

# VIÊM MÀNG NÃO MỦ

TS. Nguyễn Văn Hảo

## MỤC TIÊU HỌC TẬP

1. Nêu được các tác nhân gây viêm màng não mủ dựa vào lứa tuổi, cơ địa ký chủ, dịch tễ
2. Mô tả được các triệu chứng lâm sàng viêm màng não mủ thể điển hình
3. Nêu và giải thích được các xét nghiệm cần làm để chẩn đoán bệnh, chẩn đoán căn nguyên, phát hiện biến chứng và theo dõi diễn tiến điều trị
4. Chẩn đoán được viêm màng não mủ và nêu được tầm quan trọng của việc chẩn đoán và điều trị sớm
5. Trình bày được phương thức điều trị đặc hiệu viêm màng não mủ do các vi khuẩn thường gặp
6. Trình bày được các biến chứng, di chứng và phương pháp phòng ngừa bệnh.

## 1. ĐẠI CƯƠNG

Viêm màng não mủ (VMNM) là hiện tượng viêm của màng não, do sự xâm lấn của các loại vi khuẩn sinh mủ vào màng não. Phản ứng viêm lan tỏa khắp khoang dưới nhện, trong mô não, mô tủy sống và có thể cả trong các khoang não thất. Đây một bệnh nội khoa cấp cứu, cần được chẩn đoán sớm và xử trí tích cực, kịp thời để hạn chế tử vong cũng như các biến chứng, di chứng.

## 2. TÁC NHÂN GÂY BỆNH – DỊCH TỄ HỌC

Ba tác nhân hay gặp trong VMNM là *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*, chiếm 80% các trường hợp bệnh. Gần đây, ở nước ta đã có nhiều báo cáo ghi nhận *Streptococcus suis* thường gặp hơn các tác nhân khác.

Hiện nay, đã có những thay đổi lớn về tác nhân gây viêm màng não mủ. Hầu hết các trường hợp viêm màng não mủ mắc phải từ cộng đồng ở nước ta là do các tác nhân *S. suis*, *S. pneumoniae*, *N. meningitidis*, *Listeria monocytogenes*.

**Bảng 1: Các tác nhân gây viêm màng não mủ theo tuổi, cơ địa**

Yếu tố thuận lợi		Tác nhân thường gặp*
Tuổi	< 1 tháng	<i>Streptococcus agalactiae</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Listeria monocytogenes</i>
	1 tháng – 23 tháng	<i>S. agalactiae</i> , <i>E. coli</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Neisseria meningitidis</i>
	2 tuổi – 50 tuổi	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Neisseria meningitidis</i>
	> 50 tuổi	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Neisseria meningitidis</i> , <i>Listeria monocytogenes</i> , trực khuẩn gram âm
Cơ địa suy giảm		<i>S. pneumoniae</i> , <i>N. meningitidis</i> , <i>L. monocytogenes</i> , trực khuẩn gram

miễn dịch	âm (bao gồm <i>Pseudomonas aeruginosa</i> )
Gãy, nứt sụn sọ	<i>S. pneumoniae</i> ; <i>H. influenzae</i> ; <i>Streptococci</i> nhóm A
Chấn thương đầu Sau phẫu thuật thần kinh	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>staphylococci coagulase</i> (-) ( <i>Staphylococcus epidermidis</i> ), trực khuẩn gram âm (bao gồm <i>Pseudomonas aeruginosa</i> )

\*Tác nhân gây VMNM thường gặp ở các nước Đông Nam Á: *Streptococcus suis*

### 2.1. *Streptococcus suis*

*Streptococcus suis* (*S. suis*) là một tác nhân gây bệnh cho heo. Người có thể bị nhiễm vi khuẩn và biểu hiện bệnh VMNM hoặc nhiễm trùng huyết.

### 2.2. *Streptococcus pneumoniae*

Đây là tác nhân gây viêm màng não mủ thường gặp ở người trẻ (trên 20 tuổi). Một số yếu tố làm gia tăng nguy cơ viêm màng não mủ do *S. pneumoniae*:

### 2.3. *Neisseria meningitidis*

*N. meningitidis* chiếm khoảng 60% tác nhân gây viêm màng não mủ ở trẻ em và người lớn trẻ (2 – 20 tuổi). Viêm màng não mủ do não mô cầu là thể bệnh viêm màng não mủ duy nhất có thể xảy ra dịch bệnh.

### 2.4. *Listeria monocytogenes*

Người bị suy giảm miễn dịch có nguy cơ đặc biệt bị nhiễm *L. monocytogenes*. Bệnh lây truyền qua thức ăn (các chế phẩm từ sữa, rau không nấu chín) và có liên quan đặc biệt với những người được ghép cơ quan, bệnh nhân tại các đơn vị lọc máu, được điều trị bằng corticosteroid và những thuốc độc tế bào, bị bệnh gan, phụ nữ có thai và trẻ sơ sinh.

