

TỈ LỆ MANG NÃO MÔ CẦU VÙNG HẦU HỌNG VÀ SỰ NHẠY CẢM VỚI KHÁNG SINH DỰ PHÒNG Ở 300 CHIẾN SĨ MỚI NHẬP NGŨ, NĂM 2023

Hà Thế Tấn^{1*}
Cao Vân Trường¹
Nhâm Sỹ Duy Trung¹
Trần Quang Thuyên¹, Triệu Phi Long¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Xác định tỉ lệ người lành mang vi khuẩn não mô cầu không triệu chứng và tính nhạy cảm của vi khuẩn tìm được đối với một số loại kháng sinh thông thường.

Đối tượng và phương pháp: Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 300 chiến sĩ mới nhập ngũ năm 2023. Lấy mẫu nhày họng lần 1 ngay sau khi chiến sĩ mới nhập ngũ về đơn vị (chưa sử dụng kháng sinh) và lần 2 sau khi chiến sĩ uống Azithromycin dự phòng 28 ngày để đánh giá hiệu quả sử dụng kháng sinh. Tất cả các mẫu dương tính được làm kháng sinh đồ để đánh giá khả năng nhạy cảm với các loại kháng sinh phòng não mô cầu (Azithromycin, Ciprofloxacin, Rifamicin, Ceftriaxone).

Kết quả: Trên nhóm nghiên cứu, tỉ lệ mang vi khuẩn não mô cầu không triệu chứng trước khi sử dụng kháng sinh là 3,0% (9 mẫu); sau khi sử dụng kháng sinh 28 ngày là 1,0% (3 mẫu). Kháng sinh đồ thể hiện vi khuẩn còn nhạy cảm với các kháng sinh Azithromycin, Ciprofloxacin, Rifamycin, Ceftriaxone.

Từ khóa: Não mô cầu, chiến sĩ mới, nhạy cảm kháng sinh.

ABSTRACT

Objectives: To determine the carrier rate of *Neisseria meningitidis* and the sensitivity of isolates to antimicrobials commonly.

Subjects and methods: A cross-sectional study was conducted with 300 military recruits on the day of recruitment in 2023. The first oropharyngeal swabs were collected as soon as they arrived at the unit (before antibiotic), the second swabs were taken after 28 days given Azithromycin for chemoprophylaxis to evaluate the efficacy of treatment. All over sample positive isolates were selected for antibacterial susceptibility test for numbers of prophylaxis of meningococcal disease which including, Azithromycin, Ciprofloxacin, Rifamicin, Ceftriaxone

Results: The study showed that the carriage rates of *Neisseria meningitidis* were 3.0 % (9/300), 1.0% (3/300) before and after 28 days given chemoprophylaxis, respectively. Antibiotic susceptibility patterns were found to be sensitive to commonly antibiotic prophylaxis of meningococcal disease such as, Azithromycin, Ciprofloxacin, Rifamycin, Ceftriaxone

Keywords: Meningococcal, new recruits, antibiotic susceptibility.

Chịu trách nhiệm nội dung: Hà Thế Tấn, Email: hathetan@gmail.com

Ngày nhận bài: 13/9/2023; mời phản biện khoa học: 10/2023; chấp nhận đăng 15/11/2023

¹Viện Y học dự phòng Quân đội.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh viêm màng não do não mô cầu là bệnh nhiễm khuẩn cấp tính do vi khuẩn *Neisseria Meningitidis* (còn gọi là vi khuẩn não mô cầu - NMC) gây ra. Theo một số nghiên cứu đã công bố gần đây, khoảng 10% dân số khỏe mạnh có vi khuẩn NMC cư trú ở vùng hầu họng; tỉ lệ này lên tới 20-30% ở nhóm thanh - thiếu niên [1], [2]. Vi khuẩn NMC đôi khi vượt qua hàng rào biểu mô niêm mạc hầu họng, xâm nhập vào máu, phát triển và gây ra các bệnh

do NMC xâm lấn (Invasive meningococcal disease - IMD) có tỉ lệ tử vong cao (từ 4,1-20%) [4]. Theo ước tính của Tổ chức Y tế thế giới, năm 2019, toàn cầu có khoảng 250.000 ca tử vong do NMC [3].

