

Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng bệnh do cầu khuẩn màng não xâm nhập tại các đơn vị Quân đội từ 2014 đến 2021

Clinical and subclinical characteristics of invasive meningococcal disease in military units from 2014 to 2021

Nguyễn Đăng Mạnh*, Phạm Văn Chung*,
Trần Đăng Ninh**, Nguyễn Xuân Lâm*,
Nguyễn Khánh Linh*, Phạm Trắc Đông**,
Lê Văn Nam***

*Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

**Cục Quân y,

***Học viện Quân y

Tóm tắt

Mục tiêu: Mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng bệnh do cầu khuẩn màng não xâm nhập tại các đơn vị Quân đội từ 2014 đến 2021. **Đối tượng và phương pháp:** Tiễn cứu kết hợp hồi cứu, mô tả cắt ngang, các ca bệnh là quân nhân mắc nhiễm khuẩn huyết/viêm màng não do cầu khuẩn màng não theo tiêu chuẩn xác định ca bệnh của Bộ Y tế. **Kết quả và kết luận:** Có tổng số 69 ca bệnh do cầu khuẩn màng não xâm nhập được ghi nhận, chủ yếu là chiến sĩ tuổi quân < 1 năm (74,6%). Tỷ lệ tử vong 8,69%. Các triệu chứng kinh điển: Ban xuất huyết (58,6%), cứng gáy (77,9%) thường xuất hiện ở khoảng giờ thứ 20 của bệnh. Các triệu chứng muộn: Shock (29,4%), hôn mê (25%), co giật (16,2%). Xét nghiệm máu: Tăng bạch cầu gấp ở 95,7% (trung bình $22,4 \pm 8,6$ G/L), tăng PCT ở 100%, giảm tiểu cầu gấp ở 37,7% và giảm prothrombin ở 67,9% ca bệnh. Xét nghiệm dịch não tủy: Đục (84,2%), bạch cầu > 1000 (72,6%), protein trung bình: $2,69 (\pm 2,48)$ g/L, glucose giảm: 80%. Bệnh do cầu khuẩn màng não xâm nhập vẫn đang là vấn đề sức khỏe đáng quan tâm trong Quân đội, đặc biệt là ở đối tượng tân binh.

Từ khóa: *Neisseria meningitidis*, lâm sàng, cận lâm sàng.

Summary

Objective: To describe clinical, subclinical characteristics of invasive meningococcal disease in military units from 2014 to 2021. **Subject and method:** A cross-sectional and retrospective study, patients were military staffs with septicemia/meningococcal meningitis classified using the case determination criteria of the Ministry of Health. **Result and conclusion:** 69 cases with invasive meningococcal disease were recorded with 74.6% of the cases were soldiers enrolled < 1 year. The overall mortality rate was 8.69%. The classical symptoms: Purpura (58.6%); neck stiffness (77.9%); mostly observed at the 20th hour from symptom onset. Severe symptoms: Shock, coma, convulsions were observed in 29.4%, 25% and 16.2% of the cases, respectively. Blood test: 95.7% with increased WBC (mean 22.4 ± 8.6 G/L); 100% with increased procalcitonin, 37.7% with Thrombocytopenia; 67.9% with decreased Prothrombin time. Cerebrospinal fluid test: Cloudy (84.2%), cell count > 1000 (72.6%), mean protein: $2.69 (\pm 2.48)$ g/L, low glucose level: 80%. Invasive meningococcal disease remains a health thread in military especially in new recruits.

Keywords: *Neisseria meningitidis*, clinical, prognostic factors of mortality.

