

HỘI Y HỌC DỰ PHÒNG VIỆT NAM

**DỰ PHÒNG  
BỆNH DO NÃO MÔ CẦU Ở VIỆT NAM**



**NHÀ XUẤT BẢN KHOA HỌC VÀ KỸ THUẬT**

**NĂM 2024**

## LỜI NÓI ĐẦU

Bệnh do não mô cầu là một bệnh nhiễm trùng cấp tính nghiêm trọng do vi khuẩn *Neisseria meningitidis* gây ra viêm màng não và nhiễm trùng máu. Vi khuẩn này được chia thành 12 nhóm huyết thanh khác nhau, trong đó các nhóm A, B, C, X, Y và W là phổ biến nhất và nguy hiểm nhất. Nhóm huyết thanh vi khuẩn não mô cầu đa dạng, phân bố khác nhau và có thể thay đổi theo vùng địa lý và theo thời gian. Bệnh lưu hành chủ yếu dưới dạng nhiễm trùng không triệu chứng. Bệnh thường gặp ở trẻ em dưới 5 tuổi và thanh thiếu niên từ 15-24 tuổi, đồng thời những người có hệ miễn dịch suy giảm cũng dễ bị lây nhiễm hơn. Vi khuẩn thường cư trú ở vòm họng mà không gây bệnh, thỉnh thoảng vào máu và gây viêm màng não và nhiễm trùng máu. Cả hai loại nhiễm trùng này đều rất nghiêm trọng, nếu không được điều trị kịp thời, bệnh có thể dẫn đến tử vong (có thể lên tới 50%) trong vòng 24-48 giờ hoặc gây di chứng thần kinh nghiêm trọng, ngay cả khi được điều trị kịp thời, vẫn có khoảng 20% người bệnh bị di chứng, tàn tật suốt đời. Mặc dù tỉ lệ tử vong đã giảm so với trước đây nhưng vẫn còn ở mức cao, khoảng 8-15%. Đây vẫn là vấn đề y tế công cộng đáng lo ngại trên thế giới và ở Việt Nam. Theo WHO, mỗi năm trên thế giới có khoảng 1,2 triệu ca mắc bệnh do não mô cầu, trong đó có ít nhất 135.000 ca tử vong. Tại Việt Nam, số ca mắc não mô cầu cũng có xu hướng tăng lên, mỗi năm ước tính hàng trăm ca bệnh. Cách tốt nhất để ngăn ngừa bệnh do não mô cầu là tiêm vắc xin, bên cạnh việc thực hiện các biện pháp thay đổi hành vi giảm lây truyền não mô cầu, dự phòng ngắn hạn bằng kháng sinh. Những đối tượng có nguy cơ cao được khuyến cáo tiêm vắc xin phòng viêm màng não cầu khuẩn, bao gồm tất cả trẻ vị thành niên và thanh thiếu niên, trẻ em và người lớn có nguy cơ cao mắc bệnh do não mô cầu.

Nhằm cung cấp những thông tin cập nhật và có giá trị khoa học cao về dự phòng bệnh do não mô cầu, Hội Y học dự phòng Việt Nam

đã tập hợp các chuyên gia đầu ngành về dịch tễ học, lâm sàng, vắc xin học, miễn dịch học, y học dự phòng, y học gia đình để cùng thảo luận về nội dung cuốn sách, tổng hợp những câu hỏi thường gặp liên quan đến dự phòng bệnh do não mô cầu, thảo luận và đưa ra các câu trả lời dựa trên các bằng chứng pháp lý (theo thông tin kê toa của Bộ Y tế) và khoa học (dựa trên y văn trên thế giới), có trích dẫn chi tiết tài liệu tham khảo, với mức độ tin cậy cao. Cuốn sách gồm 2 phần: Phần 1 là các kiến thức cơ bản về bệnh do não mô cầu (tình hình bệnh; tác nhân gây bệnh; bệnh học; dịch tễ học; lâm sàng, chẩn đoán và điều trị; nguyên tắc dự phòng; các vắc xin phòng; các khuyến cáo tiêm phòng) và Phần 2 hỏi đáp về dự phòng bệnh do não mô cầu, dựa trên các câu hỏi thu thập được trong thực hành tiêm chủng dự phòng bệnh do não mô cầu ở Việt Nam.

Hội Y học dự phòng Việt Nam rất hân hạnh giới thiệu với bạn đọc cuốn tài liệu “Dự phòng bệnh do não mô cầu ở Việt Nam”. Hy vọng rằng cuốn sách này sẽ là tài liệu hữu ích cho các cán bộ y tế trong triển khai công tác dự phòng bệnh do não mô cầu ở Việt Nam.

Vì đây là lần đầu biên soạn nên cuốn sách không tránh khỏi những thiếu sót. Các tác giả rất mong nhận được những ý kiến đóng góp của quý độc giả để cuốn sách ngày một hoàn thiện cho lần tái bản sau.

**Thay mặt ban biên soạn**



GS.TS.BS Nguyễn Trần Hiền

Phó Chủ tịch Thường trực Hội Y học dự phòng Việt Nam  
Nguyên Viện trưởng Viện Vệ sinh Dịch tễ Trung ương

## **CHỦ BIÊN**

**GS.TS.BS Nguyễn Trần Hiền**

**PGS.TS.BS Trần Minh Điền**

## **BAN BIÊN SOẠN**

GS.TS.BS Nguyễn Trần Hiền

PGS.TS.BS Trần Minh Điền

PGS.TS.BS Phùng Nguyễn Thế Nguyên

PGS.TS.BS Phạm Quang Thái

PGS.TS.BS Nguyễn Anh Dũng

PGS.TS.BS Nguyễn Vân Trang

PGS.TS.BS Cao Hữu Nghĩa

BS.CK1 Bạch Thị Chính

TS.BS Nguyễn Huy Luân

TS.BS Nguyễn An Nghĩa

ThS.BS Nguyễn Hiền Minh

## **BAN THƯ KÝ**

TS.BS Đỗ Thiện Hải

ThS.BS Nguyễn Minh Hồng

CN Nguyễn Thành Công

CN Vũ Huyền Trang

## DANH MỤC CHỮ VIẾT TẮT

<b>ACIP</b>	Advisory Committee on Immunization Practices	Ủy ban Cố vấn về Thực hành Tiêm chủng (Hoa Kỳ)
<b>BYT</b>		Bộ Y tế
<b>CDC</b>	Centers for Disease Control and Prevention	Trung tâm Kiểm soát và Phòng ngừa dịch bệnh Hoa Kỳ
<b>CSF</b>	Cerebrospinal fluid	Dịch não tủy
<b>CSF</b>	Case Fatality Rate	Tỉ lệ tử vong trên số ca mắc bệnh
<b>DIC</b>	Disseminated intravascular coagulation	Đông máu nội mạch lan tỏa
<b>ECDC</b>	Euro Centers for Disease Control and Prevention	Trung tâm Kiểm soát và Phòng ngừa dịch bệnh Châu Âu
<b>FDA</b>	Food and Drug Administration	Cục Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ
<b>GMT</b>	Geometric mean titer	Hiệu giá kháng thể trung bình
<b>IMD</b>	Invasive Meningococcal Disease	Viêm màng não xâm lấn
<b>LAMP</b>	Loop-mediated isothermal amplification	Kỹ thuật khuếch đại đẳng nhiệt qua thông qua vòng
<b>LAT</b>	Latex agglutination test	Xét nghiệm ngưng kết latex
<b>LFA</b>	Lateral flow assay	Xét nghiệm miễn dịch dòng chảy
<b>LMIC</b>	Low and middle income countries	Nước có thu nhập thấp và trung bình

<b>LOS</b>	Lipo-oligosaccharide	Lipo-oligosaccharide
<b>NMC</b>		Não mô cầu
<b>OMP</b>	Outer membrane proteins	Protein màng ngoài
<b>OMV</b>	Outer membrane vesicles	Túi màng ngoài
<b>ORF</b>	Open reading frame	Khung đọc mở
<b>PAMP</b>	Pathogen-associated molecular pattern	Phân tử liên quan tác nhân gây bệnh
<b>PBM</b>	Probable bacteria meningitis	Trường hợp có thể viêm màng não vi khuẩn
<b>PCR</b>	Polymerase Chain Reaction	Phản ứng chuỗi polymerase
<b>PRR</b>	Pattern recognition receptor	Thụ thể nhận dạng bởi vật chủ
<b>PTN</b>		Phòng thí nghiệm
<b>PTSD</b>	Post-traumatic stress disorder	Rối loạn sang chấn tâm lý sau chấn thương
<b>VK</b>		Vi khuẩn
<b>VMN</b>		Viêm màng não
<b>VNNB</b>		Viêm não Nhật Bản
<b>TCMR</b>		Tiêm chủng mở rộng
<b>TT</b>		Thông tư
<b>XN</b>		Xét nghiệm
<b>YTDP</b>		Y tế dự phòng
<b>WHO</b>	World Health Organization	Tổ chức Y tế thế giới

# MỤC LỤC

LỜI NÓI ĐẦU.....	3
DANH MỤC CHỮ VIẾT TẮT .....	6
MỤC LỤC.....	8
BÀI 1. TÌNH HÌNH BỆNH DO NÃO MÔ CẦU.....	9
BÀI 2. <i>NEISSERIA MENINGITIDIS</i> : TÁC NHÂN GÂY BỆNH.....	40
BÀI 3. BỆNH HỌC BỆNH DO NÃO MÔ CẦU.....	78
BÀI 4. DỊCH TỄ HỌC BỆNH DO NÃO MÔ CẦU.....	102
BÀI 5. LÂM SÀNG, CHẨN ĐOÁN VÀ ĐIỀU TRỊ BỆNH DO NÃO MÔ CẦU .....	141
BÀI 6. NGUYÊN TẮC DỰ PHÒNG BỆNH DO NÃO MÔ CẦU.....	169
BÀI 7. CÁC VẮC XIN NGỪA BỆNH DO NÃO MÔ CẦU.....	182
BÀI 8. CÁC KHUYẾN CÁO CHỦNG NGỪA BỆNH DO NÃO MÔ CẦU .....	234
ĐÁP ÁN.....	260
BÀI 9. HỎI - ĐÁP VỀ BỆNH DO NÃO MÔ CẦU VÀ VẮC XIN DỰ PHÒNG .....	261

# BÀI 1. TÌNH HÌNH BỆNH DO NÃO MÔ CẦU

(PGS.TS.BS Phạm Quang Thái\* - PGS.TS.BS Nguyễn Anh Dũng)

**Mục tiêu:** Sau khi học xong bài này, học viên có khả năng:

1. Trình bày được định nghĩa ca bệnh do não mô cầu
2. Trình bày được lịch sử phát hiện bệnh do não mô cầu
3. Trình bày được tình hình bệnh do não mô cầu trên thế giới
4. Trình bày được tình hình bệnh do não mô cầu tại Việt Nam

## 1. Mở đầu

Bệnh do não mô cầu là bệnh truyền nhiễm cấp tính, nguy hiểm do vi khuẩn *Neisseria meningitidis* gây ra. Bệnh thường xảy ra ở trẻ em dưới 5 tuổi thậm chí ở trẻ dưới 5 tháng và thanh thiếu niên 15-24 tuổi. Triệu chứng điển hình bao gồm sốt cao đột ngột, nôn ói, đau đầu dữ dội, cứng gáy, phát ban ngoài da. Nếu không được điều trị kịp thời, bệnh có thể dẫn đến tử vong trong vòng 24-48 giờ hoặc gây di chứng thần kinh nghiêm trọng. Đây vẫn là vấn đề y tế công cộng đáng lo ngại không chỉ ở Việt Nam mà còn trên toàn thế giới.

Theo thống kê của Tổ chức Y tế thế giới (WHO), mỗi năm trên thế giới có khoảng 1,2 triệu ca mắc bệnh do não mô cầu, trong đó có ít nhất 135.000 ca tử vong. Tỷ lệ mắc và tử vong do bệnh do não mô cầu còn tương đối cao ở các nước châu Phi, đặc biệt là vùng “vành đai não mô cầu” ở phía Nam Sahara.

Tại Việt Nam, số ca mắc não mô cầu cũng có xu hướng tăng dần trong giai đoạn 2000-2010. Năm 2000 có 586 ca, đến năm 2010 đã tăng lên 917 ca, tập trung nhiều ở các tỉnh phía Bắc. Mặc dù tỉ lệ tử vong đã giảm so với trước đây nhờ y tế được cải thiện, nhưng vẫn còn ở mức cao, khoảng 8-15% [1].



Chương sách này mô tả thực trạng bệnh do não mô cầu trên phạm vi toàn cầu và Việt Nam. Vẫn còn nhiều điều cần nghiên cứu làm rõ được đề cập ở đây.

## **2. Nội dung**

### **2.1. Định nghĩa ca bệnh**

Bệnh nhiễm não mô cầu là một bệnh truyền nhiễm gây dịch, do vi khuẩn *Neisseria meningitidis* gây ra. Biểu hiện lâm sàng thường gặp là viêm màng não mủ và/hoặc nhiễm khuẩn huyết, có thể gây sốc dẫn đến tử vong trong vòng 24h, nếu không được phát hiện sớm và điều trị kịp thời [2].

Theo hướng dẫn giám sát bệnh do não mô cầu của Bộ Y tế, một trường hợp não mô cầu được phân loại gồm [3]:

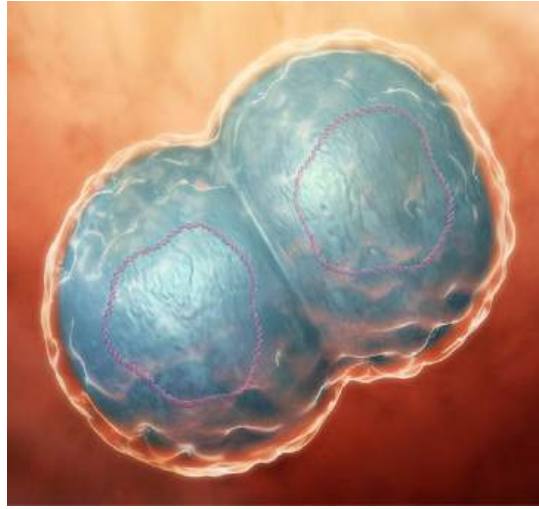
- **Trường hợp bệnh lâm sàng:** Có bệnh cảnh lâm sàng nghi đến não mô cầu hoặc có yếu tố dịch tễ như: Có tiếp xúc với bệnh nhân hoặc sống trong tập thể (nhà trẻ, trường học, ký túc xá, doanh trại...), có người đã được xác định bị mắc bệnh do não mô cầu.
- **Trường hợp bệnh xác định:** Là trường hợp lâm sàng, có kèm theo xác định được vi khuẩn gây bệnh bằng các kỹ thuật tiêu chuẩn.

### **2.2. Lịch sử phát hiện bệnh**

Trước thế kỷ 19, một số báo cáo đã mô tả triệu chứng của bệnh viêm màng não, viêm nội tâm mạc hoặc “bệnh sốt vùng Địa Trung Hải”. Tuy nhiên, bản chất bệnh chưa được làm rõ.

Năm 1805, bác sĩ Gaspard Vieusseux (1746-1814) công bố về vụ dịch tại Geneva, Thụy Sĩ trong đó mô tả loạt các trường hợp bệnh nặng với sốt cao đột ngột, co giật, hôn mê và tử vong nhanh. Mô tả ca bệnh VMN do não mô cầu một trong những trường hợp

ghi nhận đầu tiên: “Bệnh bắt đầu đột ngột và cực kỳ mạnh mẽ: mặt méo, mạch yếu. Xuất hiện cơn đau dữ dội ở đầu, đặc biệt là trên trán; sau đó xuất hiện đau tim hoặc nôn ra chất màu xanh lục, cứng cột sống, và co giật (ở trẻ sơ sinh). Diễn biến của bệnh rất nhanh chóng, chấm dứt bằng cách chữa khỏi hoặc tử vong. Hầu hết các bệnh



Hình 1.1. Song cầu khuẩn não mô cầu

nhân tử vong trong 24 giờ hoặc sau đó một chút, cơ thể được bao phủ bởi các đốm tím (tử ban) tại thời điểm tử vong hoặc thời gian ngắn sau đó...”. Ông đặt tên là “bệnh tủy sốt” hay còn gọi “bệnh động mạch não Thụy Sĩ”. Đây là lần đầu tiên có mô tả chi tiết về bệnh lý não mô cầu [4].

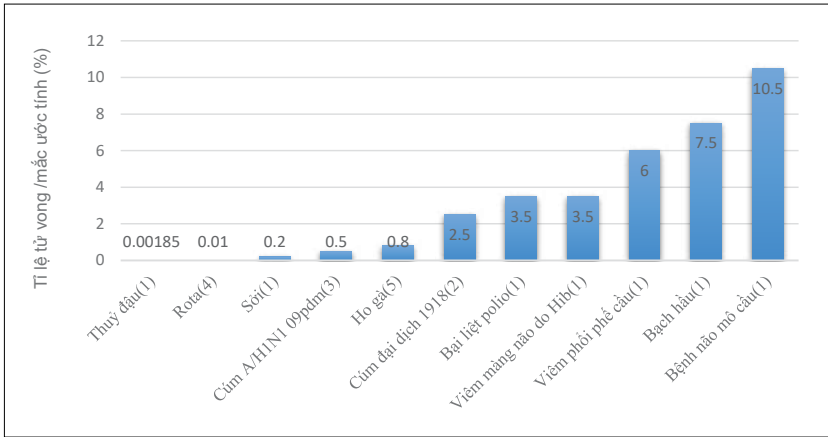
Mãi đến năm 1887, bác sĩ người Áo Anton Weichselbaum (1845-1920) mới phân lập được vi khuẩn *Neisseria meningitidis* trong dịch não tủy của bệnh nhân tử vong vì bệnh viêm màng não. Ông đặt tên cho vi khuẩn đồng thời khẳng định vai trò gây bệnh của nó [5].

Các nỗ lực điều trị bệnh bắt đầu thành công từ năm 1906 nhờ Simon Flexner phát triển huyết thanh ngựa chống lại nhiễm trùng huyết não mô cầu. Điều này đã cải thiện đáng kể tỉ lệ tử vong do bệnh.

Tiếp đến, vắc xin phòng não mô cầu cũng được phát triển, lần đầu tiên là vắc xin đơn dạng chống chủng A, C năm 1963.

Các thập niên sau đó, các nhà khoa học đã phân lập thêm các nhóm huyết thanh khác như B, W135, Y và phát triển thêm các loại vắc xin tương ứng. Mặc dù được điều trị, tỉ lệ tử vong não mô cầu cao hơn so với một số bệnh có thể phòng ngừa bằng vắc xin khác (Hình 2).

## ➤ TÌNH HÌNH BỆNH DO NÃO MÔ CẦU



Hình 1.2. So sánh tỉ lệ tử vong do bệnh do não mô cầu với các tác nhân có thể dự phòng bằng vắc xin khác. Nguồn: 1 [6]. 2. [7]; 3.[8]; 4. [9]; 5. [10].

### 2.3. Tình hình trên thế giới

Bệnh xảy ra rải rác hoặc thành dịch ở nhiều nơi trên thế giới, chủ yếu vào mùa đông xuân. Bệnh có thể gặp ở mọi lứa tuổi, thường gặp nhất là trẻ dưới 5 tuổi, thanh thiếu niên từ 14 đến 24 tuổi, những người sống trong khu vực tập thể đông người (nhà trẻ, trường học, chung cư...) và các cơ địa suy giảm miễn dịch. Châu Phi cận Sahara là nơi có các vụ dịch lớn xảy ra: vụ dịch 1996-1997 có 250.000 ca mắc và 25.000 ca tử vong, vụ dịch năm 2009 tại 14 nước châu Phi với 88.199 người mắc và 5.352 người tử vong.

Hiện nay nhiễm vi khuẩn não mô cầu vẫn là vấn đề toàn cầu và chưa có sự thống nhất về tính chất gây dịch của vi khuẩn, như dịch địa phương, dịch cục bộ hay là một bệnh gây dịch. Theo WHO, trên toàn cầu hằng năm có khoảng 1,2 triệu trường hợp mắc bệnh viêm màng não do não mô cầu và số tử vong khoảng 135.000 người. Các bệnh cảnh lâm sàng có sự khác nhau theo thời gian, theo các vùng địa lý, nhóm tuổi và nhóm huyết thanh.

Hầu hết các trường hợp bệnh do não mô cầu trên toàn thế giới do sáu nhóm huyết thanh A, B, C, Y, W-135 và X, trong đó nhóm A đã

gây ra các đợt bùng phát dịch viêm màng não nặng nề ở châu Phi cận Sahara. Tại châu Phi, trong vụ dịch năm 1996-1997, trong vòng đại viêm màng não có 300.000 trường hợp mắc và 30.000 trường hợp tử vong do nhóm A. Nhóm A còn là nguyên nhân của hầu hết các trường hợp viêm màng não do não mô cầu đầu thế kỷ 20 ở các nước phát triển, nhưng hiện nay hiếm gặp ở Mỹ và châu Âu.

Trước đó, nhóm B có tỉ lệ gây bệnh thấp hơn nhóm A và C, nhưng nhóm B là nguyên nhân gây bệnh kéo dài và tử vong đáng kể. Hiện nay, nhóm B còn là nguyên nhân quan trọng, lưu hành ở các nước phát triển, gây 30-40% số trường hợp bệnh ở Hoa Kỳ và 80% ở châu Âu. Tại các quốc gia như Úc, New Zealand, Đài Loan (Trung Quốc), Trung Quốc hay Việt Nam, nhóm huyết thanh B vẫn đang là nhóm huyết thanh phổ biến. Vắc xin nhóm B góp phần làm giảm tỉ lệ mắc bệnh. Tại New Zealand, tỉ lệ mắc bệnh viêm màng não do não mô cầu tăng từ 1,6 trường hợp/100.000 dân vào năm 1990 lên 17,4 trường hợp/100.000 dân vào năm 2001, trong đó nhóm B chiếm 85% các trường hợp. Sau khi tiêm vắc xin tỉ lệ này giảm xuống còn 2,6/100.000 dân vào năm 2007 và hiệu quả của vắc xin ước tính là 80% ở trẻ từ 6 tháng đến 15 tuổi nếu được tiêm chủng đầy đủ.

Huyết thanh nhóm C thỉnh thoảng gây dịch. Nhóm Y xuất hiện ở Mỹ và gây hơn 1/4 số ca mắc bệnh viêm màng não do não mô cầu. Tỉ lệ mắc bệnh do nhóm Y là 2% trong giai đoạn 1989-1991, đã tăng lên 32,6% vào năm 1996 và nhóm Y vẫn gây ra 26% trường hợp mắc bệnh trong năm 2007. Nhóm Y gây viêm phổi ở người lớn tuổi và cũng gây viêm màng não ở trẻ dưới 6 tháng tuổi. Nhóm Y đã được phát hiện ở Nam Phi, Nam Mỹ và Israel.

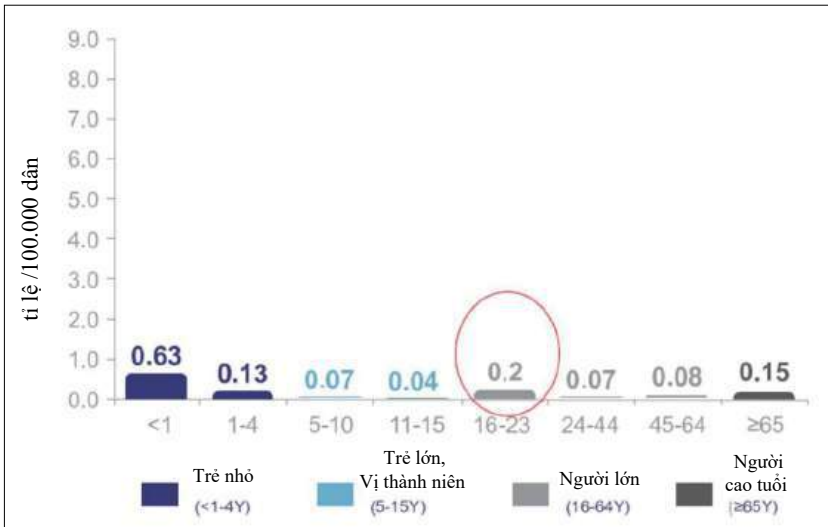
Nhóm W-135 đã nổi lên trong 20 năm qua. Kể từ những năm 1990, nhiễm trùng do W-135 đã ảnh hưởng đến những người du lịch tới Ả-rập Xê-út. Chính quyền Ả-rập Xê-út đã yêu cầu khách hành hương phải chủng ngừa vắc xin kết hợp A, C, W-135 và Y. Nhóm W-135 cũng xuất hiện ở Nam Mỹ và châu Phi; Tại Burkina Faso đã bùng phát dịch của nhóm W-135 vào năm 2002. Nhóm X gần đây là

## ➤ TÌNH HÌNH BỆNH DO NÃO MÔ CẦU

nguyên nhân của các ca bệnh viêm màng não và các ổ dịch ở một số nước châu Phi như Kenya, Niger, và Ghana.

**Tại Hoa Kỳ:** Tỷ lệ mắc hiện nay dưới 1 trường hợp/100.000 dân mỗi năm. Trong giai đoạn 10 năm 1998-2007, tỷ lệ mắc hàng năm giảm 64,1%, từ 0,92 trường hợp/100.000 dân năm 1998 xuống còn 0,33 trường hợp/100.000 dân. Trong năm 2007 trung bình là 0,53 trường hợp/100.000 dân. Trẻ nữ nhi dưới 1 tuổi có tỷ lệ mắc bệnh viêm màng não do não mô cầu cao nhất (5,38 trường hợp/100.000 dân). Hiện nay, nhóm huyết thanh B và C là nguyên nhân chính gây ra hầu hết các trường hợp bệnh ở Mỹ.

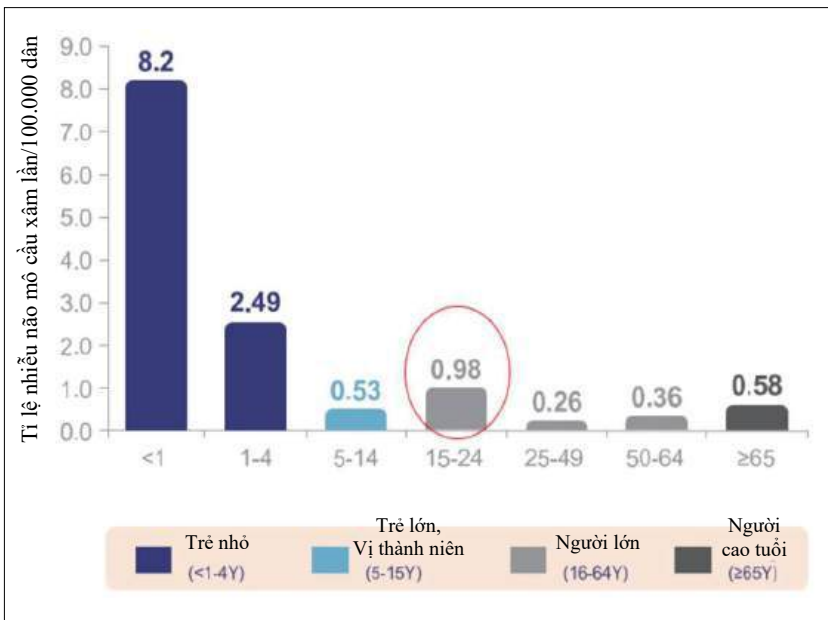
Về phân bố theo tuổi, nhóm trẻ dưới 5 tuổi có tỷ lệ mắc não mô cầu xâm lấn cao nhất, sau đó là nhóm thanh thiếu niên, điều này được quan sát thấy ở cả Hoa Kỳ và châu Âu (hình 3, 4). Nhóm người cao tuổi (>65) cũng có tỷ lệ mắc cao do dân số già của các quốc gia này chiếm tỷ trọng khá lớn cũng như về đặc điểm miễn dịch cho phép não mô cầu có thể tấn công vào nhóm này.



Hình 1.3. Phân bố các trường hợp não mô cầu theo độ tuổi tại Hoa Kỳ.  
Nguồn: CDC. Enhanced Meningococcal Disease Surveillance Report 2017.  
[11]; 2. [12].

**Tại châu Âu:** Tỷ lệ mắc não mô cầu chung  $\geq 2/100.000$  dân mỗi năm được ghi nhận trong giai đoạn chưa triển khai tích cực vắc xin não mô cầu. Tại Anh, tỷ lệ mắc hàng năm là  $5/100.000$  dân. Theo báo cáo của ECDC năm 2016, ghi nhận 3.280 ca bệnh, 304 tử vong (CFR: 9%) tại 30 nước EU năm 2016. Anh, Pháp, Đức và Tây Ban Nha đóng góp tới 60% tổng số ca bệnh. Tỷ lệ mắc viêm màng não do não mô cầu là  $0,6/100.000$  dân. Tỷ lệ mắc cao nhất ở trẻ sơ sinh tiếp đến là trẻ nhỏ (từ 1 - 4 tuổi). Từ 2012 - 2016, nhóm huyết thanh gây bệnh có sự thay đổi đáng chú ý, tỷ lệ nhóm huyết thanh B và C giảm, nhóm huyết thanh W và Y có xu hướng tăng. Tỷ lệ nhóm huyết thanh C giảm ở những nước đã triển khai vắc xin NMC nhóm C cộng hợp trong chương trình tiêm chủng quốc gia. Hiện nay, khoảng 90% trường hợp mắc bệnh ở nước này là do huyết thanh nhóm B.

Nhìn chung tại các khu vực ôn đới, số lượng trường hợp bệnh tăng vào mùa đông và xuân.



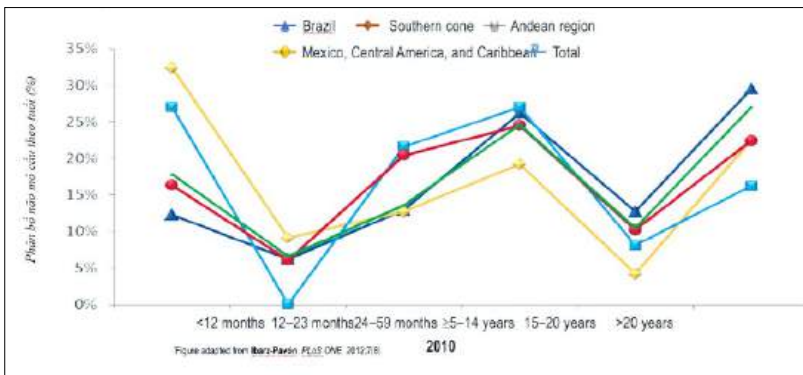
Hình 1.4. Phân bố các trường hợp não mô cầu tại châu Âu.

Nguồn: ECDC [13]

## ➤ TÌNH HÌNH BỆNH DO NÃO MÔ CẦU

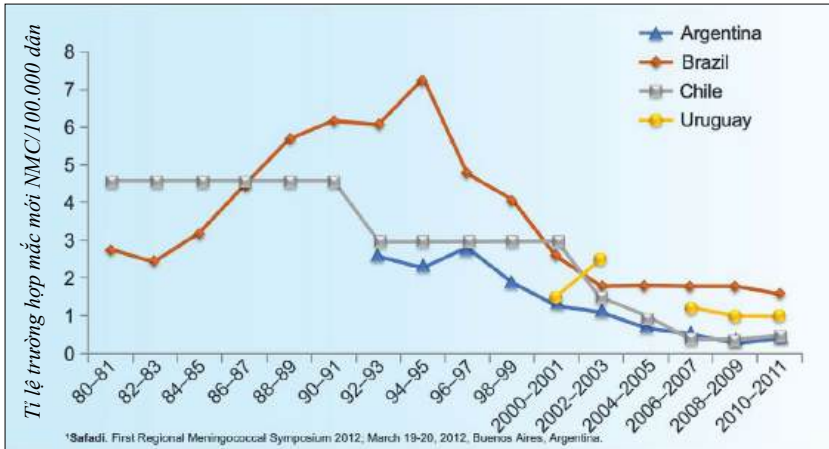
**Tại châu Phi:** Bao gồm 18 quốc gia với hơn 270 triệu người thuộc “Vành đai màng não” đặc trưng bởi bệnh cảnh viêm màng não. Dịch xảy ra mỗi 8-10 năm, bắt đầu vào khoảng năm 1905. Lý do của những đợt bùng phát dịch không được rõ, nhưng có vai trò của các yếu tố môi trường như độ ẩm, bụi cũng như điều kiện vệ sinh thấp kém và xung đột địa chính trị.

**Tại châu Mỹ Latinh:** Dịch tế học của bệnh do não mô cầu có sự khác biệt giữa các quốc gia. Kết quả giám sát tỉ lệ mắc bệnh viêm màng não do não mô cầu SIREVA II dao động từ 0,1 trường hợp/100.000 dân. Tại Mexico, Trung Mỹ, và khu vực Caribbean trong giai đoạn 2006-2010 có khoảng 40% các trường hợp gặp ở trẻ dưới 5 tuổi và khoảng một nửa số đó thuộc nhóm <1 tuổi. Xu hướng tương tự được quan sát thấy ở cả 4 khu vực thuộc châu Mỹ Latinh trong giai đoạn 2009-2010 mà phần lớn não mô cầu phân lập được ở nhóm trẻ nhỏ (Hình 1.5).



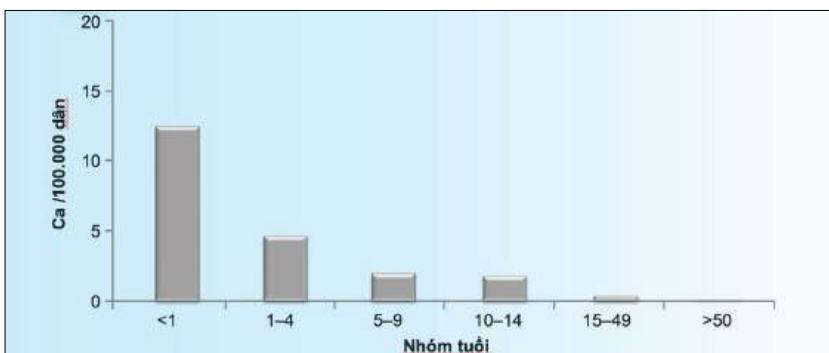
Hình 1.5. Phân bố não mô cầu theo tuổi (%) và theo khu vực tại châu Mỹ Latinh, Nguồn: Ibarz-Pavón. PLoS ONE. 2012;7(8) [14]

Giai đoạn 1980-2011 chứng kiến sự giảm một cách đáng kể bệnh do não mô cầu tại các quốc gia Mỹ Latinh khi các biện pháp can thiệp được thực hiện. Xu hướng giảm rõ được nhìn thấy từ 2003 và duy trì cho đến 2011 (Hình 1.6). Nhóm A hiếm gặp ở châu Mỹ Latinh và hầu hết các trường hợp là do nhóm B, C, W-135 và Y.



Hình 1.6. Tỷ lệ trường hợp mắc mới não mô cầu/100.000 dân, châu Mỹ Latinh, 1980-2011. Nguồn: Safadi MAP. Burden of meningococcal disease in Latin America and the Caribbean. Presentation at the First Regional Meningococcal Symposium 2012; March 19-20, 2012, Buenos Aires, Argentina.

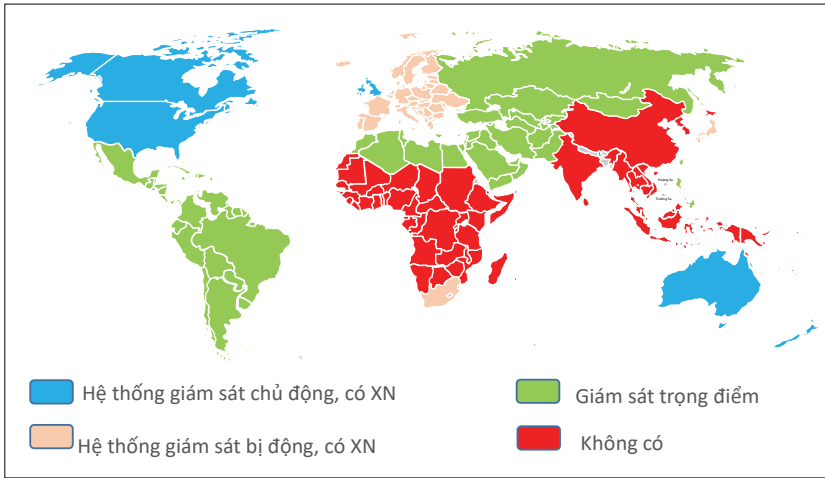
Tại Argentina trong giai đoạn 2000-2008 ghi nhận tỷ lệ mắc mới não mô cầu tới 0,6–2 trường hợp/100.000 dân trong đó trẻ nhũ nhi có khả năng mắc bệnh cao nhất. Tỷ lệ tử vong trên số ca mắc bệnh: 10%–15% (hình 1.7)



Hình 1.7. Tỷ lệ tử vong do não mô cầu theo nhóm tuổi tại Argentina, giai đoạn 2000-2008. Nguồn: Safadi. First Regional Meningococcal Symposium 2012; March 19-20, 2012, Buenos Aires, Argentina. Source: Epidemiological National Bulletin (Argentina) 2000-2008. SINAVE: 2008-Ministry of Health.