### 2.5. *Haemophilus influenzae*

Trước đây *H. influenzae* là tác nhân gây viêm màng não mủ hàng đầu, nhất là ở trẻ em, nhưng nay đã giảm đáng kể từ khi có sự can thiệp của vắc xin phòng ngừa *H. influenzae* type b (Hib) vào cuối những thập niên 80.

### 2.6. *Staphylococcus aureus* và *Staphylococcus* không tiết coagulase (staphylococci coagulase-negative)

Là tác nhân chiếm tỷ lệ nhiều nhất trong những trường hợp viêm màng não mủ sau các phẫu thuật thần kinh, nhất là phẫu thuật tạo thông nối (shunt) trong bệnh não úng thủy, hoặc biến chứng khi sử dụng bể Ommaya dưới da để hóa trị liệu trong màng cứng.

### 2.7. Trực trùng gram âm đường ruột

Là tác nhân gây viêm màng não mủ trên các cơ địa bị những bệnh mạn tính và suy giảm miễn dịch như bệnh đái tháo đường, xơ gan hoặc nghiện rượu và nhiễm trùng tiêu mạn tính và theo sau những phẫu thuật thần kinh nhất là những phẫu thuật có mở hộp sọ hoặc găm xương sọ.

## 3. SINH BỆNH HỌC

Có một số giả thuyết được đưa ra để giải thích về cơ chế bệnh sinh của VMNM:

### 3.1. Giai đoạn vi khuẩn xâm nhập vào niêm mạc hầu họng của kí chủ

Các sợi fimbriae (pili) trên bề mặt các vi khuẩn giúp chúng tăng khả năng bám vào niêm mạc hầu họng; bám vào các thụ thể đặc biệt, ức chế vận động của tiêm mao, làm vỡ mối nối liên bào, tiết ra IgA protease để phá vỡ IgA. Sau đó chúng xuyên qua tế bào nhờ các không bào để vào máu.

### 3.2. Giai đoạn nhiễm trùng huyết

Khi vi khuẩn vào máu, vỏ vi khuẩn giúp chúng thoát khỏi tình trạng thực bào của tế bào đa nhân và hoạt động diệt khuẩn của bổ thể.

### 3.3. Giai đoạn xâm nhập màng não- Sự tồn tại của vi khuẩn trong khoang màng nhện

Cơ chế vi khuẩn xâm nhập qua màng não chưa rõ.

### 3.4. Tăng áp lực sọ não

Là hậu quả của phù não, xảy ra do nhiều cơ chế: tình trạng tăng tính thấm hàng rào máu màng não (cơ chế mao mạch), vi khuẩn phóng thích toxin làm phù tế bào não (cơ chế độc tế bào), hoặc sự xuất tiết của ADH (hormone ức chế lợi niệu), hoặc do tắc nghẽn lưu lượng tuần hoàn DNT. Đánh giá bằng áp lực mở lúc chọc dò DNT, lượng nước trong não qua chụp cắt lớp, đo nồng độ lactate DNT.

### 3.5. Các đường xâm nhập khác của vi khuẩn vào màng não

Ngoài sự xâm nhập của vi khuẩn từ niêm mạc hầu họng vào màng não (là bệnh cảnh cổ điển ở trẻ em), vi khuẩn còn vào màng não bằng nhiều con đường khác:

- Thở phát sau nhiễm trùng huyết
- Sau chấn thương sọ não hoặc có vết gãy ở xoang mũi hay gãy xương sàng. Vi khuẩn xâm nhập trực tiếp vào hệ thần kinh qua con đường xoang bì hoặc túi phình màng não (nơi nối liền da đầu với các lớp màng não) nên dễ bị viêm màng não tái đi tái lại.
- Sau phẫu thuật ngoại thần kinh

## 4. LÂM SÀNG

Bệnh cảnh lâm sàng của viêm màng não mủ đa dạng, tùy theo tuổi, thời gian bệnh, tác nhân gây bệnh, cơ địa kí chủ.

Các biểu hiện thường giống với các nhiễm trùng khác và không có một triệu chứng nào đặc thù riêng cho VMN, cần phải cảnh giác và luôn tìm những yếu tố nguy cơ của viêm màng não mủ mới giúp cho người bác sĩ chẩn đoán sớm được bệnh và xử trí kịp thời.

#### Hội chứng màng não:

- Đau đầu dữ dội, kéo dài, không bớt với thuốc giảm đau, sợ ánh sáng
- Buồn nôn, nôn vọt
- Táo bón và tăng kích thích da
- **Dấu màng não:** cổ gượng, Kernig, Brudzinski. Đây là triệu chứng gợi ý nhất để chẩn đoán VMNM. Ở trẻ em, dấu màng não được biểu hiện bằng dấu thóp phồng

### 4.1. Trẻ sơ sinh (neonate)

Các triệu chứng thường là không đặc hiệu: trẻ bỏ bú, kém linh hoạt, hoặc khó chịu, quấy khóc, khóc thét bất thường, vàng da, ói, tiêu chảy.