Ngày nhận bài: 4/01/2021, ngày chấp nhận đăng: 15/10/2021

Người phản hồi: Nguyễn Đăng Mạnh, Email: drmanha4b108@gmail.com - Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

1. Đặt vấn đề

Bệnh do cầu khuẩn màng não (*Neisseria meningitidis*) đặc biệt là thể viêm màng não (VMN)/nhiễm khuẩn huyết (NKH) (gọi chung là bệnh do cầu khuẩn màng não xâm nhập - Invasive meningococcal diseases - IDM) là một bệnh truyền nhiễm tối nguy hiểm, lây qua đường hô hấp, tỷ lệ tử vong và biến chứng cao, có thể thành dịch đe dọa sức khỏe cộng đồng [6], [7]. Vi khuẩn *Neisseria meningitidis* cư trú bình thường trên niêm mạc hầu họng của con người với tỷ lệ phát hiện vi khuẩn tại đây ở khoảng 10% dân số. Dù đang được theo dõi sát và quản lý chặt chẽ, bệnh do cầu khuẩn màng não xâm nhập vẫn là vấn đề sức khỏe đáng lo ngại ở nước ta, đặc biệt tại các doanh trại Quân đội. Số liệu từ các đơn vị quân đội phía Bắc nước ta cho thấy: Tỷ lệ nhiễm cầu khuẩn màng não trong dịch nhầy họng tại đây lên tới 39%; trong thời gian 2014 - 2018 đã bùng phát 34 ca bệnh (vụ dịch) chủ yếu do cầu khuẩn màng não nhóm B [4].

Do đặc điểm bệnh thường tiến triển nhanh, thời gian từ những triệu chứng đầu tiên đến suy đa tạng và tử vong có thể tính bằng giờ [1], việc định hướng chẩn đoán sớm là cực kỳ quan trọng giúp ra quyết định điều trị kịp thời, cũng như áp dụng các biện pháp dự phòng cấp 2. Tuy nhiên, do thực tế các bác sĩ không chuyên khoa truyền nhiễm cũng như một số bác sĩ tuyến đầu rất hiếm gặp mặt bệnh này nên kinh nghiệm định hướng chẩn đoán và cấp cứu xử trí còn hạn chế. Chính vì vậy, chúng tôi thực hiện đề tài này nhằm mục tiêu: *Mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng ở các ca bệnh do cầu khuẩn màng não xâm nhập tại các đơn vị Quân đội từ 2014 đến 2021.*

2. Đối tượng và phương pháp

2.1. Đối tượng

Ca bệnh lâm sàng: 69 ca bệnh là quân nhân thu dung điều trị tại các bệnh viện quân y toàn quân trong thời gian 2014 - 2021; chọn mẫu toàn bộ, tiêu chuẩn lựa chọn theo Quyết định 3897/QĐ-BYT [3].

Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân

Tiêu chuẩn lâm sàng (Ca bệnh nghi ngờ).

Là những trường hợp có sốt, đau đầu, buồn nôn, nôn, gáy, lơ mơ, nhạy cảm với ánh sáng, có thể xuất hiện ban xuất huyết hình sao hoặc biểu hiện sốc nhiễm khuẩn và trên lâm sàng hướng tới bệnh do cầu khuẩn màng não.

Tiêu chuẩn xét nghiệm sử dụng 1 trong các xét nghiệm sau:

Soi thấy song cầu Gram (-), cấy phân lập được cầu khuẩn màng não trong dịch não tủy.

Cấy máu phân lập được cầu khuẩn màng não.

Soi và cấy phân lập được cầu khuẩn màng não trong tử ban.

PCR (+) với cầu khuẩn màng não trong dịch não tủy, máu, tử ban.

Tiêu chuẩn loại trừ

Bệnh nhân từ chối tham gia nghiên cứu.

Bệnh nhân có kết quả nuôi cấy, xét nghiệm PCR máu/dịch não tủy/tử ban dương tính với ≥ 2 mầm bệnh.

2.2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang, kết hợp hồi cứu và tiến cứu.

Cỡ mẫu nghiên cứu: Chọn mẫu thuận tiện, tất cả các bệnh nhân có đủ tiêu chuẩn đều được chọn vào nghiên cứu.

Phương pháp thu thập số liệu: Thông tin về bệnh nhân được thu thập bằng bệnh án nghiên cứu qua việc tra cứu bệnh án lưu trữ, các báo cáo về ca bệnh của Cục Quân y.

Các chỉ tiêu đánh giá:

Phân bố ca bệnh theo thể bệnh, các thể lâm sàng, tỷ lệ tử vong.

Thời gian và tần suất biểu hiện các triệu chứng lâm sàng của IMD.

Tần suất các triệu chứng lâm sàng của IMD.