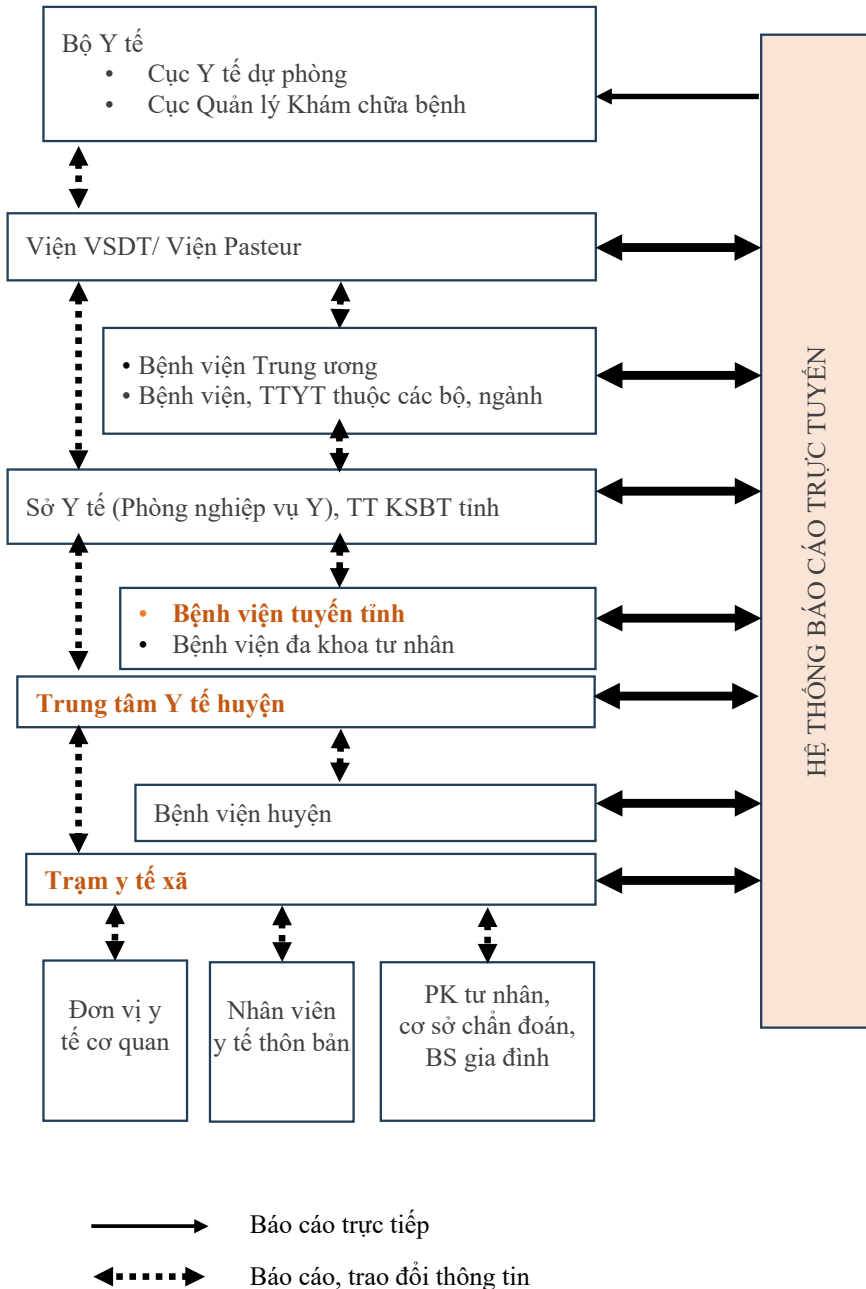
Hình 1.9: Hệ thống giám sát não mô cầu dựa vào xét nghiệm trên thế giới.  
 Nguồn: Meningococcal disease surveillance in the Asia-Pacific region (2020):  
 The global meningococcal initiative. *J Infect*, 2020. 81(5): p. 698-711

## 2.4. Tình hình tại Việt Nam

### 2.4.1 Hệ thống giám sát thường xuyên bệnh não mô cầu tại Việt Nam

Bệnh viêm màng não do não mô cầu được giám sát theo Quyết định số 3897/QĐ -BYT ngày 12/10/2012 về hướng dẫn giám sát và phòng, chống bệnh do não mô cầu [3] và Thông tư số 54/2015/TT-BYT ngày 28/12/2015 về hướng dẫn chế độ thông tin báo cáo và khai báo bệnh, dịch bệnh truyền nhiễm [15] trước đây là thông tư 4880/2002/QĐ-BYT ngày 06/12/2002 và Thông tư số 48/2010/TT-BYT, ngày 31/12/2010 của Bộ Y tế về việc hướng dẫn chế độ khai báo, thông tin, báo cáo bệnh truyền nhiễm [16]. Theo đó, việc giám sát trước năm 2010 tính hết tất cả các trường hợp viêm màng não mủ và gọi chung là hội chứng màng não. Sau khi có hướng dẫn mới năm 2012, việc giám sát mới cụ thể là viêm màng não do não mô cầu. Tuy nhiên, hầu hết vẫn dừng lại với chẩn đoán lâm sàng. Đến thời điểm hiện tại cũng chỉ có một số bệnh viện lớn trong cả nước có phương tiện chẩn đoán khẳng định về NMC với các xét nghiệm cao cấp như huyết thanh học, PCR...

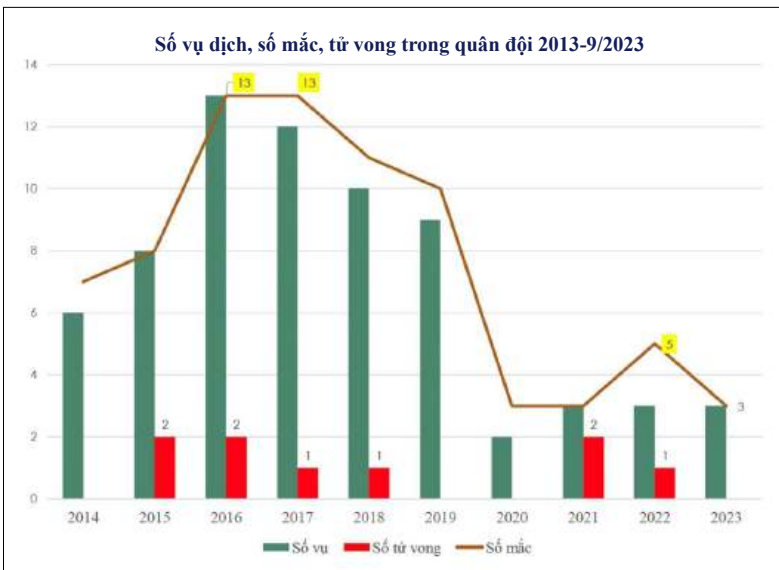
➤ **TÌNH HÌNH BỆNH DO NÃO MÔ CẦU**



Hình 1.10. Sơ đồ hệ thống giám sát theo Thông tư số 54/2015/TT-BYT ngày 28/12/2015 về hướng dẫn chế độ thông tin báo cáo và khai báo bệnh, dịch bệnh truyền nhiễm [15]

Theo quy định của TT 54, bệnh viêm màng não do não mô cầu thuộc nhóm B nhưng phải báo cáo ngay lập tức ngay khi phát hiện trong vòng 24h theo hình thức báo cáo trực tuyến, trực tiếp hoặc qua điện thoại. Nội dung báo cáo gồm chẩn đoán lâm sàng, các xét nghiệm khẳng định (nếu có). Bên cạnh việc giám sát tại bệnh viện, khi trường hợp bệnh được báo cáo thì cần điều tra bổ sung tại cộng đồng để xác định các trường hợp có thể bỏ sót tại cộng đồng và thực hiện các biện pháp chống dịch.

Bên cạnh hệ thống y tế dân y, hệ thống giám sát ở tân binh cũng được triển khai gần đây cho thấy các ổ dịch não mô cầu vẫn thường xuyên xảy ra hằng năm và rất khó đoán định ở tân binh [17].



Hình 1.11. Kết quả giám sát các vụ dịch trong quân đội giai đoạn 2013-9/2023. (Nguồn: Hội nghị Chuyên đề\_ Dự phòng Viêm màng não mô cầu\_ Viện Y học dự phòng Quân đội 27/10/2023)

Trong vòng 10 năm từ 2014 - 2023 đều ghi nhận các vụ dịch nhiễm khuẩn não mô cầu. Giai đoạn từ 2014 - 2018 ghi nhận số vụ dịch số ca mắc số tử vong cao hơn giai đoạn từ 2019 - 2023. Các

## ➤ TÌNH HÌNH BỆNH DO NÃO MÔ CẦU

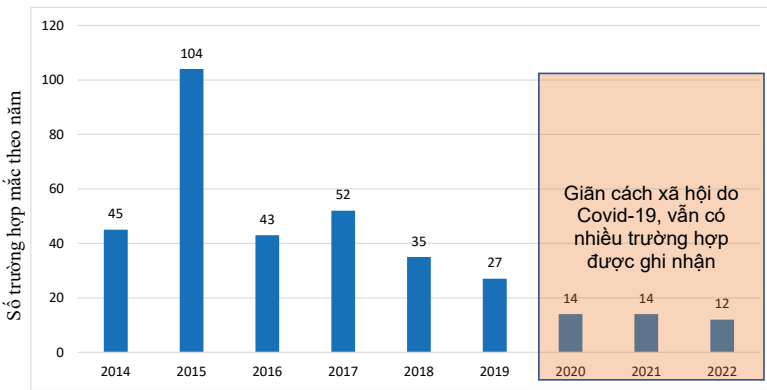
trường hợp tử vong đều là thể nhiễm khuẩn huyết tối cấp, thời gian tử vong trong vòng 24 - 48h sau khi khởi phát.

Ở Việt Nam, bệnh lưu hành và được ghi nhận rải rác tại nhiều địa phương, hay gặp vào mùa đông - xuân. Năm 1977 một vụ dịch xảy ra ở Thành phố Hồ Chí Minh với 1015 ca mắc do não mô cầu nhóm C [2]. Cho đến nay các yếu tố nguy cơ vẫn chưa được xác định. Việt Nam là nơi lưu hành bệnh viêm màng não cầu khuẩn và cầu khuẩn màng não nhóm A đã được phân lập trong các vụ dịch ở huyện Bảo Thắng tỉnh Lào Cai; huyện Tuần Giáo tỉnh Lai Châu; huyện Quản Bạ, Mèo Vạc tỉnh Hà Giang; huyện Hiệp Hòa tỉnh Bắc Giang; huyện Mỹ Hào tỉnh Hưng Yên và huyện Thạch Hà tỉnh Hà Tĩnh. Bệnh thường tản phát lẫn trong hội chứng viêm màng não mủ và đã xảy ra dịch ở nhiều nơi, nghiêm trọng nhất là ở miền núi. Theo số liệu ghi nhận được của Viện Vệ sinh Dịch tễ Trung ương thì tỉ lệ mắc viêm màng não mủ trong 10 năm 1991-2000 ở Việt Nam là 2,3 trường hợp/100.000 dân và là bệnh xếp thứ 6 trong 10 bệnh truyền nhiễm có tỉ lệ chết cao nhất (0,03/100.000 dân) [18]. Bệnh xảy ra quanh năm, nhưng dịch do cầu khuẩn màng não thường xuất hiện vào mùa lạnh và tỉ lệ mắc bệnh cao nhất là ở nhóm tuổi thanh thiếu niên. Năm 1992-1993 đã xảy ra một vụ dịch lớn do não mô cầu nhóm A ở huyện Mèo Vạc tỉnh Hà Giang với các thể lâm sàng viêm màng não mủ, nhiễm trùng huyết và viêm hầu họng. Trong vụ dịch này được ghi nhận số mắc là 338, chết 69 người, tỉ lệ tử vong là 20,4%. Trong vụ dịch này có tỉ lệ mắc ở trẻ dưới 1 tuổi là 6,1%, người trên 50 tuổi là 2,4%, tỉ lệ mắc cao ở nhóm trẻ dưới 15 tuổi là 57,3%, ở nhóm tuổi 20 đến 29 là 20,7%.

Trong những năm gần đây, số trường hợp ghi nhận não mô cầu ở Việt Nam thường ở mức thấp. Tuy nhiên số trường hợp mắc thực tế có thể đã bị bỏ sót do vấn đề chẩn đoán thiếu sót và lạm dụng kháng sinh. Trong giai đoạn 2015-2021 tại Bệnh viện Nhi Trung ương, chỉ ghi nhận 15 trường hợp, có khoảng hơn 20% ca dưới 6 tháng, 30%

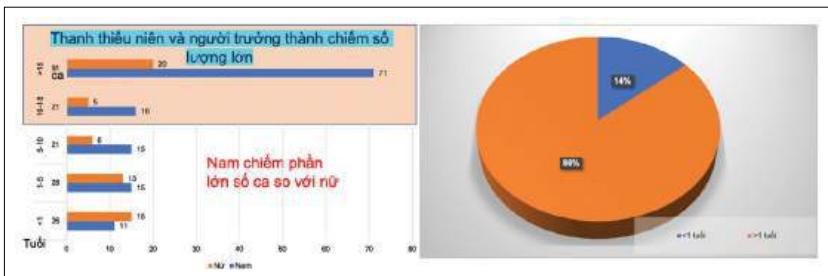
từ 6 tháng đến 1 tuổi. Các ca NMC đều kèm biến chứng nặng, tất cả đều là nhóm huyết thanh B [19].

Mặc dù vậy, việc ghi nhận trường hợp mắc VMN do NMC tại Việt Nam vẫn được thực hiện và trong giai đoạn 2020-2022 khi Covid-19 đang được khống chế với nhiều biện pháp tích cực thì vẫn ghi nhận 40 trường hợp NMC trên toàn quốc. Lưu ý là các thể lâm sàng khác của nhiễm não mô cầu như (nhiễm khuẩn huyết, viêm phổi, viêm niệu đạo,..) có thể đã không được ghi nhận và báo cáo). *Hình 1.12.*



*Hình 1.12. Số trường hợp NMC được ghi nhận tại Việt Nam giai đoạn 2014-2022 thông qua hệ thống giám sát theo Thông tư 54/2015/TT-BYT.*

Kết quả phân tích cho thấy thanh thiếu niên và người trưởng thành chiếm số lượng lớn, giới nam chiếm phần lớn trong số mắc. Khác với các quốc gia khác, số trường hợp trên 1 tuổi chiếm số lượng áp đảo và đặc biệt cao ở nhóm trên 18 tuổi (*Hình 1.13*).



*Hình 1.13. Phân bố số mắc theo tuổi và theo giới*



Theo nghiên cứu tại Viện Pasteur TP Hồ Chí Minh về đặc điểm *Nisseria meningitidis* ở miền Nam Việt Nam từ năm 2012 đến 2021, khoảng 109 chủng được thu thập từ các trường hợp IMD, dữ liệu cho thấy tỉ lệ mắc bệnh trong thời kì này là 0,02 trên 100.000 người/năm. Nhóm huyết thanh B chiếm 93% trường hợp định nhóm huyết thanh được, còn lại là C (7%) [20]. Về tỷ lệ mắc theo tuổi, theo Kim và cộng sự (BMC Infectious Diseases 2012), từ năm 2000-2002 ở miền Bắc Việt Nam, nhóm trẻ dưới 6 tháng có tỷ lệ mắc là 15,5/100.000 người, nhóm từ 7 tháng đến 11 tháng là 9,1/100.000 người, và là hai nhóm tuổi có tỷ lệ mắc bệnh cao nhất trong nhóm trẻ dưới 5 tuổi [27]. Vì vậy, với tình trạng nhóm huyết thanh B là phổ biến, việc dự phòng với vắc xin NMC nhóm huyết thanh B cho các nhóm trẻ này là cần thiết. Về tỉ lệ phân bố theo nhóm tuổi (số ca bệnh theo nhóm tuổi tính trên tổng số ca bệnh), cũng theo nghiên cứu của Phan T Thanh Van, nhóm trẻ dưới 5 tuổi chiếm tỉ lệ 31,5% (17/54), nhóm 18-24 chiếm tỉ lệ 46,3% (25/54), chỉ có 4/54 trường hợp ở độ tuổi trên 25 [20]. Tuy nhiên cũng cần lưu ý rằng, nếu xét về yếu tố nguy cơ mắc bệnh dựa trên công thức tính bằng số ca mắc mới/100.000 người, thì nhóm trẻ em dưới 5 tuổi thường có tỷ lệ mắc cao nhất, ví dụ như dịch tễ của châu Âu hay Hoa Kỳ [11,12]..

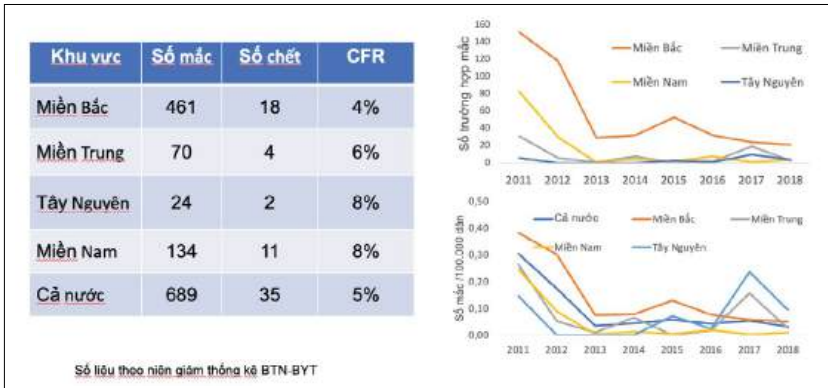
Một nghiên cứu của Viện Pasteur TP Hồ Chí Minh (2017) bệnh viêm màng não trẻ em tại TP Hồ Chí Minh, tỉ lệ não mô cầu nhóm B và C là 50% mỗi nhóm [22]. Trong một nghiên cứu khác cũng tại viện Pasteur TP Hồ Chí Minh từ năm 2012 -2021, số ca não mô cầu nhóm B ở miền Nam chiếm khoảng 93% trong khi nhóm C chiếm 7% [20].

Bệnh do não mô cầu có tỉ lệ mắc mới ước tính vẫn ở mức khá cao, có thể do khả năng bị bỏ sót trong quá trình chẩn đoán và ghi nhận do nhiều nguyên nhân: trình độ chẩn đoán và phương tiện chẩn đoán chưa đồng bộ ở các tuyến của hệ thống y tế, hệ thống giám sát chỉ mới tập trung vào các ca viêm màng não, tình trạng lạm dụng điều trị kháng sinh sớm...



## ➤ TÌNH HÌNH BỆNH DO NÃO MÔ CẦU

Số mắc, tử vong do NMC tại Việt Nam được ghi nhận trong giai đoạn 2011-2018 theo niên giám thống kê của Bộ Y tế (được trình bày ở hình dưới đây).



Hình 1.16. Số liệu NMC được ghi nhận từ niên giám thống kê bệnh truyền nhiễm.

### 2.2.4. Giám sát trọng điểm viêm màng não tại Việt Nam và một số kết quả

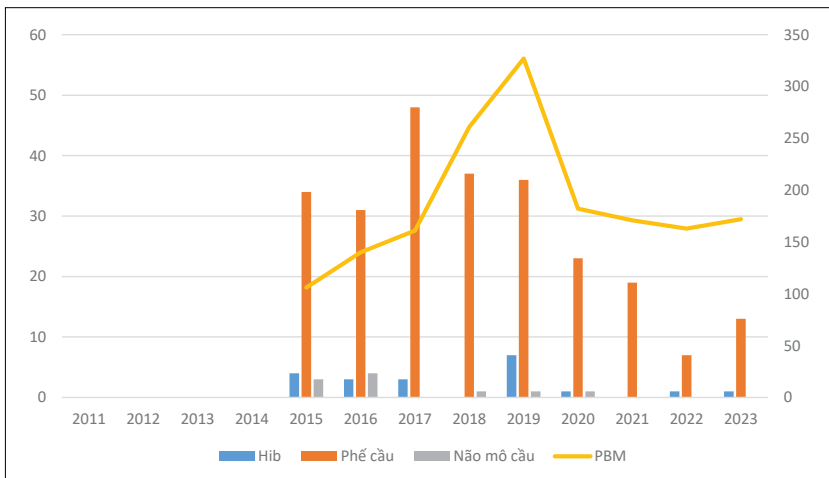
Từ năm 2011, Dự án Tiêm chủng mở rộng (TCMR) - Viện Vệ sinh Dịch tễ Trung ương đã triển khai giám sát điểm viêm màng não tại Việt Nam. Có 3 điểm được lựa chọn để giám sát bao gồm: Bệnh viện Nhi Trung ương tại khu vực miền Bắc, Bệnh viện Nhi Đồng 1, Bệnh viện Nhi Đồng 2 tại khu vực miền Nam. Để đảm bảo hệ thống giám sát hoạt động hiệu quả, tại điểm giám sát sẽ phát hiện và điều tra các trường hợp có thể viêm màng não vi khuẩn (Probable bacteria meningitis-PBM) dưới 5 tuổi được lấy mẫu dịch não tủy và xét nghiệm tác nhân tại Viện Vệ sinh Dịch tễ Trung ương và Viện Pasteur TP Hồ Chí Minh. Các trường hợp PBM có biểu hiện như sau:

Là ca nghi viêm não màng não mà xét nghiệm dịch não tủy có ít nhất 1 trong các dấu hiệu dưới đây:

- Độ trong: Xuất hiện đục;
- Bạch cầu > 100/mm<sup>3</sup>;
- Bạch cầu > 100/mm<sup>3</sup> và Protein > 1g/l;
- Bạch cầu 10-100/mm<sup>3</sup> và Protein > 1 g/l;
- Bạch cầu 10-100/mm<sup>3</sup> và Glucose < 2,2 mmol/ l (0,4g/l).

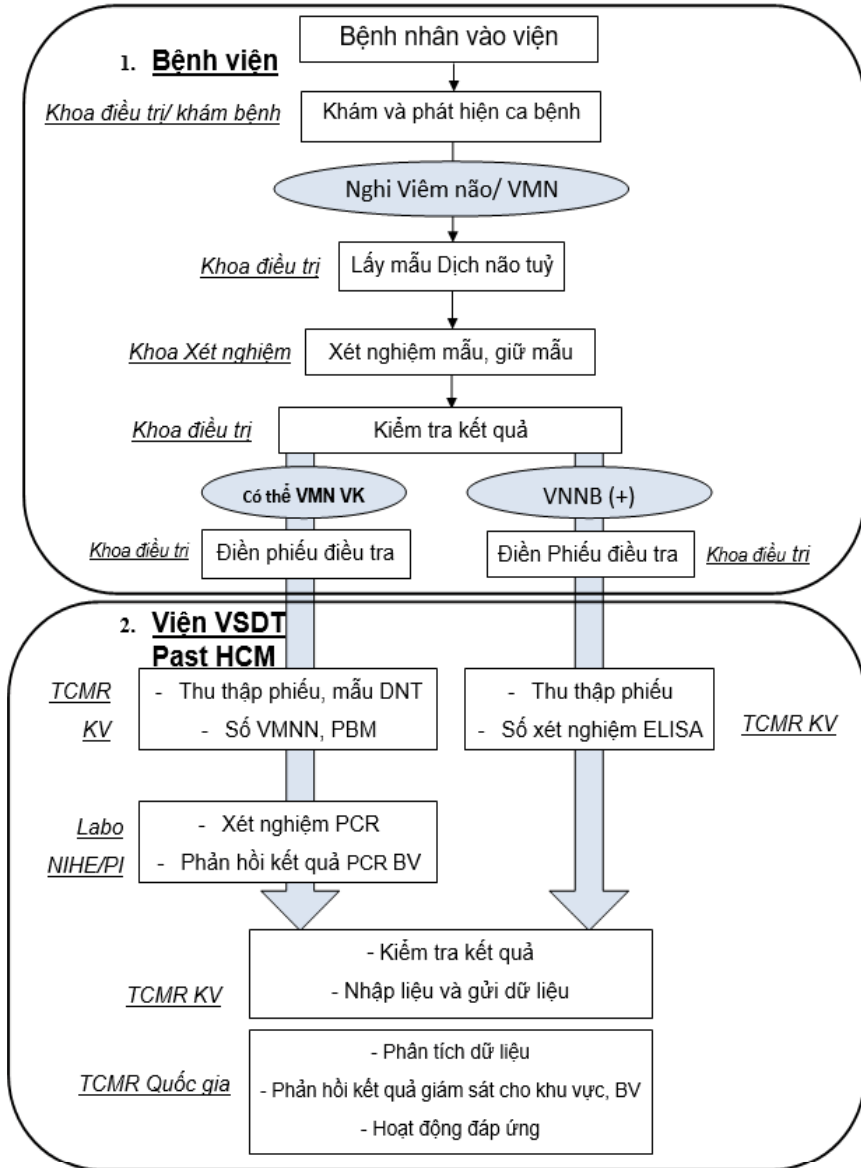
Sơ đồ luồng lấy mẫu và phản hồi kết quả tại Hình 1.18. Kết quả giám sát ghi nhận các tác nhân gây viêm màng não vi khuẩn giai đoạn 2011- 2023 tại Hình 1.17.

Các tác nhân thay đổi theo thời gian được thể hiện theo biểu đồ.



Hình 1.17. Phân bố tác nhân gây viêm màng não vi khuẩn trong hệ thống giám sát điểm viêm màng não vi khuẩn tại Việt Nam (\*PBM= Probable bacteria meningitis/có thể là viêm màng não vi khuẩn) Nguồn: TCMR-báo cáo giám sát trọng điểm viêm màng não vi khuẩn

## SƠ ĐỒ QUY TRÌNH GIÁM SÁT VIÊM NÃO MÀNG NÃO



Hình 1.18. Sơ đồ luồng lấy mẫu và phản hồi kết quả - Dự án giám sát trọng điểm viêm màng não vi khuẩn tại Bệnh viện Nhi Trung ương.

2.4.3. Một số kết quả nghiên cứu về tình hình bệnh tại Việt Nam:

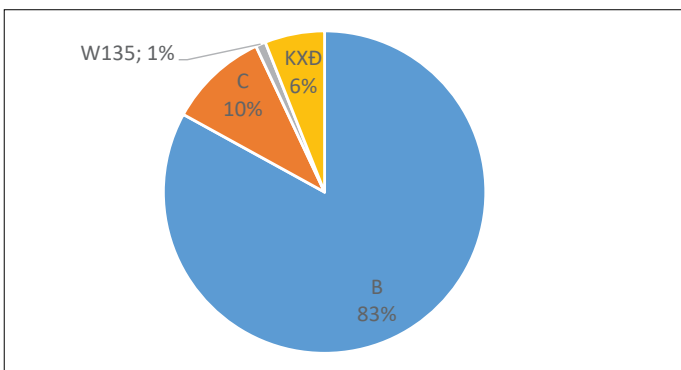
Năm 2014 nghiên cứu của Phạm Thị Hoan tại một số doanh trại quân đội ở phía Nam cho thấy nhóm đối tượng tân binh từ 18-25 tuổi có tỉ lệ dương tính với não mô cầu ở mức cao (25%) [23]. Cụ thể lưu hành một số nhóm huyết thanh như Bảng 1.1.

Bảng 1.1 Tỉ lệ lưu hành các nhóm huyết thanh não mô cầu

Năm	Tổng số chủng	Nhóm huyết thanh		
		B	C	Không xác định*
2012	41	9 (21,95%)	4 (9,76%)	28 (68,29%)
2013	96	32 (33,33%)	13 (13,54%)	51 (53,13%)
2014	47	25 (53,19%)	0 (0%)	22 (46,81%)

\*Không xác định: các chủng không thuộc 6 nhóm huyết thanh A, B, C, X, Y và W135

Một nghiên cứu của Triệu Phi Long và cộng sự (2015) tại Bệnh viện Quân y với 946 quân nhân tại miền Bắc từ trong vòng 6 năm (2008-2014) có 29 trường hợp nhiễm não mô cầu với 25 trường hợp nhóm huyết thanh B, 1 trường hợp nhóm huyết thanh C, 2 trường hợp nhóm huyết thanh W135 và 1 trường hợp không xác định nhóm huyết thanh. Tỉ lệ tử vong 17% chủ yếu do nhóm huyết thanh B. Tỉ lệ người lành mang trùng chung là 29%. Cơ cấu nhóm huyết thanh gây bệnh trên người lành mang trùng trong hình 1.19 [24].



Hình 1.19. Tỉ lệ các nhóm huyết thanh được xác định từ các trường hợp dương tính với não mô cầu ở quân nhân tại miền Bắc giai đoạn 2008-2014 [24].

## ➤ TÌNH HÌNH BỆNH DO NÃO MÔ CẦU

Nghiên cứu của Phạm Văn Chung và cộng sự năm 2021 trong Quân đội Nhân dân Việt Nam, có 69 trường hợp viêm màng não xâm lấn (IMD) trong đó 91% thuộc nhóm huyết thanh B được ghi nhận, chủ yếu ở lính nghĩa vụ (91%); lưu ý là nhóm W cũng được tìm thấy, mặc dù tỉ lệ khá thấp (2 trường hợp chiếm 2,9%). Tỉ lệ mắc bệnh IMD trung bình hàng năm là 1,9/100.000, cao nhất là 3,33/100.000 cao hơn so với những gì được báo cáo ở các nước châu Âu (0,7/100.000), Hoa Kỳ (0,12/100.000), Canada (0,3/100.000) và một số quốc gia khác: Trung Quốc, Đài Loan (Trung Quốc), Nhật Bản, Hàn Quốc (Bảng 1.2). Kết quả cũng đưa ra mô tả *Neisseria meningitidis* kháng ceftriaxone ở Việt Nam [17].

Bảng 1.2. Các nhóm huyết thanh não mô cầu được phát hiện theo năm

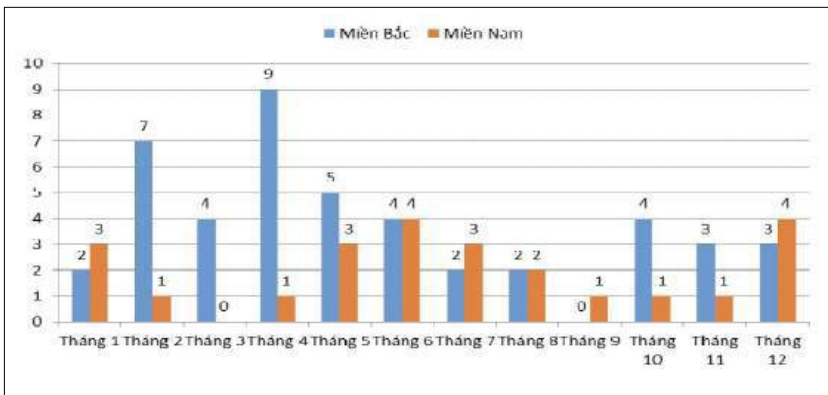
Year	Case					Mortality
	Number	Incidence*	Serogroup			
			B	W135	NA	
2014	9	2	08	01		
2015	8	1.78	08		01	2
2016	15	3.33	13	01	02	2
2017	12	2.67	12		01	1
2018	12	2.67	11			1
2019	9	2	09			
2020	03	0.67	03			
2021	1	0.22	1			
Sum (%)	69 (100%)	1.92	63 (91.30%)	02 (2.90%)	04 (5.80%)	6 (8.69%)

Notes: \*Incidence (cases/100,000 soldiers/year); NA (serogroup was not identified)

Nghiên cứu của Phan Văn Thanh về đặc điểm não mô cầu *Neisseria meningitidis* tại Việt Nam từ 1980–2019 cho thấy nhóm huyết thanh B chiếm tới 94% (n=47) còn lại là nhóm huyết thanh C (n=3) là hai nhóm huyết thanh gây ra các trường hợp IMD tại khu vực miền Nam Việt Nam. Trong số những người mang vi khuẩn thì nổi trội vẫn là nhóm B chiếm tới 56% (n=34); nhóm C chiếm 21% (n=13) và không xác định nhóm chiếm 23% (n=14). Nghiên cứu cũng chỉ ra hiện tượng giảm nhạy cảm với số loại kháng sinh của các

chủng não mô cầu lưu hành trong thời gian này. B. porA P1.19.15, một trong các thành phần của vắc xin VA-mengoc-BC (Cuba) chiếm 37% các trường hợp não mô cầu xâm lãn [25].

Nghiên cứu của Nguyễn Đăng Mạnh và cộng sự năm 2020 về một số đặc điểm dịch tễ học lâm sàng 69 ca bệnh do cầu khuẩn màng não tại các đơn vị quân đội từ 2014 đến 2020 có 66 ca do nhóm B, 01 ca nhóm W135, 02 ca không xác định nhóm huyết thanh. Thể bệnh Nhiễm khuẩn huyết + Viêm màng não: 2,1%, Viêm màng não: 36,2%, Nhiễm khuẩn huyết: 21,7%; tỉ lệ mắc/100.000 lính/nãm từ 0,44 (nãm 2020) đến 3,55 (nãm 2016). Số ca bệnh phân bố chính tại khu vực miền Bắc (45 ca chiếm 65,7%). Ở miền Bắc số ca bệnh cao nhất vào các tháng mùa xuân trong khi ở miền Nam là các tháng đầu mùa mưa [26].



Hình 1.20. Phân bố các trường hợp não mô cầu theo tháng tại các đơn vị quân đội từ 2014-2020

### 3. Kết luận

Bệnh do não mô cầu, mặc dù là bệnh ít gặp nhưng vẫn xảy ra ở mọi lứa tuổi và có tỉ lệ tử vong rất cao đặc biệt ở nhóm trẻ dưới 5 tuổi. Hệ thống giám sát bệnh do não mô cầu không đồng nhất trên thế giới và còn bị xem nhẹ ở nhiều quốc gia đặc biệt là khu vực châu Á. Nhóm huyết thanh vi khuẩn não mô cầu đa dạng, phân bố khác nhau

## ➤ TÌNH HÌNH BỆNH DO NÃO MÔ CẦU

và có thể thay đổi theo vùng địa lý và theo thời gian. Trong những năm gần đây, nhóm huyết thanh W hiện có xu hướng tăng ở nhiều nơi trên thế giới, trong khi nhóm huyết thanh B trở nên nổi trội và cùng với áp lực do vắc xin đem lại, các nhóm huyết thanh không phổ biến khác cũng có sự trở dậy đáng lo ngại.

### 4. Câu hỏi

Câu 1: Bệnh do não mô cầu là gì:

- A. Là một bệnh truyền nhiễm có khả năng gây thành dịch, do vi khuẩn *Neisseria meningitidis* gây ra
- B. Là bệnh gây ra do vi khuẩn gram âm hình cầu gồm nhiều nhóm huyết thanh có khả năng gây bệnh
- C. Là bệnh có tỉ lệ mắc và tử vong cao trên thế giới
- D. Biểu hiện lâm sàng thường gặp của bệnh là viêm màng não mủ và/hoặc nhiễm khuẩn huyết, có thể gây sốc dẫn đến tử vong trong vòng 24h nếu không được phát hiện sớm và điều trị kịp thời
- E. Tất cả các đáp án trên đều đúng

Câu 2: Nhóm huyết thanh gây bệnh do não mô cầu phổ biến trên toàn cầu hiện nay?

- A. A, B, C, W135 và Y
- B. A, B, C, W135 và X
- C. A, B, X, W135 và Y
- D. A, B, H, W135 và Y
- E. A, B, C, W135, Y, X, Z, 29E, H, L

Câu 3: Tình hình bệnh do não mô cầu trên thế giới trong giai đoạn hiện nay, NGOẠI TRỪ:

- A. Tại châu Á, bệnh do não mô cầu nhóm B, C đang chiếm ưu thế trong giai đoạn hiện nay
- B. Hằng năm có khoảng 1,2 triệu trường hợp mắc bệnh viêm màng não do não mô cầu và số tử vong khoảng 135.000 người
- C. Nhóm A còn là nguyên nhân của hầu hết các trường hợp viêm màng não do não mô cầu đầu thế kỷ 20 ở các nước phát triển
- D. Hiện nay, não mô cầu nhóm A có tỉ lệ gây bệnh cao nhất và thường là nguyên nhân gây bệnh kéo dài và tử vong trên hầu hết các khu vực trên thế giới
- E. Phần lớn các trường hợp não mô cầu ở “Vành đai não mô cầu” trước đây do nhóm huyết thanh A gây ra

Câu 4: Đặc điểm dịch tễ não mô cầu tại Việt Nam, NGOẠI TRỪ

- A. Trong một số báo cáo và nghiên cứu gần đây, não mô cầu nhóm B thường ghi nhận tỉ lệ mắc cao nhất trong các nhóm huyết thanh
- B. Việt Nam vẫn là nơi lưu hành bệnh viêm màng não cầu khuẩn và cầu khuẩn màng não nhóm A
- C. Não mô cầu xảy ra chủ yếu trong nhóm đối tượng trẻ dưới 5 tuổi, học sinh và lực lượng vũ trang nhân dân
- D. Não mô cầu ghi nhận ở hầu hết các tỉnh thành trên cả nước tuy nhiên chủ yếu trường hợp bệnh tập trung ở khu vực phía Nam
- E. Bệnh do não mô cầu tại Việt Nam xảy ra quanh năm, nhưng dịch do cầu khuẩn màng não thường xuất hiện vào mùa lạnh

Câu 5: Nhận định không đúng về lịch sử phát hiện bệnh do não mô cầu:

- A. Trước thế kỷ 19, bệnh do não mô cầu chỉ được mô tả triệu chứng của bệnh viêm màng não, viêm nội tâm mạc hoặc “bệnh sốt vùng Địa Trung Hải”



## ➤ TÌNH HÌNH BỆNH DO NÃO MÔ CẦU

- B. Năm 1887, vi khuẩn não mô cầu *Neisseria meningitidis* được phân lập trong dịch não tủy của bệnh nhân tử vong vì bệnh viêm màng não
- C. Tên gọi đầu tiên của bệnh do não mô cầu là “bệnh tủy sốt” hay còn gọi “bệnh động mạch não Thụy Sĩ” do bác sĩ Gaspard Vieusseux sau khi mô tả chi tiết về loạt các trường hợp bệnh nặng với sốt cao đột ngột, co giật, hôn mê và tử vong nhanh
- D. Huyết thanh ngựa chống lại nhiễm trùng huyết não mô cầu được phát triển vào năm 1906 nhờ Simon Flexner
- E. Vắc xin phòng não mô cầu được phát triển năm 1963, là loại vắc xin đa giá phòng được các chủng nhóm A, C

Câu 6: Đặc điểm hệ thống giám sát thường xuyên bệnh do não mô cầu tại Việt Nam hiện nay, NGOẠI TRỪ:

- A. Có 2 hệ thống giám sát não mô cầu bao gồm hệ thống giám sát theo Thông tư số 54/2015/TT-BYT ngày 28/12/2015 và *Giám sát trọng điểm viêm màng não*
- B. Có 3 điểm *giám sát trọng điểm viêm màng não* được lựa chọn là Bệnh viện Nhi Trung ương, Bệnh viện Nhi Đồng 1 và Bệnh viện Nhi Đồng 2
- C. Hệ thống giám sát não mô cầu đầu tiên tại Việt Nam được thành lập vào năm 2015
- D. Bệnh viêm màng não do não mô cầu thuộc nhóm B và phải báo cáo lập tức ngay khi phát hiện trong vòng 24h
- E. Gần đây, hệ thống giám sát ở tân binh cũng được triển khai tại Việt Nam

Câu 7: Tác động của vắc xin với sự thay đổi về tình hình nhiễm não mô cầu trên thế giới:

- A. Vắc xin não mô cầu làm giảm đáng kể tỉ lệ mắc và tỉ lệ tử vong của bệnh

- B. Vắc xin thay đổi chủng vi khuẩn não mô cầu lưu hành trong cộng đồng
- C. Tại Hoa Kỳ hiện nay, huyết thanh nhóm C, Y và B là nguyên nhân gây ra hầu hết các trường hợp bệnh
- D. Ở châu Âu, tỉ lệ nhóm huyết thanh C giảm ở những nước đã triển khai vắc xin Não mô cầu nhóm C cộng hợp trong chương trình tiêm chủng quốc gia
- E. Tất cả đáp án trên đều đúng

Câu 8: Nhận định không đúng về tình hình bệnh do não mô cầu với các nhóm huyết thanh trên thế giới:

- A. Nhóm A là nguyên nhân của hầu hết các trường hợp viêm màng não do não mô cầu đầu thế kỷ 20 ở các nước phát triển, nhưng hiện nay hiếm gặp ở Mỹ và châu Âu
- B. Nhóm B đang trở nên nổi trội tại các quốc gia châu Mỹ Latinh và có những quốc gia trở thành chủng duy nhất lưu hành
- C. Nhóm C tuy có tỉ lệ mắc khác nhau ở các khu vực trên thế giới nhưng đã xuất hiện ở trên toàn cầu
- D. Các tác nhân gây bệnh ít gặp như nhóm huyết thanh Y, W135 và X đang trở nên phổ biến ở một số độ tuổi/nhóm dân cư nhất định
- E. Tất cả đáp án trên đều sai

Câu 9: Sự thay đổi của nhóm huyết thanh gây bệnh cảnh não mô cầu trên thế giới hiện nay:

- A. Nhóm B có tỉ lệ gây bệnh thấp hơn nhóm A và C, nhưng nhóm B là nguyên nhân gây bệnh kéo dài và tử vong đáng kể
- B. Tại Úc giai đoạn gần đây ghi nhận sự trỗi dậy của nhóm huyết thanh W

## ➤ TÌNH HÌNH BỆNH DO NÃO MÔ CẦU

- C. Sự bùng phát dịch não mô cầu của nhóm A đã xảy ra ở Trung Quốc, Nepal, Ấn Độ và Nga, nhưng gần đây đã được thay thế bởi nhóm B và C
- D. Tỷ lệ nhóm huyết thanh B và C đang giảm, nhóm huyết thanh W và Y có xu hướng tăng tại các nước châu Âu
- E. Tất cả đáp án trên đều đúng

Câu 10: Lứa tuổi mắc bệnh do não mô cầu thường gặp nhất hiện nay:

- A. Trẻ em dưới 5 tuổi
- B. Trẻ em từ 5 đến 14 tuổi
- C. Thanh thiếu niên từ 15 đến 24 tuổi
- D. Người lớn trên 25 tuổi.
- E. Lứa tuổi mắc bệnh không có sự khác biệt giữa các vùng khác nhau trên thế giới và tại Việt Nam.

