9)
Tiền căn		
	Rối loạn tiêu hóa	11 (16,2)
	VMNM	4 (5,9)

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 19/68 (27,9%) bệnh nhân có đồng nhiễm giun lươn. Có 4 trường hợp trong nghiên cứu của chúng tôi có tiền căn mắc VMNM 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 1 đợt bệnh VMNM 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% 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 VMNM (xem Bảng 2). Tổn thương trên hình ảnh học sọ não không rõ rệt, chỉ ghi nhận được ở 8 trường hợp với biểu hiện: áp xe não (3), viêm màng não (3) và dẫn 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 VMNM do trực khuẩn Gram âm

<b>Đặc điểm (N = 68)</b>		<b>n (%)</b>
Ngày bệnh, trung vị (KTPV)	5 (3 - 7)	49 (72,1)
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)
	GCS 12 - 14	19 (27,9)
	GCS 9 - 11	16 (23,6)
	GCS $\leq$ 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 DNT, trung vị (KTPV)		
	Bạch cầu (tế bào/mm <sup>3</sup> )	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	29 (42,6)
	Cấy dương	65 (95,6)

Đặc điểm (N = 68)		n (%)
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		

### Tác nhân gây bệnh

Trực khuẩn Gram âm đường ruột là nhóm tác nhân gây bệnh chiếm chủ yếu 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 DNT 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 liều kháng sinh cho chẩn đoán VMNM hoặc nhiễm trùng huyết trước khi nhập viện BVBNĐ, cao gần gấp rưỡi so với 13/34 (38,2%) bệnh nhân trong nhóm cấy máu dương tính.

**Bảng 3.** Tác nhân gây VMNM do trực khuẩn Gram âm mắc phải tại cộng đồng

Tác nhân (N = 68)*	n (%)
Trực khuẩn 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 khuẩn 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 72,9% chủng *E. coli* phân lập được có tiết men kháng thuốc ESBL (xem Hình 3). Trong khi đó, kháng sinh ceftriaxone vẫn là kháng sinh điều trị theo kinh nghiệm đầu tay trong điều trị VMNM 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 khuẩn 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.



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

Tỷ lệ tử vong của 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 4 và Bảng 5).

**Bảng 4.** Kết cục điều trị 65 trường hợp VMNM do trực khuẩn Gram âm

Kết cục (N = 65)*	n (%)
Điều trị KS 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 cục 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 VMNM và không rõ kết cục sau đó

**Bảng 5.** Phân tích đơn biến và đa biến các yếu tố ảnh hưởng tiên lượng bệnh

	Phân tích đơn biến		Phân tích đa biến	
	OR (KTC95%)	p	OR (KTC95%)	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
VK kháng thuốc ceftriaxone	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

#### 4. BÀN LUẬN

Trong gần 7 năm, nghiên cứu chúng tôi ghi nhận vi khuẩn đường ruột là tác nhân chủ yếu gây VMNM do trực khuẩn Gram âm mắc phải từ cộng đồng, đứng đầu là E. coli (42,6%) và K. pneumoniae (32,4%). Đáng lưu ý, gần ¾ 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 ceftriaxone, 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 ceftriaxone (8, 15). Đường như tỷ lệ vi khuẩn E. coli sinh men kháng thuốc ceftriaxone từ trong cộng đồng đang gia tăng đáng kể theo thời gian (16, 17). Do đó, tình trạng gia tăng kháng thuốc của trực khuẩn Gram âm ngay từ cộng đồng có thể là yếu tố ảnh hưởng đến tỷ lệ tử vong cao của các bệnh nhân. Kháng sinh lựa chọn điều trị ban đầu bao phủ cho nhóm tác nhân kháng thuốc này là nhóm carbapenem (13, 14, 17).

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 khuẩn 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% (8, 13, 15). Theo y văn, bệnh nhân có bệnh nền đái tháo đường tăng nguy cơ mắc VMNM gấp 2,2 lần so với BN không có cơ địa này (12, 19). Tuy nhiên, với riêng nhóm tác nhân trực khuẩn Gram âm, lời giải vẫn còn bỏ ngõ. Tại Đài Loan, 2 nghiên cứu kéo dài 10 - 15 năm trước và sau năm 2000 ghi nhận tỷ lệ bệnh nhân VMNM có cơ địa đái tháo đường giảm gần một nửa từ 79% còn 44%, nhưng tỷ lệ trực khuẩn Gram âm gây bệnh trong tổng số các tác nhân vẫn duy trì quanh mức 50% (từ 54% còn 46%)(15,20). 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 tế 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% (21). 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 (22,23). Cũng trong nghiên cứu, chúng tôi ghi nhận được tình trạng nhiễm giun lươn xảy ra ở 27,9% các bệnh nhân. Biểu hiện của tình trạng này có thể xuất hiện dưới 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 biểu hiện 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 VMNM do trực khuẩn Gram âm đều có biểu hiện tiêu hóa lúc nhập viện (13). Như vậy, ở bệnh nhân lớn tuổi được chẩn đoán VMNM mắc phải từ cộng đồng có kèm triệu chứng tiêu hóa hoặc hô hấp, tác nhân gây bệnh là trực khuẩn Gram âm nên được nghĩ đến, đặc biệt ở bệnh nhân có tình trạng sử dụng corticoid kéo dài. Tuy nhiên, để có được câu trả lời khẳng định có hay không mối liên hệ giữa tình trạng nhiễm giun lươn và VMNM do trực khuẩn Gram âm cần phải có thêm các nghiên cứu cỡ mẫu lớn hơn, sử dụng các kỹ thuật xét nghiệm có độ nhạy cao hơn như PCR để xác định có hiện diện giun lươn trong hệ thần kinh của bệnh nhân.