Sinh hóa máu cơ bản, marker viêm, dịch não tủy.

Một số yếu tố tiên lượng tử vong.

Kỹ thuật dùng trong nghiên cứu:

Phát hiện cầu khuẩn màng não: Kỹ thuật nhuộm soi, nuôi cấy và PCR.

Phát hiện serogroups: Kỹ thuật multiplex PCR.

2.3. Xử lý số liệu

Số liệu được nhập và xử lý bằng phần mềm SPSS 22.0. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

3. Kết quả

3.1. Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu

Bảng 1. Phân bố ca bệnh theo tuổi quần, thể bệnh lâm sàng

Thể bệnh	Nhóm tuổi quần			Tổng	Tử vong
	≤ 1 năm	1 - 2 năm	> 2 năm		
VMN đơn thuần	22	6	0	30 (43,5%)	0
NKH đơn thuần	11	2	0	13 (18,8%)	4
NKH có VMN	17	8	1	26 (37,7%)	2
Tổng	50 (74,6%)	16 (23,9%)	1 (1,4%)	69	6 (8,69%)

Nhận xét: Có tổng số 69 ca bệnh do cầu khuẩn màng não xâm nhập được ghi nhận. Đa số các ca bệnh là chiến sĩ nhập ngũ dưới 1 năm (74,6%), có 1,4% số ca bệnh có tuổi quần trên 2 năm. Tỷ lệ tử vong: 8,69%.

3.2. Đặc điểm lâm sàng

Bảng 2. Các đặc điểm lâm sàng của bệnh

Triệu chứng	Thời điểm biểu hiện triệu chứng (Trung vị (IQR)*)	Tỷ lệ %
Sốt	0 (0 - 27)	97,1
Đau họng	0 (0 - 18)	47,1
Đau đầu	0 (0 - 49)	64,7
Nghỉ tại trại	0 (0 - 3)	98,5
Mệt lả	0 (0 - 50)	80,9
Chán ăn	0 (0 - 8)	29,4
Đau cơ khớp	0 (0 - 30)	42,6
Sợ ánh sáng		2,9
Buồn nôn	7,5 (0 - 50)	82,4
Nôn	13 (0 - 50)	47,1
Co giật	15 (7 - 24)	16,2
Chân tay lạnh	16 (0 - 49)	20,3
Lơ mơ	18 (6 - 51)	57,4
Tụt huyết áp	18,5 (12 - 49)	29,4

Khó thở	19 (12 - 49)	10,3
Ban xuất huyết	18,5 (6 - 50)	58,8
Cứng gáy	20 (2 - 56)	77,9
Vạch màng não	20 (5 - 56)	66,2
Kernig	20,5 (6 - 56)	73,5
Hôn mê	20 (10 - 48)	25
Rối loạn cơ vòng	20,5 (13 - 48)	11,8

Nhận xét: Các triệu chứng kinh điển của viêm màng não/nhiễm khuẩn huyết chiếm tỷ lệ không quá cao (từ 58,6% ban xuất huyết đến 77,9% cứng gáy) và xuất hiện muộn ở khoảng giờ thứ 20 của bệnh. Các triệu chứng muộn: Shock, hôn mê, co giật chiếm tỷ lệ dưới 35%.

3.3. Đặc điểm cận lâm sàng

Bảng 3. Biến đổi xét nghiệm sinh hóa, huyết học cơ bản

Biến số		Số lượng	Tỷ lệ
Bạch cầu (BC) (G/L)	< 4	1	1,4
	4 - 10	2	2,9
	> 10	66	95,7
	Trung bình	22,4 ± 8,6	
BC Neutro	> 75%	67	97,1
Procalcitonin (PCT) (ng/ml)	≤ 0,05	0	0
	> 0,05 - 2	8	13,6
	> 2 - 10	10	16,9
	> 10	41	69,5
	Trung bình	38,44 ± 34,96	
Tiểu cầu (G/L)	Giảm < 100	26	37,7
Prothrombin (%)	Prothrombin < 70	36	67,9

Nhận xét: Maker viêm tăng cao: 95,7% có tăng bạch cầu (trung bình: 22,4 ± 8,6G/L; tăng PCT ở 100% ca bệnh, chủ yếu tăng cao > 10ng/ml (69,5%). Rối loạn đông - cầm máu: 37,7% có giảm tiểu cầu; 67,9% có giảm PCT.