Sốt hoặc hạ thân nhiệt, co giật (khoảng 40%), vàng da, thóp phồng, hạ đường huyết

#### 4.2. Trẻ nhỏ (infant) và trẻ lớn (children)

Những triệu chứng sau đây thường xuất hiện trong bệnh viêm màng não mủ: cổ gượng, thóp phồng, co giật, sợ ánh sáng, nhức đầu, dị cảm, kích thích, li bì, hôn mê, ăn kém, buồn nôn, nôn, sốt (thường là trẻ bị sốt nhưng trong một vài trường hợp nặng thì trẻ bị hạ thân nhiệt)

#### 4.3. Người lớn

**Các triệu chứng cổ điển:** sốt và lạnh run, đau đầu, cổ gượng, nôn ói, sợ ánh sáng, lú lẫn, co giật.

**Các triệu chứng ít thấy:** Yếu, liệt khu trú hoặc mất cảm giác, đặc biệt là ở vùng mặt. Sưng và đau ở một hoặc nhiều khớp. Phát ban mới xuất hiện và thường giống như đốm bầm. Bệnh nhân có thể có biểu hiện viêm phổi hoặc viêm tai giữa.

**Dấu kích thích màng não:** Cổ gượng, dấu Kernig, dấu Brudzinski.

**Phù gai thị:** Dấu hiệu này có thể có ở khoảng 1/3 bệnh nhân viêm màng não mủ bị tăng áp lực nội sọ. Và xuất hiện khoảng vài giờ sau khi áp lực trong sọ tăng lên.

**Các dấu thần kinh khu trú:** Liệt dây sọ (thường là các dây III, IV, VI, VII) gặp trong khoảng 10 - 20% các bệnh nhân. Các dấu thần kinh khu trú có ý nghĩa tiên lượng xấu và thường kèm theo sự gia tăng tỷ lệ tai biến của thủ thuật chọc dò dịch não tủy.

#### **Các triệu chứng toàn thân:**

- + Tam chứng Cushing: mạch chậm, huyết áp tăng, thở nhanh; liên quan với áp lực trong hộp sọ tăng hoặc nguy cơ tụt não.
- + Nhiễm trùng ngoài sọ (ví dụ: viêm xoang, viêm tai giữa, viêm tai xương chũm, viêm phổi, nhiễm trùng tiểu) có thể được phát hiện.
- + Viêm khớp, xuất huyết dưới da thường có khi bị nhiễm *N meningitidis*.
- + Xuất huyết dưới da cũng có thể gặp trong các trường hợp mà tác nhân không phải là *N meningitidis*.
- + Sốc nội độc tố là bệnh cảnh đặc trưng của nhiễm *N meningitidis*.
- + Rối loạn tâm thần, có thể là kích thích, ngủ gà, sáng hoặc hôn mê.

#### 4.4. Bệnh nhân lớn tuổi

Lừ đừ, thay đổi tính tình, lú lẫn, lơ mơ và có thể không sốt. Ở bệnh nhân có tiền sử hoặc đang bị nhiễm trùng, tiền sử chấn thương sọ não, nếu có rối loạn tri giác cần khảo sát DNT trước khi loại trừ VMN.

<b>Bảng 2. Biểu hiện lâm sàng thường gặp trong VMNM</b>	
<b>Biểu hiện lâm sàng</b>	<b>Tần suất %</b>
Nhức đầu	≥ 85
Sốt	≥ 80
Cổ gượng	≥ 80
Rối loạn tri giác	≥ 75
Nôn ói	# 35
Co giật	# 30
Dấu thần kinh khu trú	10 – 35
Phù gai	< 5

## 5. CHẨN ĐOÁN

### 5.1. Chẩn đoán xác định

Chẩn đoán VMNM dựa vào kết quả DNT; biểu hiện DNT tiêu biểu cho VMNM được trình bày trong bảng 2. Số lượng bạch cầu gia tăng trong VMNM thường khoảng  $1000 - 5000/\text{mm}^3$  (từ  $<100/\text{mm}^3$  đến  $>10000/\text{mm}^3$ ); 60% bệnh nhân VMNM có đường trong DNT  $< 40 \text{ mg/dL}$ , Tất cả bệnh nhân đều tăng nồng độ protein trong DNT vì rối loạn hàng rào máu não. Tuy nhiên bạch cầu và protein trong DNT có thể bình thường lúc khởi phát VMNM, đặc biệt trong vài trường hợp VMN sơ sinh hoặc cơ địa suy giảm miễn dịch nặng.

Nhuộm Gram cho phép xác định nhanh tác nhân gây bệnh (60% – 90% trường hợp) với độ đặc hiệu gần 100%. Cây DNT là tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán và dương tính trong khoảng 80% - 90% trường hợp VMNM mắc phải từ cộng đồng nếu chọc dò tủy sống được thực hiện trước khi cho kháng sinh. Nhiều xét nghiệm giúp chẩn đoán nhanh tác nhân gây bệnh khác như Latex giúp phát hiện kháng nguyên *Hemophilus influenzae* típ B, *S. pneumoniae*, *N. meningitidis*, *E. coli* K1 và *streptococci* nhóm B. Một xét nghiệm mới bằng phương pháp sắc ký miễn dịch để phát hiện *S.pneumoniae* trong DNT với độ nhạy và độ đặc hiệu 100% trong chẩn đoán VMNM do *S. pneumoniae*.