Tại Việt Nam, trung bình mỗi năm có đến 650 trường hợp viêm màng não mủ và gần 14% trong số đó là do NMC. Trong Quân đội, tỉ lệ người mang mầm bệnh không triệu chứng cao kéo theo nguy cơ lớn mắc IMD ở nhóm chiến sĩ mới nhập ngũ đã được báo cáo. Kết quả điều tra tại nhiều đơn

vị đóng quân ở khu vực miền Bắc nước ta, từ năm 2008-2014 cho thấy, tỉ lệ người mang NMC không triệu chứng cao nhất là 39%, với 25 trường hợp tiến triển IMD, 5 trường hợp tử vong (20%) [7]. Hằng năm, trong quân đội đều ghi nhận các vụ dịch nhiễm khuẩn NMC trên đối tượng chiến sĩ mới (CSM) khỏe mạnh. Từ năm 2018, Cục Quân y đã chỉ đạo các đơn vị tổ chức uống Azithromycin nhằm mục đích dự phòng bệnh do NMC, tuy nhiên vẫn xảy ra các vụ dịch (có trường hợp tử vong).

Góp phần đánh giá hiệu quả của biện pháp dự phòng bệnh do NMC, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm xác định tỉ lệ người lành mang trùng không triệu chứng và tính nhạy cảm của vi khuẩn NMC đối với một số loại kháng sinh.

2. ĐỐI TƯỢNG, PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1 Đối tượng nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu là các CSM thuộc Đơn vị X., nhập ngũ năm 2023, không sử dụng kháng sinh trong vòng 7 ngày trước khi nhập ngũ; đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

- Thiết kế nghiên cứu: nghiên cứu mô tả cắt ngang.

- Cỡ mẫu nghiên cứu áp dụng công thức tính cỡ mẫu sau:

$$n = Z^2_{(1-\alpha/2)} \times (p \times q) / d^2$$

Trong đó, $Z^2_{(1-\alpha/2)} = 1,96$; p là tỉ lệ mang NMC trong CSM dựa theo nghiên cứu trước, p = 0,5%; d là sai số tuyệt đối mong muốn với quần thể (chọn d = 0,03). Thay vào công thức, tính được kích thước mẫu n = 203. Trong nghiên cứu này, chúng tôi chọn 300 CSM vào nghiên cứu.

- Phương pháp thu thập số liệu:

+ Phương pháp phỏng vấn: sử dụng bộ câu hỏi thu thập các thông tin về nơi sống, trình độ học vấn, nghề nghiệp, lối sống và một số yếu tố dịch tễ học liên quan đến nguy cơ nhiễm NMC.

+ Phân lập, định danh vi khuẩn và làm kháng sinh đồ: lấy mẫu nhày họng CSM tại các thời điểm mới về đơn vị (chưa dùng kháng sinh); sau khi dùng kháng sinh dự phòng 7 ngày và 28 ngày. Các mẫu nhày họng được nuôi cấy phân lập NMC và định danh vi khuẩn trên hệ thống máy VITEK II.

+ Đánh giá in vitro tính nhạy cảm của NMC (phân lập từ mẫu nhày họng trước và sau khi CSM uống kháng sinh dự phòng) theo phương pháp E-test với các kháng sinh của hãng Biomerieux (Pháp) đem thử nghiệm gồm: Azithromycin (AZ), Ciprofloxacin (CI), Rifamycin và Ceftriaxone (TX). Việc đánh giá tính nhạy cảm kháng sinh dựa theo tiêu chuẩn đưa ra của nhà sản xuất, có đối chiếu với tiêu chuẩn với CLSI 2020 và được thực hiện tại Khoa Vi sinh vật, Viện Y học dự phòng Quân đội.