### 5. Tài liệu tham khảo:

1. Đào Thị Minh An và cs, *Giáo trình dịch tễ học một số bệnh phổ biến*. 2019, Nhà xuất bản Y học. .
2. Bộ Y tế, *Quyết định số 975/QĐ-BYT ngày 29/3/2012 của Bộ trưởng Bộ Y tế về hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh nhiễm não mô cầu*. 2012.
3. Bộ Y tế, *Quyết định số 3897/QĐ -BYT ngày 12/10/2012 về hướng dẫn giám sát và phòng, chống bệnh do não mô cầu*. 2012.
4. Vieusseux, *Mémoire sur la maladie qui a régné à Genève au printemps de 1805*. 1805.
5. Marcel van Deuren, Petter Brandtzaeg, and Jos W. M. van der Meer, *Update on meningococcal disease with emphasis on pathogenesis and clinical management*. Clin Microbiol Rev, 2000. 13(1): p. 144-66, table of contents.

6. CDC, *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases*. 2013: The Pink Book 13th ed.
7. Taubenberger, J.K. and D.M. Morens, *1918 Influenza: The mother of all pandemics*. Rev Biomed, 2006. 17: p. 69-79.
8. CIDRAP, *Pandemic H1N1 2009 Overview*. 2011.
9. Gerba, C.P., et al., *Waterborne rotavirus: A risk assessment*. Water Research, 1996. 30(12): p. 2929-2940.
10. K Brown, et al., *Pertussis --- United States, 2001--2003*. Centers for Disease Control and Prevention (CDC), MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2005. 54: p. 1283-1286.
11. *Enhanced Meningococcal Disease Surveillance report, 2017 : confirmed and probable cases reported to the National Notifiable Diseases Surveillance System, 2017*, I. National Center for and D. Respiratory Diseases. Office of Infectious, Editors. 2018: Atlanta, GA.
12. CDC. *Meningococcal Disease: Surveillance*. [cited 2024 02/27/2024]; Available from: <https://www.cdc.gov/meningococcal/surveillance/index.html>.
13. Control, E.C.f.D.P.a., *Invasive meningococcal disease*. In: *ECDC. Annual epidemiological report for 2017*. 2019, ECDC: Stockholm.
14. Ana Bele'n Ibarz-Pavo'n, et al., *Laboratory-based surveillance of Neisseria meningitidis isolates from disease cases in Latin American and Caribbean countries, SIREVA II 2006-2010*. PLoS One, 2012. 7(8): p. e44102.
15. Bộ Y tế, *Thông tư 54/2015/TT-BYT ngày 28/12/2015 về hướng dẫn chế độ thông tin báo cáo và khai báo bệnh, dịch bệnh truyền nhiễm*. 2015.
16. Bộ Y tế, *Thông tư số 48/2010/TT-BYT, ngày 31/12/2010 của Bộ Y tế về việc hướng dẫn chế độ khai báo, thông tin, báo cáo bệnh truyền nhiễm*. 2010.

17. Pham Van Chung, et al., *Invasive Meningococcal Disease Remains a Health Threat in Vietnam People's Army*. *Infect Drug Resist*, 2021. 14: p. 5261-5269.
18. Cục Y tế dự phòng. *Bệnh viêm màng não do não mô cầu*. 2016 [cited 18/; Available from: <https://vncdc.gov.vn/benh-viem-mang-nao-do-nao-mo-cau-nd14520.html>].
19. Phung Nguyen The Nguyen, et al., *Review of the epidemiology, diagnosis and management of invasive meningococcal disease in Vietnam*. *Hum Vaccin Immunother*, 2023. 19(1): p. 2172922.
20. Phan, T.V., et al., *Characterizing Neisseria meningitidis in Southern Vietnam between 2012 and 2021: A predominance of the chloramphenicol-resistant ST-1576 lineage*. *IJID Regions*, 2024. 10: p. 52-59.
21. Phạm Thị Hoan, Võ Thị Trang Đài, Phan Văn Thành và cộng sự, *Sự phân bố các nhóm huyết thanh và tỉ lệ nhạy cảm kháng sinh của não mô cầu trên tân binh tại các doanh trại quân đội khu vực phía Nam Việt Nam năm 2012-2013*. *Tạp chí Y học Dự phòng*, 2013. 23(10): p. 265–269.
22. Nguyễn Gia Kỳ, et al., *Đặc tính kháng Ciprofloxacin ở Neisseria meningitidis tại khu vực phía Nam Việt Nam, năm 2016*. *Tạp chí Y học Dự phòng*, 2017. 27(11): p. 174-185.
23. Phạm Thị Hoan, et al., *Nhóm huyết thanh và tình hình kháng kháng sinh của Neisseria Meningitidis trên tân binh tại một số doanh trại quân đội khu vực phía nam, năm 2012-2014* *Tạp chí Y học Dự phòng*, 2014. 24(11): p. 58-62.
24. Triệu Phi Long, Lê Thu Hà, and Lê Hải Yến và cộng sự, *Giám sát dịch tễ học nhiễm não mô cầu tại mô cầu tại một số đơn vị quân đội khu vực miền Bắc (2008 - 2014)*. *Tạp chí truyền nhiễm Việt Nam*, 2015. 2(10).

25. T. Phan, N.H., D. Vo, H. Pham, T. Ho, H. Nguyen, T.V. Nguyen,, *Characterization of Neisseria meningitidis in Vietnam from 1980s–2019*. *Bacterial infections / International Journal of Infectious Diseases*, 2020. 101(S1 (2021)): p. 120–158.
26. Nguyễn Đăng Mạnh, et al., *Một số đặc điểm dịch tễ học lâm sàng 69 ca bệnh do cầu khuẩn màng não tại các đơn vị quân đội từ 2014 đến 2020*. *Tạp chí Y Dược học Quân sự*, 2020. 8: p. 33-39.
27. Kim, S.A., et al., *An expanded age range for meningococcal meningitis: molecular diagnostic evidence from population-based surveillance in Asia*. *BMC Infectious Diseases*, 2012. 12(1): p. 310.

## **BÀI 2. NEISSERIA MENINGITIDIS: TÁC NHÂN GÂY BỆNH**

(PGS.TS.BS Nguyễn Vân Trang - PGS.TS.BS Cao Hữu Nghĩa\*)

**Mục tiêu:** Sau khi học xong bài này, học viên có khả năng:

1. Trình bày được đặc điểm sinh học, vi sinh vật của vi khuẩn não mô cầu
2. Trình bày được các phương pháp phát hiện và phân loại vi khuẩn não mô cầu, tình huống sử dụng các phương pháp này trong chẩn đoán, điều trị và phòng chống dịch
3. Trình bày được các phương pháp đánh giá hiệu quả bảo vệ của vắc xin phòng bệnh liên quan đến vi khuẩn não mô cầu

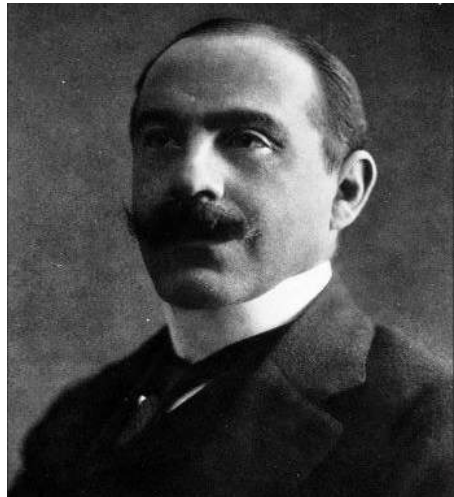
### **1. Mở đầu**

Trong 20 năm qua, dịch tễ học của viêm màng não do vi khuẩn đã thay đổi đáng kể. *Haemophilus influenzae*, trước đây là nguyên nhân chính của bệnh viêm màng não, đã biến mất ở các quốc gia phát triển - là một ví dụ điển hình về chiến dịch tiêm chủng thành công. Thêm vào đó, việc sử dụng vắc xin phế cầu khuẩn liên hợp đã làm giảm đáng kể tỉ lệ mắc các bệnh phế cầu xâm lấn, bao gồm cả viêm màng não ở những quốc gia sử dụng vắc xin. Khi tỉ lệ nhiễm *Haemophilus* suy giảm, vi khuẩn não mô cầu *Neisseria meningitidis* (VK NMC) trở thành tác nhân viêm màng não hàng đầu ở các nước đang phát triển, và tiếp tục là một vấn đề sức khỏe lớn ở các quốc gia đã phát triển. Tỉ lệ mắc mới thay đổi từ 1,1 đến 2/100.000 ở Mỹ lên tới 12/100.000 mỗi năm ở châu Phi. Nguy cơ mắc bệnh cao nhất ở trẻ dưới 5 tuổi và người già trên 60 tuổi. Tổ chức Y tế thế giới (WHO - World Health Organization) ước tính hàng năm có ít nhất 500.000 ca bệnh mới trên thế giới, dẫn đến 50.000 ca tử vong, với tỉ lệ cao nhất ở vùng sa mạc Sahara.

Vi khuẩn não mô cầu được bác sĩ *Weichselbaum* phát hiện vào 1887 từ dịch não tủy (*the cerebrospinal fluid - CSF*) của bệnh nhân bị viêm màng não mủ. Vi khuẩn chỉ gây bệnh ở người với nhiều bệnh cảnh lâm sàng khác nhau: Viêm màng não, nhiễm khuẩn huyết, đông máu nội mạch lan tỏa (*DIC*)... được gọi chung là bệnh lý do não mô cầu. Đáng ngạc nhiên là gần 10% dân số khỏe mạnh mang VK NMC thường trú tại vùng mũi họng mà không có bất kỳ triệu chứng nào. Ngược lại, VK NMC có thể biểu hiện bằng bệnh cảnh lâm sàng nghiêm trọng khi vừa gây ra nhiễm khuẩn huyết nặng vừa gây viêm màng não cấp tính do não mô cầu, và sau đó là di chứng thần kinh sớm và muộn trên bệnh nhân đã mắc. Từ khi có vắc xin ra đời và triển khai các chiến dịch tiêm ngừa vắc xin ngừa não mô cầu tại các quốc gia, vắc xin đã kéo giảm tỉ lệ mắc mới viêm não do não mô cầu, tuy nhiên tỉ lệ biến chứng và di chứng vẫn còn khá cao trên nhóm dân số có nguy cơ cao [1].

### Lịch sử phát hiện vi khuẩn não mô cầu

***Anton Weichselbaum*** (Hình 2.1) là con của người thợ đóng thùng. Đầu tiên, ông tham gia đội thể dục tại Krems, Áo từ 1855 đến 1863; và học Y khoa tại Bệnh viện Phẫu thuật của quân đội hoàng gia (*Josefs-Akademie and the University of Vienna*). Ông nhận bằng Bác sĩ năm 1869. Từ 1869-1871, ông là trợ giảng của giáo sư Karl Freiherr von Rokitansky và trợ lý nghiên cứu của giáo sư giải phẫu bệnh Josef Engel.



Hình 2.1: Giáo sư Anton Wassermann, từ Viện Nghiên cứu Königlich Preußische Institut für Infektionskrankheiten (Royal Prussian Institute for Infectious Diseases)



Vi khuẩn não mô cầu thuộc nhóm vi khuẩn vi - hiếu khí tùy nghi, song cầu *Gram âm* và chỉ gây bệnh cho người. Có ít nhất 12 nhóm huyết thanh khác nhau được phát hiện dựa trên lớp vỏ polysaccharide duy nhất, trong đó nhóm A, B, C, W, X, và Y gây nhiễm khuẩn do não mô cầu nghiêm trọng. Nhóm huyết thanh A và C là nhóm gây bệnh chính ở châu Phi; nhóm B và C là các nhóm huyết thanh phổ biến tại châu Âu, châu Á, châu Úc và châu Mỹ; trong khi nhóm Y gây bệnh nhiều nhất tại Mỹ và Canada. Nhóm huyết thanh W thường gây bùng phát dịch não mô cầu trên toàn cầu, và có liên quan đến những cuộc hành hương đến thánh địa Ả-rập Xêút [2,3].

Ngoài ra, VK NMC cũng là một trong các tác nhân chính gây viêm màng não mắc phải cộng đồng đặc biệt là bội nhiễm sau nhiễm *S.pneumoniae*; sau viêm khớp nhiễm khuẩn, sau viêm màng ngoài tim, và ngay cả sau viêm niệu đạo.

## 2. Nội dung

### 2.1. Đặc điểm sinh học của vi khuẩn não mô cầu

#### 2.1.1. Đặc điểm vi sinh vật của não mô cầu

VK NMC *N. meningitidis* là vi khuẩn *Gram âm*  $\beta$  *proteobacteria* và là thành viên của họ vi khuẩn *Neisseriaceae*. VK NMC là một loại vi khuẩn “khó tính”; chết trong vòng vài giờ trên các bề mặt tiếp xúc; có vỏ hoặc không có vỏ; hình dạng “quả thận” hoặc “hạt cà phê” (đường kính 0,6-1,0 $\mu$ m) và thường sắp xếp thành cặp (song cầu) với phần dẹt của 2 hình cầu chạm nhau. VK NMC tăng trưởng tối ưu ở 35-37°C với 5-10% CO<sub>2</sub>. VK NMC phát triển được trên các môi trường khác nhau như thạch máu, thạch đậu nành trypticase, thạch sôcôla bổ sung và thạch Mueller-Hinton. Khuẩn lạc của VK NMC *N. meningitidis* trên môi trường thạch máu có màu xám, không tan máu, tròn, lồi, mịn, ẩm và lấp lánh với bờ rõ ràng. Tuy nhiên, VK

NMC có xu hướng tự phân hủy nhanh chóng ở pha tĩnh. Thành viên trong họ vi khuẩn này đều sản sinh oxidase, catalase, đây là đặc điểm nhận dạng của họ vi khuẩn này bên cạnh nhuộm Gram. Kỹ thuật sắc ký khối phổ thường được dùng để phân biệt các giống/loài vi khuẩn khác nhau thuộc họ này. Các khuẩn lạc có xét nghiệm oxidase dương và kết quả được xác nhận bằng các phản ứng carbohydrate (nào mô cầu oxy hóa glucose và thường là maltose, nhưng không oxy hóa sucrose và lactose).

Vi khuẩn gây bệnh hay không gây bệnh có thể được phân biệt bởi khả năng mọc trên thạch máu hoặc thạch thường. Các chủng không gây bệnh có thể mọc được ở cả hai loại môi trường, các chủng *N.meningitidis* gây bệnh mọc tốt trên thạch máu, nhưng mọc không tốt trên thạch thường.

### 2.1.2. Phân loại

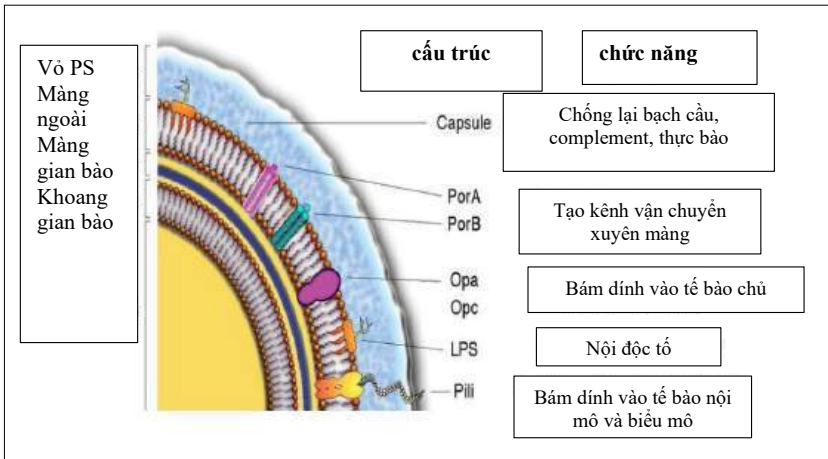
*N.meningitidis* được phân loại thành các nhóm huyết thanh. Việc phân loại sâu hơn thành típ huyết thanh, phân nhóm huyết thanh và típ miễn dịch lần lượt dựa trên cấu trúc PorB, PorA và LOS. Ít nhất 13 nhóm nào mô cầu riêng biệt đã được xác định dựa trên phản ứng miễn dịch và cấu trúc của polysaccharide của nang polysaccharide. Các nhóm huyết thanh này như sau: A, B, C, E-29, H, I, K, L, W-135, X, Y, Z và Z '(29E). Chỉ có 6 nhóm huyết thanh (A, B, C, W-135, X, Y) gây bệnh đe dọa tính mạng. Việc xác định nhóm huyết thanh được thực hiện bằng phương pháp ngưng kết trên lam kính hoặc bằng PCR, kháng thể đơn dòng và giải trình tự gen.

### 2.1.3. Cấu trúc và các protein thành phần

Loài vi khuẩn này có cấu trúc thành tế bào đặc trưng của vi khuẩn Gram âm, bao gồm lớp peptidoglycan mỏng kẹp giữa 2 lớp màng nội và ngoại tế bào chất. Yếu tố gây bệnh của VK NMC là nang polysaccharide và cũng là quyết định kháng nguyên phân biệt các nhóm huyết thanh khác nhau của loài vi khuẩn này cũng như quyết định khả năng gây bệnh của từng chủng.

## ➤ NEISSERIA MENINGITIDIS: TÁC NHÂN GÂY BỆNH

Các chủng *Neisseria* có lông mao nổi từ màng tế bào chất qua màng ngoài. Pili giữ một số chức năng, bao gồm việc gắn vào tế bào chủ, chuyển vật liệu di truyền và khả năng vận động. Sự hiện diện của lông mao ở *N. gonorrhoeae* và *N. meningitidis* dường như đóng vai trò quan trọng trong sinh bệnh học, một phần là do lông mao làm trung gian gắn với tế bào biểu mô không có lông và giúp chống lại sự tiêu diệt của bạch cầu trung tính. Lông mao bao gồm các tiểu đơn vị protein lặp lại có một vùng được bảo toàn ở một đầu và một vùng rất biến đổi ở đầu carboxyl tiếp xúc.



Hình 2.2. Cấu trúc và chức năng các thành phần của *Neisseria meningitidis* [7]

Các họ protein nổi bật khác biệt hiện ở màng ngoài của vi khuẩn (Hình 2.2). Các protein porin là protein màng ngoài và hình thành các lỗ hoặc kênh dẫn chất dinh dưỡng đi vào tế bào và thải các chất thải ra ngoài. *N.gonorrhoeae* và *N.meningitidis* có hai gen porin là *porA* và *porB*. Các sản phẩm gen, protein *PorA* và protein *PorB* đều biểu hiện ở *N.meningitidis*, nhưng gen *PorA* không biểu hiện ở *N.gonorrhoeae*. Tuy nhiên, *PorB* được thể hiện dưới dạng hai loại kháng nguyên riêng biệt, *PorB1A* và *PorB1B*, với nhiều biến thể huyết thanh học khác nhau.

- Protein opa (*protein độ mờ*) là một họ protein màng tế bào làm trung gian liên kết chặt chẽ với biểu mô và các thực bào và rất quan trọng đối với việc truyền tín hiệu từ tế bào này sang tế bào khác. Nhiều alen của các protein này có thể được biểu hiện bởi các chủng vi khuẩn khác nhau.

- Nhóm protein thứ ba ở màng ngoài là protein Rmp (*protein có thể biến đổi khử*), đây là protein có tính bảo tồn cao. Những protein này kích thích tạo ra các kháng thể ngăn chặn hoạt tính diệt khuẩn trong huyết thanh.

- Sắt rất cần thiết cho sự tăng trưởng và trao đổi chất của VK NMC. Những *Neisseriae* gây bệnh này có thể cạnh tranh sắt với vật chủ bằng cách liên kết transferrin của tế bào chủ với thụ thể trên bề mặt vi khuẩn. Tính đặc hiệu của liên kết này đối với transferrin ở người có thể là lý do khiến những vi khuẩn này chỉ gây bệnh trên người. Sự hiện diện của thụ thể này về cơ bản là khác với hầu hết các vi khuẩn tổng hợp siderophores để liên kết sắt.

- Kháng nguyên LOS là một trong những kháng nguyên chính trong thành tế bào. Kháng nguyên này bao gồm lipid A và một oligosaccharide lõi nhưng thiếu polysaccharide kháng nguyên O có trong lipopolysaccharide (LPS) ở hầu hết các vi khuẩn Gram âm. Phần lipid A có hoạt tính như nội độc tố. *N. meningitidis* tự giải phóng túi màng ngoài trong quá trình tăng trưởng. Những túi màng ngoài này chứa LOS và protein bề mặt và được tăng cường độc tính bởi nội độc tố.

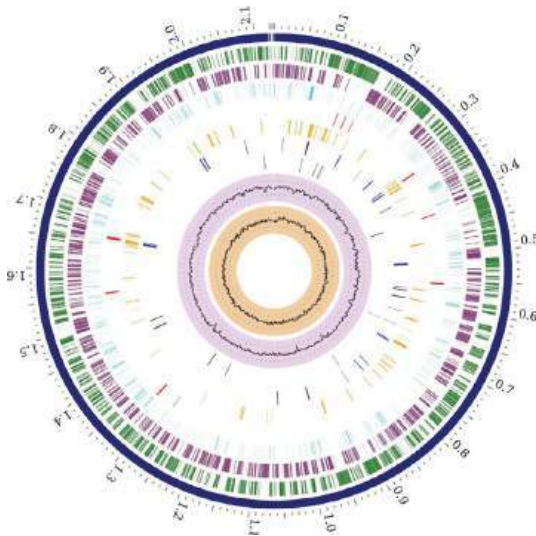
#### 2.1.4. Di truyền

Trình tự bộ gen của một số chủng *N. meningitidis* bao gồm chủng MC58 (nhóm huyết thanh B, ST-32), Z2491 (nhóm huyết thanh A, ST-4), FAM18 (nhóm huyết thanh C, ST-11) và NMB- CDC (nhóm huyết thanh B, ST-8) đã được báo cáo. Dựa trên trình tự của một số bộ gen, nhiễm sắc thể của họ vi khuẩn này có kích thước từ 2,0 đến 2,2 megabase và chứa khoảng 2.000 gen. Ngoại trừ locus nang IHT-A1, không có vùng gen lõi mã hoá gen gây bệnh, do đó khả

## ➤ NEISSERIA MENINGITIDIS: TÁC NHÂN GÂY BỆNH

năng độc lực phụ thuộc vào chủng nhiễm (Hình 2.3). Bộ gen não mô cầu cốt lõi mã hóa các chức năng trao đổi chất thiết yếu chiếm khoảng 70% bộ gen. Các đảo di truyền lớn hiện diện ở các chủng khác nhau và được cho rằng đảm trách việc mã hóa các protein bề mặt và các yếu tố độc lực. Locus IHT-A1 chứa các gen sinh tổng hợp và vận chuyển nang, locus IHT-A2 được dự đoán sẽ mã hóa hệ vận chuyển ABC và protein được tiết ra, và locus IHT-C sẽ mã hóa 30 khung đọc mở bao gồm các chất tương đồng độc tố, một thể thực khuẩn và các protein có độc lực tiềm ẩn.

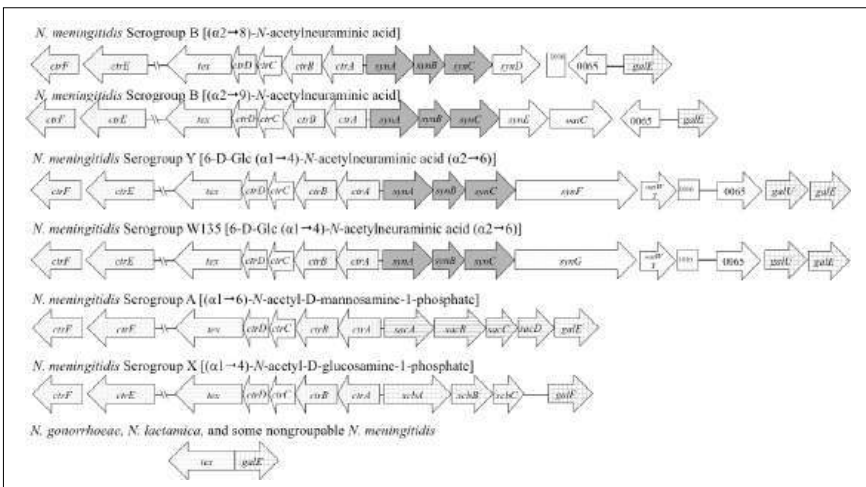
*N. meningitidis* có khoảng 90% tương đồng về nucleotide với *N. gonorrhoeae* hoặc *N. lactamica*. Các yếu tố di truyền di động bao gồm các yếu tố IS và trình tự prophage chiếm tới ~10% bộ gen. Hiện tượng chuyển DNA giữa vi khuẩn não mô cầu, lậu cầu và các loài *Neisseria* thường trú cũng như các vi khuẩn khác (ví dụ *Haemophilus*) là có xảy ra. Một số trình tự lặp đi lặp lại và các vùng đa hình hiện diện, thường ở dạng mảng lớn không đồng nhất, gợi ý các vùng hoạt động của tái tổ hợp di truyền. Tóm lại, đặc điểm trung tâm trong quá trình tiến hóa của não mô cầu là tính linh hoạt của bộ gen và khả năng tạo ra sự đa dạng về kiểu hình.



Hình 2.3: Hệ gen của vi khuẩn *N. meningitidis*

Các nhóm huyết thanh khác nhau của VK NMC có chung cấu trúc di truyền (cách sắp xếp gen) trong vùng gen nang. Các gen vùng nang được chia thành 4 operon bao gồm: 1 operon mã hóa cho quá trình sinh tổng hợp nang, gen *syn* hoặc *sia*, 3 operon còn lại mã hóa cho quá trình vận chuyển protein nang đến bề mặt tế bào, *ctr* (Hình 2.4). Protein mã hoá bởi gen thuộc *ctr* operon thường giống nhau giữa các típ huyết thanh gây bệnh. Do đó quy trình realtime PCR nhằm gen đích *ctrA* được phát triển để phát hiện toàn bộ các chủng vi khuẩn có nang. Tuy nhiên hiện nay kỹ thuật realtime PCR nhằm gen đích *sodC* có độ nhạy và đặc hiệu cao hơn đang được kết hợp sử dụng với *ctrA*.

Operon *ctrABCD* mã hóa protein vận chuyển sử dụng ATP. Các gen *synABC D/E/F/G*, *sacABCD* và *xcbABC* mã hoá enzyme tổng hợp nang đặc hiệu các típ huyết thanh. Gen *oatC* (típ C) và *oatWY* (típ W135 và Y), được phiên mã đồng thời với *syn* operons và mã hoá O-acetyltransferases. Gen *lipA* và *lipB* được cho là mã hóa proteins với chức năng thêm nhóm phospholipid vào polysaccharide trước khi được vận chuyển đi. Gen *ctrE* và *ctrF*, (trước đây gọi là *lipA* và *lipB*) tham gia vào việc vận chuyển nang, có vai trò thay đổi sau quá trình polymer hóa.



### 2.1.5. Sự trao đổi chất

Rất ít nghiên cứu trực tiếp về quá trình trao đổi chất của VK NMC được thực hiện trong 25 năm qua. Năm 2007, Bart và cộng sự đã sàng lọc bộ gen của MenB để tìm các khung đọc mở (ORF) mã hóa các enzyme có trong quá trình trao đổi chất sơ cấp, tạo ra mạng lưới trao đổi chất ở quy mô bộ gen. Quy mô bộ gen (mô hình) của *N.meningitidis* đã được xác minh bằng phân tích cân bằng phản hệ. Theo mô hình, glucose có thể được dị hóa hoàn toàn chủ yếu thông qua con đường *Entner-Doudoroff* (ED) và qua con đường *pentose phosphate* (PP), nhưng không thông qua con đường *glycolytic Embden-Meyerhof-Parnas* (EMP). Sự phân cắt ED tổng hợp phần chính của pyruvate (67-87%) và con đường PP chiếm phần còn lại. *N. meningitidis* cần glucose, pyruvate hoặc lactate làm nguồn carbon duy nhất với một mức độ CO<sub>2</sub> nhất định trong môi trường để bắt đầu tăng trưởng. Trong quá trình nuôi cấy trên bất kỳ nguồn carbon nào, sự tiết axetat vào môi trường đều xảy ra. Các nghiên cứu về việc sử dụng lactate cho thấy rằng lactate có thể được sử dụng bởi các meningococcal lactate dehydrogenase (LDH) khác nhau. Tất cả các con đường sinh hóa để tổng hợp axit amin ở *N. meningitidis*: các sulfur dạng cysteine, cystine, hoặc thiosulfate đều cần cho quá trình phát triển của vi khuẩn này.

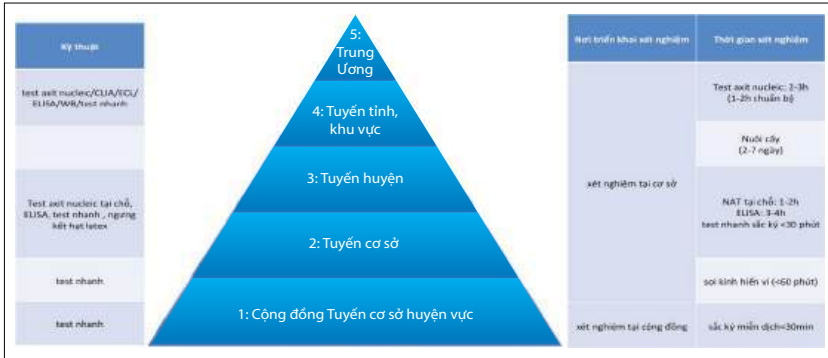
### 2.2 Các phương pháp phát hiện và phân loại vi khuẩn não mô cầu

Chẩn đoán và xác định bệnh nhanh chóng là điều cần thiết để đưa ra các biện pháp can thiệp thích hợp cho việc điều trị và kiểm soát dịch bệnh, đặc biệt trong giai đoạn đầu của dịch bùng phát. Các xét nghiệm yêu cầu cơ sở vật chất phòng thí nghiệm khác nhau và sử dụng ở các cấp khác nhau của hệ thống y tế (Hình 2.5).

Các mẫu sử dụng trong chẩn đoán NMC đa dạng và phụ thuộc vào cơ sở vật chất của PTN và yêu cầu chẩn đoán. Mẫu huyết thanh, mẫu máu toàn phần, dịch não tủy CSF, dịch khớp, dịch màng phổi, dịch



ngoài tim có thể sử dụng trong các chẩn đoán xác định các ca bệnh do não mô cầu xâm lấn, trong khi đó mẫu phết hầu họng, mẫu nước bọt được sử dụng đánh giá tình trạng mang khuẩn (carriage status).



Hình 2.5. Áp dụng các phương pháp xét nghiệm phát hiện VK NMC ở các cấp khác nhau trong hệ thống y tế.

### 2.2.1. Xét nghiệm vi sinh

#### 2.2.1.1. Nhuộm Gram

Nhuộm Gram là kỹ thuật khá nhạy (>90%) và đặc hiệu (>98%). Vi khuẩn có thể thấy trong dịch não tủy của bệnh nhân viêm màng não trừ khi bệnh nhân đã dùng kháng sinh trước khi lấy mẫu. Phần lớn bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết với các tác nhân khác có ít vi khuẩn trong máu và không sử dụng phương pháp nhuộm để chẩn đoán. Tuy nhiên bệnh nhân viêm màng não có rất nhiều vi khuẩn trong máu và có thể thấy khi nhuộm Gram. Tỷ lệ phát hiện vi khuẩn trong dịch não tủy (CSF) có thể đạt 90%, trong khi đó tỷ lệ này chỉ đạt được 50% khi nuôi cấy trong thạch máu. Tỷ lệ phát hiện tăng nếu ly tâm lượng mẫu lớn và đồng thời kinh nghiệm của kỹ thuật viên cũng góp phần làm tăng khả năng phát hiện vi khuẩn trong mẫu.

#### 2.2.1.2. Nuôi cấy phân lập

Xác định đặc tính của sinh vật bằng nuôi cấy từ môi trường vô trùng, như dịch não tủy CSF, từ lâu đã là xét nghiệm tham chiếu để



xác nhận nghi ngờ viêm màng não do vi khuẩn. Vi khuẩn thường xuất hiện với số lượng nhiều trong CSF, máu và đờm. Tuy nhiên, phương pháp nuôi cấy vi khuẩn từ CSF để chẩn đoán có nhiều hạn chế, bao gồm: thời gian có kết quả nuôi cấy dài (24-48 giờ hoặc lâu hơn); hạn chế về thể tích mẫu CSF; vi sinh vật khó nuôi cấy; hạn chế trong việc lưu trữ và vận chuyển mẫu; và vi khuẩn trong mẫu không còn khả năng sống sót do đã sử dụng kháng sinh trước đó. Một số yếu tố độc trong môi trường nuôi cấy và chất chống đông trong môi trường máu có thể gây ức chế vi khuẩn phát triển, tuy nhiên không nhiều. Cần triển khai các biện pháp bảo vệ khi xử lý các bệnh phẩm viêm màng não vì vi khuẩn có độc lực cao.

#### 2.2.1.3. Độ nhạy cảm với kháng sinh

Thử nghiệm độ nhạy cảm với kháng sinh của *N. meningitidis* ít được thực hiện bằng phương pháp khuếch tán đĩa mà thường bằng cách xác định nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) bằng phương pháp pha loãng trong môi trường vi lượng hoặc bằng cách sử dụng dải Etest®. Cho đến nay, tình trạng kháng kháng sinh ngoại trừ sulfonamid tương đối hiếm gặp ở VK NMC. Tuy nhiên, gần đây người ta đã quan sát thấy sự xuất hiện của các chủng kháng ciprofloxacin và một số chủng đã giảm độ nhạy cảm với penicillin. Khi thực hiện các kỹ thuật như cấy, cấy truyền và phân lập nhóm huyết thanh với các chủng *N. meningitidis* xâm lấn, khí dung hoặc hình thành các giọt nhỏ có thể được tạo ra. Do vậy, nếu không sử dụng biện pháp bảo vệ hiệu quả như tủ an toàn sinh học, bảo hộ lao động như khẩu trang thì nên xem xét điều trị dự phòng bằng kháng sinh.

#### 2.2.2. Xét nghiệm miễn dịch

Nhiều phương pháp tiếp cận khác nhau đã phát triển để chẩn đoán viêm màng não do vi khuẩn, bao gồm: ngưng kết latex, xét nghiệm miễn dịch dòng chảy hay sắc ký miễn dịch.

- *Xét nghiệm ngưng kết latex* (LAT) là một trong những xét nghiệm đơn giản nhất nhưng độ nhạy của phương pháp thấp nếu

bệnh nhân được điều trị bằng kháng sinh trước khi lấy mẫu bệnh phẩm. Các xét nghiệm ngưng kết cũng phụ thuộc vào sự biểu hiện của kháng nguyên đích, hầu hết thường là nang polysaccharide mà vi khuẩn có thể điều chỉnh cả *in vitro* và *in vivo*. Phản ứng chéo do đa ngưng kết có thể gây khó khăn cho một số xét nghiệm ngưng kết huyết thanh và xác định chính xác đặc tính của chủng phân lập. Xét nghiệm này yêu cầu đào tạo kỹ thuật viên, quy trình gồm nhiều bước sử dụng sinh phẩm riêng cho mỗi típ huyết thanh. Các xét nghiệm LAT hiện nay chưa phân biệt được tất cả típ huyết thanh của VK NMC: ví dụ sinh phẩm Pastorex Meningitis (Biorad) có thể phát hiện NMC nhóm A, B, C, W/Y nhưng không phân biệt giữa nhóm W và Y. Xét nghiệm này thường được sử dụng trong các vụ dịch bùng phát để chỉ ra chủng gây dịch.

- *Xét nghiệm sắc ký miễn dịch* (LFAs), bao gồm que thử có chứa các chất phản ứng được kích hoạt khi tiếp xúc với mẫu chất lỏng, có thể phát hiện các nhóm huyết thanh gây bệnh viêm màng não cầu khuẩn từ mẫu CSF. Ưu điểm lớn nhất của các test này là nhanh chóng, sử dụng một lần và có thể thực hiện tại chỗ. Các loại LFA khác nhau bởi kháng thể đã được phát triển và sử dụng. Một ví dụ về xét nghiệm chẩn đoán nhanh là MeningoSpeed (*Biospeedia, Pháp*) có thể phân biệt 6 nhóm huyết thanh A, B, C, W, X, Y. Sinh phẩm CERMES/Pasteur RDT phân biệt 4 nhóm huyết thanh của VK NMC bao gồm A, C, W, Y, và đang được sử dụng ở trung tâm y tế địa phương ở Nigeria, và thêm 1 phiên bản khác cho típ huyết thanh X.