Phản ứng PCR được dùng khuếch đại DNA từ những bệnh nhân VMNM do nhiều tác nhân khác nhau. Kết quả của một nghiên cứu cho thấy độ nhạy và đặc hiệu 91%.

### 5.2. Chẩn đoán phân biệt VMNM với VMN siêu vi

Kết quả nhuộm Gram hoặc cấy âm tính gây khó khăn trong chẩn đoán VMNM. Nhiều mô thức tính điểm giúp phân biệt VMNM với các loại VMN khác. Kết quả phân tích một báo cáo 422 bệnh nhân miễn dịch bình thường  $>1$  tháng tuổi bị VMN do siêu vi hoặc vi khuẩn cho thấy đường trong DNT  $< 34 \text{ mg/dL}$ , tỉ lệ đường DNT/đường huyết  $< 0,23$ , protein trong DNT  $> 220 \text{ mg/dL}$ , số lượng bạch cầu trong DNT  $>2000/\text{mm}^3$  với thành phần bạch cầu đa nhân trung tính  $> 1180/\text{mm}^3$  là các yếu tố tiên đoán VMNM nhiều hơn VMN siêu vi, với độ tin cậy  $> 99\%$ . Mô thức này được xem có giá trị trong nhiều nghiên cứu hồi cứu.

Chẩn đoán xác định VMNM khi có đủ các dấu hiệu: sốt, thay đổi tri giác, có dấu màng não và xét nghiệm DNT: BC tăng (bạch cầu đa nhân trung tính chiếm ưu thế), đường giảm, đạm tăng, lactate/ DNT tăng, soi và/hoặc cấy vi khuẩn dương tính.

### 5.3. Chẩn đoán phân biệt:

- VMN do các vi khuẩn không sinh mủ: lao, leptospira, giang mai, bệnh Lyme
- VMN siêu vi: quai bị, EBV, *Varicella – Zoster*.
- Ổ nhiễm trùng cạnh màng não: viêm xương chũm, viêm tai giữa, áp xe não
- VMN do nấm: *Cryptococcus neoformans*, *Candida albicans*
- Bệnh lý não do ký sinh trùng lạc chỗ
- Bệnh lý ác tính: Hodgkin, bạch cầu cấp có di căn màng não
- VMN hoá chất: chất gây viêm sau gây tê tuỷ sống, độc chất (chì, thuỷ ngân...)

## 6. CẬN LÂM SÀNG KHÁC

- Công thức máu: bạch cầu máu thường tăng cao, bạch cầu đa nhân trung tính chiếm đa số.
- Glucose huyết thanh: so sánh với glucose dịch não tủy.
- Cấy các bệnh phẩm trước khi dùng kháng sinh có thể giúp ích nếu chẩn đoán chưa rõ: cấy máu (dương tính trong 50% các trường hợp viêm màng não mủ do *H influenzae*, *S pneumoniae*, *N meningitidis*); cấy dịch mũi họng, dịch hô hấp, nước tiểu và sang thương da.
- Phản ứng kết tụ Latex hoặc điện di miễn dịch ngược dòng (CIE) các bệnh phẩm máu, nước tiểu và dịch não tủy đối với một số kháng nguyên vi khuẩn chuyên biệt đôi khi được đề nghị nếu chưa chẩn đoán xác định được hoặc bệnh nhân đã dùng kháng sinh trước đó.

### - Chẩn đoán hình ảnh:

- + Chụp sọ thường, chụp xoang và chụp ống tai-xương chũm có thể phát hiện được tình trạng tăng áp lực nội sọ kéo dài và một số yếu tố nguy cơ của viêm màng não.
- + Chụp cắt lớp vi tính CT scan hoặc MRI não không giúp chẩn đoán VMNM và có thể bình thường trong giai đoạn sớm.

### Các xét nghiệm khác:

- + Xét nghiệm để đánh giá chức năng thận, gan: BUN, creatinine, men gan
- + Xét nghiệm đông máu và tiểu cầu: thực hiện nếu bệnh nhân có các bệnh lý nghiện rượu mạn, bệnh gan hoặc đông máu nội mạch lan tỏa (disseminated intravascular coagulation – DIC). Nếu cần, có thể truyền tiểu cầu hoặc huyết tương tươi đông lạnh cho bệnh nhân trước khi chọc dò dịch não tủy.
- + Tìm ổ nhiễm trùng nguyên phát: X-quang ngực, TPTNT
- **Dịch não tủy:**  
Là xét nghiệm quan trọng trong chẩn đoán. Cần chọc dò dịch não tủy để xác định

chẩn đoán, sau sử dụng kháng sinh 24 – 48 giờ để đánh giá đáp ứng với kháng sinh, kiểm tra DNT trước khi ngưng kháng sinh, hoặc bất cứ lúc nào trong quá trình điều trị mà lâm sàng diễn tiến không thuận lợi, hoặc không phù hợp giữa lâm sàng và cận lâm sàng.