+ Xử lý số liệu: dữ liệu được nhập và làm sạch bằng phần mềm Epidata 3.0; sử dụng phần mềm SPSS V.20 để tính toán và kiểm định các test thống kê. Các biến định lượng được kiểm tra phân phối chuẩn và được biểu diễn dưới dạng trung bình (\pm) độ lệch chuẩn (SD) nếu phân bố chuẩn và trung vị (25th-75th percentile) nếu không phân bố chuẩn. Các biến định tính được biểu diễn dạng tần số (%). Kiểm định T-test và Mann-Whitney-U test dùng để so sánh các biến định lượng; kiểm định Chi Square để so sánh các biến định tính

- Đạo đức nghiên cứu: đề cương nghiên cứu được Hội đồng khoa học Cục Quân y và chỉ huy đơn vị quản lý CSM chấp thuận. Đối tượng tham gia nghiên cứu hiểu mục đích và đồng ý tham gia. Mọi thông tin cá nhân CSM được bảo mật và chỉ sử dụng cho mục tiêu nghiên cứu khoa học.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm đối tượng nghiên cứu

Bảng 1. Tình trạng mang NMC trên CSM nghiên cứu (n = 300)

Thời điểm xét nghiệm	Mang NMC	Không mang NMC
CSM về đơn vị (chưa uống kháng sinh)	9 (3,0%)	291 (97,0%)
Sau khi CSM uống kháng sinh 7 ngày	0	300 (100%)
Sau khi CSM uống kháng sinh 28 ngày	3 (1,0%)	297 (99,0%)

Bảng 1 cho thấy, tỉ lệ mang vi khuẩn NMC trong 300 CSM nhập ngũ năm 2023, tại Đơn vị X. là 9 trường hợp (chiếm 3,0%). Sau khi uống kháng sinh 7 ngày, xét nghiệm 9 trường hợp này đều cho kết quả âm tính với NMC. Tuy nhiên, sau uống kháng sinh 28-30 ngày, xét nghiệm cả 300 đối tượng nghiên cứu lại cho kết quả 3 trường hợp dương tính với NMC (chiếm 1,0%).

Bảng 2. Đặc điểm chung đối tượng nghiên cứu và phân bố theo tình trạng mang NMC

Đặc điểm	Nhóm nghiên cứu (n = 300)	Tình trạng mang NMC		P ₁₋₂	
		Có ¹ (n = 9)	Không ² (n = 293)		
Tuổi	25 th -75 th percentile	19,6-22,0	19,3-21,7	19,6-22,0	0,251
	Trung vị	20,3	19,5	20,3	
Nơi sinh sống	Hà Nội	207(69%)	4 (44,4%)	203 (69,8%)	0,106
	Tỉnh khác	93 (31%)	5 (55,6%)	88 (30,2%)	
Công việc chính	Đi học	232 (77,3%)	9 (100,0%)	223 (76,6%)	0,099
	Nghề khác	68 (22,7%)	0	68 (23,4%)	
Học vấn	Trung học cơ sở	68 (22,7%)	0	68 (23,4%)	0,256
	Trung học phổ thông	101 (33,6%)	4 (44,4%)	97 (33,3%)	
	Sau trung học phổ thông	131 (43,7%)	5(55,6%)	126 (43,3%)	
Tiêm vắc xin NMC	Có	2 (0,7%)	0 (0%)	2 (0,7%)	0,356
	Không	298 (99,3%)	9 (100%)	289 (99,3%)	
Viêm đường hô hấp	Có	6%	5 (55,6%)	117 (40,2%)	0,356
	Không	94%	4 (44,4%)	174 (59,8%)	

Bảng 2 cho thấy, các CSM mang NMC có tuổi trung bình thấp hơn so với các CSM không mang NMC, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Chúng tôi cũng thấy sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê về tình trạng mang NMC ở các CSM theo tình trạng học vấn, nơi sinh sống trước khi nhập ngũ, công việc chính, tình trạng đã/chưa tiêm vắc xin NMC và biểu hiện viêm đường hô hấp.

3.2. Đánh giá tính nhạy cảm của NMC với một số loại kháng sinh giá in vitro

Bảng 3. Độ nhạy cảm kháng sinh của các chủng NMC phân lập trước khi uống kháng sinh

Chủng vi khuẩn	Kháng sinh			
	AZ	CI	RI	TX
CS25	1	0,002	0,094	0,002
CS54	0,5	0,002	0,032	0,002
CS106	0,25	0,002	0,094	0,002
CS111	0,75	0,003	0,25	0,002
CS116	0,38	0,002	0,064	0,002
CS117	0,38	0,002	0,032	0,002
CS126	1	0,002	0,125	0,002
CS129	0,75	0,002	0,016	0,002
CS193	1	0,002	0,003	0,002

Bảng 3 cho thấy mức độ nhạy cảm kháng sinh của các chủng NMC phân lập từ vùng hầu họng của 9 CSM thời điểm mới vào đơn vị (chưa dùng kháng sinh). So sánh với bảng giới hạn nhạy cảm kháng sinh (CLSI 2020), thấy các chủng NMC này đều nhạy cảm với Azithromycin, Ciprofloxacin, Rifamycin, Ceftriaxone.