Bảng 4. Biến đổi dịch não tủy

Biến số		Số lượng	Tỷ lệ %
Màu sắc	Trong	9	15,8
	Đục	48	84,2
Tỷ lệ glucose DNT/ máu	> 0,6	12	20
	< 0,6	48	80
Số lượng BC/ mm ³	< 500	12	18,8
	500 - 1000	5	8,1
	> 1000	45	72,6
	Trung bình	6805 (± 6702)	
Tỷ lệ Neutro	Neutro % > 70	48	87,3
Protein (g/L)	< 1	18	30
	1 - 3	21	35
	> 3	21	35
	Trung bình	2,69 (± 2,48)	

Nhận xét: DNT: Đục (84,2%); bạch cầu tăng cao > 1000 (72,6%); protein trung bình: 2,69 ($\pm$ 2,48); glucose giảm: 80%.

4. Bàn luận

4.1. Đặc điểm của nhóm nghiên cứu và tỷ lệ tử vong

Số liệu Bảng 1 cho thấy: Đa số các ca bệnh là chiến sĩ nhập ngũ dưới 1 năm (74,6%), có 1,4% số ca bệnh có tuổi quân trên 2 năm. Như vậy đối tượng có nguy cơ cao nhất là những thanh niên khỏe mạnh vừa được tuyển chọn vào quân đội và trải qua quá trình huấn luyện tân binh. Đây thực sự là một thách thức với ngành quân y nói riêng và quân đội nói chung cần có biện pháp dự phòng tích cực sự bùng phát của dịch bệnh nguy hiểm đe dọa tính mạng những thanh niên vốn khỏe mạnh không có bệnh lý nền (đã trải qua công tác khám tuyển trước nhập ngũ).

Bệnh do cầu khuẩn màng não xâm nhập (IMD) tuy không phổ biến nhưng là căn bệnh nguy hiểm, tạo gánh nặng bệnh tật lớn trên toàn cầu. Tỷ lệ tử vong do bệnh khá cao, tiến triển nhanh chóng và có khả năng lây lan thành dịch [1, 6, 7]. Tỷ lệ tử vong trong số 69 ca bệnh được ghi nhận trong nghiên cứu của chúng tôi là 8,69%. Tỷ lệ tử vong có giảm so với giai đoạn 2008 - 2014 trong nghiên cứu của tác giả Triệu Phi Long ở các đơn vị quân đội phía Bắc (5/25 ca = 20%) [4]. Tương đương báo cáo tử vong trong số các ca bệnh ở quân đội Mỹ giai đoạn 2006 - 2010 là 19% (5/26 ca) và tỷ lệ tử vong ở cùng độ tuổi (10,4% đến 15,0%) trong một phân tích đa trung tâm [5]. Một phần lý do của sự giảm tỷ lệ tử vong là do ý thức ngày càng cao của các bác sĩ trong quân đội đối với căn bệnh nguy hiểm này. Bệnh nhân có thể được chẩn đoán và điều trị kịp thời hạn chế tỷ lệ tử vong. Ngoài ra với sự tiến bộ của y học nói chung, những ca bệnh shock nhiễm khuẩn do cầu khuẩn màng não được điều trị hỗ trợ suy đa cơ quan tốt hơn nên tỷ lệ tử vong có được cải thiện nếu bệnh nhân đến tuyến cuối điều trị kịp thời.

4.2. Tần suất và thời gian khởi phát các triệu chứng lâm sàng ở bệnh nhân nhiễm cầu khuẩn màng não xâm nhập tại các đơn vị Quân đội từ 2014 đến 2021

Đây là một nghiên cứu về bệnh cảnh lâm sàng của bệnh do cầu khuẩn màng não có cơ mẫu tương đối lớn tại Việt Nam. Đồng thời cũng là một trong số ít nghiên cứu về diễn biến thời gian của các đặc điểm lâm sàng của căn bệnh này đặc biệt là ở đối tượng quân nhân trong Quân đội. Kết quả nghiên cứu ở Bảng 2 mô tả thời gian và tần xuất biểu hiện các triệu chứng sau khi khởi phát bệnh. Bệnh do cầu khuẩn màng não thường diễn biến rất nhanh, đa số bệnh cảnh lâm sàng của bệnh ở đối tượng nghiên cứu xuất hiện trong vòng 24 giờ sau khởi phát bệnh.