**Bảng 3: Kết quả DNT thường gặp trong VMNM**

Màu sắc	Đục
Áp lực mở	200 - 500 mmH <sub>2</sub> O
Số lượng bạch cầu	1000 – 5000/ mm <sup>3</sup> (có thể từ <10 đến >10.000/mm <sup>3</sup> )
Phần trăm bạch cầu đa nhân trung tính	>80%
Glucose	< 2,2 mmol/L (< 40 mg/dL)
Tỉ lệ đường DNT: đường máu	< 0,40
Protein	100 - 500 mg/dL)
Lactate DNT	> 4 mmol/L
Nhuộm Gram	(+) 60-90%
Cấy DNT	(+) 70 - 85%

## 7. ĐIỀU TRỊ

### 7.1. Nguyên tắc

Sử dụng kháng sinh sớm, ngay khi có chẩn đoán (điều trị kháng sinh theo kinh nghiệm càng sớm càng tốt)

- Lựa chọn thuốc thích hợp với độ nhạy cảm của vi khuẩn gây bệnh
- Chọn kháng sinh có tính diệt khuẩn
- Thuốc phải đạt được nồng độ diệt trùng cần thiết trong DNT (dùng kháng sinh tĩnh mạch, liều cao, không giảm liều trong suốt quá trình điều trị)
- Điều trị corticoide được xem như một biện pháp điều trị bổ sung cho điều trị kháng sinh. Sử dụng corticoide trước hoặc cùng lúc dùng kháng sinh. Các dữ kiện nghiên cứu cho thấy sử dụng corticoide làm cải thiện kết cục của một số bệnh cảnh viêm màng não mủ.
- Nên khảo sát lại DNT sau 24-48 giờ sử dụng kháng sinh để đánh giá sự đáp ứng với thuốc.

### 7.2. Thực tiễn

#### 7.2.1. Xử trí ban đầu:

Nếu nghi ngờ một bệnh nhân bị VMNM, trước tiên cần chọc dò tủy sống để xác định xem có thật sự VMNM không. Nếu không rõ tác nhân gây bệnh hoặc nếu phải trì hoãn thủ thuật chọc dò tủy sống, bệnh nhân cũng cần được cho kháng sinh ngay sau khi được cấy máu. Điều trị kháng sinh lúc này có thể dựa trên các yếu tố: tuổi và tình trạng bệnh nền của bệnh nhân (Bảng 1).

Ở những bệnh nhân nghi ngờ VMNM kèm dấu thần kinh khu trú hoặc phù gai thị

cần được thực hiện CT scan hoặc MRI não trước khi chọc dò tủy sống để loại trừ sang thương choáng chỗ nội sọ vì nguy cơ tụt não (tỉ lệ thất sục của tụt não không rõ). Thời gian chờ thực hiện CT scan hoặc MRI não làm tăng nguy cơ biến chứng và tử vong. Vì vậy, bệnh nhân cần được điều trị kháng sinh và dexamethasone theo kinh nghiệm ngay sau khi cấy máu.

Lựa chọn kháng sinh ban đầu điều trị dựa vào tần suất các loại vi khuẩn thường hay gây bệnh theo lứa tuổi hoặc các yếu tố thuận lợi (viêm tai, viêm xoang, chấn thương sọ não, già, nghiện rượu...), hoặc có thể dùng kháng sinh phổ rộng trong lúc chờ đợi kết quả cấy DNT và kháng sinh đồ.

**Bảng 4: Lựa chọn kháng sinh theo tuổi và cơ địa bệnh nhân**

Đặc điểm	Kháng sinh
< 1 tháng tuổi	Ampicillin + cefotaxime (hoặc aminoglycoside)
1 tháng – 23 tháng	Ampicillin + cefotaxime (hoặc ceftriaxone) ± vancomycin*
2 tuổi – 50 tuổi	Ceftriaxone (hoặc cefotaxime) ± vancomycin*
> 50 tuổi	Ampicillin + ceftriaxone (hoặc cefotaxime) ± vancomycin*
Cơ địa suy giảm miễn dịch	Ampicillin + ceftazidime (hoặc meropenem) ± vancomycin*
BN bị gãy, nứt sán sọ	Vancomycin + ceftriaxone
Chấn thương đầu Sau phẫu thuật thần kinh	Vancomycin + ceftazidime (hoặc cefepim hoặc meropenem)
* Thêm Vancomycin vào phác đồ lựa chọn đầu tiên nếu tác nhân gây bệnh có khả năng là <i>S. pneumoniae</i> kháng penicillin hoặc trong cộng đồng có tần suất kháng thuốc cao.	