Bảng 4. Độ nhạy cảm kháng sinh của các chủng NMC phân lập sau uống kháng sinh 28 ngày

Chủng vi khuẩn	Kháng sinh			
	AZ	CI	RI	TX
CS152	1	0,002	0,125	0,002
CS193	1,5	0,004	0,047	0,002
CS286	2	0,003	0,125	0,002

Bảng 4 cho thấy mức độ nhạy cảm kháng sinh của các chủng NMC phân lập từ vùng hầu họng của CSM sau uống kháng sinh 28 ngày. So sánh với bảng giới hạn nhạy cảm kháng sinh (CLSI 2020), thấy các chủng NMC còn nhạy cảm với hầu hết với các kháng sinh (ngoại trừ chủng phân lập trên CSM kí hiệu CS268 có tình trạng không nhạy cảm với Azithromycin, nhưng còn nhạy cảm với Ciprofloxacin, Rifamycin, Ceftriaxone).

4. BÀN LUẬN

4.1. Tỷ lệ mang NMC ở đối tượng nghiên cứu

Tỷ lệ người khỏe mạnh mang NMC thay đổi khác nhau giữa các khu vực trong cùng một quốc gia, giữa các quốc gia và thay đổi theo nhóm tuổi. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ mang vi khuẩn NMC vùng hầu họng ở nhóm CSM là 3,0%. Nghiên cứu của Phạm Thị Hoan và cộng sự cho thấy tỷ lệ mang NMC ở CSM tại một số đơn vị quân đội phía Nam dao động từ 1,8-29,1% tùy thuộc vào thời điểm khảo sát và khu vực tuyển quân [4]. Sự khác biệt về tỷ lệ mang NMC của chúng tôi so với nghiên cứu của Phạm Thị Hoan có thể do yếu tố khác biệt về khu vực địa lí, điều kiện kinh tế xã

hội, lối sống cũng như thời điểm nhập ngũ của các đối tượng nghiên cứu.

Trên thế giới, tỉ lệ người khỏe mạnh mang NMC dao động từ xấp xỉ 10% (trong cộng đồng chung) lên tới 30% (ở nhóm người từ 20-24 tuổi). Một nghiên cứu trên nhóm sinh viên Học viện Quân y Liên bang Nga, cho thấy tỉ lệ mang NMC (xác định bằng phương pháp nuôi cấy) ở ngày đầu nhập ngũ là 109/671 đối tượng (chiếm 16,2%) [5]. Sự khác biệt về tỉ lệ mang NMC giữa các CSM trong nghiên cứu của chúng tôi với các nghiên cứu khác có thể do sự khác biệt về chủng tộc, điều kiện khí hậu hay lối sống giữa các nhóm đối tượng.

4.2 Tính nhạy cảm kháng sinh của NMC phân lập trên đối tượng nghiên cứu

Trong nghiên cứu này, các chủng NMC phân lập từ người mang mầm bệnh không triệu chứng đều nhạy cảm với các kháng sinh Azithromycin, Ciprofloxacin, Rifamycin, Ceftriaxone trước khi dùng kháng sinh dự phòng. Tuy nhiên, sau sử dụng kháng sinh 28-30 ngày, đã xuất hiện 1 chủng không nhạy cảm với Azithromycin. Kết quả này tương tự với nghiên cứu của Phạm Thị Hoan và cộng sự về tính nhạy cảm kháng sinh của NMC với Azithromycin [4]. Tuy nhiên, nghiên cứu của Phạm Thị Hoan cho thấy xuất hiện một số chủng NMC phân lập trên người mang mầm bệnh không triệu chứng kháng Chloramphenicol và Ciprofloxacin với tỉ lệ là 9,8% và 4,9% trong năm 2012; đồng thời, tình trạng kháng Chloramphenicol tăng lên 29% trong năm 2013, đặc biệt là xuất hiện chủng kháng đồng thời 2 loại kháng sinh đã nêu [4]. Sự khác biệt giữa 2 nghiên cứu có thể do sự phân bố về địa lí của đối tượng nghiên cứu trước khi nhập ngũ. Ngoài ra, trước năm 2016, việc sử dụng một số kháng sinh khác cho biện pháp phòng dịch do NMC có thể làm thay đổi tính nhạy cảm kháng sinh của vi khuẩn này.