Các phương pháp LFA khác bao gồm các tương tác kháng nguyên - kháng thể gắn với chuỗi kép ADN sau khi được khuếch đại bằng PCR (*xét nghiệm sắc ký miễn dịch phát hiện axit nucleic*) hoặc các xét nghiệm trong đó các bộ khuếch đại axit nucleic cụ thể được lai với đầu dò bổ sung cố định (*xét nghiệm dòng chảy bên axit nucleic*). Mặc dù độ nhạy của quá trình ngưng kết huyết thanh và

LFA dễ bị ảnh hưởng bởi khả năng sống sót của vi khuẩn, nhưng do dễ dàng thực hiện và nhanh chóng nên các xét nghiệm này thường được triển khai ở nước có thu nhập thấp và trung bình (LMIC).

### 2.2.3. Xét nghiệm sinh học phân tử

2.2.3.1. Phương pháp PCR và real-time PCR phát hiện vi khuẩn gây viêm màng não

Các phương pháp sinh học phân tử bao gồm phản ứng chuỗi polymerase (PCR), real-time PCR (rtPCR), PCR định tính hoặc định lượng (qPCR) và kỹ thuật khuếch đại DNA đẳng nhiệt thông qua vòng lặp (LAMP) có tiềm năng khắc phục nhiều hạn chế của các phương pháp nuôi cấy cổ điển, vì đích phát hiện là DNA của vi khuẩn nên sẽ không bị hạn chế dù vi sinh vật có khả năng nuôi cấy được hay không. Những phương pháp này hiện được áp dụng trong nhiều phòng thí nghiệm và giúp nâng cao việc đánh giá dịch tễ học phân tử vì chúng liên quan đến chủng chuẩn, các kỹ thuật cho phép phát hiện nhanh chóng nhiều mầm bệnh. Các phương pháp sinh học phân tử đầu tiên được phát triển là xét nghiệm PCR phát hiện một tác nhân duy nhất, nhưng hiện nay đang được thay thế bởi xét nghiệm PCR đa tác nhân hoặc xét nghiệm real-time PCR, giúp giảm thời gian và chi phí tiêu hao. Tổ chức Y tế thế giới (WHO) khuyến cáo nên sử dụng real-time PCR trong xét nghiệm bộ ba: phế cầu khuẩn, não mô cầu và *H. influenzae type b* từ những trường hợp nghi ngờ viêm màng não. Một số thách thức lớn gặp phải bao gồm triển khai các xét nghiệm này ở các nước thu nhập trung bình thấp, năng lực xét nghiệm, đào tạo nhân sự và thách thức trong việc mua sắm. Tiến bộ đã được thực hiện thông qua các sáng kiến như *MenAfriNet* ([www.menafri.net](http://www.menafri.net)) và các phòng thí nghiệm ở một số nước trên vành đai viêm màng não châu Phi và toàn cầu.

Bảng 2.1. Gen đích và kỹ thuật phát hiện và độ nhạy, độ đặc hiệu (Diallo 2021)

Gen đích	Vai trò của đoạn gen	Nhược điểm khi sử dụng đoạn gen	Độ nhạy (%)	Độ đặc hiệu (%)
<b>Real-time PCR</b>				
ctrA	Vận chuyển nang/vỏ	Chỉ có chủng vi khuẩn có nang mới có ctrA	71,6	KAD
SodC	Superoxide dismutase	Không nhạy khi sử dụng dịch cơ thể vô trùng, sử dụng đồng thời với ctrA tăng độ	99,6/94,7	100/77,9
CrgA	Điều phối quá trình phiên mã của gen họ LysR	Không đặc hiệu vì <i>N.gonorrhoea</i> cũng có gen này	93	96
PorA	Porin màng ngoài PorA	<i>N.gonorrhoea</i> cũng có gen này, trong khi một số <i>N.meningitis</i> lại không có	96,1	91,6
<b>LAMP</b>				
Ctr	Vận chuyển vỏ/nang		89/100	100/98,9

Các gen đích được đề xuất để xác định não mô cầu bao gồm gen *sodC* mã hóa enzyme superoxide dismutase và gen capsule *ctrA* (Bảng 2.1). Mặc dù gen *sodC* phổ biến trong các chủng VK NMC,

nhưng các trường hợp dương tính giả vẫn xảy ra do các gen tương đồng với *sodC* cũng được tìm thấy ở các loài vi khuẩn khác kể cả *H. influenzae*, trong khi gen *ctrA* ưu tiên phát hiện các VK NMC có lớp nang polysaccharide. Do đó các xét nghiệm khác đã được phát triển, sử dụng gen *porA* mã hóa protein màng ngoài và gen *cnl* (capsule null locus), sự kết hợp của 2 gen này giúp phát hiện các chủng não mô cầu ít khi gây bệnh xâm lấn, và thường được tìm thấy ở ca bệnh không có triệu chứng. Tuy nhiên, điều này cho thấy nếu các xét nghiệm real-time PCR chỉ tập trung vào chủng não mô cầu có nang có thể bỏ sót các chủng *cnl*. Do vậy kết hợp gen *cnl* và *ctrA* giúp tăng độ nhạy xét nghiệm.

▪ *Xét nghiệm đa tác nhân (multiplex)*

Ưu điểm của việc sử dụng PCR trong chẩn đoán bệnh truyền nhiễm là nhiều tác nhân có thể được phát hiện trong một phản ứng duy nhất, giúp tiết kiệm bệnh phẩm, thời gian và giảm chi phí. Xét nghiệm real-time PCR đa tác nhân phát hiện đồng thời *H. influenzae type b*, não mô cầu và phế cầu trong một phản ứng đã được phát triển và có thể được sử dụng để kiểm tra trực tiếp trên mẫu dịch não tủy mà không cần tách chiết ADN. Ví dụ sinh phẩm có thể phát hiện 6 vi khuẩn liên quan đến bệnh viêm màng não bao gồm: *S. pneumoniae (lytA)*; *N. meningitidis (ctrA)*; *H. enzae (ompP2)*; *S. agalactiae (cfb)*; *Listeria monocytogenes (iap)*; và *Cryptococcus neoformans (18S rDNA)*.

▪ *Xét nghiệm đa tác nhân từ bộ sinh phẩm TaqMan (MicroArray)*

Bộ sinh phẩm TaqMan Array đã được thương mại có thể phát hiện nhiều mầm bệnh liên quan đến viêm màng não. Sinh phẩm này đã được thử nghiệm trên các mẫu dịch não tủy có nguồn gốc từ Tây Phi. Một bộ sinh phẩm thương mại khác là BioFire FilmArray Panel Viêm màng não/Viêm não (ME) có thể phát hiện 14 mầm bệnh (7 loại vi rút, 6 vi khuẩn và một loại nấm) từ các mẫu dịch não tủy. Khi đánh giá sử dụng bộ mẫu chuẩn, sinh phẩm ME Panel này cho

kết quả tương đồng là 97,5% đối với tác nhân vi khuẩn. Mặc dù ME Panel làm tăng tỉ lệ phát hiện mầm bệnh, cần lưu ý rằng việc giải thích và mối tương quan của kết quả đòi hỏi người dùng có kinh nghiệm, và không cho phép đánh giá capsular polysaccharide. Hơn nữa, ME Panel có thể có chi phí quá cao đối với các quốc gia thu nhập thấp và trung bình (LMIC) vì chi phí trung bình ước tính hiện là khoảng 239 USD cho mỗi xét nghiệm.

Cũng cần lưu ý rằng có một số tác nhân khác gây viêm màng não, một số trong đó rất phổ biến ở các nước LMIC, bao gồm cả *Cryptococcus neoformans*; *Mycobacterium tuberculosis*; *Salmonella enterica var Typhi*; virus herpes simplex; virus zoster và enterovirus, *C. neoformans* và *M. tuberculosis* đặc biệt phổ biến ở những người nhiễm HIV. Do các xét nghiệm đa tác nhân dễ sử dụng, chi phí thấp với khả năng phát hiện tất cả các tác nhân này cần được tiếp tục nghiên cứu phát triển.

- *Kỹ thuật khuếch đại đẳng nhiệt thông qua vòng LAMP*

Kỹ thuật LAMP được phát triển vào năm 2000. Xét nghiệm này khuếch đại một mục tiêu ADN cụ thể và có ưu điểm là hoạt động trong điều kiện đẳng nhiệt, loại bỏ yêu cầu về máy luân nhiệt. LAMP sử dụng DNA polymerase có hoạt tính dịch chuyển sợi, cho phép tách DNA sợi đôi mà không cần thay đổi nhiệt độ vì vậy phản ứng có thể được tiến hành trong bể nước đơn giản. Ngoài đòi hỏi thiết bị rất cơ bản, kỹ thuật LAMP đã được chứng minh là có tính đặc hiệu cao và hiệu quả, ít bị ảnh hưởng bởi ADN nền. Do đó, một số xét nghiệm LAMP đã được thiết kế để chẩn đoán mầm bệnh vi khuẩn, bao gồm 4 vi khuẩn gây viêm màng não.

Xét nghiệm LAMP để phát hiện *N. meningitidis* sử dụng các đoạn môi trên *gen ctrA*. Xét nghiệm này được đánh giá tốt như real-time PCR tiêu chuẩn, nhưng với chi phí thấp và nhanh hơn. Phương pháp này được đánh giá là một công cụ chẩn đoán nhanh tại khoa cấp cứu của Bệnh viện Nhi Đồng Hoàng gia Belfast, Vương quốc Anh;

với tổng số 161 bệnh nhân được xét nghiệm mẫu máu và dịch mũi họng bằng xét nghiệm LAMP ngoài nuôi cấy và PCR thông thường nhưng xét nghiệm này cần được đánh giá trên các mẫu dịch não tủy.

2.2.3.2. Xét nghiệm PCR và real-time PCR để phát hiện các loại nang

Khi xác định được chủng vi khuẩn, PCR được dùng để phát hiện các loại nang, điều này rất quan trọng trong việc đánh giá gánh nặng bệnh tật dành riêng cho các loại nang và hướng dẫn chọn lựa vắc xin trong tiêm chủng. Nhiều polysaccharide dạng nang có liên quan đến bệnh xâm lấn và việc phân biệt các dạng nang này là cần thiết. Các xét nghiệm đã được phát triển để phát hiện nang não mô cầu hoặc phé cầu khuẩn liên quan đến bệnh xâm lấn. Trong khi các xét nghiệm real-time PCR để phát hiện các nhóm huyết thanh não mô cầu A, B, C, W, Y và X đã được phát triển, sự đa dạng trong vị trí vỏ nang não mô cầu và số lượng lớn các típ huyết thanh là một thử thách lớn cho việc thiết kế xét nghiệm PCR đa môi phát hiện một số lượng lớn các kiểu huyết thanh. Hầu hết các xét nghiệm đều tập trung vào việc phát hiện một tập hợp con các loại huyết thanh phổ biến lưu hành trong một khu vực và/hoặc những loại có liên quan thường xuyên nhất với bệnh xâm lấn. Một cách tiếp cận khác xác định kiểu huyết thanh dựa trên gen *wzh*.

2.2.3.3. Giải trình tự bộ gen

Toàn bộ trình tự bộ gen (WGS) được sử dụng trong chẩn đoán các bệnh truyền nhiễm, bao gồm cả viêm màng não. Điều này bao gồm việc phát triển các phương pháp để giải trình tự trực tiếp bộ gen mầm bệnh từ các mẫu bệnh phẩm. Yêu cầu hiện tại đối với phương pháp này bao gồm các quy trình tách chiết DNA làm giảm DNA người và tăng số trình tự DNA vi khuẩn. Các xét nghiệm này sẽ cho phép phân tích trực tiếp nhiều gen đích trong toàn bộ bộ gen, cho phép xác định đồng thời mầm bệnh, loại nang, các yếu tố quyết định kháng kháng sinh,... Những tiến bộ đã đạt được về mặt này với việc

khuếch đại toàn bộ bộ gen có chọn lọc (SWGA), một phương pháp dựa trên khuếch đại đẳng nhiệt đa dịch chuyên đã được đánh giá trong 12 mẫu dịch não tủy từ các trường hợp bệnh viêm màng não mô cầu xâm lấn. Ngoài ra, giải trình tự *metagenomic* và NGS cũng cho thấy nhiều hứa hẹn trong việc cải thiện chẩn đoán bệnh viêm màng não và viêm não. Công nghệ giải trình tự Oxford Nanopore gần đây đã được sử dụng ở Zambia để chẩn đoán nhanh các loài viêm màng não do vi khuẩn thông qua giải trình tự 16S rRNA.

2.2.4. *Hướng dẫn của WHO về các tình huống sử dụng các xét nghiệm vi khuẩn não mô cầu*

2.2.4.1. *Tình huống 1:*

*Bảng 2.2. Khuyến cáo áp dụng cho các vụ dịch, yêu cầu chẩn đoán phát hiện các nhóm huyết thanh ở bệnh viện tỉnh, trạm y tế để có biện pháp sử dụng vắc xin phù hợp*

Mục đích	Xét nghiệm sàng lọc ở bệnh viện/cơ sở y tế tuyến cơ sở → mẫu bệnh phẩm gửi về phòng thí nghiệm (PTN) chuẩn thức/khu vực để khẳng định	
Kết quả	Phát hiện và xác định nhóm huyết thanh của vi khuẩn	
Quần thể đích	Bệnh nhân đến cơ sở chăm sóc sức khỏe đáp ứng được định nghĩa ca bệnh nghi ngờ viêm màng não	
Cơ sở y tế áp dụng	Trạm y tế, không có khả năng chọc dò tủy sống Cơ sở y tế với trang bị PTN tối thiểu Cơ sở không tiến hành thủ thuật chọc dò tủy sống, không có máy ly tâm Có triển khai các xét nghiệm nhanh	Cơ sở y tế với khả năng chọc dò tủy sống Cơ sở y tế hoặc PTN bệnh viện có các thiết bị cho chọc dò và máy ly tâm Mẫu dịch não tủy từ bệnh nhân nghi mắc bệnh được xét nghiệm trong vòng 1h sau khi lấy mẫu
Cán bộ y tế	Bác sỹ, y tá, cán bộ y tế	Kỹ thuật viên PTN



➤ **NEISSERIA MENINGITIDIS: TÁC NHÂN GÂY BỆNH**

Loại bệnh phẩm	Bệnh phẩm có mức độ xâm lấn tối thiểu như máu toàn phần đầu ngón tay, dịch nước bọt, mẫu nước tiểu, phân	Mẫu chọc dò, dịch não tủy, mẫu máu toàn phần từ đầu ngón tay, máu toàn phần từ tĩnh mạch, mẫu huyết thanh, huyết tương, nước bọt, mẫu nước tiểu, phân
Yêu cầu xử lý mẫu	Với độ phức tạp tối thiểu	Độ phức tạp tối thiểu - trung bình, không xét nghiệm axit nucleic
Thời gian trả lời kết quả	bệnh nhân có thể phải chuyển tuyến, <1h,	Bệnh nhân nội trú, <6h
Số lượng xét nghiệm	5-20 mẫu/ngày	Tối thiểu là 50 mẫu/ngày
Loại xét nghiệm phù hợp	Sắc ký miễn dịch, test nhanh	Sắc ký miễn dịch, test nhanh, ngưng kết hạt latex, ELISA

2.2.4.2. Tình huống 2:

*Bảng 2.3. Khuyến cáo các loại xét nghiệm và bệnh phẩm áp dụng đối với vùng dịch và vùng lưu hành vi khuẩn (toàn cầu)*

Mục đích	Xét nghiệm phân biệt viêm màng não do vi khuẩn với bệnh do tác nhân virus hoặc các bệnh không phải viêm màng não	
Kết quả	Phát hiện vi khuẩn gây viêm màng não	
Quần thể đích	Bệnh nhân đến cơ sở chăm sóc sức khỏe đáp ứng được định nghĩa ca bệnh nghi ngờ viêm màng não	
Cơ sở y tế áp dụng	Phòng khám, không có phương tiện chọc dò tủy sống	Bệnh viện với khả năng chọc dò tủy sống



	<p>Cơ sở y tế với trang bị PTN tối thiểu</p> <p>Cơ sở không tiến hành thủ thuật chọc dò tủy sống, không có máy ly tâm</p> <p>Triển khai các xét nghiệm nhanh</p>	<p>Cơ sở y tế hoặc PTN bệnh viện có các thiết bị cho chọc dò và máy ly tâm. Có thể tiến hành các xét nghiệm phát hiện axit nucleic tại chỗ</p> <p>Mẫu dịch não tủy từ bệnh nhân nghi mắc bệnh được xét nghiệm trong vòng 1h sau khi lấy mẫu</p>
Cán bộ y tế	Bác sỹ, y tá, cán bộ y tế	Kỹ thuật viên PTN
Loại bệnh phẩm	Bệnh phẩm với mức độ xâm lấn tối thiểu như máu toàn phần đầu ngón tay, dịch nước bọt, mẫu nước tiểu, phân	Mẫu dịch não tủy, mẫu máu toàn phần từ đầu ngón tay, máu toàn phần từ tĩnh mạch, mẫu huyết thanh, huyết tương, nước bọt, mẫu nước tiểu, phân
Yêu cầu xử lý mẫu	Mức độ phức tạp tối thiểu	Độ phức tạp tối thiểu - trung bình, không xét nghiệm axit nucleic
Thời gian trả lời kết quả	Bệnh nhân có thể phải được chuyển tuyến, <1h	Bệnh nhân nội trú, <1h
Số lượng xét nghiệm	5-20 mẫu/ngày	Tối đa 100 mẫu/ Ngày
Loại xét phù hợp	Sắc ký miễn dịch, test nhanh	Sắc ký miễn dịch, test nhanh, ngưng kết hạt latex ELISA, phát hiện axit nucleic đa tác nhân.

Nhận biết các trường hợp viêm màng não mủ/nhiễm khuẩn huyết tại các phòng khám và bệnh viện tuyến cơ sở để quyết định điều trị bằng kháng sinh. Đối với trường hợp này, việc xác định nhóm huyết thanh của vi khuẩn trở nên ít quan trọng, vì sẽ không thay đổi liệu trình điều trị bằng kháng sinh.

2.2.4.3. Tình huống 3:

*Bảng 2.4. Khuyến cáo các loại xét nghiệm và bệnh phẩm triển khai tại vùng dịch và vùng lưu hành bệnh*

Mục đích	Xét nghiệm chẩn đoán để quyết định can thiệp hiệu quả	
Kết quả	Phát hiện và phân biệt các tác nhân gây viêm màng não khác nhau	
Quần thể đích	Bệnh nhân đến cơ sở chăm sóc sức khỏe đáp ứng được định nghĩa ca bệnh nghi ngờ viêm màng não	
Cơ sở y tế áp dụng	Cơ sở y tế hoặc PTN tại bệnh viện có tiến hành chọc dò tủy sống và có máy ly tâm, có thể triển khai xét nghiệm nhanh phát hiện axit nucleic Mẫu dịch não tủy từ bệnh nhân nghi ngờ, xét nghiệm trong vòng 3h sau khi lấy mẫu	Bệnh viện tuyến khu vực Phòng thí nghiệm hiện đại với các thiết bị cho chọc dò và ly tâm, xét nghiệm nhanh, xét nghiệm axit nucleic, ELISA Mẫu dịch não tủy từ bệnh nhân nghi mắc bệnh được xét nghiệm trong vòng 3h sau khi lấy mẫu
Cán bộ y tế	Kỹ thuật viên PTN	Kỹ thuật viên PTN/chuyên gia
Loại bệnh phẩm	Bệnh phẩm với mức độ xâm lấn tối thiểu: máu toàn phần đầu ngón tay, dịch nước bọt, mẫu nước tiểu, phân	Mẫu dịch não tủy, mẫu máu toàn phần từ đầu ngón tay, máu toàn phần từ tĩnh mạch, mẫu huyết thanh, huyết tương, nước bọt, mẫu nước tiểu, phân
Yêu cầu xử lý mẫu	Độ phức tạp tối thiểu - trung bình, không xét nghiệm axit nucleic	Độ phức tạp từ trung bình - cao
Thời gian trả lời kết quả	Bệnh nhân nội trú, <6h	Bệnh nhân nội trú, <6h

Số lượng xét nghiệm	5-20 mẫu/ngày	Tối đa là 100 mẫu/ngày
Loại xét nghiệm phù hợp	Sắc ký miễn dịch, test nhanh, ngưng kết hạt latex, xét nghiệm axit nucleic tại chỗ, ELISA đối với các PTN chuyên sâu	Sắc ký miễn dịch, test nhanh, ngưng kết hạt latex ELISA, Western blot, test nucleic axit tại chỗ, PCR

Sử dụng panel các tác nhân gây viêm màng não (ít nhất 10 loại) tại bệnh viện tuyến huyện và khu vực, dùng cho theo dõi ca bệnh, quyết định dùng hoặc thay đổi kháng sinh.

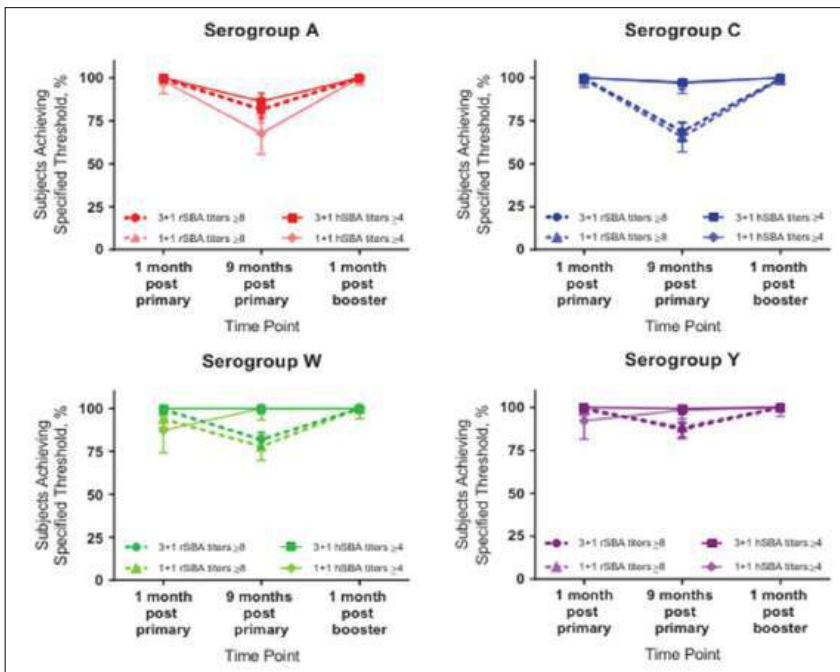
Trong vùng lưu hành bệnh, các triệu chứng viêm màng não thường tương tự nhau, do đó cần phân biệt được tác nhân lây nhiễm với các tác nhân khác để đưa ra liệu trình điều trị phù hợp, bao gồm cả việc thay đổi hoặc kết thúc liệu trình. Vì tính chất phức tạp của kỹ thuật này, xét nghiệm thường được thực hiện ở các phòng thí nghiệm được trang bị hiện đại. Phương pháp phân biệt não mô cầu, phế cầu, *H. influenzae* type *b*, *Salmonella*, *Listeria*, *Streptococcus group B*, echovirus, coxsackie, vi rút thủy đậu, enterovirus, Herpes virus, Cryptococcus từ dịch não tủy hay máu toàn phần. Kỹ thuật xét nghiệm đòi hỏi phải nhạy và đặc hiệu vì ảnh hưởng đến quyết định điều trị (dùng hoặc thay đổi kháng sinh). Xét nghiệm thực hiện tại bệnh viện với mẫu của bệnh nhân nội trú, hoặc mẫu thu thập từ cơ sở y tế lân cận.

### 2.3. Xét nghiệm đánh giá hiệu quả của vắc xin

#### 2.3.1 Xét nghiệm đánh giá mức độ bao phủ và hiệu quả của các chủng Men ACYW

Kỹ thuật hSBA đánh giá việc sử dụng bổ thể nội sinh có trong huyết thanh của từng đối tượng được tiêm chủng (hSBA sử dụng bổ thể nội sinh; enc-hSBA) kết hợp với panel chủng chuẩn nhóm ACYW.

Đáp ứng miễn dịch của vắc xin MenACYW-TT còn được đánh giá trong nhiều nghiên cứu bằng cả 2 kỹ thuật: hSBA và/hoặc rSBA. Một số nghiên cứu trên nhiều nhóm tuổi, quan sát được hiệu giá hSBA đối với nhóm huyết thanh A giảm nhanh hoặc mạnh sau khi tiêm chủng; trong khi những nghiên cứu đánh giá cả hSBA và rSBA thường không quan sát thấy mức giảm tương tự về hiệu giá rSBA. Những kết quả đơn lẻ này cùng với dữ liệu được mô tả trước đây xác định hiệu giá rSBA trong khoảng từ 1/8 đến 1/64 là yếu tố dự đoán kém về hiệu giá hSBA  $\geq 4$  đối với nhóm huyết thanh C (mặc dù có mối tương quan tiếp theo giữa hiệu giá rSBA MenC  $\geq 8$  với hiệu quả), cho thấy rằng kết quả xét nghiệm hSBA có thể đánh giá thấp phản ứng miễn dịch đối với MenACWY-TT.



Hình 2.6 Dữ liệu đáp ứng miễn dịch của vắc xin MenACYW-TT (theo Dbaibo G, Tinoco Favila JC, Traskine M, Jastorff A, Van der Wielen M. Immunogenicity and safety of MenACWY-TT, a meningococcal conjugate vaccine, co-administered with routine childhood vaccine in healthy infants: a phase III, randomized study. *Vaccine*. 2018;36(28):4102–4111)

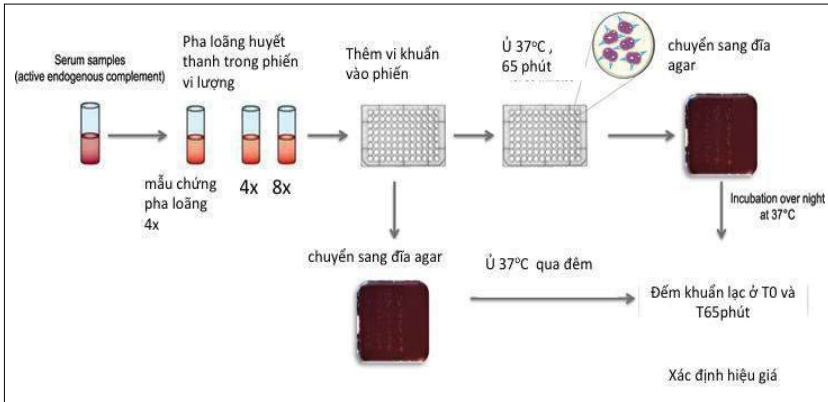
### 2.3.2. Các xét nghiệm để đánh giá mức độ bao phủ và hiệu quả của chủng vắc xin MenB

Các vắc xin não mô cầu nhóm B được cấp phép dựa trên số liệu về miễn dịch sử dụng kháng thể tiêu diệt vi khuẩn với sự có mặt của bổ thể từ huyết thanh người. Tuy nhiên, phương pháp hBSA dựa trên 1 chủng vi khuẩn (Hình 2.7) nên không cho phép dự đoán khả năng bảo vệ với các nhóm huyết thanh, phân nhóm và tít huyết thanh khác nhau.

Do đó các phương pháp khác đã được nghiên cứu để bù lấp lỗ hổng này bao gồm: Meningococcal Antigen Typing System (MATS), Meningococcal Antigen Surface Expression (MEASURE), Meningococcal Deduced Vaccine Antigen Reactivity (MenDeVAR). Các phương pháp này cho phép đánh giá nhiều mẫu, dự đoán khả năng bảo vệ các chủng não mô cầu khác nhau sau khi tiêm vắc xin MenB dựa trên protein.

Ưu và nhược điểm của các xét nghiệm khác nhau đánh giá mức độ bao phủ và hiệu quả của chủng vắc xin MenB là được nêu trong Bảng 2.5. Phương pháp MATS sử dụng cho vắc xin 4CMenB và MEASURE dành cho vắc xin MenB-FHbp cũng như các công cụ xác định kiểu gen, ví dụ như gMATS và MenDeVAR Index, cho cả hai loại vắc xin MenB dựa trên protein được cấp phép.

Hai cách tiếp cận với kỹ thuật hSBA được sử dụng: (1) phương pháp hSBA sử dụng bổ thể nội sinh có trong huyết thanh của từng đối tượng được tiêm chủng (hSBA sử dụng bổ thể nội sinh; enc-hSBA) kết hợp với panel 110 chủng chuẩn nhóm B và phương pháp hSBA truyền thống, sử dụng bổ thể ngoại sinh của con người, kháng 14 chủng não mô cầu nhóm B (phương pháp hSBA 4 + 10 truyền thống).



Hình 2.7: Quy trình hSBA đánh giá hiệu quả bảo vệ với các chủng vắc xin MenB

Bảng 2.5. Ưu và nhược điểm của các phương pháp đánh giá mức độ bao phủ và hiệu quả của chủng vắc xin MenB.

Kỹ thuật	Phương pháp	Ưu điểm	Nhược điểm
hSBA truyền thống	Đánh giá khả năng diệt khuẩn qua trung gian bổ thể hay thông qua kháng thể.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Phương pháp đánh giá hiệu lực của vắc xin não mô cầu được sử dụng thường xuyên trong hồ sơ cấp phép vắc xin</li> <li>- Đo lường khả năng sinh miễn dịch, (hiệu giá kháng thể, tỉ lệ phần trăm đối tượng có kết quả kháng thể trên ngưỡng bảo vệ, tỉ lệ chuyển đổi huyết thanh.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hạn chế về nguồn bổ thể ngoại sinh từ huyết thanh người âm tính với kháng thể kháng các chủng trong vắc xin; quá trình xác định nguồn bổ thể này tốn nhiều công sức và thời gian</li> <li>- Không thực tế khi sử dụng để đánh giá phạm vi bao phủ trong quần thể lớn; có thể không dự đoán đầy đủ hiệu quả của vắc xin trên các chủng tiềm chủng khác nhau.</li> </ul>



Kỹ thuật	Phương pháp	Ưu điểm	Nhược điểm
MATS	Đánh giá ái lực của kháng thể do vắc xin tạo ra với kháng nguyên fHbp, NadA và NHBA ở từng chủng thông qua xét nghiệm E L I S A sandwich kết hợp với xác định kiểu gen đối với porA.	Hệ thống phân loại kháng nguyên được chuẩn hóa và có thể “tái lập” để đánh giá mức độ biểu hiện và tính đa dạng di truyền của các kháng nguyên, cho phép dự đoán mức độ bao phủ của chủng 4CMenB.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Chỉ đặc hiệu với các thành phần kháng nguyên trong 4CMenB</li> <li>- Cần có bộ sinh phẩm ELISA chuyên dụng</li> <li>- Không thể sử dụng cho các trường hợp IMD với chủng vi khuẩn không nuôi cấy được.</li> <li>- Đánh giá thấp mức độ bao phủ dự đoán vì không tính đến tác dụng cộng hưởng của nhiều kháng nguyên.</li> </ul>
Measure	Phương pháp đo tế bào dòng chảy tạo ra dữ liệu biểu hiện kiểu hình fHbp thông qua kháng thể đơn dòng phản ứng chéo.	Ước tính mức độ bao phủ của vắc xin MenB-FHbp	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Đặc hiệu với các thành phần KN trong MenB-FHbp</li> <li>- Không thể sử dụng cho các trường hợp IMD với chủng vi khuẩn không nuôi cấy được</li> <li>- Chỉ đo mức độ biểu hiện chứ không đánh giá tính đa dạng kháng nguyên và phản ứng chéo.</li> </ul>



<b>Kỹ thuật</b>	<b>Phương pháp</b>	<b>Ưu điểm</b>	<b>Nhược điểm</b>
MenDeVAR Index	Công cụ xác định kiểu gen dựa trên thông tin từ các nghiên cứu MATS, MEASURE và SBA đã được công bố.	- Cho phép dự đoán phạm vi bao phủ của chủng vắc xin đối với các trường hợp nuôi cấy và không nuôi cấy - Có thể được sử dụng ước tính mức độ bao phủ 4CMenB và MenB-FHbp.	- Cho ước tính khiêm tốn vì chỉ sử dụng dữ liệu đã công bố và bị giới hạn bởi tiêu chí sử dụng để xác định phản ứng chéo của KN - Không cho kết quả ngay lập tức.
gMATS	Công cụ xác định kiểu gen để dự đoán mức độ bao phủ của chủng 4CMenB.	Cho phép dự đoán tỉ lệ bao phủ vắc xin cho các trường hợp vi khuẩn nuôi cấy và không nuôi cấy.	- Giá trị bao phủ dự đoán của vắc xin có thể bị thấp so với thực tế do không tính đến tác dụng hiệp đồng của nhiều kháng nguyên. Một chủng NMC có trình tự gen không tương thích với các kháng nguyên trong vắc xin trong xét nghiệm gMATS nhưng trên thực tế chủng đó vẫn có thể bị tiêu diệt bởi kháng thể của vắc xin.



Kỹ thuật	Phương pháp	Ưu điểm	Nhược điểm
			<ul style="list-style-type: none"> <li>- Không dự đoán mức độ bao phủ các alen mới hoặc các alen mà không có sẵn dữ liệu MATS</li> </ul>
<p>Xét nghiệm Enc-hSBA lại chủng 110 NMC nhóm B.</p>	<p>Đánh giá hoạt tính diệt khuẩn của 110 chủng (đại diện cho 90% các chủng đang lưu hành trên thế giới) thông qua xét nghiệm hSBA sử dụng bộ thể nội sinh có trong huyết thanh của từng cá thể được tiêm chủng.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Phương pháp được tiêu chuẩn hóa cao để đo lường hiệu quả của vắc xin trong thử nghiệm lâm sàng.</li> <li>- Khả năng đánh giá trên các nhóm lớn các chủng NmB đại diện</li> <li>- Giải thích sự khác biệt về hoạt tính bộ thể giữa những người được tiêm vắc xin và tác dụng hiệp đồng của nhiều kháng nguyên vắc xin</li> <li>- Có thể sử dụng cho bất kỳ loại vắc xin chứa MenB nào và để bổ sung cho dữ liệu được tạo bằng hSBA truyền thống.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Kết quả được báo cáo chỉ là dương tính hoặc âm tính (ở độ pha loãng 1:4); không khả thi để tiến hành các phép định lượng nồng độ kháng thể.</li> <li>- Phải thực hiện số lượng lớn các thử nghiệm trên chủng.</li> <li>- Không phải tất cả các chủng đều có thể được đánh giá trên cùng một mẫu huyết thanh do thể tích huyết thanh hạn chế</li> <li>- Những người bị thiếu hụt bộ thể có thể bị suy giảm hoạt tính diệt khuẩn.</li> <li>- Chủng cần được cập nhật theo chủng NmB gây dịch bùng phát.</li> </ul>

<b>Kỹ thuật</b>	<b>Phương pháp</b>	<b>Ưu điểm</b>	<b>Nhược điểm</b>
Xét nghiệm hSBA truyền thống kháng 4 +10 chủng	Định lượng hoạt tính diệt khuẩn của MenB-FHbp đối với 4 chủng chính + 10 chủng NmB bổ sung thông qua xét nghiệm hSBA truyền thống sử dụng bộ thể ngoại sinh.	- Chi phí triển khai xét nghiệm thấp Xét nghiệm được thiết lập để gián tiếp đánh giá hiệu lực/hiệu quả của vắc-xin não mô cầu trong phòng thí nghiệm.	- Số lượng chủng thử nghiệm có hạn - Chỉ tập trung vào kháng nguyên fHbp - Nguồn bổ sung bộ thể từ huyết thanh người ngoại sinh hạn chế; quá trình xác định nguồn bổ thể tốn nhiều công sức và thời gian.
Dữ liệu hiệu quả trong thực tế	Dữ liệu về hiệu quả của vắc xin từ các thử nghiệm lâm sàng hoặc thực địa.	- Chứng minh tác dụng chống lại bệnh tật, trái ngược với phản ứng miễn dịch.	- Chỉ khả thi sau khi vắc xin được đăng ký và sử dụng trên diện rộng.

▪ *Xét nghiệm hSBA truyền thống*

Xét nghiệm này đã được sử dụng để đánh giá khả năng sinh miễn dịch diệt khuẩn của vắc xin MenB kháng lại một số ít chủng có trong vắc xin. Tuy nhiên, để ước tính chặt chẽ hiệu quả trong thực tế, cần triển khai xét nghiệm hSBA trên một số lượng lớn các chủng NMC nhóm B với các kiểu gen, đa dạng kháng nguyên khác nhau. Điều này đòi hỏi phải lấy một lượng lớn huyết thanh từ những người được tiêm chủng, điều này có thể đặc biệt khó khăn đối với trẻ nhỏ. Hơn nữa, các chủng khác nhau có thể có hoạt tính khác nhau trên xét nghiệm hSBA tùy thuộc vào nguồn bổ thể người và người hiến

bộ thể cần phải được sàng lọc để đảm bảo rằng họ không có kháng thể đối với chủng được thử nghiệm. Do đó, nhược điểm lớn của xét nghiệm hSBA truyền thống là phải tốn nhiều công sức sàng lọc để tìm ra bộ thể người phù hợp sử dụng cho kỹ thuật.

- *Xét nghiệm MATS*

MATS là xét nghiệm in vitro để dự đoán khả năng bảo vệ của vắc xin 4CMenB đối với các chủng NMC nhóm B ở từng quốc gia bằng cách sử dụng panel các chủng đại diện tại quốc gia. Đây là kỹ thuật kết hợp xét nghiệm hấp thụ miễn dịch liên kết với enzyme (ELISA) để đánh giá biểu hiện protein và ái lực của các kháng thể do vắc xin tạo ra kháng lại các kháng nguyên có trong vắc xin: fHbp, NadA và NHBA; với việc định tí thành phần chính trong OMV, tức là PorA. Hiệu lực tương đối MATS (RP), được tính bằng cách so sánh phản ứng MATS ELISA đối với từng chủng xét nghiệm NMC nhóm B với phản ứng thu được sử dụng các chủng tham chiếu đặc hiệu cho từng kháng nguyên vắc xin, có thể dự đoán liệu một chủng có bị tiêu diệt bởi SBA do 4CMenB sinh ra hay không. Một chủng được dự đoán sẽ được bảo vệ bởi vắc xin khi giá trị MATS RP của một trong các thành phần vắc xin lớn hơn hoặc bằng ngưỡng diệt khuẩn dương tính hoặc khi nó phù hợp với peptide PorA (P1.4) có trong vắc xin. Ước tính mức độ bao phủ của vắc xin bằng phương pháp này dao động từ 66% đến 91% trong các nghiên cứu được thực hiện ở châu Âu, Bắc Mỹ, Nam Mỹ và Úc.

Nhược điểm chính của MATS là phương pháp này không tính đến sự cộng hưởng tiềm tàng của hai hoặc nhiều thành phần vắc xin hoặc thành phần OMV ngoài PorA, với việc liên kết đồng thời các kháng thể với nhiều kháng nguyên dẫn đến kích hoạt bộ thể và diệt khuẩn.

Do đó, nhiều chủng được dự đoán sẽ không được bảo vệ bằng kỹ thuật này lại được phát hiện bởi xét nghiệm hSBA khi sử dụng huyết thanh của người được tiêm vắc xin.