### 7.2.2. Điều trị khi xác định được tác nhân gây bệnh

#### - VMN do *Hemophilus influenzae*

+ Kháng sinh cephalosporin thế hệ III (cefotaxime 200 mg/kg/ngày hoặc ceftriaxone 100 mg/kg/ngày, hoặc ceftazidime 125-150 mg/kg/ngày) là lựa chọn hàng đầu, tối thiểu là 10 ngày. Tình trạng kháng chloramphenicol và ampicillin rất phổ biến.

+ Hiệu quả của dexamethasone (0,15 mg/kg mỗi 6 giờ) làm giảm nguy cơ bị điếc và di chứng thần kinh đã được chứng minh rõ ràng ở trẻ em.



- **VMN do *Neisseria meningitides***

+ Kháng sinh được chọn là penicillin G (24 triệu đơn vị/ngày) hoặc ampicillin (12 g/ngày). Ceftriaxone (4 g/ngày) thường dùng cho các chủng kháng thuốc (MIC là 0,1- 1 mcg/mL). Thời gian 7-10 ngày hoặc khi bệnh nhân hết sốt 5 ngày. Đã có báo cáo não mô cầu kháng penicillin nhưng chưa nhiều.

**VMN do *Streptococcus pneumoniae***

Trong quá khứ định nghĩa *S. pneumoniae* nhạy penicillin khi MIC  $\leq 0,06$   $\mu\text{g/mL}$ ; nhạy trung gian khi MIC 0,1 - 1  $\mu\text{g/mL}$ , kháng khi MIC  $\geq 0,2$   $\mu\text{g/mL}$ . Gần đây định nghĩa lại (Viện tiêu chuẩn lâm sàng và cận lâm sàng quốc tế) ngưỡng cắt nhạy penicillin đối với bệnh nhân VMN do phế cầu khi MIC  $\leq 0,06$   $\mu\text{g/mL}$  và kháng khi MIC  $\geq 0,12$   $\mu\text{g/mL}$ .

Cephalosporin thế hệ III (chủ yếu ceftriaxone và cefotaxime) được chọn lựa điều trị VMNM do phế cầu nhạy trung gian penicillin. Vài báo cáo thất bại điều trị của các cephalosporin thế hệ III, chủng kháng khi MIC  $\geq 2$   $\mu\text{g/mL}$ . Khi MIC  $\leq 1$   $\mu\text{g/mL}$  có một vài trường hợp thành công với cefotaxime hoặc ceftriaxone liều cao. Kết quả một nghiên cứu cho thấy cefotaxime liều cao không đủ tin cậy diệt trùng.

Đa số tác giả đề nghị phối hợp vancomycin với ceftriaxone trong điều trị theo kinh nghiệm VMNM do phế cầu. Meropenem có hoạt tính chống phế cầu kháng penicillin, được FDA chấp nhận trong điều trị VMNM ở trẻ em >3 tháng tuổi.

+ **Corticoide** (ví dụ: dexamethasone) là điều trị hỗ trợ vì các kết quả nghiên cứu chứng minh lợi ích của corticoid làm giảm đáng kể tỷ lệ chết - mắc và di chứng thần kinh. Tuy nhiên, vancomycin vào dịch não tủy kém, nếu dùng chung với dexamethasone thì khả năng thâm vào dịch não tủy của vancomycin sẽ giảm nhiều, do đó không sử dụng vancomycin đơn thuần hoặc thay bằng rifampycin nếu kháng sinh đồ nhạy.

- **VMN do *Streptococcus suis***

Tác nhân này nhạy cảm với penicillin, ampicillin, Cephalosporine thế hệ III.

Ceftriaxone 2g x2 /ngày, thời gian điều trị 10 – 14 ngày.

Nếu dị ứng, thay thế bằng vancomycin 2- 3g/ngày.

- **VMN do *Listeria monocytogenes***

Trẻ sơ sinh: Ampicillin (300 mg/kg/ngày), phối hợp gentamicin (2,5 mg/kg/ngày).

Người lớn: Ampicillin 8g/ngày hoặc penicillin 24 triệu UI/ngày

Nếu dị ứng, có thể sử dụng Trimethoprim-Sulfamethasone (TMP-SMX) với liều TMP 10 mg/kg/ngày

Thời gian điều trị kéo dài 3-4 tuần

- **VMN do trực khuẩn gram âm hiếu khí**

Thường gặp sau chấn thương đầu hay những thủ thuật ngoại thần kinh.

Các Cephalosporin thế hệ 3 là lựa chọn hàng đầu nhưng ceftriaxone và cefotaxime không có tác dụng với *P. aeruginosa*. Cefepime thường được dùng nhất. Phối hợp thêm

aminoglycoside để có tác dụng hiệp đồng.

Trường hợp viêm màng não do *P. aeruginosa*, cephalosporin thế hệ III được lựa chọn hàng đầu là ceftazidime (2 g tiêm mạch mỗi 8 giờ). Thuốc thay thế có thể là Meropenem. Giới hạn dùng imipenem vì thuốc này có thể gây co giật.