#### 5. KẾT LUẬN

Viêm màng não mủ do trực khuẩn 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 ceftriaxone 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.

## DANH MỤC VIẾT TẮT

VMNM: viêm màng não mủ; DNT: dịch não tủy; BVBND: Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới; KS: kháng sinh; KTPV: khoảng tứ phân vị; GCS: Glasgow coma scale; VK: vi khuẩn.

## CẢM ƠN

*Các bác sĩ, điều dưỡng, kỹ thuật viên: khoa nhiễm Việt Anh, khoa nhiễm C, khoa Xét nghiệm BVBND và Đơn vị nghiên cứu lâm sàng Đại học Oxford; thầy cô bộ môn Nhiễm, bộ môn Ký sinh Y học - ĐHY khoa Phạm Ngọc Thạch và các đồng nghiệp đã hỗ trợ thực hiện nghiên cứu này.*

## KINH PHÍ NGHIÊN CỨU

*Nghiên cứu được hỗ trợ kinh phí thực hiện một phần thuộc chương trình Đề tài nghiên cứu khoa học cấp cơ sở của trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch.*

## 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 C-H, Chang W-N, Chuang Y-C, Chang H-W. 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, Gurguí 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, Gurguí 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, Régnier 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. Lien C-Y, Lee J-J, Tsai W-C, Chen S-Y, Huang C-R, Chien C-C, et al. The clinical characteristics of spontaneous Gram-negative bacterial meningitis in adults: A hospital-based study. *J Clin Neurosci.* 2019 Jun 1;64:101-5.
16. Nguyễn Nam Thắng, Trần Thị Hòa, Nguyễn Thị Hoa. Độ nhạy cảm kháng

- sinh của vi khuẩn *Escherichia coli* sinh betalactamase phổ rộng (ESBL) phân lập ở người khỏe mạnh tại xã Nguyên Xá, huyện Vũ Thư, Thái Bình. Tạp Chí Sinh Học. 2016;39(1):96-101.
17. Võ Thị Chi Mai, Lê Kim Ngọc Giao, Hoàng Thị Phương Dung. Các trực khuẩn đa kháng thuốc chiếm cư đường tiêu hóa của người lành mạnh. Hội kiểm soát nhiễm khuẩn Tp.HCM presented at: Hội nghị khoa học Kiểm soát nhiễm khuẩn Tp.HCM; 2017.
  18. Džupova O, Rozsypal H, Prochazka B, Benes J. Acute bacterial meningitis in adults: Predictors of outcome. Scand J Infect Dis. 2009 Jan 1;41(5):348-54.
  19. Van Veen KEB, Brouwer MC, van der Ende A, van de Beek D. Bacterial meningitis in diabetes patients: a population-based prospective study. Sci Rep. 2016 Nov 15;6:36996-36996.
  20. Lien C-Y, Huang C-R, Tsai W-C, Hsu C-W, Tsai N-W, Chang C-C, et al. Epidemiologic trend of adult bacterial meningitis in southern Taiwan (2006-2015). J Clin Neurosci. 2017 Aug 1;42:59-65.
  21. DIEP NTN, THAI PQ, TRANG NNM, JÄGER J, FOX A, HORBY P, et al. Strongyloides stercoralis seroprevalence in Vietnam. Epidemiol Infect. 2017/10/17 ed. 2017;145(15):3214-8.
  22. Lam CS, Tong MKH, Chan KM, Siu YP. Disseminated strongyloidiasis: a retrospective study of clinical course and outcome. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2006 Jan 1;25(1):14-8.
  23. Buonfrate D, Requena - Mendez A, Angheben A, Muñoz J, Gobbi F, Van Den Ende J, et al. Severe strongyloidiasis: a systematic review of case reports. BMC Infect Dis. 2013 Feb 8;13(1):78.