▪ *Xét nghiệm MEASURE*

Xét nghiệm MEASURE đánh giá khả năng sinh miễn dịch của vắc xin MenB-FHbp bằng cách tạo ra dữ liệu về sự biểu hiện kiểu hình fHbp thông qua kháng thể đơn dòng phản ứng chéo, định lượng mức độ fHbp biểu hiện trên bề mặt tế bào của các chủng NMC nhóm B khi đo cường độ huỳnh quang trung bình (MFI). Xét nghiệm này không đánh giá được đa dạng protein hoặc các thành phần vắc xin và do đó đánh giá đáp ứng chéo của kháng nguyên fHbp. Việc sử dụng MEASURE trên quy mô lớn đầu tiên ở Hoa Kỳ và châu Âu cho thấy hơn 91% trong số 1814 chủng não mô cầu nhóm B biểu hiện mức fHbp đủ để dễ bị tiêu diệt bởi các kháng thể do vắc xin tạo ra. Các nghiên cứu khác được thực hiện trên các chủng NMC từ Hy Lạp và Canada lần lượt cho thấy 63 trên 66 (96%) và 93 trên 102 (91%) về biểu hiện của fHbp. Tuy nhiên, giống như MATS, xét nghiệm này chỉ cho phép một ước tính khả năng bảo vệ khá khiêm tốn vì vẫn còn nhiều chủng có biểu hiện fHbp thấp hơn ngưỡng vẫn có thể bị tiêu diệt bởi huyết thanh sau tiêm MenB-FHbp trong xét nghiệm hSBA. Hơn nữa phương pháp này không áp dụng được cho các chủng vi khuẩn xâm lấn không nuôi cấy. Ngoài ra, xét nghiệm MEASURE chỉ đánh giá biểu hiện kháng nguyên chứ không đánh giá tính đa dạng và phản ứng chéo của kháng nguyên.

▪ *Phương pháp giải trình tự bộ gen*

Giải trình tự toàn bộ bộ gen (WGS) và kiểu gen kháng nguyên mang lại giải pháp thay thế nhanh chóng, toàn diện và tiết kiệm chi phí để dự đoán mức độ bao phủ vắc xin MenB từ các tập hợp lớn các chủng. Phương pháp giải trình tự bộ gen có thể áp dụng cho tất cả các chủng IMD, trong khi đó phương pháp MATS và MEASURE đều yêu cầu các chủng nuôi cấy được. Các chủng vi khuẩn não mô cầu sống không phải lúc nào cũng có sẵn, thường bị chết nhanh chóng do điều trị bằng kháng sinh. Ở một số quốc gia (như Ý và Vương quốc Anh), nhiều trường hợp nhiễm vi khuẩn não mô cầu chỉ được xác

nhận bằng PCR. Chỉ số MenDeVAR dựa trên dữ liệu trình tự toàn bộ gen WGS được liên kết với thông tin từ các nghiên cứu MATS, MEASURE và SBA đã được công bố để ước tính độ bao phủ các chủng vi khuẩn của vắc xin 4CMenB và MenB-FHbp. Phân loại mức độ bao phủ các chủng NmB theo sự phù hợp kháng nguyên với vắc xin như sau: trùng khớp chính xác với ít nhất một kháng nguyên, ít nhất một kháng nguyên phản ứng chéo, không phản ứng chéo với bất kỳ kháng nguyên nào của vắc xin và không đủ dữ liệu.

### *2.3.3. Mối tương quan giữa kháng thể diệt khuẩn hSBA về khả năng bảo vệ bệnh viêm màng não mô cầu do vắc xin*

Kháng thể diệt khuẩn lần đầu tiên được cho là có tác dụng bảo vệ chống lại bệnh viêm màng não cầu khuẩn gần một thế kỷ trước, bởi Heist và cộng sự. Tuy nhiên, Goldschneider và cộng sự là những người đầu tiên đề xuất một mối tương quan về khả năng bảo vệ của loại kháng thể này vào năm 1969 khi kiểm tra hoạt tính SBA trong huyết thanh thu thập từ trẻ sơ sinh và người lớn sử dụng kỹ thuật hSBA đặc hiệu các chủng MenA, MenB và MenC. Sự gia tăng hoạt động SBA kháng MenC trong hầu hết các trường hợp có kháng thể globulin miễn dịch IgG và IgM chống lại chủng lây nhiễm. Đáng chú ý, trong khi việc gắn hiệu giá hSBA  $\geq 1:4$  là mức kháng thể bảo vệ, nhưng hiệu giá  $< 1:4$  không nhất thiết là dấu hiệu cho thấy tính nhạy cảm.

Thử nghiệm diệt khuẩn qua trung gian bổ thể này đã trở thành tiêu chuẩn vàng để đánh giá khả năng miễn dịch và bảo vệ chống lại bệnh viêm màng não do não mô cầu. Vì những thay đổi trong quy trình xét nghiệm có thể ảnh hưởng nghiêm trọng đến kết quả nên các điều kiện xét nghiệm phải phù hợp và được xác nhận; phù hợp với các hướng dẫn được phát triển bởi một nhóm chuyên gia của Tổ chức Y tế thế giới (WHO) năm 1976.

Hạn chế của phương pháp là yêu cầu sử dụng bổ thể của người để đánh giá SBA và vì vậy các nguồn bổ thể đã và đang tiếp được tìm kiếm. Trong việc đánh giá vắc xin polysaccharit kháng MenA và

MenC, bổ thể của thỏ con được coi là một giải pháp thay thế có thể chấp nhận được. Sau khi đánh giá xét nghiệm SBA sử dụng huyết thanh thỏ con làm bổ thể (rSBA), WHO đã khuyến nghị tiêu chí liên quan đến khả năng sinh miễn dịch sau đây để cấp phép cho vắc xin polysaccharide não mô cầu: tăng  $\geq 4$  lần (tăng  $\geq 2$  độ pha loãng) về hiệu giá kháng thể SBA ở  $\geq 90\%$  của những người trưởng thành được tiêm chủng sử dụng chủng vi khuẩn đích. Về sau, người ta ghi nhận rằng kháng thể rSBA cao hơn hiệu giá hSBA kháng lại các chủng MenC đã được quan sát thấy ở phần lớn huyết thanh, và hiệu giá rSBA  $\geq 1:8$  hoặc  $\geq 1:128$  được đề xuất là ngưỡng bảo vệ. Tuy nhiên, không có mối tương quan rõ ràng giữa hSBA và hiệu giá rSBA được đưa ra cho đến nay.

rSBA sau đó đã được sử dụng trong quá trình cấp phép của vắc xin não mô cầu ở Mỹ và Anh. WHO sau đó đã khuyến nghị sử dụng hiệu giá hSBA/rSBA  $\geq 1:4 / > 1:8$  làm ngưỡng bảo vệ trong quá trình nghiên cứu lâm sàng và cũng như cấp phép cho vắc xin MenA. Tuy nhiên, tác động của nguồn bổ thể đến kết quả xét nghiệm đã được ghi nhận. Trong khi đối với vắc xin MenACWY, cả hai nguồn bổ thể được sử dụng, chỉ có bổ thể của người được chấp nhận để đánh giá vắc xin MenB. Quả thực, việc lựa chọn bổ thể có tác động sâu sắc đến kết quả xét nghiệm đối với chủng MenB; ví dụ, người ta đã chứng minh rằng kháng thể IgM kháng polysaccharide dạng nang MenB có tác dụng diệt khuẩn khi sử dụng bổ thể của thỏ, nhưng không có tác dụng khi sử dụng bổ thể của người.

### 3. Kết luận

VK NMC là nguyên nhân chính gây viêm màng não do vi khuẩn và nhiễm trùng huyết trên toàn thế giới với tỉ lệ tử vong cao và các biến chứng nghiêm trọng suốt đời ở những người sống sót.

Các kỹ thuật xét nghiệm VK NMC bao gồm các kỹ thuật vi sinh, miễn dịch (xét nghiệm nhanh, ngưng kết latex), PCR và giải trình tự

đã được phát triển để phát hiện và phân loại các vi khuẩn gây viêm màng não, xác định các típ huyết thanh khác nhau của vi khuẩn. Độ nhạy và độ đặc hiệu của các kỹ thuật có thể bị ảnh hưởng bởi loại mẫu, quy trình lấy mẫu và việc sử dụng kháng sinh. Các kỹ thuật này sẽ được dùng trong các tình huống khác nhau đều cung cấp kết quả làm cơ sở cho việc giám sát và hỗ trợ các quyết định về can thiệp bằng vắc xin hoặc quyết định phương án điều trị.

Khả năng miễn dịch của vắc xin chống lại nhóm huyết thanh B (MenB) đã được đánh giá trước khi cấp phép bằng xét nghiệm hoạt tính diệt khuẩn trong huyết thanh người (hSBA), được thử nghiệm trên một số lượng nhỏ chủng. Độ đặc hiệu và độ nhạy của xét nghiệm đã được chứng minh bằng cách sử dụng 4 chủng chỉ thị. Enc-hSBA được tiêu chuẩn hóa cao, cho phép thử nghiệm trên nhiều nhóm chủng MenB có liên quan đến dịch tễ học và tính đến sự khác biệt về hoạt tính bổ thể giữa những người được tiêm vắc xin. Do đó, enc-hSBA cho phép ước tính chính xác hơn về hiệu quả của vắc xin chống lại MenB.

#### 4. Câu hỏi

1. Trong các cấu trúc của vi khuẩn *N.meningitidis*: thành phần nào đóng vai trò nội độc tố:

- A. Pili
- B. LPS
- C. Por A, Por B
- D. Opa và Opc

2. Nhóm huyết thanh của *N.meningitidis* nào sau đây gây bùng phát dịch não mô cầu trong các tháng thánh lễ Hajj tại Ả-rập Xê-út:

- A. B
- B. A, C



C. Y

D. W

3. Về di truyền: bộ gen của *N.meningitidis* tương đồng 90% với bộ gen của vi khuẩn:

A. *N.gonorrhoeae*

B. *N.animalis*

C. *N.lactamica*

D. *N.mucosa*

4. Ngoài sắt và lactat, sinh tổng hợp vật chất của *N.meningitidis* còn cần có:

A. Các phân tử axit sialic

B. Các sulfur dạng cysteine, cystine, hoặc thiosulfate

C. Các oligosaccharide tự do

D. Các phân tử muối mật

5. Đánh giá độ bao phủ và hiệu quả của vắc xin MenB, phòng thí nghiệm sẽ DÙNG kỹ thuật xét nghiệm nào sau đây:

A. Đo tế bào dòng chảy

B. Ngưng kết

C. Thạch BA, CO

D. rtPCR, cây phả hệ di truyền.

6. Phương pháp đo lường đáp ứng miễn dịch của vắc xin MenB thường sử dụng là:

A. Kỹ thuật đo hSBA

B. Kỹ thuật RT-PCR

C. Kỹ thuật MATS

D. Kỹ thuật giải trình tự

7. Về mặt phòng chống dịch: kỹ thuật xét nghiệm áp dụng để chẩn đoán trường hợp não mô cầu tại địa bàn có ổ dịch nhỏ là:

- A. Xét nghiệm miễn dịch dòng chảy
- B. Xét nghiệm miễn dịch huỳnh quang FTA
- C. Xét nghiệm ngưng kết
- D. Xét nghiệm điện di trên gel

8. Trong phòng thí nghiệm: xét nghiệm *N.meningitidis* nào được dùng làm xét nghiệm tiêu chuẩn chẩn đoán xác định và thường quy ca viêm màng não do não mô cầu:

- A. Soi, cấy tác nhân trong dịch não tủy
- B. PCR tìm tác nhân trong dịch não tủy
- C. Phản ứng MATs với dịch não tủy
- D. Phản ứng hSBA với dịch não tủy

9. Đánh giá hiệu quả bảo vệ đối với vắc xin MenB thì thử nghiệm nào là “tiêu chuẩn vàng” cho thử nghiệm diệt khuẩn là:

- A. Thử nghiệm diệt khuẩn bằng ngưng kết
- B. Thử nghiệm diệt khuẩn qua trung gian bổ thể
- C. Thử nghiệm diệt khuẩn thông qua rtPCR
- D. Thử nghiệm diệt khuẩn qua nuôi cấy tế bào.

10. Nhược điểm của phương pháp giải trình tự (sequencing) *N.meningitidis* xâm lấn (IMD) gây viêm màng não là:

- A. Các chủng IMD phải được thu trong 6 giờ đầu là bắt buộc;
- B. Các chủng IMD phải được trữ đông cho đến khi đến PXN là bắt buộc;
- C. Các chủng IMD phải được tách huyết thanh trước khi vận chuyển là bắt buộc;
- D. Các chủng IMD phải được xác nhận (khẳng định) qua nuôi cấy là bắt buộc.

## 5. Tài liệu tham khảo

1. Nixxon Nguyen, Derrick Ashong. *Neisseria meningitides*. StatPearls Publishing: 2023 Jan. Updated: 2022 Sep 26. PMID: 31751039. Bookshelf ID: NBK549849
2. Rouphael NG, Stephens DS. *Neisseria meningitidis: biology, microbiology, and epidemiology*. Methods Mol Biol. 2012;799:1-20.
3. Takada S, Fujiwara S, Inoue T, Kataoka Y, Hadano Y, Matsumoto K, Morino K, Shimizu T. *Meningococemia in Adults: A Review of the Literature*. Intern Med. 2016; 55(6):567-72.
4. Cohn AC, MacNeil JR, Clark TA, Ortega-Sanchez IR, Briere EZ, Meissner HC, Baker CJ, Messonnier NE., Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention and control of meningococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep. 2013 Mar 22; 62(RR-2):1-28
5. Nadine G. Rouphael, David S. Stephens. *Neisseria meningitidis: Biology, Microbiology, and Epidemiology*. Methods Mol Biol. 2012; 799: 1–20. doi: 10.1007/978-1-61779-346-2\_1.
6. Hoffman, O và Weber JR. Pathophysiology and treatment of bacterial meningitis (2009). Therapeutic Advances in Neurological Disorders, 2(6), 401-412.
7. Giacomo Golfieri, Davide Zannoni, Vincenzo scarloto et al. *Regulatory networks of Neisseria meningitidis and their implications for pathogenesis*. Esame Finale Anno 2015, BIOLOGIA CELLULARE E MOLECOLARE, Università di Bologna.
8. Diallo K, Fetei VF, Ibe L, Antonio M, Caugant DA, du Plessis M, Deghmane AE, Feavers IM, Fernandez K, Fox LM, Rodrigues CMC, Ronveaux O, Taha MK, Wang X, Brueggemann AB, Maiden MCJ, Harrison OB. Molecular diagnostic assays for the

detection of common bacterial meningitis pathogens: A narrative review. *EBioMedicine*. 2021 Mar;65:103274. doi: 10.1016/j.ebiom.2021.103274. Epub 2021 Mar 12. PMID: 33721818

9. Tran, T.X., Le, T.T., Trieu, L.P. *et al.* Whole-genome sequencing and characterization of an antibiotic resistant *Neisseria meningitidis* B isolate from a military unit in Vietnam. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 18, 16 (2019). <https://doi.org/10.1186/s12941-019-0315-z>

## BÀI 3. BỆNH HỌC BỆNH DO NÃO MÔ CẦU

(PGS.TS.BS Phùng Nguyễn Thế Nguyên - ThS.BS Nguyễn Hiền Minh\*)

**Mục tiêu:** Sau khi học xong bài này, học viên có khả năng:

1. Trình bày được các cơ chế gây bệnh của của vi khuẩn *Neisseria meningitidis*
2. Trình bày được các đáp ứng miễn dịch tự nhiên và miễn dịch mắc phải trong nhiễm vi khuẩn *Neisseria meningitidis*
3. Trình bày được sự khác biệt về lịch sử tự nhiên của bệnh do não mô cầu. trên người mang trùng và người có biểu hiện bệnh

### 1. Mở đầu

Sự tương tác phức tạp giữa vật chủ và mầm bệnh trong bệnh do não mô cầu do vi khuẩn *Neisseria meningitidis* nên phổ bệnh gây ra rất đa dạng, từ du khuẩn huyết thoáng qua không có triệu chứng đến nhiễm trùng nặng gây tử vong chỉ sau vài giờ từ khi xuất hiện triệu chứng. Giai đoạn sớm rất khó phân biệt với bối cảnh nhiễm vi rút cấp tính, nhất là khi không có viêm màng não. Để phòng ngừa bệnh thì tiêm chủng là cách hiệu quả nhất giúp bảo vệ chống lại bệnh do não mô cầu, giảm bớt gánh nặng và ảnh hưởng mà bệnh có thể đem lại. Hiểu rõ cơ chế gây bệnh của *Neisseria meningitidis* là cần thiết để đánh giá đúng mức mức độ nghiêm trọng của bệnh và nâng cao nhận thức phòng ngừa về căn bệnh này.

### 2. Nội dung

#### 2.1. Cơ chế gây bệnh

Phải đáp ứng ít nhất bốn điều kiện để vi khuẩn *N. meningitidis* gây bệnh do não mô cầu xảy ra: (i) tiếp xúc với một chủng vi khuẩn

não mô cầu gây bệnh, (ii) vi khuẩn xâm nhập vùng niêm mạc mũi họng, (iii) vi khuẩn đi qua lớp niêm mạc và (iv) vi khuẩn não mô cầu sống sót trong máu. Các quá trình này ảnh hưởng bởi đặc tính của vi khuẩn, khí hậu, tình trạng nhiễm vi rút trước đó và tình trạng miễn dịch của bệnh nhân.

Niêm mạc mũi họng là ổ chứa tự nhiên duy nhất của *N. meningitidis*. Vi khuẩn não mô cầu được truyền từ người này sang người khác bằng cách tiếp xúc trực tiếp hoặc qua các giọt bắn nhỏ ở khoảng cách lên tới 1m. Vi khuẩn sống sót trong những giọt bắn này chịu ảnh hưởng của các điều kiện khí hậu như nhiệt độ và độ ẩm. Khoảng 10% dân số mang vi khuẩn não mô cầu ở mũi, tuy nhiên 90% chủng phân lập từ người mang mầm bệnh được coi là không gây bệnh vì không liên quan đến các chủng được nuôi cấy từ các bệnh nhân bị bệnh do não mô cầu xâm lấn. Tốc độ lây truyền của các chủng có độc lực cao hơn và có tính xâm lấn thường xảy ra trong tuần đầu tiên sau khi mắc bệnh trong khi một số người có thể mang mầm bệnh vi khuẩn não mô cầu trong nhiều tháng hoặc nhiều năm mà không bị bệnh.

Sự khu trú của *N. meningitidis* phổ biến hơn nhiều so với việc vi khuẩn xâm nhập vào máu và gây viêm màng não. Sự xâm nhập vào máu rất có thể được thực hiện bởi sự tương tác giữa các yếu tố môi trường, vật chủ và yếu tố di truyền của mầm bệnh. Các yếu tố môi trường bao gồm nhiễm vi rút trước đó (ví dụ cúm), hút thuốc và lạm dụng rượu trong khi các yếu tố vật chủ bao gồm thiếu lách, thiếu hụt bổ thể, thiếu hụt kháng thể và liệu pháp hoặc tình trạng ức chế miễn dịch.

Những yếu tố để não mô cầu bám dính vào lớp màng nhầy niêm mạc là pili loại IV, bám dính thông qua nhiều thụ thể khác nhau bao gồm thụ thể yếu tố kích hoạt tiểu cầu (*platelet-activating factor receptor*, PAFR), thụ thể adrenergic beta-2 và CD147; các protein màng ngoài (*outer membrane proteins*) OpC và OpA cũng góp phần

duy trì độ bám dính. Sự xâm nhập biểu mô niêm mạc của vật chủ thuận lợi vì trốn tránh được globulin miễn dịch của niêm mạc A (IgA) thông qua việc vi khuẩn tiết ra IgA protease. IgA protease làm bất hoạt kháng thể niêm mạc và tạo điều kiện cho vi khuẩn bám vào tế bào biểu mô của vật chủ. Sự lan tràn vi khuẩn qua biểu mô đường hô hấp thông qua các con đường nội bào hoặc gian bào được trợ giúp bởi các chất kết dính bề mặt đặc hiệu có ở pili của vi khuẩn. Sự bao bọc dạng vỏ nang vi khuẩn cũng là một yếu tố quan trọng đối với sự xâm nhập của mầm bệnh màng não vào vòm họng và sự xâm lấn toàn thân của não mô cầu.

Vi khuẩn trốn tránh hệ thống miễn dịch thông qua sự thay đổi kháng nguyên Lipopolysaccharides (LPS) và một số protein màng ngoài cũng như lông mao, trước khi đi qua hàng rào niêm mạc và xâm nhập vào lớp dưới niêm mạc. Khi đến hệ tuần hoàn, vi khuẩn một lần nữa trải qua sự biến đổi cấu trúc bề mặt làm giảm khả năng nhận biết của miễn dịch. Điều này được thực hiện bằng cách:

- Tăng điều chỉnh pili loại IV.
- Thay đổi phần cuối của chuỗi LPS epitope L3, 7, 9.
- Bổ sung axit sialic vào LPS.

Những thay đổi này dẫn đến tăng sức đề kháng của vi khuẩn với kháng thể và bổ thể. Các polysaccharides nang bảo vệ vi khuẩn bằng cách điều hòa quá trình thực bào.

Vi khuẩn não mô cầu xâm nhập vùng niêm mạc mũi họng cả ở bề mặt bên ngoài của tế bào niêm mạc và trong hoặc dưới biểu mô. Biểu mô lông chuyển ở mũi họng bị tổn thương đầu tiên. Nhưng mao (pili) của vi khuẩn não mô cầu là chất kết dính chủ yếu gắn kết vi khuẩn với tế bào niêm mạc. Quá trình protein glycosyl hóa pili từ bề mặt vi khuẩn xuyên qua polysaccharide và liên kết với các thụ thể trên tế bào vòm họng, tức là protein đồng yếu tố màng hoặc CD46. Vi khuẩn não mô cầu xâm nhập qua biểu mô niêm mạc thông

qua quá trình thực bào của không bào. Sự liên kết của pili và OMP (protein màng ngoài - *outer membrane proteins*) lớp 5 với các thụ thể sẽ truyền tín hiệu đến tế bào chủ. PorB, OMP lớp 2/3 di chuyển qua màng tế bào đích và ảnh hưởng đến quá trình thực bào. IgA1 proteases kích thích thoái hóa glycoprotein màng của endosome và lysosome, giúp vi khuẩn não mô cầu sống sót trong tế bào biểu mô.

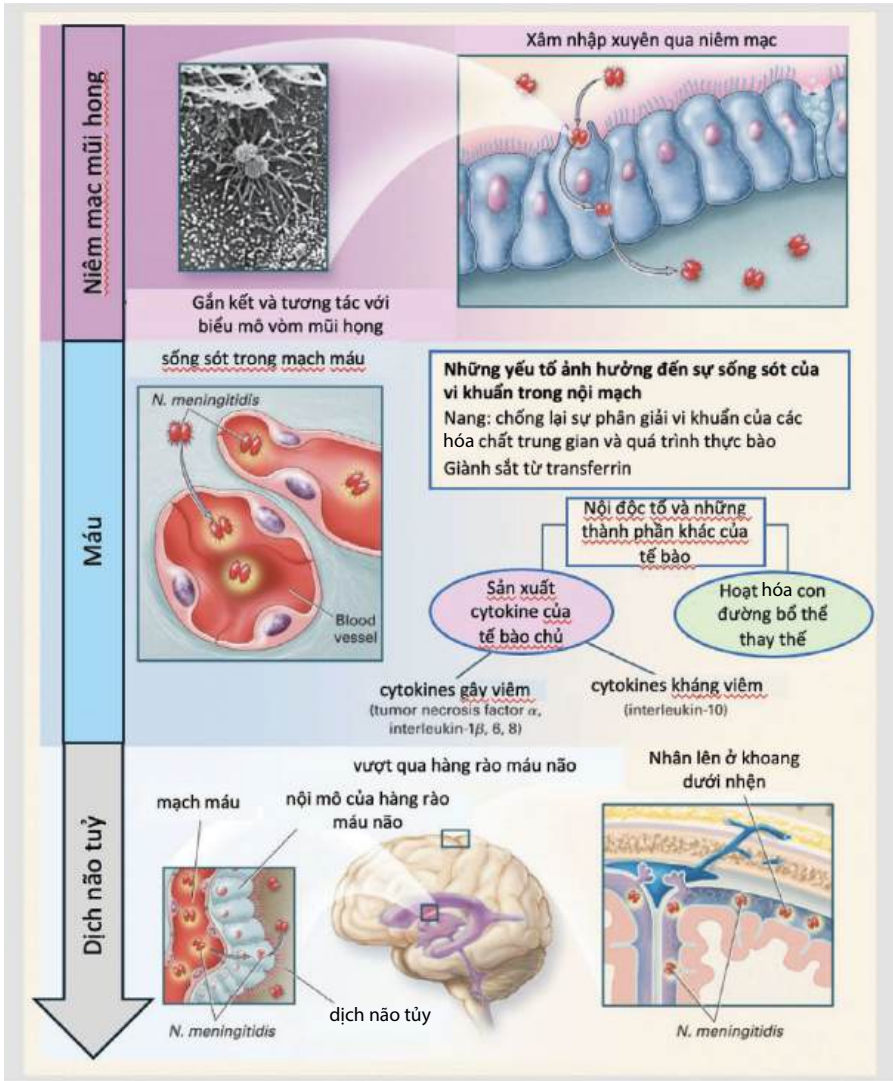
Yếu tố độc lực cần thiết nhất của vi khuẩn để tồn tại trong máu là polysaccharide nang, giúp bảo vệ chống lại sự ly giải của vi khuẩn và thực bào qua trung gian tế bào bạch cầu trung tính, tế bào *Kupffer* ở gan và đại thực bào ở lách. Axit sialic trong nang của vi khuẩn nhóm B và C và Lipooligosaccharides (LOS) làm giảm hoạt tính diệt khuẩn trong huyết thanh bằng cách tăng cường ái lực của yếu tố ức chế hoạt hóa bổ thể. Trong quá trình phát triển và ly giải của vi khuẩn não mô cầu, nội độc tố được giải phóng dưới dạng cấu trúc màng ngoài (*blebs*) bao gồm LOS, OMP, lipid và polysaccharides nang. Trong quá trình bệnh xâm lấn, những cấu trúc này có thể được nhìn thấy trong huyết tương hoặc dịch não tủy. Các chủng phân lập từ bệnh nhân sốc nhiễm trùng giải phóng nhiều nội độc tố hơn các chủng phân lập từ bệnh nhân mắc bệnh do não mô cầu lành tính.

Một đặc điểm chính của bệnh do não mô cầu là khả năng vi khuẩn tương tác với nội mô của các mạch máu nhỏ. Sự tương tác này dẫn đến sự hình thành các vi khuẩn trên khắp các mao mạch. Hiện tượng này rất khác thường trong nhiễm trùng huyết do vi khuẩn gram âm. Vi khuẩn *N. meningitidis* đã được ghi nhận trên thực nghiệm là khả năng bám dính chặt vào các tế bào nội mô. Sự tương tác này là nguyên nhân gây ra các đặc điểm lâm sàng của bệnh do não mô cầu, tức là khả năng vượt qua hàng rào máu não để gây viêm màng não. Hơn nữa, sự tương tác của vi khuẩn não mô cầu với các tế bào nội mạc gây ra hội chứng huyết khối: ở dạng nhẹ gây ra các tổn thương ban xuất huyết, và ở dạng nặng gây ban xuất huyết tối cấp - những đặc trưng của bệnh trên lâm sàng.



## ➤ BỆNH HỌC BỆNH DO NÃO MÔ CẦU

Suy thận xuất hiện ở hầu hết các bệnh nhân bị sốc khi nhập viện. Một số nguyên nhân gây suy thận, bao gồm huyết khối trong mao mạch cầu thận, hoại tử cấp tính các tế bào biểu mô của ống lượn gần, myoglobin tuần hoàn do tiêu cơ vân, nồng độ cao của các cytokine và chemokine trong mô thận.



Hình 3.1. Quá trình *Neisseria meningitidis* xâm nhập vòm họng, máu và dịch não tủy

Sinh lý bệnh phức tạp của nhiễm trùng huyết do não mô cầu phần lớn được giải thích bởi bốn quá trình cơ bản ảnh hưởng đến vi mạch:

- (1) Tăng tính thấm thành mạch;
- (2) Co mạch và giãn mạch;
- (3) Mất khả năng ly giải huyết khối và đông máu nội mạch;
- (4) Rối loạn chức năng cơ tim.

Những lý do này là căn nguyên của sốc và suy đa tạng.

### *2.1.1. Tăng tính thấm thành mạch*

Giảm thể tích máu là biến cố sớm và quan trọng nhất dẫn đến sốc và có nguyên nhân là do tăng tính thấm thành mạch. Quá trình viêm dẫn đến sự thay đổi lớn về đặc tính thấm của nội mạc trong mạng lưới mạch. Sự thoái hóa enzyme của protein bề mặt nội mô và mất glycans nội mô bề mặt dẫn đến hiện tượng tăng tính thấm mao mạch này. Mất albumin kéo theo mất nước và chất điện giải, dẫn đến giảm thể tích máu. Mất huyết tương tuần hoàn ban đầu được bù đắp bằng cơ chế cân bằng nội môi, bao gồm cả sự co mạch của động mạch và tĩnh mạch. Tuy nhiên khi tăng tính thấm mao mạch, thể tích nội mạch giảm cùng với giảm chức năng co bóp của tim dẫn đến cung lượng tim giảm đáng kể. Mặc dù phục hồi thể tích tuần hoàn là rất quan trọng khi hồi sức nhưng cũng liên quan đến nguy cơ tăng tình trạng phù ở tất cả các mô và cơ quan do tình trạng tăng tính thấm mao mạch kéo dài. Dịch giàu protein tích tụ trong khoang phúc mạc, màng phổi và phế nang. Phù phổi và suy hô hấp là hậu quả trực tiếp của tăng tính thấm thành mạch.

### *2.1.2. Co mạch và giãn mạch*

Co mạch bù trừ là một cơ chế bảo vệ sớm quan trọng để duy trì tưới máu mô và cơ quan khi cung lượng tim bị giảm. Hầu hết bệnh nhân viêm màng não có sốc nhiễm trùng có bằng chứng co mạch khi nhập viện, ngoại vi lạnh và máu chảy chậm đến các mô. Mặc dù co

mạch chủ yếu có tác dụng bảo vệ nhưng vẫn còn tình trạng co mạch ngay cả sau khi hồi sức và các biện pháp cải thiện cung lượng tim. Bệnh nhân bị ảnh hưởng nặng có thể bị lạnh, da tái và thiếu máu cục bộ. Nếu tình trạng co mạch kéo dài sẽ dẫn đến huyết khối trong vi mạch và gây hoại tử. Ngược lại, một số bệnh nhân bị giãn mạch sau khi được hồi sức, với mạch đập mạnh, ngoại vi ấm và hạ huyết áp, nhiễm toan và suy tạng, hình ảnh cổ điển còn gọi là “sốc ấm”.

### 2.1.3. Huyết khối nội mạch

Một trong những đặc điểm ấn tượng nhất của nhiễm trùng huyết nặng do não mô cầu là sự xuất hiện ban xuất huyết lan rộng kèm theo huyết khối và hoại tử xuất huyết ở những vùng da rộng lớn và nghiêm trọng hơn là nhồi máu và hoại tử các chi và các ngón. Huyết khối nội mạch lan tỏa nghiêm trọng xảy ra khi giảm tiểu cầu nhiều và đông máu kéo dài. Quá trình nhiễm trùng kích hoạt các yếu tố tiền đông máu và suy yếu cả con đường chống đông tự nhiên và hệ thống tiêu sợi huyết. Vẫn chưa rõ tại sao ban xuất huyết tối cấp phát triển ở một số bệnh nhân, trong khi ở những bệnh nhân khác bị sốc nhiễm trùng nặng không có biến chứng huyết khối. Lớp nội mô đóng vai trò quan trọng trong khả năng kháng huyết khối. Sự hiện diện của các phân tử giống heparin như heparan sulphate trên nội mô là một cơ chế chống huyết khối quan trọng. Nội mô cũng sản xuất prostacyclin và oxit nitric có tác dụng ức chế hoạt hóa tiểu cầu. Lớp nội mô đóng vai trò chính trong việc kích hoạt con đường protein C. Protein C là protein huyết tương phụ thuộc vitamin K lưu thông trong huyết tương dưới dạng zymogen không hoạt động. Sau khi được kích hoạt, protein C cần có protein S làm đồng yếu tố cho chức năng chống đông máu. Trong nhiễm trùng huyết, việc tăng điều hòa các con đường gây đông máu tạo ra thrombin trong mạch máu. Thrombin liên kết với trommodulin trên bề mặt nội mô và sau đó liên kết với protein C. Điều này cho phép kích hoạt protein C, hoạt động với protein S, làm bất hoạt yếu tố Va và yếu tố VIIIa, cũng như chất

ức chế hoạt hóa plasminogen điều hòa. Hầu như tất cả các cơ chế chống huyết khối này dường như bị rối loạn chức năng trong nhiễm trùng huyết do não mô cầu. Các nghiên cứu thực nghiệm trên các mẫu sinh thiết da đã ghi nhận sự mất cả hai thụ thể trommodulin và protein C nội mô trong nhiễm trùng huyết do não mô cầu. Nồng độ chất chống đông máu trong huyết tương như các protein antitrombin, protein C và protein S đều giảm trong nhiễm trùng huyết do não mô cầu và cũng giảm chất ức chế yếu tố tổ chức (đường đông máu ngoại sinh - TFPI). Mất các cơ chế chống đông máu này cùng với sự điều hòa các yếu tố tác động lên bạch cầu đơn nhân và sự giải phóng các phân tử tiền đông máu từ tiểu cầu và bạch cầu đơn nhân gây ra tình trạng đông máu nội mạch lan toả không kiểm soát được.

Cơ chế tiêu huyết khối cũng giảm nghiêm trọng. Chất ức chế hoạt hóa Plasminogen-1 (PAI-1) được giải phóng trong quá trình kích thích viêm do não mô cầu gây ra. Mức PAI-1 tăng mạnh trong nhiễm trùng huyết do não mô cầu và cho thấy mối tương quan trực tiếp với mức độ nghiêm trọng của bệnh. Nồng độ PAI-1 cao làm suy yếu hoạt động tiêu huyết khối và cùng với những lỗ hổng trong cơ chế chống huyết khối dẫn đến huyết khối nội mạch lan toả. Ngoài ra tình trạng tuần hoàn mao mạch chậm, co mạch mạnh nhằm bù đắp cho cung lượng tim bị giảm làm tăng khả năng huyết khối tĩnh mạch.

#### *2.1.4. Rối loạn chức năng cơ tim*

Nhiễm trùng huyết có liên quan đến những thay đổi về huyết động và suy cơ tim cấp tính. Trong những trường hợp nhẹ có thể bù trừ với nhịp tim nhanh và co mạch, nhưng trong trường hợp nặng gây hạ huyết áp và suy cơ quan. Giảm thể tích máu do tăng tính thấm mao mạch và mất thể tích tuần hoàn là tác nhân chính gây ra rối loạn chức năng cơ tim trong nhiễm trùng huyết. Tuy nhiên thay đổi khả năng co bóp của cơ tim vẫn tồn tại ngay cả sau khi điều chỉnh thể tích tuần hoàn. Các nghiên cứu về huyết động học đã chỉ ra rằng mức độ nghiêm trọng của nhiễm trùng huyết do não mô cầu có liên quan đến

mức độ suy yếu chức năng co bóp của tim. Cơ chế chính xác chịu trách nhiệm cho sự suy giảm khả năng co bóp của cơ tim vẫn chưa rõ ràng. Rối loạn chức năng cơ tim được cho là do tác động tiêu cực của các chất trung gian gây viêm được giải phóng trong nhiễm trùng huyết như oxit nitric, TNF-alpha và IL-1b và có thể các yếu tố ức chế cơ tim khác chưa được xác định đầy đủ. Hơn nữa, tình trạng thiếu oxy, nhiễm toan, hạ đường huyết, hạ kali máu, hạ canxi máu và giảm phosphat máu đều phổ biến trong nhiễm trùng huyết do não mô cầu nặng và ảnh hưởng xấu đến chức năng cơ tim.

## 2.2. Đáp ứng miễn dịch

### 2.2.1. Đáp ứng miễn dịch tự nhiên với vi khuẩn *Neisseria meningitidis*

Vi khuẩn *Neisseria meningitidis* có thể gây viêm màng não và nhiễm trùng huyết. Tình trạng viêm được kích hoạt bởi các thụ thể nhận dạng bởi vật chủ (*pattern recognition receptors*, PRR) được kích hoạt bởi các phân tử liên quan đến tác nhân gây bệnh (*pathogen-associated molecular patterns*, PAMP). Vi khuẩn não mô cầu chứa nhiều PAMP bao gồm lipooligosaccharide, peptidoglycan, protein và chất chuyển hóa. Các loại PRR khác nhau bao gồm các thụ thể Toll-like receptors, thụ thể NOD-like receptors, lectin loại C, thụ thể scavenger, pentraxin và các loại khác được biểu hiện ở vật chủ để phản ứng với vi khuẩn. Trong khi các thụ thể Toll-like receptors, thụ thể NOD-like receptors đóng vai trò then chốt trong việc kích hoạt tình trạng viêm, các PRR khác đóng vai trò là bộ điều biến tình trạng viêm hoặc hỗ trợ các chức năng kháng khuẩn như thực bào hoặc kích hoạt bổ thể.

Lipopolysaccharide (LPS) hoặc lipooligosaccharide (LOS) của vi khuẩn não mô cầu đóng vai trò trong sự bám dính của vi khuẩn và kích hoạt hệ thống miễn dịch bẩm sinh. Bước đầu tiên trong đáp ứng miễn dịch bẩm sinh của bệnh do não mô cầu là sự gắn kết của

vi khuẩn qua lớp lông bề mặt với các tế bào biểu mô trụ không có lông chuyên của vòm họng. Sau khi bám vào, vi khuẩn sinh sôi nảy nở trên bề mặt tế bào nội mô và tạo khúm. Sau đó, vi khuẩn có thể xuyên qua bề mặt niêm mạc, xâm nhập vào máu và gây nhiễm trùng toàn thân. Kháng thể diệt khuẩn và bổ thể được coi là cơ chế chính trong việc bảo vệ chống lại bệnh do não mô cầu. Quá trình opsonin hóa và thực bào cũng đóng vai trò quan trọng.