Các triệu chứng không đặc hiệu trong những giờ đầu (sốt, đau đầu, đau họng, mệt mỏi, chán ăn, đau cơ khớp...) xuất hiện với tần xuất cao (> 80% số ca bệnh) dễ gây chẩn đoán nhầm với viêm họng cấp. Vì vậy không nên chủ quan mà loại trừ bệnh do cầu khuẩn màng não đặc biệt là trong giai đoạn sớm (6 giờ đầu của bệnh). Việc theo dõi sát diễn biến lâm sàng là hết sức quan trọng, để chẩn đoán kịp thời thì đánh giá lâm sàng cần thực hiện lại trong thời gian 4 đến 6 giờ thay vì đến ngày hôm sau. Cũng lưu ý rằng, mức độ mệt mỏi hay nói rõ hơn là dấu hiệu "mệt lả" cần được lưu ý ở đối tượng tân binh vốn có tiền sử khỏe mạnh. Đó có thể là dấu hiệu gợi ý nhiễm trùng nặng chứ không phải viêm họng đơn thuần.

Các triệu chứng kinh điển của viêm màng não/ nhiễm khuẩn huyết [2] chiếm tỷ lệ không quá cao và xuất hiện muộn từ khoảng 18 giờ sau khởi phát bệnh: (58,6% có ban xuất huyết: Giờ thứ 18,5; 77,9% có cứng gáy, vạch màng não hay kernig: Giờ thứ 20; rối loạn ý thức (lơ mơ) giờ thứ 18). Tiến triển đến thể bệnh nặng (chiếm tỷ lệ dưới 35%) trong thời gian rất nhanh: Sốc (giờ thứ 18,5); hôn mê (giờ thứ 20). Như vậy nếu chỉ dựa vào các dấu hiệu kinh điển kể trên thì bệnh nhân thường được chẩn đoán muộn với tỷ lệ biến chứng, diễn biến nặng hay tử vong

thường cao. Bảng 2 cũng cho thấy dấu hiệu buồn nôn và nôn (trong hội chứng màng não) hay dấu hiệu “chân tay lạnh” có thể là dấu hiệu sớm của sốc đã được ghi nhận tương đối sớm ở khoảng giờ thứ 7 và giờ thứ 16 tương ứng.

Cần lưu ý rằng, số liệu trong nghiên cứu này phần lớn là hồi cứu từ các báo cáo của Cục Quân y và phản ánh sự đánh giá lâm sàng của các bác sĩ quân y tuyến đơn vị (trong giai đoạn sớm của bệnh). Do điều kiện thực tế ít được tiếp cận với những ca bệnh lâm sàng, có thể kỹ năng khám phát hiện các dấu hiệu màng não chưa chính xác. Các dấu hiệu sớm của sốc hay các dấu hiệu của phản ứng màng não vì vậy có thể chỉ lần đầu tiên được ghi nhận và báo cáo khi bệnh nhân được chuyển đến tuyến bệnh viện. Điều này một phần giải thích tại sao báo cáo của chúng tôi ghi nhận dấu hiệu điển hình của bệnh ở thời gian muộn (sau 18 giờ) và thời gian tiến triển đến các dấu hiệu muộn của bệnh cũng rất nhanh (chỉ từ 1 - 2 giờ). Thực tế này có thể đòi hỏi sự nhạy bén hơn nữa trong việc lưu ý và phát hiện các dấu hiệu kinh điển của bệnh. Đồng thời cũng cần quan tâm đến các dấu hiệu dự báo sớm hơn để có can thiệp điều trị kịp thời hơn.