Trên thế giới, chưa có nhiều báo cáo về tính cảm nhạy cảm kháng với Azithromycin trên các chủng NMC phân lập từ người mang mầm bệnh không triệu chứng. Nghiên cứu của Saber và cộng sự cho thấy các chủng phân lập trên người hành hương mang mầm bệnh không triệu chứng còn nhạy cảm với các kháng sinh Azithromycin, Rifamycin, Ceftriaxone, tuy nhiên đã đề kháng với Ciprofloxacin [6].

Việc sử dụng kháng sinh không kiểm soát và trên diện rộng có nguy cơ gây ra tình trạng kháng kháng sinh của NMC trong 20 năm gần đây cho biết tỉ lệ kháng Azithromycin là 3,5% [7]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự nghiên

cứu của Khademi và cộng sự tại Iran [8].

5. KẾT LUẬN

- Tỉ lệ mang NMC trên 300 CSM nhập ngũ tại Đơn vị X. là 3,0%. Khác biệt không có ý nghĩa thống kê về tình trạng mang NMC theo các yếu tố tuổi đời, nơi sinh sống, công việc, trình độ học vấn. Sau khi sử dụng Azithromycin 30 ngày, tỉ lệ mang NMC ở 300 CSM tham gia nghiên cứu là 1,0%.

- Các chủng NMC phân lập từ các CSM mang mầm bệnh không triệu chứng đều nhạy cảm với các kháng sinh Azithromycin, Ciprofloxacin, Rifamycin, Ceftriaxone. Có 1 chủng NMC không nhạy cảm với Azithromycin sau khi đối tượng nghiên cứu sử dụng kháng sinh dự phòng 28 ngày.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Serra L, Presa J, Christensen H, et al. (2020), "Carriage of Neisseria Meningitidis in low and middle income countries of the Americas and Asia: A review of the literature", *Infectious Diseases and Therapy*, 9(2), 209-240.
2. Cartwright K (2001), "Microbiology and laboratory diagnosis", *Meningococcal Disease: Methods and Protocols*. Humana Press, Totowa, NJ, 1-8.
3. WHO (2023), *Defeating Meningitis by 2030*.
4. Phạm Thị Hoan, Võ Thị Trang Đài, Phan Văn Thành và cộng sự (2013), "Sự phân bố các nhóm huyết thanh và tỉ lệ nhạy cảm kháng sinh của NMC trên tân binh tại các doanh trại quân đội khu vực phía Nam Việt Nam năm 2012-2013", *Tạp chí Y học Dự phòng*, 23(10), 265-269.
5. Sidorenko S, Zakharenko S, Lobzin Y, et al. (2019), "Observational study of nasopharyngeal carriage of Neisseria meningitidis in applicants to a military academy in the Russian Federation", *International Journal of Infectious Diseases*, 81, 12-16.
6. Yezli S, Yassin Y, Mushi A, et al. (2022), "Carriage of Neisseria meningitidis among Umrah Pilgrims: Circulating serogroups and antibiotic resistance", *IDR*, 15, 4685-4696.
7. Rostamian M, Chegene Lorestani R, Jafari S, et al. (2022), "A systematic review and meta-analysis on the antibiotic resistance of Neisseria meningitidis in the last 20 years in the world", *Indian Journal of Medical Microbiology*, 40(3), 323-329.
8. Khademi F, Sahebkar A (2019), "Antibiotic resistance of Neisseria species in Iran: A systematic review and meta-analysis", *Asian Pac J Trop Med*, 12(1), 8. □