Một khi đã xâm nhập được vào máu, vi khuẩn não mô cầu nhân lên nhanh chóng. Tác nhân gây bệnh này cũng có thể di chuyển qua hàng rào máu - não để lây nhiễm vào màng não và gây viêm màng não. Trong máu, vi khuẩn tạo ra phản ứng viêm mạnh mẽ với sự hoạt hoá bổ thể và đông máu. LOS là tác nhân chính gây ra phản ứng viêm tế bào, nguyên nhân chính gây ra bệnh do não mô cầu. LOS của vi khuẩn não mô cầu liên kết với một loạt các phân tử vận chuyển vật chủ và thụ thể trên tế bào đơn nhân và tế bào đuôi gai (*dendritic*) của hệ thống miễn dịch bẩm sinh, bao gồm các protein liên kết LPS (*LPS-binding protein* hay còn gọi là LBP), CD14, protein đáp ứng tế bào tủy biệt hóa 2 (MD2), một phần của thụ thể Toll-like receptor 4 (TLR4). Điều này kích hoạt sự tiết ra nhiều loại cytokine khác nhau (bao gồm IL-6 và TNF- $\alpha$ ), cũng như các chemokine, các gốc tự do oxy hóa (*reactive oxygen species*, ROS) và oxit nitric (NO) dẫn đến tổn thương nội mô và rò rỉ mao mạch, có khả năng gây hoại tử các mô và suy đa cơ quan.

Ngoài ra, LOS còn đóng vai trò quan trọng trong việc chống lại các biện pháp bảo vệ khác của vật chủ. Vi khuẩn não mô cầu có khả năng kháng lại các chất kháng vi khuẩn như cationic antimicrobial peptides (CAMPs) do cấu trúc lipid A phosphoetanolamine có trên các đầu LOS. CAMPs có mặt trong đại thực bào và bạch cầu trung tính và đôi khi được sản xuất bởi các tế bào biểu mô ở bề mặt niêm mạc. Những peptide này đóng một vai trò quan trọng trong việc bảo vệ vật chủ chống lại nhiễm trùng và là thành phần chính của phản

ứng miễn dịch bẩm sinh thông qua hoạt động tiêu diệt không oxy hóa và chức năng truyền tín hiệu của miễn dịch bẩm sinh.

Mức LOS tương quan với tỉ lệ tử vong trong bệnh do não mô cầu. Các đa hình trong gen mã hóa một số thành phần của những con đường này đã được chứng minh là có liên quan đến tính nhạy cảm, mức độ nghiêm trọng và kết cục của bệnh do não mô cầu.

Các đại thực bào trải qua quá trình kích hoạt để tạo ra một loạt các cytokine gây viêm, bao gồm TNF- $\alpha$  và interleukin -1 $\beta$ . Interferon  $\gamma$  tăng lên bởi tế bào T và tế bào diệt tự nhiên (*natural killer cells*) và interferon  $\gamma$  cũng tăng sản xuất TNF bởi đại thực bào. Một số nghiên cứu đã ghi nhận hàm lượng cytokine cao bao gồm TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, GM-CSF, IL-10 và interferon  $\gamma$  trong nhiễm trùng huyết do não mô cầu. Nhìn chung, nồng độ cytokine có mối tương quan chặt chẽ với mức độ nặng của bệnh và nguy cơ tử vong.

Bạch cầu trung tính dường như được kích hoạt thông qua tác động của nội độc tố (*endotoxin*) và thông qua các kích thích qua trung gian bỏ thể. Bạch cầu trung tính tăng hoạt hóa bởi các phản ứng của gốc tự do oxy hóa, cũng như trải qua quá trình thoái hóa và giải phóng một loạt các protein, protease và các enzyme gây viêm khác có thể làm huỷ hoại các mô. Sự tiếp xúc và gắn kết của bạch cầu trung tính với lớp lót nội mô trong nhiễm trùng huyết có thể tạo điều kiện cho các enzyme phân giải protein được giải phóng và làm tổn thương bề mặt nội mô.

### 2.2.2. Đáp ứng miễn dịch mắc phải với vi khuẩn *Neisseria meningitidis*

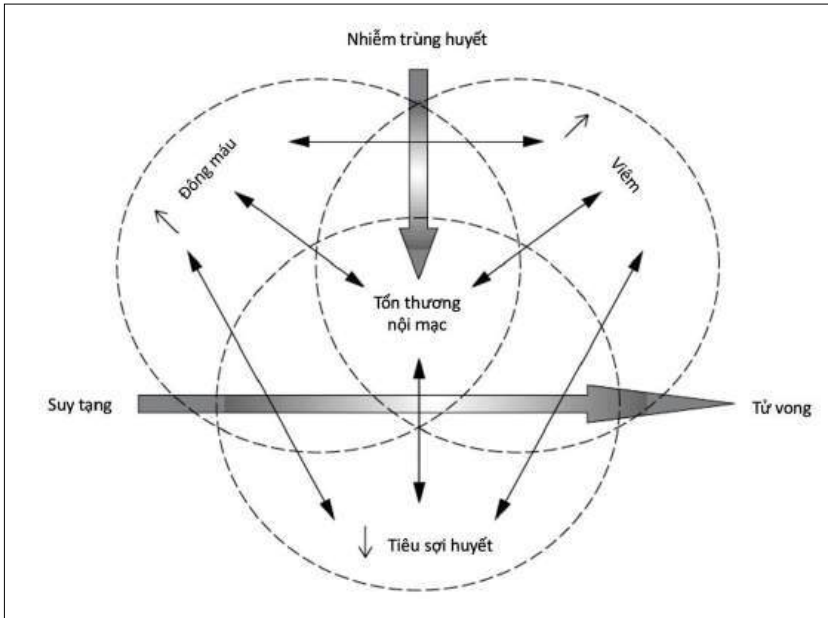
Kháng thể diệt khuẩn trong huyết thanh qua trung gian bỏ thể (SBA) được tạo ra bởi sự thường trú vi khuẩn từ mũi họng hoặc niêm mạc, mang lại sự bảo vệ chống lại vi khuẩn não mô cầu, nhưng hiện nay có rất ít nghiên cứu về việc tạo ra tế bào T CD4+ trí nhớ sau khi mắc bệnh hoặc niêm mạc. Sự phát triển của trí nhớ



miễn dịch qua trung gian tế bào T CD4+ là trọng tâm của khả năng miễn dịch bảo vệ lâu dài. Ở những người đang hồi phục bệnh có sự hiện diện của SBA, toàn bộ globulin miễn dịch (Ig) đáp ứng với polysaccharide vi khuẩn và sự phân bố CD4+ của tế bào T nhớ, tế bào T thừa hành và các tế bào T đặc hiệu cho *N. Meningitidis*. Các protein màng ngoài (OMP) từ vi khuẩn não mô cầu rất quan trọng để tạo ra nhánh chính của tế bào T nhớ CD4+. Số lượng những tế bào này tăng lên và có khả năng tiết ra các cytokine sau lần tiếp xúc thứ hai với kháng nguyên. PorA góp phần tạo ra phản ứng tế bào nhớ CD4+ sau khi bệnh. Bệnh nhân bị nhiễm chủng MenC và có phản ứng tế bào T nhớ mạnh mẽ với chủng MenB, cho thấy có khả năng tồn tại các epitope T CD4+ chung giữa các OMP thuộc các nhóm huyết thanh khác nhau.

Khả năng miễn dịch tự nhiên đối với bệnh do não mô cầu được bắt đầu, củng cố và mở rộng bằng việc nhiễm vi khuẩn không liên tục các chủng khác nhau trong suốt cuộc đời. Ở người trẻ tuổi, hệ miễn dịch nhạy cảm với việc nhiễm vi khuẩn não mô cầu ở vòm họng. Có 92% người mang vi khuẩn não mô cầu nhóm huyết thanh B, C hoặc phối hợp được phát hiện có mức độ hoạt tính diệt khuẩn trong huyết thanh tăng lên đối với chính chủng vi khuẩn não mô cầu được phân lập và 87% có hoạt tính diệt khuẩn đối với các chủng khác. Sự gia tăng hiệu giá diệt khuẩn xảy ra trong vòng 2 tuần kể từ khi bắt đầu ở trạng thái mang mầm bệnh và đi kèm với sự gia tăng hiệu giá của các kháng thể IgG, IgM và IgA đặc hiệu với vi khuẩn não mô cầu. Trong quá trình lây nhiễm, hiệu giá kháng thể não mô cầu tăng lên có thể được phát hiện từ ngày thứ 4, đạt cực đại vào cuối tuần thứ ba hoặc đầu tuần thứ tư và cho thấy mối tương quan với mức độ nghiêm trọng của bệnh và tuổi của bệnh nhân. Trong giai đoạn cấp tính của bệnh, số lượng tế bào T thường giảm xuống, trong khi số lượng tế bào B tăng lên; vào cuối tuần thứ hai, nồng độ IgG giảm và nồng độ IgM tăng.





Hình 3.2. Các con đường của phản ứng viêm, đông máu và tiêu sợi huyết được liên kết ở nhiều cấp độ, dẫn đến suy đa tạng và cuối cùng là tử vong

### 2.3. Lịch sử tự nhiên của bệnh

#### 2.3.1. Khả năng lây nhiễm và nguy cơ mắc bệnh do *Neisseria meningitidis*

Tỉ lệ mang vi khuẩn *N. meningitidis* trong mũi họng thấp nhất ở trẻ sơ sinh và trẻ em, và cao nhất ở thanh thiếu niên, người trẻ. Nhìn chung tỉ lệ này là 10% có mang *N. meningitidis*, nhưng tỉ lệ này dao động từ khoảng 2% ở trẻ nhỏ đến 25% đến 32% ở thanh thiếu niên và người trẻ. Tỉ lệ mang vi khuẩn não mô cầu trong mũi họng của các thành viên trong gia đình có liên quan đến bệnh do não mô cầu xâm lấn khoảng 10%. Tỉ lệ mang trùng tăng lên nếu có trẻ sơ sinh hoặc trẻ em trong gia đình. Trong một đợt bùng phát bệnh do não mô cầu nhóm C, tỉ lệ mang là 37,8% trong các hộ gia đình có trẻ sơ sinh mắc bệnh, 17,5% trong các hộ gia đình có trẻ em mắc bệnh và 6,9% trong các hộ gia đình có người lớn mắc bệnh.

Việc trở thành người mang vi khuẩn trong mũi họng sau tiếp xúc với người mắc bệnh trong gia đình là phổ biến và vi khuẩn có thể tồn tại trong vài tuần đến vài tháng. Nếu không phòng ngừa, đến tuần thứ tám sẽ có đến 35% người tiếp xúc trở thành người mang vi khuẩn. Thời gian mang vi khuẩn trung bình là 9 tháng. Tuy nhiên, ở gần 40% các trường hợp, thời gian này có thể vượt quá 16 tháng. Có mối liên hệ giữa hút thuốc và tăng tỉ lệ mang vi khuẩn não mô cầu. Hút thuốc thụ động đã được cho là tăng nguy cơ mắc bệnh do não mô cầu ở trẻ em dưới 5 tuổi lên gấp 7,5 lần so với dân số chung.

Nhiều trường hợp tiến triển đến bệnh sau khi mang trùng trong thời gian ngắn, thường trong vòng 2 tuần sau khi nhiễm trùng. Có khả năng những người này thiếu kháng thể diệt khuẩn và không phát triển kháng thể bảo vệ sau khi nhiễm chủng gây bệnh. Một số loại chuỗi gen, như ST-11, có xu hướng gây ra bệnh nhiễm trùng, trong khi những loại khác có khả năng liên quan đến mang khuẩn không triệu chứng. Các yếu tố nguy cơ khác liên quan đến bệnh nhiễm trùng bao gồm tuổi trẻ, tình trạng đông đục (ví dụ ở ký túc xá quân đội, ký túc xá sinh viên), tầng lớp xã hội thấp, nhiễm trùng đồng thời đường hô hấp trên, hôn môi thân mật với nhiều người, các khiếm khuyết miễn dịch chuyên biệt (như bất thường trong con đường bổ thể) tình trạng thiếu năng lách chức năng hay không có lách và hút thuốc lá chủ động hoặc thụ động có thể do những yếu tố này tác động lên miễn dịch niêm mạc khiến tình trạng bệnh xâm lấn dễ xảy ra hơn.

Một số nghiên cứu nhận thấy rằng việc nhiễm cúm, mycoplasma và echovirus sẽ tạo điều kiện gia tăng nguy cơ mắc bệnh do não mô cầu xâm lấn. Giả thuyết được đưa ra là do các tác nhân vi rút có thể tạm thời ảnh hưởng đến phản ứng miễn dịch và tạo điều kiện thuận lợi cho bệnh do não mô cầu. Cũng có thể xảy ra sự phá vỡ của niêm mạc đường hô hấp bình thường khi nhiễm vi rút, và điều này tăng khả năng xâm lấn của các vi khuẩn. Bệnh trước đó trên đường hô hấp

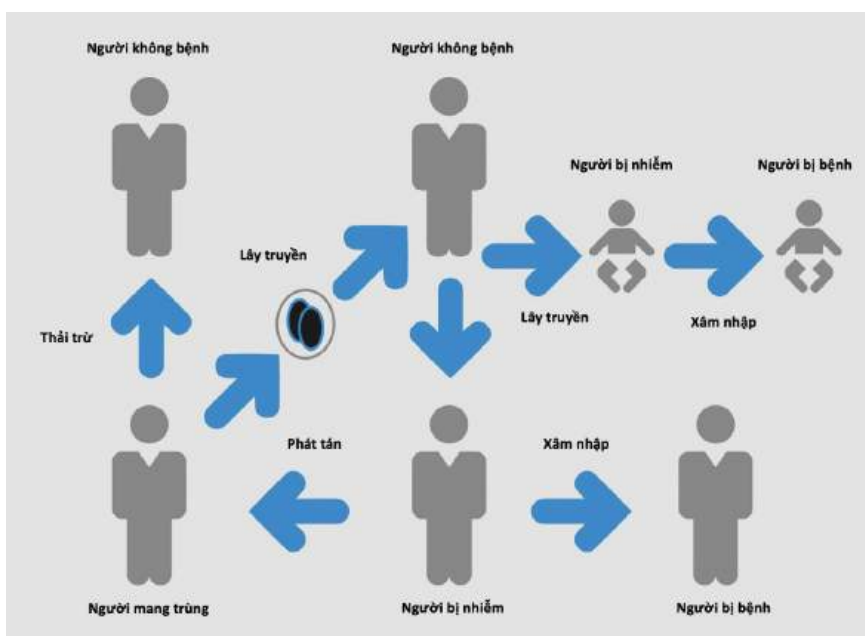
do vi rút không phải là điều kiện tiên quyết để thiết lập sự mang trùng hoặc bệnh do não mô cầu xâm lấn, tuy nhiên, sự xuất hiện của nó có thể tăng nguy cơ mắc bệnh.

Có nhiều yếu tố di truyền của vật chủ có thể ảnh hưởng đến sự mắc bệnh do não mô cầu xâm lấn, bao gồm sự thiếu hụt các thành phần của hệ miễn dịch (bổ thể, properdin và immunoglobulin) và sự đa hình nucleotide đơn (SNP). Các cá nhân có sự thiếu hụt các thành phần của hệ thống miễn dịch (C3, properdin, yếu tố D, yếu tố H hoặc C5-C9) có nguy cơ mắc bệnh do não mô cầu tăng lên đến 10.000 lần. Yếu tố H của hệ thống bổ thể là một protein liên quan đến bổ thể và một số đa hình trong gene yếu tố H của hệ thống bổ thể liên quan với nguy cơ mắc bệnh do não mô cầu tăng lên. Sự thiếu hụt bổ thể do mắc các bệnh như bệnh lupus ban đỏ toàn thân, hội chứng thận hư, và bệnh gan mãn tính cũng liên quan đến nguy cơ tăng mắc bệnh. Một nghiên cứu của Nga cho thấy tỉ lệ thiếu hụt bổ thể trong các trường hợp bệnh do não mô cầu lần đầu là khoảng 1%. Ở Ý, tỉ lệ thiếu hụt bổ thể trong bệnh viêm màng não do não mô cầu là 17%.

### *2.3.2. Sự khác biệt giữa lịch sử tự nhiên của bệnh do Neisseria meningitidis trên người mang trùng và người có biểu hiện bệnh*

Bệnh viêm màng não mô cầu lây truyền phổ biến ở khoảng 10% dân số ở các nước có thu nhập cao. Vi khuẩn não mô cầu được giải phóng từ người mang mầm bệnh thông qua giọt bắn. Vi khuẩn lây nhiễm giữa các vật chủ là người - người và phần lớn các trường hợp nhiễm trùng này dẫn đến sự xâm nhập của mầm bệnh nhưng không có triệu chứng. Ở người trưởng thành mang mầm bệnh là phổ biến nhưng sự phát triển của bệnh là rất hiếm, trong khi ở trẻ nhỏ mang mầm bệnh hiếm gặp nhưng bệnh tương đối phổ biến hơn. Không có sự lây truyền tiếp theo từ bệnh do não mô cầu xâm lấn. Ở hầu hết người bệnh, vi khuẩn sẽ được loại bỏ có lẽ là do phản ứng miễn dịch của cá thể.

Việc tiếp xúc với vi khuẩn não mô cầu qua các giọt bắn từ đường hô hấp có thể dẫn đến việc mang mầm bệnh trong cơ thể. Để vi khuẩn xâm nhập vào, vi khuẩn phải bám vào bề mặt niêm mạc, khai thác các chất dinh dưỡng có sẵn tại chỗ (bao gồm cả sắt) và trốn tránh hệ thống miễn dịch. Có một số cấu trúc và phân tử quan trọng tạo điều kiện thuận lợi cho quá trình xâm chiếm; pili tạo điều kiện cho sự gắn kết ban đầu với bề mặt tế bào biểu mô và các protein khác cho phép sự gắn kết chặt hơn.



Hình 3.3. Lịch sử tự nhiên của bệnh do *Neisseria meningitidis*

### 2.3.2.1. Nhiễm *Neisseria meningitidis* trên người mang trùng

Não mô cầu là vi sinh vật cộng sinh phổ biến, hiện diện ở 3% đến 25% dân số trên toàn thế giới. Tỷ lệ mang vi khuẩn thấp ở trẻ sơ sinh và trẻ em nhỏ tuổi, cao nhất ở thanh thiếu niên và trong các cộng đồng kín, nhưng có sự đa dạng toàn cầu đáng kể. Tình trạng mang vi khuẩn có thể là tạm thời hoặc kéo dài đến vài tháng. Tình trạng mang vi khuẩn không trực tiếp dự đoán một đợt bùng phát hoặc quá

trình của đợt bùng phát, nhưng “nếu không có người mang vi khuẩn, sẽ không có ca bệnh”. Mặc dù thường ít hơn 1% người tiếp xúc phát triển bệnh nặng, sự lây truyền lan rộng của não mô cầu có khả năng gây bệnh sẽ dẫn đến tăng cao tỉ lệ mắc bệnh. Vi khuẩn lây truyền thông qua tiếp xúc trực tiếp với dịch tiết hô hấp hoặc thông qua hít phải các giọt bắn của dịch tiết hô hấp trong phạm vi khoảng 1m; các giọt bắn hô hấp có thể tăng lên trong môi trường có độ ẩm thấp. Não mô cầu khá kén chọn nhưng có thể sống sót trong vài giờ hoặc hơn trên bề mặt tự nhiên. Các yếu tố ảnh hưởng đến sự lây truyền và mang vi khuẩn não mô cầu bao gồm tập trung hoặc tiếp xúc gần, tiếp xúc thông qua di cư hoặc du lịch, mùa, hút thuốc lá chủ động và thụ động, giới tính nam, và nhiễm trùng hô hấp. Hệ vi sinh vật đường hô hấp trên cơ thể người cũng ảnh hưởng đến sự định cư của não mô cầu (ví dụ, sự hiện diện của *N. lactamica* có mối tương quan nghịch với số người mang trùng não mô cầu).

Người ta chưa rõ lượng vi khuẩn mang cần thiết để gây nhiễm vi khuẩn khu trú mũi họng hoặc gây ra bệnh xâm lấn. Trong những môi trường tiếp xúc rất cao (quân đội), khoảng 40% người có thể tạm thời nhiễm vi khuẩn mang trong mũi họng (hoặc không phát hiện được); khoảng 33% bệnh nhân có thời gian nhiễm vi khuẩn cư trú mũi họng và mang vi khuẩn ngắn hạn (tức là từ vài ngày đến vài tuần); và khoảng 25% trường hợp mang vi khuẩn có thể kéo dài từ 9 đến 15 tháng hoặc lâu hơn. Não mô cầu khi vào tuần hoàn máu có thể gây ra tình trạng du khuẩn huyết tạm thời nhưng cũng có thể gây ra các hội chứng lâm sàng của nhiễm trùng máu và viêm màng não sau đó. Bệnh nhiễm khuẩn xâm lấn thường xảy ra từ 1 đến 14 ngày sau khi nhiễm từ niêm mạc. Các yếu tố liên quan đến bệnh nhiễm trùng xâm lấn là nhiễm trùng đường hô hấp (mycoplasma, hoặc cúm và các tác nhân vi rút khác), hút thuốc lá và tổn thương đường hô hấp trên.

### 2.3.2.2. Nhiễm *Neisseria meningitidis* trên người có biểu hiện bệnh do não mô cầu

Sự phát triển nhanh chóng của vi khuẩn não mô cầu trong tuần hoàn là đặc điểm của nhiễm khuẩn huyết do não mô cầu (bao gồm cả hội chứng Waterhouse-Friderichsen cổ điển với xuất huyết thượng thận), dẫn đến nồng độ vi khuẩn ( $10^5$ - $10^8$ /mL) và nội độc tố não mô cầu (101-103 đơn vị endotoxin [EU]/mL) rất cao. Các trường hợp có kết quả tử vong có nồng độ nội độc tố não mô cầu cao hơn trong huyết thanh so với các trường hợp nhẹ, và những bệnh nhân này bị bệnh nặng hơn những người sống sót. Sự bám dính của não mô cầu nguyên vẹn vào các vi mạch máu và mối liên quan với các tế bào đại thực bào và tế bào đơn nhân trong nhiễm khuẩn huyết não mô cầu nặng là đáng chú ý. Việc biểu hiện của CD46 của con người bởi các đại thực bào có thể gia tăng đáp ứng viêm đối với nhiễm não mô cầu. Sự phát triển nhanh chóng của vi khuẩn trong tuần hoàn gây ra một phản ứng viêm quá mức và gây phá hủy nội mạch, dẫn đến suy giảm tuần hoàn tiến triển và rối loạn đông máu nghiêm trọng. Cũng có bằng chứng về sự phát triển nhanh chóng của não mô cầu và phản ứng viêm cục bộ quá mức trong các cơ quan cụ thể. Sốc là hình ảnh lâm sàng nổi bật. Bệnh nhân có thể có sốc nặng, kéo dài hơn 24 giờ hoặc tử vong. Bệnh nhân có biểu hiện của rối loạn tri giác, co thắt mạch ngoại vi nặng và tím tái, tưới máu chi kém.

Bệnh nhân có thể tiến triển đến suy giảm chức năng thận, thượng thận và chức năng phổi cùng với tình trạng đông máu nội mạch lan tỏa (DIC), với các tổn thương huyết khối trong da, chi, thận, tuyến thượng thận, đám rối mạch mạc, tim và thỉnh thoảng ở phổi. Các nghiên cứu tử thi cũng chỉ ra rằng viêm cơ tim với mức độ khác nhau hiện diện ở hơn một nửa số bệnh nhân tử vong do bệnh do não mô cầu. Tụ huyết áp và biến chứng mạch máu có thể dẫn đến sự tổn thương và mất chi, do đó, những người sống sót có thể bị tàn tật nghiêm trọng.

Đáp ứng viêm ở khoang dưới nhện do vi khuẩn *N. meningitidis* nhân đôi, là nguyên nhân gây ra các triệu chứng và dấu hiệu của viêm màng não. Tình trạng áp lực nội sọ tăng cao do viêm và phù não trong viêm màng não do *N. meningitidis* có thể dẫn đến thoát vị não và tử vong. Người ta ghi nhận rằng tổn thương não cục bộ trong viêm màng não do *N. meningitidis* là hiếm. Nguyên nhân gây tử vong trong viêm màng não do *N. meningitidis* liên quan đến phù não và tác động thứ phát lên các trung tâm quan trọng trong vùng trung não.

Nhiễm trùng mãn tính do *N. meningitidis* là một tình trạng hiếm gặp, có thể kéo dài từ vài tuần đến vài tháng. Các triệu chứng bao gồm sốt lặp đi lặp lại (thường là sốt nhẹ), đau khớp di chuyển hoặc viêm khớp và phát ban không đặc hiệu, thường là dạng dát sần. Tuy nhiên, cũng có báo cáo về phát ban dạng chấm xuất huyết, mảng xuất huyết hay dạng mụn nước. Triệu chứng có thể hoàn toàn biến mất trong vài ngày trước khi tái phát với sốt, đau khớp và dấu hiệu viêm mạch. Phân bố và diện mạo của các tổn thương da có thể giống như những gì thấy trong bệnh lậu lan tỏa, dẫn đến dễ nhầm lẫn. Nhiễm trùng hệ thống do *N. meningitidis* nên được xem xét chẩn đoán phân biệt với hội chứng viêm khớp, viêm da cấp. Nhiễm trùng mãn tính có thể tiến triển thành viêm màng não và tử vong. Gần đây, các chủng *N. meningitidis* có đột biến trong gene *lpxL1* dẫn đến việc thiếu acyl hóa lipooligosaccharide, một chất kích thích nội độc tố của cytokine tiền viêm và yếu tố mô, được xem là có liên quan đến tình trạng nhiễm trùng mạn tính.

Phức hợp miễn dịch có thể gây ra các biến chứng phức tạp như viêm khớp, viêm mạch da, viêm mống mắt, viêm màng phổi và viêm màng tim; các tình trạng này có thể xuất hiện lần đầu sau vài ngày đến 2 - 3 tuần kể từ khởi phát bệnh do não mô cầu xâm lấn, khi bệnh nhân đang có dấu hiệu cải thiện. Những biến chứng này do sự tích tụ của phức hợp kháng nguyên - kháng thể bao gồm polysaccharide vỏ nang não mô cầu hoặc các kháng nguyên khác, kháng thể đặc hiệu não mô cầu và C3. Những biến chứng viêm này có thể đi kèm với sự

tái phát của sốt và tăng số lượng bạch cầu cũng như mức độ protein C phản ứng (*C-reactive protein*, CRP) và thường hay xảy ra sau khi mắc bệnh nặng, sau nhiễm não mô cầu nhóm C và ở thanh thiếu niên và người lớn.

### 3. Kết luận

Vi khuẩn não mô cầu *Neisseria meningitidis* thông thường khu trú trong đường hầu họng trên của người khỏe mạnh, không gây ra triệu chứng và không gây bệnh. Tuy nhiên, khi sức đề kháng của người lành mang não mô cầu suy giảm do tổn thương hoặc viêm nhiễm đường hô hấp trên, vi khuẩn não mô cầu có thể xâm nhập vào máu gây nhiễm khuẩn huyết hoặc vào xoang não tủy. Viêm màng não do vi khuẩn não mô cầu *Neisseria meningitidis* phát triển khi các yếu tố độc lực của mầm bệnh vượt qua cơ chế bảo vệ của vật chủ. Cơ chế bệnh sinh của viêm màng não có bốn quá trình chính: Sự xâm chiếm vi khuẩn ở đường hô hấp, xâm nhập vào máu, sống sót trong dòng máu và xâm nhập vào khoang dưới nhện. Sự nghiêm trọng của bệnh do não mô cầu xâm lấn là do các cytokine trong phản ứng viêm được giải phóng trong dịch não tủy. Một khi quá trình viêm bắt đầu, một loạt tổn thương xảy ra ở nội mô của hàng rào máu não gây tình trạng phù não, mất khả năng tự điều hòa mạch máu não, tăng áp lực nội sọ và dẫn đến các vùng thiếu máu não cục bộ, tổn thương độc tế bào.

### 4. Câu hỏi

1. Tỷ lệ mang vi khuẩn não mô cầu trong mũi họng của các thành viên trong gia đình có liên quan đến bệnh do não mô cầu xâm lấn là bao nhiêu?

A. 0%

B. 10%



C. 50%

D. 90%

2. Yếu tố để vi khuẩn não mô cầu bám dính vào lớp màng nhầy niêm mạc là pili loại mấy?

A. I

B. II

C. III

D. IV

3. Thứ tự nào đúng khi mô tả quá trình vi khuẩn não mô cầu xâm nhập vào cơ thể?

A. Xâm nhập ở niêm mạc mũi họng và đường tiêu hóa, qua tĩnh mạch cửa rồi vào máu

B. Xâm nhập qua da niêm rồi trực tiếp vào tủy sống và khoang dưới nhện

C. Xâm nhập ở niêm mạc mũi họng, vào máu, sống sót trong dòng máu và xâm nhập vào dịch não tủy

D. Xâm nhập qua niêm mạc miệng vào đường tiêu hóa và đường hô hấp rồi lan lên vùng mũi xoang

4. Yếu tố nguy cơ ở người nhiễm vi khuẩn não mô cầu có thể dẫn đến bệnh cảnh não mô cầu xâm lấn? Chọn câu SAI:

A. Thiếu hụt yếu tố H của hệ thống bổ thể

B. Dùng thuốc ức chế miễn dịch

C. Vừa mới khỏi bệnh cúm

D. Nhiễm *N. lactamica*

5. Tỷ lệ mang vi khuẩn *N. meningitidis* trong mũi họng như thế nào trong cộng đồng?

- A. Thấp nhất ở trẻ sơ sinh và trẻ em, và cao nhất ở thanh thiếu niên, người trẻ
  - B. Tăng dần theo độ tuổi khi trưởng thành và cao nhất ở người trên 65 tuổi
  - C. Trẻ em và người trưởng thành đã tiêm vắc xin không có mang vi khuẩn
  - D. Cao nhất ở trẻ em và người lớn tuổi, thấp nhất ở thanh thiếu niên
6. Những ảnh hưởng trên thận khi có biến chứng toàn thân do *N. meningitidis*?
- A. Huyết khối ở động mạch thận
  - B. Suy thận và suy tuyến thượng thận
  - C. A và B đúng
  - D. A và B sai
7. Sự thiếu hụt các thành phần nào của hệ thống miễn dịch (C3, properdin, yếu tố D, yếu tố H hoặc C5-C9) làm tăng nguy cơ mắc bệnh do não mô cầu tăng lên đến 10.000 lần? chọn câu SAI:
- A. Yếu tố C3
  - B. Properdin
  - C. Yếu tố H
  - D. ANA
8. Khi đến hệ tuần hoàn, vi khuẩn *N. meningitidis* trải qua những biến đổi như thế nào để giảm khả năng nhận biết của hệ miễn dịch?
- A. Tăng điều chỉnh pili loại IV
  - B. Thay đổi phần cuối của chuỗi LPS epitope L3, 7, 9
  - C. Bổ sung axit sialic vào LPS
  - D. Cả 3 ý trên

9. Điều kiện để vi khuẩn *N. meningitidis* gây bệnh do não mô cầu xảy ra?

- A. Tiếp xúc với tất cả chủng vi khuẩn não mô cầu gây bệnh
- B. Vi khuẩn xâm nhập vùng niêm mạc mũi họng
- C. Vi khuẩn đi qua lớp niêm mạc mà không bị các tế bào trình diện kháng nguyên nhận diện
- D. Một số lượng rất lớn vi khuẩn não mô cầu sống sót trong máu.

10. Yếu tố nguy cơ liên quan đến tình trạng nhiễm *N. meningitidis* ở người mang trùng?

- A. Tầng lớp xã hội thấp
- B. Hôn môi thân mật với nhiều người
- C. Hút thuốc lá chủ động hoặc thụ động
- D. Cả 3 ý trên

## 5. Tài liệu tham khảo

1. Aline C. Cruz et al. Antibody and memory CD4+ T-cell responses after meningococcal disease. *Vaccine* ISSN 0264-410X, 2014; 32 (40): 5145-5148 <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.07.072>
2. R. Gasparini et al. How the Knowledge of Interactions between Meningococcus and the Human Immune System Has Been Used to Prepare Effective Neisseria meningitidis Vaccines, *Journal of Immunology Research*. 2015; vol. 2015, Article ID 189153. <https://doi.org/10.1155/2015/189153>
3. Feavers et al. *Handbook of Meningococcal Disease Management*, Springer International Publishing Switzerland 2016. DOI 10.1007/978-3-319-28119-3\_1
4. N Pathan et al., Pathophysiology of meningococcal meningitis and septicaemia, *Arch Dis Child* 2003;88:601–607

5. James D. Cherry GJH, William J. Steinbach. Meningococcal Disease. In: Feigin And Cherry's Textbook Of Pediatric Infectious Diseases, 8th edition, 898-912. Elsevier, Philadelphia.

## BÀI 4. DỊCH TỄ HỌC BỆNH DO NÃO MÔ CẦU

(PGS.TS.BS Phạm Quang Thái\* – PGS.TS.BS Nguyễn Anh Dũng)

**Mục tiêu:** Sau khi học xong bài này, học viên có khả năng:

1. Trình bày được nguồn truyền nhiễm của bệnh do não mô cầu
2. Trình bày được các đường truyền nhiễm của bệnh do não mô cầu
3. Trình bày được khối cảm nhiễm của bệnh do não mô cầu
4. Trình bày được yếu tố nguy cơ mắc bệnh do não mô cầu
5. Trình bày được các đặc điểm dịch tễ học của bệnh do não mô cầu

### 1. Mở đầu

Bệnh nhiễm não mô cầu do vi khuẩn *Neisseria meningitidis* gây ra là một bệnh lý nghiêm trọng, có thể gây tử vong nếu không được điều trị kịp thời. Vi khuẩn này được chia thành 12 nhóm huyết thanh khác nhau, trong đó các nhóm A, B, C, X, Y và W135 là phổ biến nhất và nguy hiểm nhất. Bệnh thường gặp ở trẻ em dưới 5 tuổi và thanh thiếu niên từ 15-24 tuổi, đồng thời những người có hệ miễn dịch suy giảm cũng dễ bị lây nhiễm hơn.

Các yếu tố môi trường như điều kiện vệ sinh kém, dinh dưỡng thiếu thốn, đông đúc dân cư đều làm tăng nguy cơ lây lan dịch bệnh. Ngoài ra, những điều kiện khí hậu, thời tiết cũng ảnh hưởng đáng kể đến sự phát triển và lưu hành của bệnh do não mô cầu.

Để hiểu rõ về bệnh do não mô cầu, chúng ta cần nghiên cứu sâu về cả 3 thành phần trong tam giác dịch tễ học: Tác nhân gây bệnh (vi khuẩn *Neisseria meningitidis*), người mắc bệnh (trẻ em, thanh thiếu niên, người suy giảm miễn dịch) và môi trường (điều kiện vệ sinh, dinh dưỡng, đông đúc, khí hậu). Bài này sẽ cung cấp những thông tin

dịch tễ học cập nhật nhất theo phương pháp tiếp cận truyền nhiễm: Nguồn truyền nhiễm (vi khuẩn *Neisseria meningitidis*), đường truyền nhiễm (không khí, giọt bắn, tiếp xúc) và khối cảm nhiễm (trẻ em, thanh thiếu niên, người suy giảm miễn dịch) để bạn đọc nắm bắt được toàn cảnh về dịch tễ học căn bệnh phức tạp này, từ đó đề ra các biện pháp phòng ngừa và kiểm soát hiệu quả.

## 2. Nội dung

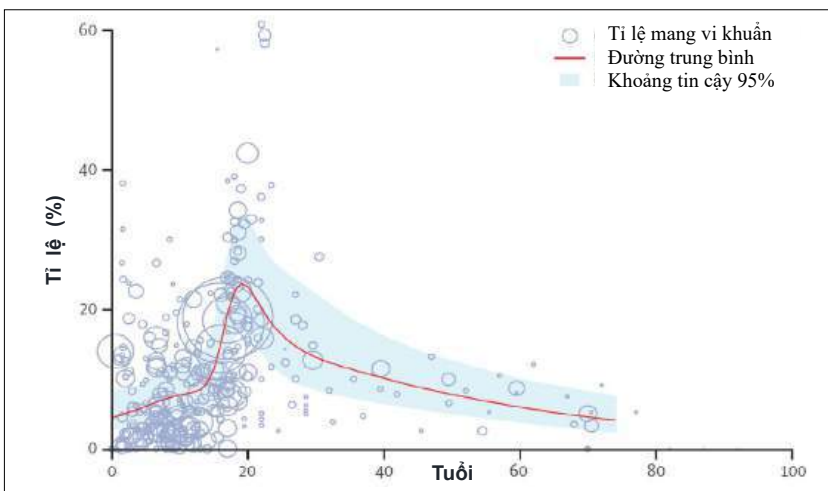
### 2.1. Nguồn truyền nhiễm

Ổ chứa của vi khuẩn não mô cầu trong tự nhiên là người, chỉ gây bệnh cho người, không có ổ chứa trên động vật.

Thời gian ủ bệnh từ 2-10 ngày, thông thường từ 3-4 ngày.

Thời kỳ lây truyền của bệnh tùy thuộc vào thời gian tồn tại của vi khuẩn não mô cầu ở mũi, họng của người nhiễm khuẩn. Đối với người bệnh, khả năng lây truyền có thể từ vài ngày trước khi khởi phát bệnh cho đến 24 giờ sau khi được điều trị bằng kháng sinh đặc hiệu.

Thanh niên là nguồn lây truyền chính mầm bệnh cho cộng đồng [1], tới 10% thanh thiếu niên và người trưởng thành là người lành mang trùng thoáng qua và không có triệu chứng [2]. Hình 4.1



Hình 4.1. Tỷ lệ người lành mang vi khuẩn theo tuổi, [3]

Chi tiết về nguồn truyền nhiễm sẽ tiếp tục được đề cập trong nội dung dịch tễ học phân bố theo tuổi ở phần dưới đây.

## **2.2. Đường truyền nhiễm**

Đường truyền nhiễm của bệnh do não mô cầu diễn ra khá phức tạp, với nhiều cơ chế lây truyền khác nhau:

### *2.2.1. Lây trực tiếp qua đường hô hấp*

Vi khuẩn não mô cầu sống ký sinh bình thường ở mũi họng người lành mạnh mà không gây bệnh. Khi bị bệnh, chúng nhân lên nhanh và xâm nhập máu.

Người bệnh ho hay hắt hơi sẽ phát tán đàm, dịch mũi họng chứa đầy vi khuẩn.

Người lành khi tiếp xúc gần gũi (trong phòng kín, qua hôn, dùng chung đồ dùng cá nhân...) sẽ hít phải các giọt bắn này, vi khuẩn xâm nhập niêm mạc mũi họng rồi máu [4].

### *2.2.2. Gián tiếp qua vật dụng, đồ đạc*

Vi khuẩn não mô cầu có khả năng tồn tại khá lâu ngoài môi trường. Chúng có thể bám dính trên bề mặt đồ vật (tay nắm cửa, bàn ghế, khăn mặt...) từ người bệnh. Người lành chạm vào các bề mặt này rồi đưa lên mũi, miệng sẽ bị nhiễm bệnh. Tuy nhiên, hình thức lây gián tiếp này chưa được chứng minh một cách rõ ràng [4].