4.3. Một số đặc điểm cận lâm sàng ở bệnh nhân nhiễm cầu khuẩn màng não xâm nhập tại các đơn vị Quân đội từ 2014 đến 2021

Các kết quả xét nghiệm sinh hóa, huyết học trong mẫu huyết thanh không có tính đặc hiệu cho bệnh do màng não cầu. Marker viêm tăng cao rõ: 95,7% có tăng bạch cầu (mean: $22,4 \pm 8,6$); tăng PCT 100%, chủ yếu tăng cao > 10ng/ml (69,5%). Tương tự như biểu hiện nhiễm khuẩn huyết do vi khuẩn điển hình khác [2]. Đáng chú ý là tỷ lệ khá cao các rối loạn đông - cầm máu: 37,7% giảm tiểu cầu; giảm PT: 67,9%. Đây là bệnh cảnh của hội chứng đông máu rải rác lòng mạch, là nguyên nhân đằng sau những biểu hiện trên da và niêm mạc ở bệnh nhân nhiễm cầu khuẩn màng não. Tử ban là một trong những đặc điểm lâm sàng điển hình, được hình thành do tắc mạch, hoại tử, chảy máu (giảm tiểu cầu và prothrombin).

Kết quả xét nghiệm dịch não tủy trong nhóm nghiên cứu tương đối điển hình của viêm màng não nhiễm khuẩn [2]: Màu sắc đục (84,2%), tế bào tăng cao > 1000 (72,6%), protein trung bình: 2,69 ($\pm 2,48$), glucose giảm: 80%. Trên thực hành lâm sàng, bác sĩ truyền nhiễm thường dựa vào biến đổi dịch não tủy điển hình của viêm màng não nhiễm khuẩn và đặc điểm dịch tể học bệnh xuất hiện trên nhóm đối tượng chiến sĩ trẻ trong Quân đội để định hướng chẩn đoán bệnh do cầu khuẩn màng não. Để xác chẩn cần có bằng chứng của vi sinh theo đúng tiêu chuẩn định nghĩa ca bệnh của Bộ Y tế.

5. Kết luận

Bệnh do cầu khuẩn màng não xâm nhập vẫn đang là vấn đề sức khỏe đáng quan tâm trong Quân đội đặc biệt ở đối tượng tân binh. Thể bệnh phổ biến bao gồm: Nhiễm khuẩn huyết + viêm màng não (37,7%), viêm màng não đơn thuần (43,5%), nhiễm khuẩn huyết đơn thuần (18,8%). Tỷ lệ tử vong chung 8,69%. Thực tế này đòi hỏi phải có những biện pháp tốt hơn nữa trong phòng ngừa kiểm soát bệnh.

Các biểu hiện lâm sàng, cận lâm sàng phổ biến là không đặc hiệu, xuất hiện sớm. Trong khi các biểu hiện của các thể nặng chiếm tỷ lệ không quá cao và xuất hiện muộn ở khoảng giờ thứ 20 của bệnh, diễn biến rất nhanh.

Tài liệu tham khảo

1. Bộ Y tế (2010) *Cẩm nang phòng chống bệnh truyền nhiễm*. Hà Nội, tr. 179-183.
2. Nguyễn Văn Mùi (2008) *Bệnh học truyền nhiễm*. Hà Nội, tr. 188-194.
3. Quyết định 3897/QĐ-BYT, ngày 12/10/2012 của Bộ Y tế về việc Hướng dẫn giám sát và phòng, chống bệnh do não mô cầu.
4. Triệu Phi Long (2016) *Đặc điểm dịch tể học bệnh do não mô cầu tại các đơn vị quân đội phía Bắc*. Tạp chí Y học dự phòng, 7 (2), tr. 34-44.
5. Broderick MP, Faix DJ, Hansen CJ et al (2012) *Trends in meningococcal disease in the United*

- States military, 1971-2010. Emerging infectious diseases.* 18 (9): 1430.
6. Purmohamad A, Abasi E, Azimi T et al (2019) *Global estimate of Neisseria meningitidis serogroups proportion in invasive meningococcal disease: A systematic review and meta-analysis.* Microbial pathogenesis 134: 103571.
7. Wang B, Santoreneos R, Giles L et al (2019) *Case fatality rates of invasive meningococcal disease by serogroup and age: A systematic review and meta-analysis.* Vaccine 37(21): 2768-2782