- **VMN do *Staphylococcus aureus***

Thường ít gặp, thứ phát sau một nhiễm trùng huyết nặng, hoặc từ một ổ nhiễm trùng kề cận màng não, hoặc sau thủ thuật ngoại thần kinh.

Lựa chọn đầu tiên là nafcillin (9-12 g/ngày) hoặc oxacillin (9-12 g/ngày).

Nếu dị ứng, hoặc nghi ngờ tụ cầu kháng Methicillin (MRSA), dùng vancomycin 2-3 g/ngày, điều chỉnh liều theo nồng độ thuốc trong huyết thanh. Dùng chung với rifampicin (600 mg/ngày) có tác dụng hiệp cộng.

Thời gian điều trị 2 – 3 tuần.

- **VMN do *Streptococcus agalactiae***

Điều trị viêm màng não do *S. agalactiae* bằng ampicillin (12 g/ngày) phối hợp với một aminoglycoside. Kháng sinh thay thế có thể là cephalosporin thế hệ III hoặc vancomycin nếu dị ứng Penicillin.

**7.2.3. Theo dõi và điều trị nâng đỡ**

Điều trị hỗ trợ và theo dõi kỹ giúp cải thiện tốt tiên lượng bệnh nhân, cũng như phát hiện sớm biến chứng. Cần theo dõi:

- Mạch, HA, nhiệt độ, nhịp thở: Sốt có thể do thuốc, viêm tĩnh mạch, bội nhiễm, nhiễm siêu vi đi kèm. Nếu sốt > 7 ngày, hoặc sốt trở lại sau một thời gian hết sốt, cần khảo sát lại DNT, tầm soát nhiễm trùng khác (đường tiểu, hô hấp...)
- Nếu bệnh ói nhiều, có thể đặt ống thông dạ dày cung cấp dinh dưỡng cho bệnh nhân. Chú ý cân bằng dịch và điện giải.
- Nếu có co giật, có thể sử dụng diazepam (0,3 mg/kg/lần) TM, ngừa co giật bằng phenobarbital (5 mg/kg/lần).
- Thăm khám theo dõi tình trạng thay đổi tri giác, dấu thần kinh định vị. Trẻ nhỏ cần theo dõi vòng đầu hoặc siêu âm xuyên thóp để phát hiện các biến chứng tràn dịch dưới màng cứng.

**\* Vấn đề sử dụng phối hợp kháng viêm corticoid:**

Những hiểu biết về bệnh sinh của VMNM đã giúp các biện pháp điều trị hỗ trợ làm giảm phản ứng phòng vệ bất lợi cho bệnh nhân trong khi chờ tác dụng diệt vi khuẩn của các thuốc kháng sinh.

+ Các nghiên cứu lâm sàng cho thấy dùng dexamethason (0,15 mg/kg mỗi 6 giờ trong 2-4 ngày) có lợi trong VMNM: làm giảm tỉ lệ tử vong và các di chứng thần kinh, nhất là viêm màng não mủ do Hib và phế cầu.

+ Bất lợi lớn của corticoid là làm giảm tính thấm kháng sinh vào dịch não tủy và làm giảm hoạt tính diệt khuẩn của một số kháng sinh.

## 8. BIẾN CHỨNG

VMNM có nhiều biến chứng, tùy thuộc vào điều trị sớm hay trễ, phù hợp hay không, tác nhân gây bệnh.

- Theo đường máu gây nhiễm trùng huyết, viêm nội tâm mạc (*S. pneumoniae*), viêm mủ khớp (*N. meningitidis*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*) nặng hơn có thể gây đông máu nội mạch rải rác (DIC).
- Co giật: toàn thân hay cục bộ, do phù não, viêm tắc tĩnh mạch vỏ não. Điều trị nội khoa.
- Biến chứng thần kinh: Dù có đáp ứng với điều trị kháng sinh thì các biến chứng thần kinh cũng xảy ra cho khoảng 30% bệnh nhân sau khi qua khỏi bệnh viêm màng não mủ.
- Biến chứng nội tiết:

Hội chứng tăng tiết hormone chống bài niệu không tương ứng (syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion – SIADH): do tăng tiết AVP (arginine vasopressin, hay còn gọi là ADH – hormone kháng lợi niệu), làm nước tiểu cô đặc và giảm thể tích, gây ứ nước làm giảm natri máu và giảm áp lực thẩm thấu huyết tương không kèm giảm thể tích dịch ngoại bào, giảm thể tích tuần hoàn động mạch hữu hiệu, hoặc suy thận.

Viêm màng não tái phát nhiều lần: trên bệnh nhân có khuyết tật cơ thể học (nứt sọ, rò DNT...), do các ổ viêm cận màng não (viêm xoang, viêm tai...) hoặc cơ địa suy giảm miễn dịch.