### *2.2.3. Lây qua đường máu*

Đây là con đường ít gặp hơn, nhưng rất nguy hiểm. Xảy ra khi dùng chung kim tiêm, ống thông dụng của người bệnh hoặc truyền máu nhiễm bệnh.

Như vậy, não mô cầu lây lan rất dễ dàng, và có nhiều phương thức truyền bệnh khác nhau. Do đó đòi hỏi chúng ta phải áp dụng nhiều biện pháp để hạn chế thành công con đường lây truyền.

### **2.3. Khối cảm nhiễm**

Tất cả mọi lứa tuổi đều có cảm nhiễm với vi khuẩn não mô cầu, tuy nhiên tính cảm nhiễm giảm dần theo tuổi. Vi khuẩn thường trú ngụ ở vùng hầu họng, khi vượt qua hàng rào bảo vệ cơ thể (đến nay vẫn chưa hiểu rõ được lý do) xâm nhập vào máu, lên não và gây bệnh. Bệnh thường xảy ra ở nơi tập trung đông người (nhà trẻ, trường học, ký túc xá, doanh trại...), người bị suy giảm miễn dịch, hoặc đồng nhiễm các vi khuẩn đường hô hấp.

### **2.4. Một số yếu tố nguy cơ mắc bệnh do não mô cầu**

#### **2.4.1 Đặc điểm của vi khuẩn**

Sau khi nhiễm vi khuẩn, kể cả khi không có biểu hiện lâm sàng, cơ thể vẫn có đáp ứng miễn dịch. Cho đến nay, thời gian tồn tại miễn dịch đặc hiệu sau nhiễm khuẩn vẫn chưa được biết rõ. Ngoài ra, khối cảm nhiễm còn bị ảnh hưởng bởi chính vi khuẩn. Vi khuẩn não mô cầu rất biến đổi và sinh ra các chủng mới, khó chẩn đoán và điều trị. Một số chủng độc lực cao, có khả năng lây lan và gây bệnh nặng hơn [5].

#### **2.4.2. Mật độ giao lưu cao giữa người với người**

Đô thị hóa, mật độ dân cư cao, phương tiện đi lại hiện đại... làm cho vi khuẩn dễ dàng truyền giữa người với người [5].

#### **2.4.3. Điều kiện khí hậu, thời tiết**

Độ ẩm, nhiệt độ cao tạo điều kiện cho vi khuẩn phát triển.

#### **2.4.4. Thói quen vệ sinh cá nhân và môi trường**

Vệ sinh kém làm tăng nguy cơ phơi nhiễm với vi khuẩn từ nguồn bệnh.

Việc kiểm soát khối cảm nhiễm não mô cầu tỏ ra hết sức khó khăn, đòi hỏi nỗ lực chung từ nhà chức trách, ngành y tế và toàn dân [6].



#### 2.4.5. Yếu tố nguy cơ, nhóm người có nguy cơ cao

Có một số yếu tố nguy cơ và nhóm đối tượng dễ mắc bệnh do não mô cầu hơn, cụ thể:

- Thành viên cùng gia đình, người tiếp xúc gần với bệnh nhân là nhóm người nguy cơ cao nhất [1].

- Độ tuổi:

- Trẻ 2 tháng đến 5 tuổi (đặc biệt dưới 6 tháng). Trẻ nhỏ dưới 5 tuổi là nhóm đối tượng dễ mắc não mô cầu xâm lấn (IMD) nhất, đặc biệt trong 6 tháng đầu đời. Theo các dữ liệu nghiên cứu, ở trẻ dưới 1 tuổi, giai đoạn có tỉ lệ mắc não mô cầu cao nhất khoảng từ 5 tháng đến 8 tháng tuổi [7]. Nguyên nhân do nhóm này có sự giảm dần kháng thể bảo vệ từ mẹ và hệ thống miễn dịch chưa hoàn thiện. Vì vậy việc tiêm ngừa não mô cầu sớm nhất có thể cho trẻ trước giai đoạn đỉnh mắc NMC là rất quan trọng.

- Thanh thiếu niên, sinh viên (15-24 tuổi) cũng là nhóm nguy cơ cao. Tỉ lệ mang mầm bệnh cao và thường ở trong điều kiện sống tập trung, đông đúc. Nhiều hành vi nguy cơ cao như hút thuốc hay tham dự các câu lạc bộ [1].

- Giới tính: Nam giới có nguy cơ mắc cao gấp 1,5 lần so với nữ giới.

- Nhóm người có tình trạng sức khỏe đặc biệt [1]:

- Giảm chức năng hoặc giải phẫu cắt lách.

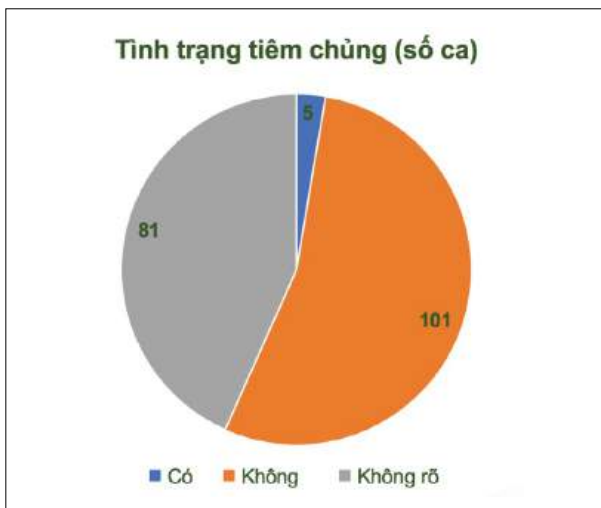
- Thiếu hụt thành phần bổ thể (C3, C5-9, properdin, yếu tố H, yếu tố D).

- Người có HIV.

- Người có thay đổi hoặc có vấn đề về miễn dịch.

- Những người dùng eculizumab (Soliris®) để điều trị hội chứng urê huyết tán không điển hình (aHUS) hoặc bệnh tiểu hemoglobin kịch phát ban về đêm (Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, PNH).

- Người hút thuốc lá.
  - Mùa: Mùa khô, nóng ẩm thuận lợi cho vi khuẩn phát triển và lây lan.
  - Tiêm chủng
- Chưa được tiêm vắc xin phòng bệnh.
- Không được tiêm đủ liều hoặc đúng lịch.



Hình 4.2 Tình trạng tiêm chủng của các trường hợp xác định NMC theo eCDS - Thông tư số 54/2015/TT-BYT giai đoạn 7/2016-12/2022 [8].

- Điều kiện sống:
  - Nơi ở, làm việc như ký túc xá, doanh trại, nơi tập trung đông người, vệ sinh kém cũng là yếu tố thuận lợi cho dịch lây lan. Đặc biệt hay xuất hiện trong nhóm sinh viên (thường là năm thứ nhất) ở ký túc xá hoặc tân binh. Trong một vụ dịch não mô cầu tại Hà Nội tháng 11 năm 2016, tại một Trung tâm Nhật ngữ tổ chức trong một khu nhà kín, chật chội cho nhóm công nhân chuẩn bị đi xuất khẩu lao động đã bùng phát dịch não mô cầu (báo cáo điều tra tại Hà Nội do Trung tâm Y tế dự phòng Hà Nội thực hiện - chưa xuất bản - báo cáo

tại hội nghị não mô cầu 1/12/2023 bởi TS.BS Đào Hữu Thân - CDC Hà Nội). Tác nhân được xác định là não mô cầu týp B.

- Người sinh sống, đi, đến vùng dịch hoặc bệnh lưu hành cao.
- Yếu tố nghề nghiệp:
  - Người thường xuyên làm việc trong phòng xét nghiệm, tiếp xúc với VK *Neisseria meningitidis*.
  - Người làm trong môi trường quân đội, đặc biệt hay gặp ở tân binh.

Nhận biết các yếu tố nguy cơ sẽ giúp áp dụng các biện pháp can thiệp y tế phù hợp để phòng tránh dịch bệnh.

### **2.5. Đặc điểm dịch tễ học của bệnh do não mô cầu**

#### **2.5.1. Dịch tễ học bệnh do não mô cầu xâm lấn (IMD) theo nhóm tuổi [9]**

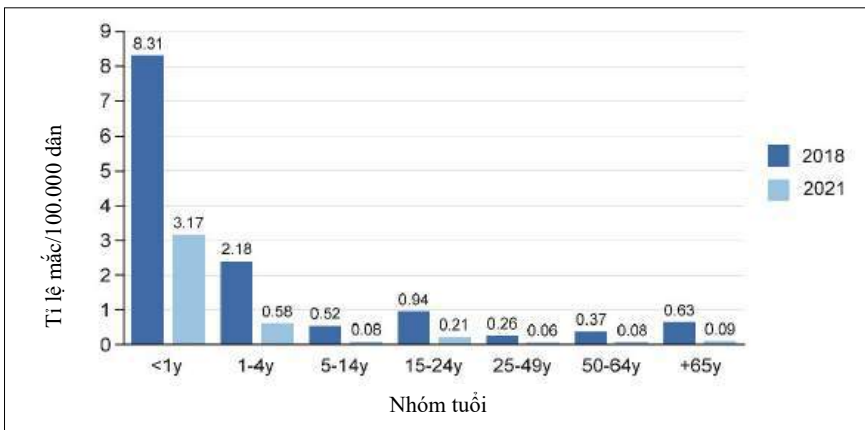
Ở các quốc gia và khu vực có dữ liệu sẵn có, IMD xảy ra ở tất cả các nhóm tuổi được báo cáo. Tỷ lệ mắc cao nhất đã được quan sát thấy ở nhóm trẻ nhũ nhi (từ <1 tuổi, đặc biệt là 5 tháng), với tỷ lệ thường cao hơn khoảng 2 đến 5 lần ở nhóm tuổi này so với trẻ nhỏ (từ 1-4 tuổi) và 10 lần so với các nhóm tuổi lớn hơn. Tỷ lệ mắc bệnh đặc biệt cao ở trẻ sơ sinh trong giai đoạn 2010-2018 đã được quan sát thấy ở các quốc gia bao gồm New Zealand, trong đó tỷ lệ dao động từ 10,2 đến 47,7 trên 100.000 và Ireland, có tỷ lệ từ 19,3 đến 38,8 trên 100.000. Tiếp đến là ở nhóm trẻ nhỏ từ 1-4 tuổi, Lithuania có tỷ lệ mắc bệnh cao nhất trong nhóm tuổi này, từ 6,8 đến 18,2 trên 100.000 trong giai đoạn 2010-2018.

Đỉnh thứ hai có tỷ lệ mắc IMD cao là ở nhóm thanh thiếu niên/ thanh niên được quan sát thấy ở Hoa Kỳ, nơi tỷ lệ mắc IMD hàng năm là 0,1-0,21 ở những người từ 16-23 tuổi so với ≤0,1 nhóm từ 11-15 hoặc 24-44 tuổi vào năm 2015-2018. Tỷ lệ mắc IMD cao tương tự ở nhóm tuổi này cũng được quan sát thấy ở Canada, New Zealand và

Châu Âu nói chung. Nhóm tuổi 15-24 ở Thụy Điển có tỉ lệ IMD cao hơn (0,58-1,69) so với nhóm tuổi 5-14 (0-0,59) hoặc 25-49 (0,12-0,39) tuổi trong suốt năm 2010, trong khi tỉ lệ mắc trong số những người từ 15-24 tuổi ở Ý (0,30-0,54) tương tự hoặc thấp hơn so với những người từ 5-14 tuổi (0,36-0,54) trong năm 2010-2014.

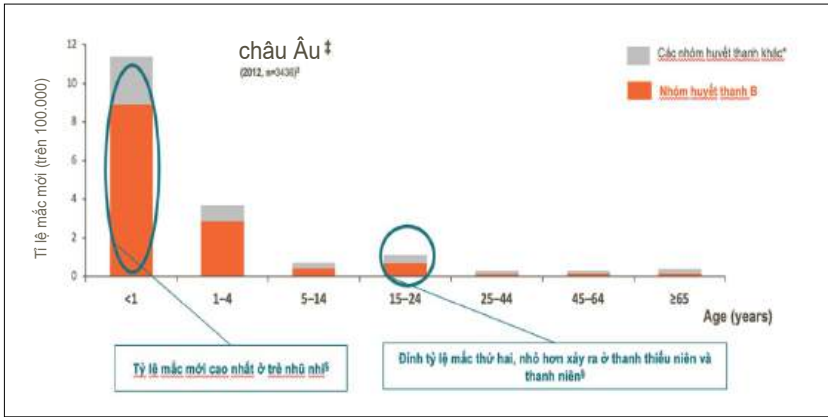
Tỉ lệ mắc IMD tăng lên ở người cao tuổi đã được quan sát thấy ở Hoa Kỳ (0,13-0,15) ở nhóm người > 65 tuổi trong năm 2015), Canada (0,22-0,41 ở nhóm người >60 tuổi trong năm 2013-2017) và New Zealand ở nhóm người >70 tuổi trong năm 2015-2018)]. Ở châu Âu, tỉ lệ mắc ở người lớn >50 tuổi (0,30-0,49) cao hơn ở người lớn từ 25-49 tuổi (0,19-0,26) trong suốt năm 2010-2018, với tỉ lệ mắc đặc biệt cao ở những người >65 tuổi (0,33-0,63).

Ngoài việc thay đổi về điều kiện môi trường, lối hội, hút thuốc lá (là những yếu tố nguy cơ đối với bệnh lý do não mô cầu)... sự sụt giảm tỉ lệ mắc mới não mô cầu tại Mỹ còn liên quan đến việc sử dụng vắc xin não mô cầu tứ giá (A, C, Y và W 135) từ 11,4% bao phủ 2006 tăng lên đến 32,4% năm 2007 cho thấy tác động của vắc xin đối với sự biến đổi dịch tễ của các nhóm huyết thanh não mô cầu.



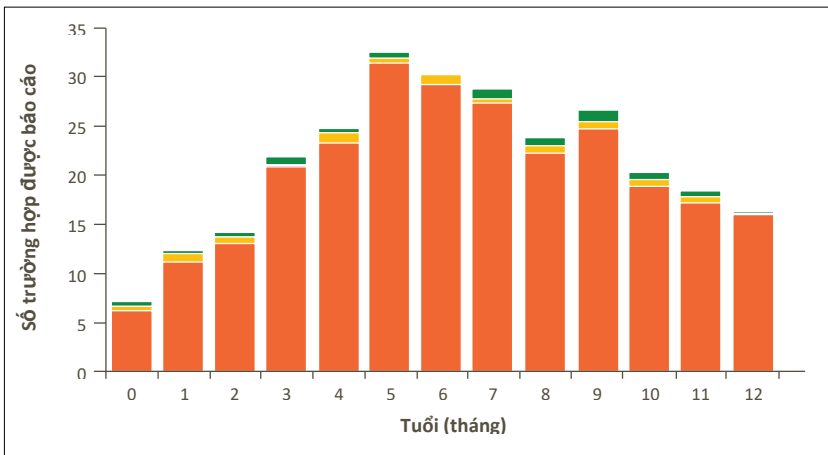
Hình 4.3 Tỉ lệ mắc IMD theo nhóm tuổi tại Châu Âu [10,11,12]

Cũng tại châu Âu, tỉ lệ mắc mới NMC nhóm huyết thanh B được ghi nhận cao nhất ở trẻ nữ nhi và trẻ nhỏ.



Hình 4.4 Phân bố não cầu nhóm huyết thanh B tại châu Âu. [13]; [14].

Trong nhóm dưới 1 tuổi, tỉ lệ mắc bệnh đạt đỉnh lúc 5 tháng tuổi. Tình trạng này thường thấy ở các quốc gia châu Âu châu Á, châu Mỹ cũng như các quốc gia khác trên thế giới [10-14, 23-29, 31]. Ngoài ra, triển khai chủng ngừa NMC nhóm B cho trẻ nhũ nhi sớm nhất có thể từ 2 tháng sẽ mang lại tác động phòng ngừa NMC xâm lấn nhóm B trên cộng đồng (bao gồm trẻ được tiêm và không được tiêm NMC) cao nhất, do bảo vệ được trẻ không mắc bệnh NMC trong giai đoạn nguy cơ cao nhất này [75].

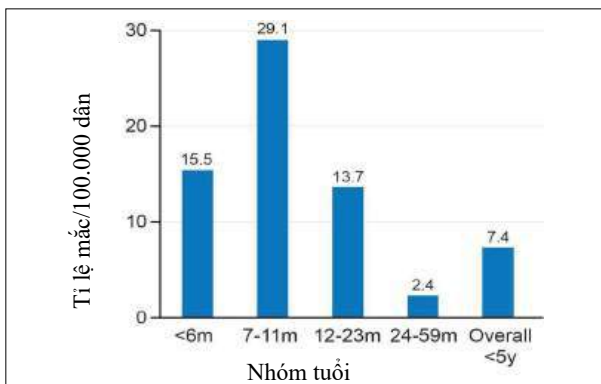


Hình 4.5. Phân bố não cầu xâm lấn ở trẻ dưới 1 tuổi tại Anh và xứ Wales [15]

Nói đến viêm màng não vi khuẩn ngày nay thì nguyên nhân thường gặp nhất vẫn là não mô cầu, đặc biệt ở nhóm trẻ em < 2 tuổi. Riêng tại Mỹ, 2/3 trường hợp bệnh lý do não mô cầu lại xảy ra ở trẻ < 6 tháng tuổi; trong khi trên toàn cầu: nhóm này chiếm tỉ lệ mắc bệnh cao khi có tình trạng suy giảm kháng thể truyền từ mẹ (waning protective maternal antibody) và trong vụ dịch viêm màng não mô cầu thì nhóm trẻ lớn và thiếu niên mới là nhóm bị tác động nhiều nhất [7].

50% trường hợp bệnh nhi não mô cầu tại Mỹ do nhóm huyết thanh B, nhóm C gặp ở tuổi thanh thiếu niên, còn nhóm B và Y hay gặp ở người trưởng thành. Dù đỉnh nhiễm được thống kê ở nhóm trẻ em và thanh thiếu niên nhưng 1/3 đến 1/2 các đợt bùng phát dịch não mô cầu lại xảy ra trong nhóm > 18 tuổi.

Về tỉ lệ mắc theo tuổi, theo Kim và cộng sự (BMC Infectious Diseases 2012), từ năm 2000-2002, nhóm trẻ dưới 6 tháng tuổi có tỉ lệ mắc là 15,5/100.000 người, nhóm từ 7 tháng đến 11 tháng tuổi là 29,1/100.000 người, và là hai nhóm tuổi có tỉ lệ mắc bệnh cao nhất trong nhóm trẻ dưới 5 tuổi [9]. Do đó, trẻ nên được bắt đầu chủng ngừa não mô cầu sớm trong giai đoạn nguy cơ cao này (từ năm đầu đời), sử dụng các loại vắc xin sẵn có giúp bảo vệ khỏi nguy cơ bệnh do NMC các nhóm huyết thanh thường gặp và nguy hiểm gây ra. Với những vắc xin có thể triển khai sớm như NMC nhóm B (từ 2 tháng tuổi), việc chủng ngừa sớm cho trẻ nữ nhi sẽ mang lại tác động phòng ngừa của vắc xin trên cộng đồng cao hơn, do bảo vệ được trẻ không mắc bệnh NMC trong giai đoạn nguy cơ cao này.



Hình 4.6. Tỉ lệ mắc IMD theo nhóm tuổi ở trẻ em. Kết quả từ hệ thống giám sát năm 2000-2002 [9]. m: tháng; y: năm

2.5.2. Dịch tễ não mô cầu theo địa dư:

**Tại châu Âu:** não mô cầu nhóm huyết thanh C chiếm ưu thế; với tỉ suất tấn công (AR-attack rate)  $\geq 2/100.000/\text{năm}$ . Riêng tại Anh, AR:  $5/100.000/\text{năm}$  và do vậy Anh cũng là nước đầu tiên ở châu Âu đưa vắc xin não mô cầu cộng hợp nhóm C vào chương trình tiêm chủng phổ quát cho toàn dân, vào 1999. Từ năm 2015, Anh đã đưa MenACWY vào TCMR do sự gia tăng của nhóm huyết thanh W. Thành công của chương trình tiêm chủng não mô cầu C tại Anh kéo giảm 90% ca mắc não mô cầu xâm lấn đã khiến các quốc gia khác trong cộng đồng các quốc gia châu Âu lần lượt đưa vắc xin não mô cầu cộng hợp vào chương trình tiêm chủng của mình; thậm chí cả Canada và Úc cũng áp dụng.

**Khu vực châu Phi:** nơi được Lapeyssonnie mệnh danh là vành đai viêm màng não (meningitis belt) vào 1963, trải dài từ Ethiopia cho đến Senegal với 18 quốc gia và hơn 280 triệu dân. Cứ mỗi 8-10 năm lại xảy ra một đợt dịch viêm màng não do não mô cầu từ 1905; mà nguyên nhân thật sự cho tới nay còn chưa được biết ngoại trừ quy kết là nguyên nhân môi trường, như độ ẩm hay điều kiện sống kém vệ sinh. Khác với các nước phát triển, dịch viêm màng não mủ do não mô cầu thường xảy ra tại các quốc gia châu Phi vào những tháng mùa khô và thường tăng cùng với dịch bệnh viêm đường hô hấp do vi rút. Ngoài ra người ta còn thấy vai trò đồng nhiễm của Mycoplasma, khiến tỉ lệ mắc tại khu vực này dao động từ 20-2000/100.000 [16].



Hình 4.7. Vành đai não mô cầu (Nguồn: [17, 18])

**Tại khu vực Mỹ Latinh:** đặc điểm dịch não mô cầu tại đây là không tương đồng giữa các quốc gia trong khu vực với nhau. Tỷ lệ mắc mới thay đổi từ 0,1/100.000 tại Mexico cho đến 2/100.000 tại Brasil và Chile; với rất nhiều đợt bùng phát ổ dịch nhỏ. Não mô cầu nhóm A hiếm gặp mà đa phần là nhóm B và C, riêng nhóm W-135 và Y là những nhóm huyết thanh mới nổi; ví dụ: nhóm não mô cầu Y tại Columbia và Venezuela năm 2006.

**Tại châu Á:** những trận dịch thường do não mô cầu nhóm A gây ra, như: Trung Quốc, Nepal, Ấn Độ hay Nga nhưng hiện nay được dần thay bằng nhóm huyết thanh B và C. Tỷ lệ mắc mới trong giám sát tại Nhật rất thấp, khoảng 0,1/100.000. Nhóm B và C ưu thế tại Úc và đặc biệt là New Zealand với nhóm B chiếm lĩnh suốt thập niên 90 đến nay.

Bệnh do não mô cầu xâm lấn (IMD) có thể là một bệnh lưu hành hoặc dịch bệnh, với các đợt bùng phát có liên quan đến tỷ lệ tử vong ca bệnh cao hơn. Một số vụ dịch não mô cầu bùng phát nhiều nơi được ghi nhận qua nhiều nghiên cứu trên thế giới (Hình 4.7).

### 2.5.3. Dịch tễ của các nhóm huyết thanh phổ biến

Bệnh lý do não mô cầu đã giảm đi rất nhiều sau khi vắc xin ngừa não mô cầu đưa vào sử dụng thường qui, ở lứa tuổi thiếu niên; với số ca mắc hằng năm lúc đó lên tới 1,2 triệu ca/năm. Tại Mỹ tỷ lệ mắc mới của bệnh do não mô cầu đã giảm < 1/100.000/năm; và cao nhất là vào tháng 2-3 hằng năm. Não mô cầu vẫn lưu hành và thường gây những đợt dịch viêm màng não vi khuẩn tại vùng hạ Sahara (châu Phi) khiến vùng này được gọi tên là “vành đai viêm màng não” (meningitis belt) [19]. Tỷ lệ tử vong (mortality rate) chiếm từ 10-14% tổng số bệnh nhân, dù đã được điều trị kháng sinh tích cực trong khi nếu không điều trị phù hợp tỷ lệ tử vong có thể tăng lên đến > 50%.

Chính bởi lý do bệnh do não mô cầu do vi khuẩn *Neisseria meningitidis* gây ra là một bệnh truyền nhiễm cấp tính, gây tử vong



và để lại di chứng nặng nề, đã có rất nhiều nghiên cứu trên thế giới về căn bệnh này. Nhiều nhóm nghiên cứu đã công bố rằng nhóm huyết thanh não mô cầu gây bệnh phổ biến trên toàn cầu là một trong 6 nhóm huyết thanh của vi khuẩn não mô cầu: A, B, C, Y, W-135 và mới đây nhất là X tại vùng hạ Sahara; Cụ thể:

Nhóm huyết thanh A là nhóm huyết thanh chủ yếu gây bệnh ở các nước châu Phi, đặc biệt là ở vùng “vành đai não mô cầu”. Nhiều trận dịch viêm màng não mô cầu xảy ra, trong giai đoạn 1996-1997 ước tính nhóm A gây hơn 300.000 ca mắc mới và 30.000 ca tử vong tại khu vực vành đai này; trong khi đó nhóm A hầu như biến mất tại các quốc gia châu Âu và Mỹ. Từ 2010, chiến dịch tiêm vắc xin đơn giá cho phòng bệnh VMN nhóm A đã được triển khai rộng rãi cho nhóm tuổi từ 1 – 29 tuổi. Tính đến 2016 chiến dịch đã triển khai trên 16/26 quốc gia mục tiêu, các vụ dịch NMC nhóm A đã được loại trừ điều này góp phần làm giảm mạnh số ca mắc mới cũng như tử vong [17].

Nhóm huyết thanh A chủ yếu được quan sát thấy ở Burkina Faso, Chad, Niger và Nga trước đây nhưng gần đây không thấy ở Burkina Faso, Chad hoặc Niger có khả năng do tiêm chủng hàng loạt chống lại bệnh nhóm huyết thanh A trong khu vực này. Nhóm huyết thanh A chiếm 10% các trường hợp IMD ở Trung Quốc trong giai đoạn 2015-2017 và 14%-25% các trường hợp IMD ở Nga trong giai đoạn 2016-2018.

Những năm đầu thế kỷ 19, não mô cầu nhóm A chiếm ưu thế trong các trận dịch, tuy nhiên từ 1950 đã biến mất tại Mỹ nói riêng và các nước công nghiệp nói chung [20]. Tỷ lệ mắc mới cũng giảm từ 0,92/100.000 năm 1998 xuống 0,33/100.000 vào 2007; Tỷ lệ mắc trung bình năm: 0,53/100.000 giai đoạn 1998-2007.

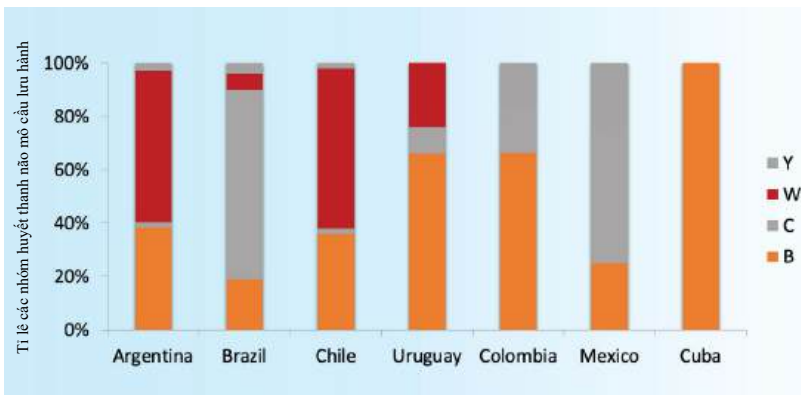
Nhóm huyết thanh B gây bệnh với tỷ lệ thấp nếu so với nhóm A và C tuy nhiên với việc lưu hành dai dẳng trong cộng đồng khiến

cho nhóm B dần trở nên phổ biến và trở thành tác nhân phổ biến gây mắc và tử vong với tỉ lệ đáng kể. Hiện nay, nhóm B nổi lên như nhóm huyết thanh chính gây bệnh tại các quốc gia đã phát triển, chiếm tới 30-40%. Theo báo cáo của ECDC (key fact) thì tỉ lệ ca bệnh do nhóm huyết thanh nhóm B là 54% năm 2021 & 53% năm 2022 [21,22]. Còn báo cáo surveillance 5 năm tại Mỹ (2017-2021) thì nhóm huyết thanh B vẫn là nhóm phổ biến nhất ở trẻ em dưới 5 tuổi (40% - 53,3%) và nhóm thanh thiếu niên 11 - 23 tuổi (26,3% - 65.8%) [23-27].

Tại châu Á, nhóm huyết thanh B vẫn là nhóm huyết thanh phổ biến ở Trung Quốc (chiếm 36% năm 2017), Đài Loan (Trung Quốc) (chiếm 67% từ 2011-2016), miền Nam Việt Nam (chiếm hơn 90% từ 2012-2021) [28]. Theo nghiên cứu của Phạm Văn Chung và cộng sự, 69 trường hợp IMD (91% nhóm huyết thanh B) được ghi nhận, chủ yếu ở lính nghĩa vụ (91%). Tỉ lệ mắc bệnh hàng năm cao nhất là 3,33/100.000 binh lính mỗi năm [29]. Nhóm huyết thanh B chiếm ưu thế với 94% (n = 47) so với C với 6% (n = 3) vì hai nhóm huyết thanh lưu hành gây ra IMD trong khu vực. Mẫu tương tự được tìm thấy ở những người mang mầm bệnh với 56% (n = 34) B so với 21% (n = 13) và 23% (n = 14) C và NG tương ứng [30]. Trong những năm gần đây, nhóm huyết thanh B trở nên nổi trội ngay cả tại các quốc gia châu Mỹ Latinh và có những quốc gia trở thành chủng duy nhất lưu hành (Hình 2.4). Trong giai đoạn 2010-2019, nhóm huyết thanh B là nhóm huyết thanh gây bệnh chiếm ưu thế ở châu Âu, châu Á như Israel, Hàn Quốc, Úc, New Zealand, Quebec, Nam Phi, Nga và Trung Quốc. Theo dữ liệu từ năm 2017-2019, nhóm huyết thanh B chiếm tỉ lệ cao nhất trong số các trường hợp IMD ở hầu hết các quốc gia toàn cầu như ở Na Uy (2018, 35%), Hà Lan (2018, 36%) và Cộng hòa Séc (2018, 43%). Tuy nhiên tại các quốc gia thuộc vành đai viêm màng não châu Phi, nhóm huyết thanh B lại không gây ra bất kỳ trường hợp IMD nào vào năm 2019.

## ➤ DỊCH TỄ HỌC BỆNH DO NÃO MÔ CẦU

Đối với nhóm huyết thanh não mô cầu B: vẫn còn nhiều tranh luận về đáp ứng miễn dịch kém đối với vắc xin polysaccharide đơn thuần, nhưng vắc xin chuyên biệt cho nhóm B (serosubtype-specific vaccines) vẫn được phát triển tại Cuba, New Zealand và Thụy Điển. Các vắc xin này dựa trên các công nghệ túi màng ngoài chuyên biệt chủng vi khuẩn (strain-specific outer membrane vesicle- OMV) hay kháng nguyên mục tiêu PorA (PorA target). Tại New Zealand: tỉ lệ mắc mới do não mô cầu B đã thay đổi ngoạn mục từ 17,4/100.000 năm 2001 giảm xuống 2,6/100.000 năm 2007; chứng minh hiệu quả vắc xin não mô cầu nhóm B với công nghệ OMV - áp dụng từ năm 2004 - lên đến 80% cho nhóm tuổi từ 6 tháng đến 15 tuổi tiêm đủ liệu trình. Tuy nhiên, điều cần lưu ý là vắc xin do New Zealand sản xuất (vắc xin MenNZB) sử dụng kháng nguyên PorA từ lớp màng ngoài của chính chủng não mô cầu đang lưu hành gây dịch tại New Zealand (là chủng NZ 98/254 hay B:4:P1.7b,4), và chính điều này đã giúp vắc xin có hiệu quả tại quốc gia này. Mặc dù vậy, sau đó khi vắc xin NMC nhóm B đa kháng nguyên protein từ công nghệ reverse vaccinology được phê duyệt, New Zealand và Úc đã chuyển hẳn sang vắc xin NMC đa kháng nguyên này, và có khuyến cáo những người đã tiêm vắc xin từ lớp màng ngoài nên được tiêm vắc xin NMC đa kháng nguyên sản xuất theo công nghệ reverse vaccinology để tăng khả năng phòng bệnh khỏi các chủng đa dạng khác nhau của NMC nhóm B [76,77].



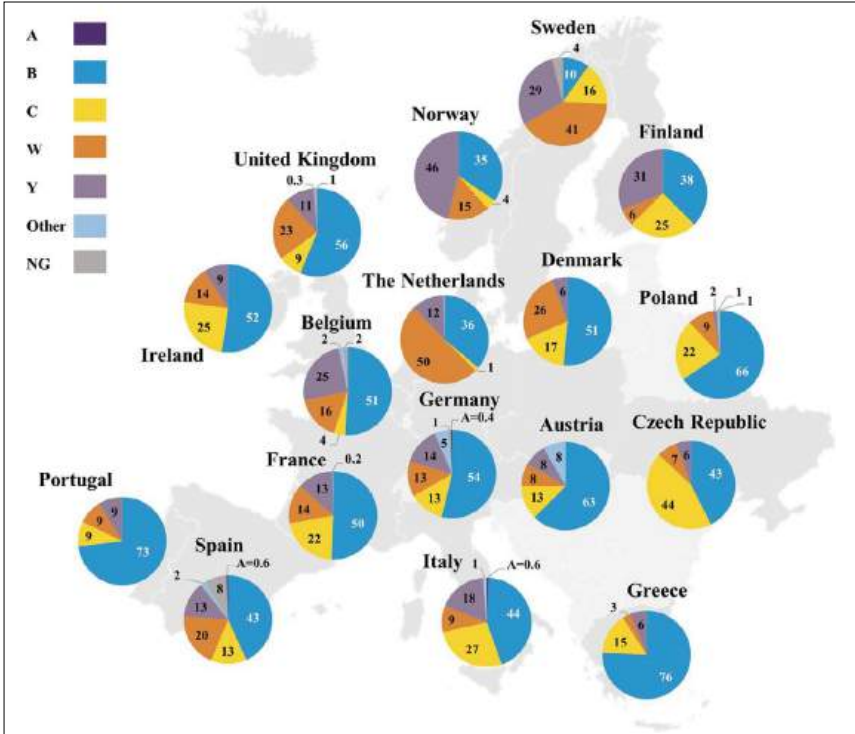
Hình 4.8 Lưu hành các nhóm huyết thanh não mô cầu tại châu Mỹ Latinh 2012 [31]

Nhóm huyết thanh C là nhóm não mô cầu lưu hành và thường bùng phát tại các quốc gia đã phát triển, chiếm 30% tại Mỹ và châu Âu và là nguyên nhân gây ra đại dịch tại Vương quốc Anh vào những năm 1990. Chủng C có thể lây trong cả cộng đồng và trường học. Vắc xin có thể giúp giảm tỉ lệ mắc cả ở người và môi trường xung quanh. Trong giai đoạn 2010-2019, nhóm huyết thanh C lần lượt chiếm 66%, 41% và 55% số ca IMD có thể phân nhóm ở Brazil, Colombia và Venezuela. Nhóm huyết thanh C là nhóm huyết thanh gây bệnh cao thứ hai trong số các nhóm huyết thanh đồng gây viêm màng não châu Phi trong giai đoạn 2010-2019, chiếm 32% số ca. Ở châu Âu, nhóm huyết thanh C thay đổi theo quốc gia, với xu hướng tăng tỉ lệ phần trăm các ca bệnh ở Cộng hòa Séc, Ireland, Ý và Vương quốc Anh và xu hướng giảm tổng thể ở Áo, Bỉ, Đan Mạch, Đức, Na Uy, Ba Lan và Thụy Điển. Sự gia tăng tỉ lệ IMD do nhóm huyết thanh C đã được quan sát thấy ở Hoa Kỳ, từ 15% năm 2015 đến 27% năm 2018; tuy nhiên, số ca bệnh nhóm huyết thanh C đã tăng từ 54 ca năm 2015 lên 99 ca vào năm 2016 và sau đó giảm nhẹ xuống còn 90 ca vào năm 2018. Dữ liệu gần đây nhất (2017-2019) cho thấy rằng nhóm huyết thanh C đã có mặt, mặc dù có tỉ lệ phần trăm khác nhau, trên mọi khu vực trên toàn cầu.

Nhóm huyết thanh W là nhóm huyết thanh gây bệnh chiếm số trường hợp ở Burkina Faso năm 2012, Togo năm 2016 và Chad năm 2019. Trong nửa đầu của thập kỷ (2010-2014), nhóm huyết thanh W chiếm ưu thế ở Argentina (48%-56% số ca bệnh) và Nam Phi (39%-51% số ca bệnh thuộc nhóm huyết thanh). Trong nửa cuối của thập kỷ này, tỉ lệ phần trăm các trường hợp nhóm huyết thanh W giảm theo thời gian ở Argentina và Nam Phi trong khi xu hướng ngày càng tăng về tỉ lệ phần trăm các trường hợp nhóm huyết thanh W đã được quan sát thấy ở Chad, châu Âu, Israel, Úc, New Zealand và Nga. Kể từ năm 2016, số ca bệnh nhóm huyết thanh W đã tăng lên ở Úc [32]. Tại New Zealand, số ca bệnh W nhóm huyết thanh tăng dẫn đến nhóm huyết thanh W thay thế nhóm huyết thanh C là nhóm huyết thanh gây bệnh cao thứ hai, đạt 27% số ca bệnh IMD vào năm 2019 [33]. Gần đây nhất (2017-2019), tỉ lệ phần trăm các trường hợp IMD do nhóm huyết thanh W ở các quốc gia ở bán phần phía nam bán cầu huyết thanh thường là đáng kể, dao động từ 19% (Nam Phi, 2018) đến 44% (Chile, 2019). Tương tự, dữ liệu năm 2018 cho thấy nhóm huyết thanh W chiếm 3% (Hy Lạp) đến 50% (Hà Lan) số ca

➤ DỊCH TỄ HỌC BỆNH DO NÃO MÔ CẦU

bệnh trên khắp các quốc gia châu Âu, cho thấy sự mở rộng đa dạng của nhóm huyết thanh W trên khắp lục địa (Hình 4.9)



Hình. 4.9. Phân bố theo tỉ lệ % các trường hợp IMD ở một số quốc gia châu Âu năm 2018 [34]. Phần trăm có thể cộng lại không bằng 100% do làm tròn. Toàn bộ nhóm A được chú thích trực tiếp.