## 9. TIÊN LƯỢNG

VMNM có tỉ lệ biến chứng và tử vong cao, mặc dù hiện có nhiều loại kháng sinh. Tiên lượng dựa vào các yếu tố:

- Tuổi (trẻ nhỏ và già thường nặng)
- Thời gian bệnh trước khi dùng kháng sinh thích hợp (chẩn đoán và điều trị muộn thường xấu)
- Loại vi khuẩn (*H. influenzae* và *S. pneumoniae* dễ gây biến chứng, *N. meningitidis* tiên lượng tốt hơn).
- Các bệnh lý đi kèm, các biến chứng (hôn mê và/hoặc co giật: yếu tố nguy cơ của tử vong và di chứng thần kinh)
- Cơ địa suy giảm miễn dịch.

## 10. PHÒNG NGỪA

### 10.1. Phương thức phòng ngừa

- Phòng ngừa VMNM thứ phát sau một số bệnh lý: điều trị tích cực các ổ nhiễm trùng tiên phát.
- Vắc xin

### 10.2. Cụ thể

- *Haemophilus influenzae* typ B

Vắc xin phòng *H. influenzae* – một vắc xin tái tổ hợp đã được chứng minh là phòng bệnh viêm màng não mủ có hiệu quả ở trẻ em > 2 tháng tuổi (vắc xin đơn giá hoặc vắc xin kết hợp với bạch hầu – uốn ván – ho gà). Giúp giảm tần suất VMNM do *H. influenzae* đến 90%. Vắc xin này đã được dùng để gây miễn dịch cho trẻ > 2 tháng tuổi, tiêm liều thứ hai nhắc lại cách liều thứ nhất 2 tháng. Tiêm nhắc lại một lần nữa vào khoảng 12 - 15 tháng tuổi.

Kháng sinh rifampicin 20 mg/kg/ngày trong 4 ngày, sử dụng cho các đối tượng có nguy cơ cao (trẻ < 2 tuổi hoặc trẻ được chăm sóc tập thể) để làm sạch *Hemophilus influenzae* trú ẩn tại mũi họng.

- ***Neisseria meningitidis***

Các vắc xin có chứa polysaccharide của não mô cầu nhóm A, C, Y và W-135 được phép sử dụng cho người lớn và trẻ lớn. Vì tính kháng nguyên của não mô cầu nhóm C kém và không có hiệu lực đối với trẻ < 2 tuổi, vắc xin dùng cho trẻ em > 2 tuổi và không có lách vì dễ mắc bệnh não mô cầu nặng. Không cần thiết gây miễn dịch thường xuyên cho cộng đồng.

Những người bị phơi nhiễm với não mô cầu: người tiếp xúc trực tiếp với chất tiết từ mũi họng của bệnh nhân, những người trong cùng gia đình, hoặc có tiếp xúc gần (nơi tụ tập: câu lạc bộ, quán bar, cắm trại): Rifampicin trong 2 ngày (người lớn: 600 mg x 2 lần/ngày trong 2 ngày, trẻ em  $\geq 1$  tháng tuổi liều 10 mg/kg/12 giờ x 2 ngày, trẻ < 1 tháng tuổi liều 5 mg/kg/12 giờ x 2 ngày). Hoặc ciprofloxacin 500 mg liều duy nhất (người lớn). Phụ nữ mang thai, ceftriaxone 250 mg tiêm bắp liều duy nhất.

- ***Streptococcus pneumoniae***

Vắc xin phế cầu đa giá được khuyến cáo đối với nhóm có nguy cơ cao như: > 65 tuổi, có bệnh tim mạn tính, bệnh lý phổi mạn tính, đái tháo đường, nghiện rượu, cắt lách, suy giảm miễn dịch (nhiễm HIV > 2 năm), hoặc dùng thuốc ức chế miễn dịch, có bệnh lý huyết học ác tính, suy thận mạn, hội chứng thận hư, ghép tạng.

Rifampicin 10 mg/kg/ngày trong 2 ngày chưa được khuyến cáo rộng rãi cho việc phòng ngừa cho người tiếp xúc.

- ***Streptococcus agalactiae***

Sử dụng ampicillin (liều 2g TM lúc đầu, sau đó 1-2 g mỗi 4 giờ) cho sản phụ trong giai đoạn chuyển dạ, nếu đã biết trước sản phụ có mang *Streptococcus* trong âm đạo và hậu môn, hoặc có yếu tố nguy cơ: chuyển dạ kéo dài, vỡ ối sớm, sanh non, sốt trong lúc chuyển dạ...đã làm giảm tỉ lệ nhiễm trùng huyết do *Streptococcus* nhóm B ở trẻ sơ sinh. Dị ứng ampicillin thì sử dụng clindamycin hoặc erythromycin.

Chích ngừa vắc xin *E. coli* K1 và *Streptococcus* nhóm B cho phụ nữ mang thai 3 tháng cuối thai kỳ.

Khuyến cáo nhân viên y tế khoa dưỡng nhi rửa tay thật sạch, giữ vệ sinh đúng mức khi chăm sóc trẻ sơ sinh.