Nhóm não mô cầu Y xuất hiện gần đây tại Mỹ chiếm khoảng 1/4 (25%) và đóng vai trò như nhóm huyết thanh mới nổi trong những thập niên vừa qua. Nếu so với giai đoạn 1989-1991 khi nhóm Y chiếm 2% thì chỉ sau 5 năm đã tăng 32,6% vào 2007. Nhóm Y thường gây viêm phổi do não mô cầu (*meningococcal pneumoniae*) ở người già nhưng ở trẻ em là những trường hợp viêm màng não mủ có nhiễm khuẩn huyết (*meningococcaemia*), đặc biệt ở nhóm trẻ < 6 tháng tuổi. Nhóm não mô cầu Y cũng là tác nhân gây bệnh hiện nay tại Nam Phi, Nam Mỹ và Israel. Nhóm huyết thanh Y, mặc dù không

đóng góp nhiều vào IMD trên toàn cầu, cho thấy xu hướng ngày càng tăng về số ca bệnh từ năm 2010 đến năm 2018 ở Châu Âu, Israel, Úc và New Zealand. Trong giai đoạn 2013-2014, nhóm huyết thanh Y chiếm 42% số ca IMD ở Nhật Bản. Đáng chú ý, vào năm 2018, tỉ lệ IMD do nhóm huyết thanh Y ở các quốc gia Bắc Âu dao động từ 29% ở Thụy Điển đến 46% ở Na Uy.

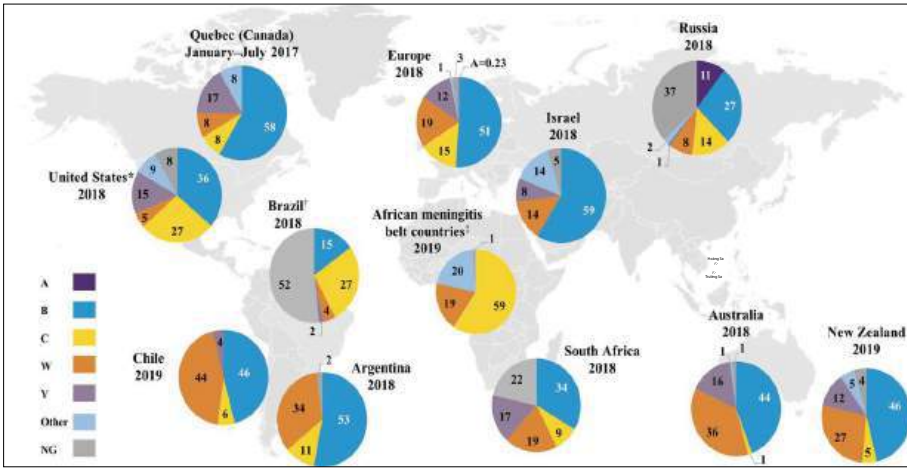
Nhóm W-135 nổi lên trong 30 năm vừa qua, gây ra những trận dịch lớn tương tự nhóm huyết thanh A trước đây và có liên quan đến những đợt hành hương về Thánh địa Mecca (Haji pilgrimage); dẫn đến việc nhà chức trách Saudi Arabi đã yêu cầu có chứng nhận tiêm chủng não mô cầu tứ giá cộng hợp (A, C, W-135 và Y) chứ không phải đơn hay nhị giá, đối với người hành hương đến đây. Nhóm W-135 còn gặp ở Nam Mỹ, châu Phi và cả Burkina Faso, Kenya, Ghana hay Nigeria. Năm 2016, ở Việt Nam, theo nghiên cứu của Phạm Văn Chung và cộng sự, đã có 2 trường hợp não mô cầu xâm lấn gây ra do nhóm huyết thanh nhóm W ở người trẻ tuổi [35].

**Table 1** Incidence, Serogroup, and Mortality

Year	Case					Mortality
	Number	Incidence*	Serogroup			
			B	W135	NA	
2014	9	2	08	01		
2015	8	1.78	08		01	2
2016	15	3.33	13	01	02	2
2017	12	2.67	12		01	1
2018	12	2.67	11			1
2019	9	2	09			
2020	03	0.67	03			
2021	1	0.22	1			
Sum (%)	69 (100%)	1.92	63 (91.30%)	02 (2.90%)	04 (5.80%)	6 (8.69%)

Notes: \*Incidence (cases/100,000 soldiers/year); NA (serogroup was not identified).

Các nhóm huyết thanh khác, bao gồm X, Z và E, gây tỉ lệ nhỏ IMD trên toàn thế giới. Các trường hợp nhóm huyết thanh X chủ yếu giới hạn ở các quốc gia thuộc vành đai viêm màng não châu Phi.

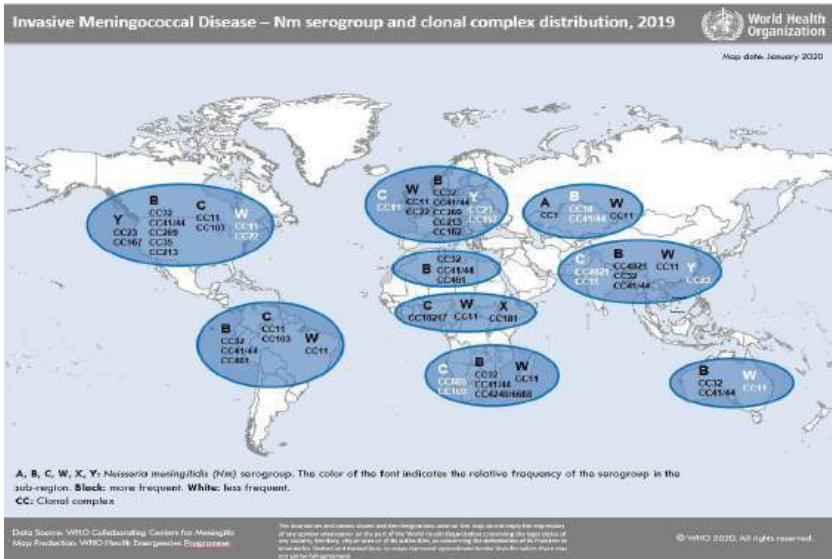


Hình 4.10. “Phân bố tỉ lệ nhóm huyết thanh của các trường hợp bệnh viêm màng não do não mô cầu toàn cầu từ năm 2017 đến 2019 (các khu vực địa lý có dữ liệu sẵn có) [7]

Dữ liệu từ Trung Quốc, Colombia, Cộng hòa Dominica, Nhật Bản, Kuwait, Mozambique, Paraguay, Hàn Quốc, Uruguay và Venezuela không được hiển thị. Tỉ lệ phần trăm có thể không tổng lên đến 100% do làm tròn số. Nhóm huyết thanh A được bao gồm trong danh mục “Khác”. Các nhóm huyết thanh khác ngoài B, C, W và Y được bao gồm trong danh mục NG. Trong số các quốc gia thuộc đai viêm màng não châu Phi, Benin, Burkina Faso, Cameroon, Cộng hòa Trung Phi, Ghana, Mali, Niger, Nigeria, Senegal, Nam Sudan, Chad và Togo đã đóng góp dữ liệu về nhóm huyết thanh cho năm 2019 [7].

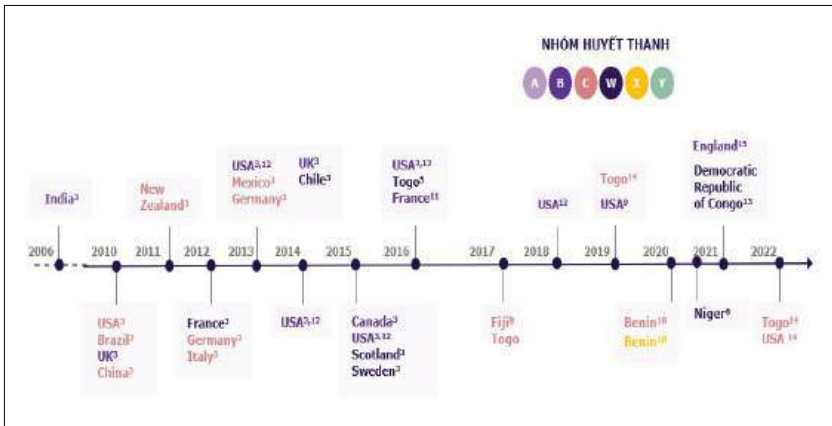
Các tác nhân gây bệnh ít gặp như nhóm huyết thanh Y, W135 và X (chủ yếu hiện diện ở châu Phi) đang bắt đầu trở nên phổ biến ở một số độ tuổi/nhóm dân cư nhất định và làm thay đổi bức tranh dịch tễ của bệnh trên toàn thế giới [36] (Hình 4.11).





Hình 4.11. Phân bố các nhóm huyết thanh não mô cầu trên thế giới năm 2019 [37].

#### 2.5.4. Dịch tễ học não mô cầu theo thời gian



Hình 4.12: Một số vụ dịch não mô cầu trên thế giới [38-47]

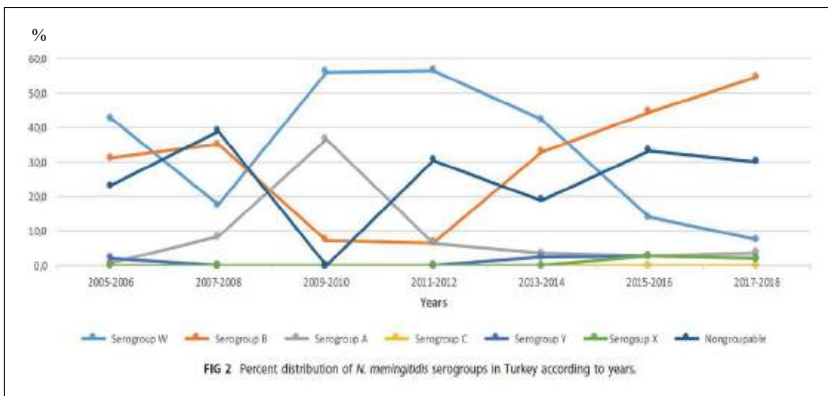
Nhìn chung, tỉ lệ mắc IMD trong năm 2010, 2019 thấp ở tất cả các vùng và dao động từ 0,0 đến 10,2 (trên 100.000), tỉ lệ mắc cao nhất đã được báo cáo đối với Niger (7,71 vào năm 2015) và Burkina



## ➤ DỊCH TỄ HỌC BỆNH DO NÃO MÔ CẦU

Faso (10,2 vào năm 2012). Ngoại trừ các quốc gia này, tỉ lệ mắc bệnh cao nhất quán đã được quan sát thấy ở New Zealand, đạt 2,8 vào năm 2019. Tỉ lệ mắc thấp ổn định (<0,2) đã được quan sát thấy ở Ả-rập Xê-út, Hoa Kỳ và Bulgaria.

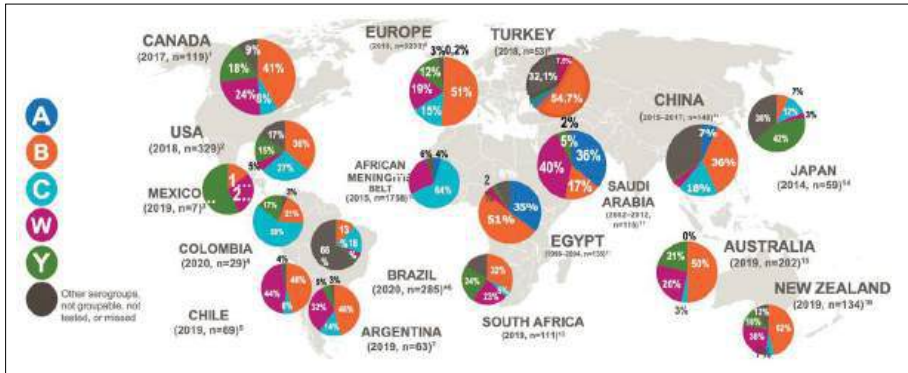
Trong giai đoạn 2010-2018, xu hướng giảm tỉ lệ mắc tại Hoa Kỳ, Nam Phi và Brazil. Tỉ lệ mắc IMD chung ở châu Âu giảm nhẹ từ 0,74 năm 2010 xuống còn 0,62 năm 2018, tỉ lệ mắc giảm đã được quan sát thấy ở Đan Mạch, Phần Lan, Áo và Vương quốc Anh; tuy nhiên, tỉ lệ mắc tăng đã được quan sát thấy ở Bỉ và Hà Lan.



Hình 4.13 Sự thay đổi về các nhóm huyết thanh não mô cầu theo thời gian tại Thổ Nhĩ Kỳ [48]

Các nghiên cứu gần đây cho thấy sự thay đổi về các nhóm huyết thanh là khá phổ biến đặc biệt tại những quốc gia có triển khai các chương trình can thiệp bằng vắc xin não mô cầu. Đơn cử như tại Thổ Nhĩ Kỳ, mặc dù vắc xin não mô cầu chỉ có ở tiêm chủng trả phí nhưng sự thay đổi của các nhóm huyết thanh cũng rất phức tạp trong đó ghi nhận sự tăng lên của nhóm huyết thanh B (Hình 4.13).

Xét trên bình diện toàn cầu, sự thay đổi về dịch tễ học của các nhóm huyết thanh não mô cầu đã diễn ra đáng kể trong những thập kỷ gần đây (Hình 4.14). Biểu đồ này sử dụng kết quả của 17 nghiên cứu [39-55].



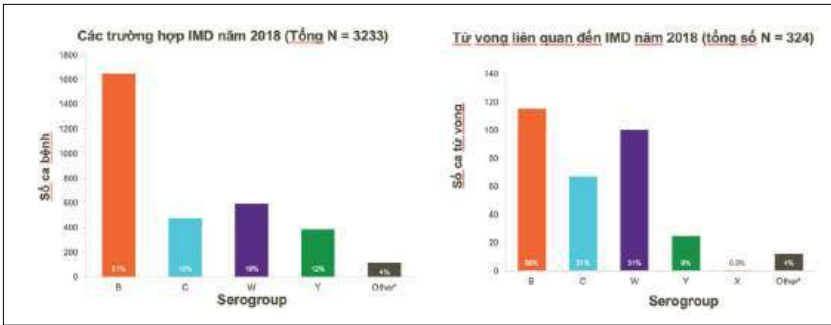
Hình 4.14 Sự phân bố các nhóm huyết thanh giữa các quốc gia và theo thời gian: So sánh không thực hiện trực tiếp do sự khác biệt về hệ thống giám sát cũng như sự sẵn có của số liệu [49-65]

Tại các nước châu Phi, đặc biệt là vùng “vành đai não mô cầu”, nhóm huyết thanh gây bệnh chủ yếu là nhóm A với độ tuổi dễ mắc bệnh là trẻ em dưới 5 tuổi. Đợt bùng phát dịch bệnh thường xảy ra vào mùa mưa ẩm và khô hanh (nhiệt độ 28-30°C, độ ẩm 80%). Từ 2010, Chiến dịch tiêm vắc xin đơn giá cho phòng bệnh VMN nhóm A đã được triển khai rộng rãi cho nhóm tuổi từ 1 - 29 tuổi. Tính đến 2016 chiến dịch đã triển khai trên 16/26 quốc gia mục tiêu, các vụ dịch NMC nhóm huyết thanh A đã được loại trừ điều này góp phần làm giảm mạnh số ca mắc mới cũng như tử vong. Do đặc tính miễn dịch thay đổi theo đặc điểm ổ chứa trong khu vực này có thể do áp lực vắc xin nên hiện nay tại khu vực vành đai não mô cầu lại chủ yếu do nhóm C và W gây ra [17].

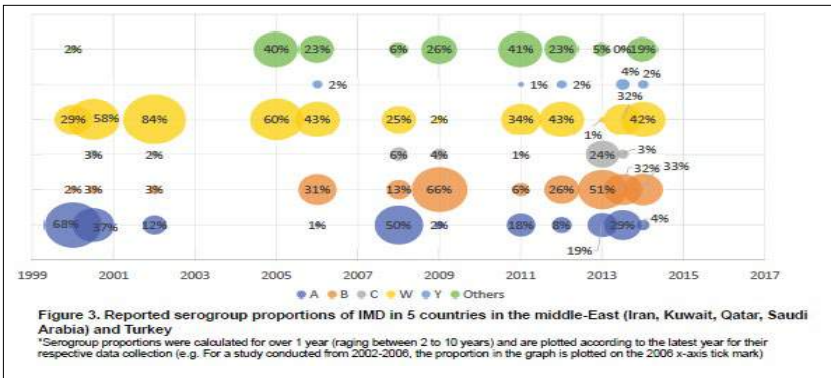
Đại diện phổ biến ở các nước phát triển như Mỹ, Anh, Tây Âu hay Úc hoặc một số quốc gia châu Mỹ (như Canada, Hoa Kỳ, Chile, Argentina...), châu Úc (như Úc, New Zealand), châu Á (Trung Quốc, Việt Nam...) hay gần đây là châu Mỹ Latinh là nhóm huyết thanh B với tỉ lệ 50-80% hoặc lên đến 100% trong số các ca bệnh do não mô cầu ở một số quốc gia. Nhóm huyết thanh này có tính đa hình và thay đổi thường xuyên nên đã làm khó cho việc phát triển vắc xin.

➤ DỊCH TỄ HỌC BỆNH DO NÃO MÔ CẦU

Nhóm tuổi dễ mắc là trẻ sơ sinh, nữ nhi và thanh thiếu niên. Bùng phát đột ngột quanh năm không theo mùa nhưng có sự gia tăng vào cuối mùa hè và đầu mùa thu. Sau khi triển khai tiêm phòng rộng rãi bằng vắc xin cộng hợp đơn giá MenC hoặc vắc xin ACWY, tỉ lệ mắc do chủng này giảm mạnh ở các nước có thu nhập cao. Song ở một số khu vực thu nhập thấp và trung bình tại châu Phi và châu Mỹ Latinh, số ca bệnh vẫn gia tăng [7].



Hình 4.15 Phân bố theo nhóm huyết thanh các trường hợp IMD tại châu Âu [56]

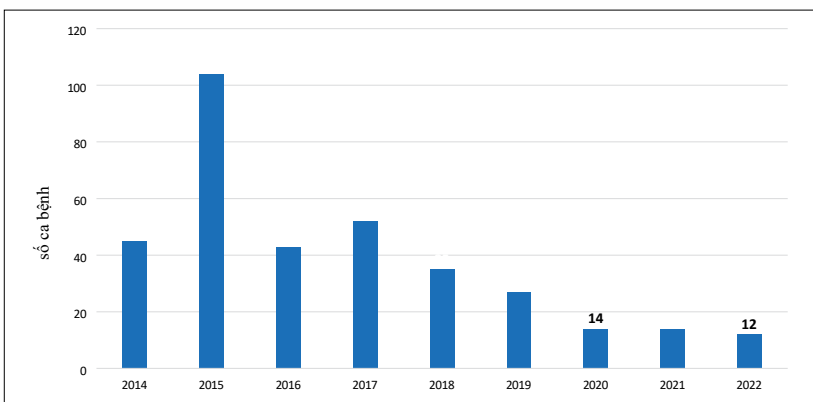


Hình 4.16. Biến đổi phân bố các nhóm huyết thanh não mô cầu theo thời gian [66].

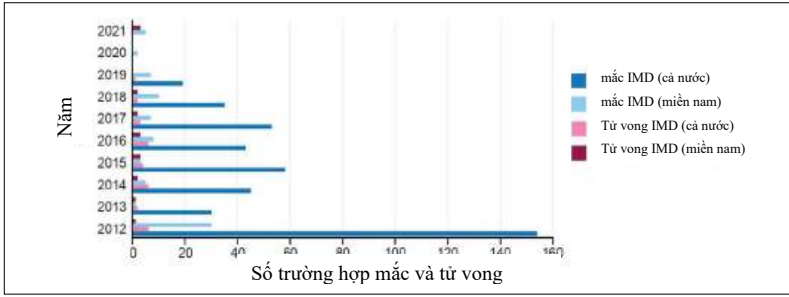
Tại Việt Nam, một nghiên cứu cập nhật năm 2023 của Trương Công Hiếu cho thấy não mô cầu chiếm tỉ lệ 6,3% các tác nhân gây viêm màng não vi khuẩn tại hai bệnh viện nhi đồng lớn của TP. Hồ Chí Minh [67]. Theo số liệu từ viện Pasteur TP. Hồ Chí Minh, từ

năm 2012 đến 2021, tỉ lệ não mô cầu nhóm huyết thanh B tại miền nam Việt Nam chiếm 93% trong các mẫu xét nghiệm thu thập được. Có cùng kết quả, nghiên cứu của Phạm Văn Chung về IMD trong lực lượng quân đội cho kết quả 91% dương tính với NMC nhóm B và 6% với NMC nhóm C [68]. Cùng với các dữ liệu tại các vùng khác, não mô cầu nhóm huyết thanh B cho thấy vẫn đang là nhóm huyết thanh phổ biến tại Việt Nam và một số nước châu Á như Trung Quốc, Đài Loan (Trung Quốc)... , số liệu dịch tễ cũng có tình trạng tương tự: nhóm huyết thanh B vẫn đang là nhóm huyết thanh phổ biến trong khoảng 10 năm trở lại đây [28]. Trong một nghiên cứu tổng quan tại Việt Nam xuất bản năm 2023 của tác giả Phùng Nguyễn Thế Nguyên và cộng sự, tỉ lệ NMC nhóm B chiếm 56% trong khi NMC nhóm C vẫn xuất hiện và chiếm tới 21% các trường hợp người lành mang trùng được xét nghiệm. Với những trường hợp IMD, 94% xác định là NMC nhóm B trong khi 6% còn lại được xác định với NMC nhóm C [69].

Trung bình, mỗi năm Việt Nam ghi nhận khoảng 40 trường hợp viêm màng não do não mô cầu. Đây là những trường hợp ghi nhận trên hệ thống với chẩn đoán viêm màng não do não mô cầu. Những thể lâm sàng khác do não mô cầu (nhiễm khuẩn huyết, viêm phổi, viêm niệu đạo,...) có thể đã không được ghi nhận và báo cáo (Hình 4.17).



Hình 4.17. Phân bố số trường hợp não mô cầu theo năm tại Việt Nam theo Niên giám thống kê và phần mềm giám sát eCDS theo Thông tư 54/2025/TT-BYT.[8, 70]



Hình 4.18 Số lượng các trường hợp IMD theo năm và số tử vong do IMD (2012–2021) tại Việt Nam và miền Nam Việt Nam, ghi nhận từ hệ thống giám sát trọng điểm quốc gia và hệ thống giám sát bệnh tại khu vực phía Nam [10]

### 2.5.5. Dịch tễ học theo phức hợp dòng (clones complex)

Những tiến bộ trong kỹ thuật sinh học phân tử đã giúp ngành Y học hiểu biết tốt hơn về dịch tễ học và sinh học của não mô cầu, bên cạnh sự đa dạng di truyền của não mô cầu. Một số ít các phức hợp dòng được xem là các dòng siêu xâm lấn (hyper invasive lineage), tương đối ổn định và âm thầm kéo dài nhiều thập kỷ rồi lan rộng khắp toàn cầu. Trong khi các phức hợp ST-1, ST-4 và ST-5 hầu như chỉ có ở các chủng não mô cầu nhóm A, các phức hợp dòng khác như phức hợp ST-11 lại liên quan đến nhiều nhóm huyết thanh khác nhau.



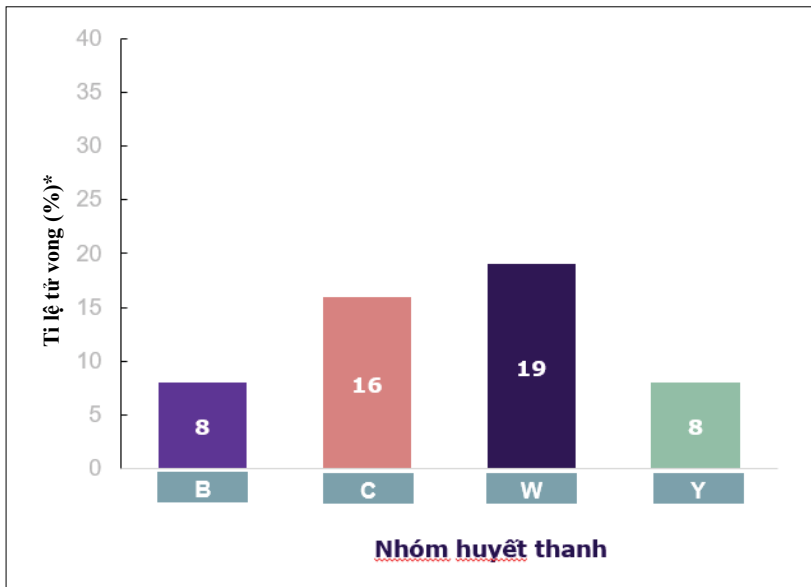
Hình 4.19. Phân bố nhóm huyết thanh não mô cầu và các dòng phức hợp 2019 [71, 72] Nguồn: WHO. Serogroup Distribution 2019

Ví dụ: Sự xuất hiện của W-135 là nguyên nhân bùng phát dịch bệnh năm những năm 2000-2002 và kết quả là sự lan tràn của chủng W-135; hay ST-11 có quan hệ gần gũi với ST-11 chủng huyết thanh C. Các phức hợp dòng “độc lực cao” khác bao gồm phức hợp ST-269, một phức hợp quan trọng gây bệnh do não mô cầu nhóm B kể từ những năm 1990 ở Anh và hiện nay đã lan rộng trên toàn thế giới; hoặc phức hợp ST-8, ST-32 và ST41/44 liên kết với não mô cầu nhóm huyết thanh B; phức hợp ST-23 liên quan đến bệnh nhóm huyết thanh Y ở Mỹ và các nước khác.

2.5.6. Tỷ lệ tử vong theo nhóm huyết thanh

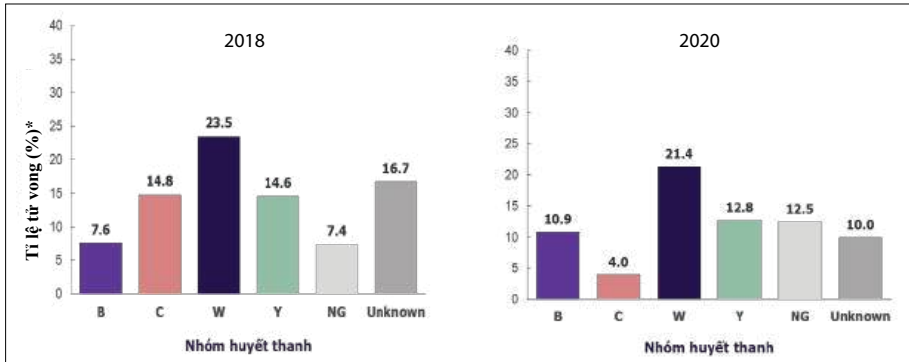
Một số nghiên cứu cũng có thấy cũng có sự khác biệt nhất định về mức độ nguy hiểm cũng như tỷ lệ tử vong do các nhóm huyết thanh gây ra.

Ở châu Âu, trong số 4 nhóm huyết thanh phổ biến nhất, tỷ lệ tử vong cao nhất trong số các trường hợp thuộc nhóm huyết thanh W (19%) và C (16%), tiếp theo là Y (8%) và B (8%) Hình 4.20.



Hình 4.20. Tỷ lệ tử vong (%) theo nhóm huyết thanh tại châu Âu [56],[11]

Nghiên cứu ở Hoa Kỳ năm 2018 và 2020 cho thấy, tỉ lệ tử vong cao nhất vẫn là nhóm huyết thanh W, tiếp theo là nhóm mới nổi Y, và nhóm C cũng như nhóm B. Nhiều nhóm huyết thanh chưa định danh vẫn có tỉ lệ đáng kể trong cơ cấu tỉ lệ tử vong này.



Hình 4.21. Tỉ lệ tử vong theo nhóm huyết thanh tại Hoa Kỳ. [64],[73,74];

### 3. Kết luận

Bệnh viêm màng não do não mô cầu cũng như não mô cầu xâm lấn nói chung là bệnh lý nguy hiểm, liên tục biến đổi, dù tỉ lệ mắc bệnh trên toàn cầu nói chung là thấp nhưng vẫn được ghi nhận thường xuyên gần đây. Có 6 nhóm huyết thanh chính A, B, C, X, Y và W gây bệnh, dịch tễ các nhóm huyết thanh không cố định, có thể thay đổi theo thời gian và vùng địa lý. Tỉ lệ tử vong giữa các nhóm huyết thanh có sự khác biệt, trong đó cao nhất là nhóm huyết thanh mới nổi như W, Y và nhóm huyết thanh W (chẳng hạn như W:cc11) có xu hướng tăng lên ở nhiều nơi trên thế giới theo các dao động tự nhiên, các xu hướng xã hội và các chương trình tiêm chủng. Bệnh mắc nhiều ở trẻ sơ sinh, nữ nhi và trẻ nhỏ dưới 5 tuổi và thanh thiếu niên và người trẻ tuổi 15-24 tuổi. Trong thời kỳ quan sát, nhóm huyết thanh B nói chung là phổ biến, trong khi nhóm huyết thanh C vẫn tồn tại nhưng tỉ lệ khác nhau trên các khu vực toàn cầu. Điều đáng lưu ý là số ca IMD do nhóm huyết thanh W và Y gây ra đã tăng đáng kể trong mười năm trở lại đây.

Ở Việt Nam, ghi nhận số trường hợp viêm màng não do não mô cầu ở Việt Nam có thể chưa đầy đủ, chỉ có khoảng khoảng 40 trường hợp được ghi nhận mỗi năm, hầu hết chưa xác định nhóm huyết thanh gây bệnh. Một số nghiên cứu gần đây cho thấy nhóm huyết thanh B chiếm đa số trường hợp ghi nhận tại các bệnh viện. Bệnh có thể gặp ở mọi lứa tuổi tuy nhiên số mắc ở thanh thiếu niên và người lớn chiếm số lượng lớn đặc biệt là trong nhóm tân binh.

#### 4. Câu hỏi

Câu 1: Có bao nhiêu nhóm huyết thanh phổ biến gây bệnh do não mô cầu phổ biến trên thế giới?

- A. 3 nhóm
- B. 4 nhóm
- C. 5 nhóm
- D. 6 nhóm
- E. 10 nhóm

Câu 2: Đặc điểm về nguồn truyền nhiễm của bệnh do não mô cầu, NGOẠI TRỪ:

- A. Ổ chứa vi khuẩn não mô cầu trong tự nhiên có thể là người hay động vật mang vi khuẩn não mô cầu
- B. Thanh niên là nguồn lây truyền chính của mầm bệnh do não mô cầu cho cộng đồng
- C. Thời gian ủ bệnh từ 2-10 ngày, thông thường là từ 3 - 4 ngày
- D. Thời kỳ lây truyền của bệnh tùy thuộc vào thời gian tồn tại của vi khuẩn não mô cầu ở mũi, họng của người nhiễm khuẩn
- E. Khả năng lây truyền của bệnh có thể từ vài ngày trước khi khởi phát bệnh cho đến 24 giờ sau khi được điều trị bằng kháng sinh đặc hiệu



Câu 3: Đặc điểm phân bố não mô cầu theo nhóm tuổi, ngoại trừ:

- A. Tỷ lệ mắc não mô cầu cao nhất ở nhóm trẻ sơ sinh (<1 tuổi)
- B. Tại Hoa Kỳ, tỷ lệ mắc não mô cầu ở nhóm thanh thiếu niên/ thanh niên và người cao tuổi đang có xu hướng tăng
- C. Trẻ em dưới 5 tuổi là đối tượng thường bị mắc trong các đợt bùng phát dịch não mô cầu
- D. Theo thống kê, trẻ em dưới 5 tuổi là đối tượng thường bị mắc bệnh do não mô cầu nhất
- E. Tất cả đáp án trên đều đúng

Câu 4: Nhận định không đúng về đặc điểm dịch tễ học bệnh do não mô cầu theo nhóm huyết thanh:

- A. Nhóm huyết thanh não mô cầu gây bệnh phổ biến trên toàn cầu là A, B, C, Y, W-135
- B. Do tác động của vắc xin chủng vi khuẩn não mô cầu lưu hành trong cộng đồng có sự thay đổi tại các khu vực có sử dụng vắc xin trong chương trình tiêm chủng quốc gia
- C. Nhóm huyết thanh W-135 được xem là nhóm huyết thanh mới nổi lên, gây ra những trận dịch lớn tương tự như nhóm huyết thanh A
- D. Ở châu Âu, tỷ lệ tử vong cao nhất trong số các trường hợp thuộc nhóm huyết thanh W
- E. Tất cả đáp án trên đều đúng

Câu 5: Nhận định không đúng về đặc điểm dịch tễ học bệnh do não mô cầu nhóm A:

- A. Nhóm huyết thanh A là nhóm huyết thanh chủ yếu gây bệnh ở các nước châu Phi, đặc biệt là ở vùng “vành đai não mô cầu”
- B. Những năm đầu thế kỷ 19, não mô cầu nhóm A chiếm ưu thế

trong các trận dịch, tuy nhiên từ 1950 đã biến mất tại Mỹ nói riêng và các nước công nghiệp nói chung

- C. Chủ yếu được quan sát thấy ở Burkina Faso, Chad, Niger và Nga trước đây nhưng gần đây không thấy ở Burkina Faso, Chad hoặc Niger
- D. Nhóm huyết thanh A chiếm 10% các trường hợp IMD ở Trung Quốc trong giai đoạn 2015-2017 và 14%-25% các trường hợp IMD ở Nga trong giai đoạn 2016-2018
- E. Tất cả đáp án trên đều không đúng

Câu 6: Nhận định không đúng về đặc điểm dịch tễ học bệnh do não mô cầu nhóm B:

- A. Nhóm huyết thanh B hiện nay là tác nhân gây mắc và tử vong với tỉ lệ đáng kể
- B. Hiện nay, nhóm huyết thanh B gần như là nhóm huyết thanh chính gây bệnh tại các quốc gia đã phát triển
- C. Nhóm huyết thanh B gây bệnh với tỉ lệ thấp nếu so với nhóm A và C
- D. Nhóm huyết thanh B trở nên nổi trội ngay cả tại các quốc gia châu Mỹ Latinh và có những quốc gia trở thành chủng duy nhất lưu hành
- E. Tất cả đáp án trên đều không đúng

Câu 7: Nhận định không đúng về đặc điểm dịch tễ học bệnh do não mô cầu nhóm C:

- A. Nhóm huyết thanh C là nhóm não mô cầu lưu hành và thường bùng phát tại các quốc gia đã phát triển
- B. Nhóm huyết thanh C có thể lây trong cả cộng đồng và trường học
- C. Vắc xin có thể giúp giảm tỉ lệ mắc cả ở người và môi trường xung quanh

- D. Nhóm huyết thanh C là nhóm huyết thanh gây bệnh cao nhất trong số các nhóm huyết thanh đồng gây viêm màng não châu Phi trong giai đoạn 2010-2019
- E. Tất cả đáp án trên đều không đúng

Câu 8: Nhận định không đúng về bệnh do não mô cầu hiện nay:

- A. Vi khuẩn gây bệnh do não mô cầu được chia thành 13 nhóm huyết thanh khác nhau, trong đó các nhóm A, B, C, Y và W135 là phổ biến nhất và nguy hiểm nhất
- B. Là bệnh thường gặp ở trẻ em dưới 5 tuổi và thanh thiếu niên từ 15-24 tuổi và người có suy giảm miễn dịch
- C. Các yếu tố môi trường như điều kiện vệ sinh kém, dinh dưỡng thiếu thốn, đông đúc dân cư có khả năng làm tăng nguy cơ lây lan dịch bệnh
- D. Là nguyên nhân gây viêm màng não vi khuẩn thường gặp nhất, đặc biệt ở nhóm trẻ em < 2 tuổi
- E. Tất cả đáp án trên đều đúng

Câu 9: Đặc điểm phân bố và sự thay đổi phân bố não mô cầu theo các nhóm huyết thanh phổ biến trên thế giới:

- A. Não mô cầu phân bố đều trên thế giới, không có sự khác biệt về tỉ lệ mắc giữa các nhóm huyết thanh
- B. Tại các nước châu Phi, nhóm huyết thanh gây bệnh chủ yếu là nhóm A nhưng gần đây thay đổi chủ yếu do nhóm C và W nhờ áp lực của vắc xin.
- C. Tại các nước đã phát triển, nhóm huyết thanh gây bệnh phổ biến nhất là B, tiếp theo là C, Y và W135
- D. Não mô cầu phân bố chủ yếu ở trẻ em dưới 5 tuổi. Nhóm huyết thanh C phổ biến nhất, tiếp theo là B, Y và W135
- E. Đáp án B và C đúng

Câu 10: Các đường lây truyền của bệnh do não mô cầu:

- A. Lây truyền qua đường hô hấp do tiếp xúc với người bệnh hoặc người mang mầm bệnh
- B. Lây truyền qua đường tiêu hóa do ăn uống thức ăn hoặc nước uống bị ô nhiễm
- C. Lây truyền qua đường máu do tiếp xúc với máu hoặc dịch tiết của người bệnh
- D. Lây truyền từ mẹ sang con
- E. Cả A, B và C đều đúng

### 5. Tài liệu tham khảo

1. Pelton, *Pediatr Infect Dis J.* 2009. 28(4).
2. CDC, *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases.* 2013: The Pink Book 13th ed.
3. Christensen, *Lancet Infect Dis.* 2010. 10(12).
4. David L. Heymann and MD, *Control of Communicable Diseases Manual, 21st Edition.* . 2020.
5. Heymann, D.L., *Control of Communicable Diseases Manual (21st Edition).* *Journal of Environmental Health,* 2023. 85: p. 35.
6. Hoàng Đình Cảnh, Nguyễn Quang Thiệu, and Phạm Quang Thái, *Dịch tễ học bệnh truyền nhiễm.* 2023, Nhà xuất bản Y học: Hà Nội. p. 8.
7. Pardo de Santayana, C., et al., *Epidemiology of invasive meningococcal disease worldwide from 2010-2019: a literature review.* *Epidemiol Infect,* 2023. 151: p. e57.
8. Cục Y tế dự phòng, *Phần mềm giám sát bệnh truyền nhiễm theo Thông tư 54/2025/TT-BYT (eCDS).*
9. Kim, S.A., et al., *An expanded age range for meningococcal*

- meningitis: molecular diagnostic evidence from population-based surveillance in Asia. *BMC Infectious Diseases*, 2012. 12(1): p. 310.
10. Nguyen, P.N.T., et al., 4CMenB Vaccination to Prevent Meningococcal B Disease in Vietnam: Expert Review and Opinion. *Infectious Diseases and Therapy*, 2024.
  11. Control, E.C.f.D.P.a., Invasive meningococcal disease. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2018. 2022, ECDC: Stockholm.
  12. Control, E.C.f.D.P.a., Invasive meningococcal disease. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2021. 2023, ECDC: Stockholm.
  13. Enhanced Meningococcal Disease Surveillance report, 2016 : confirmed and probable cases reported to the National Notifiable Diseases Surveillance System, 2016, I. National Center for and D. Respiratory Diseases . Office of Infectious, Editors. 2017: Atlanta, GA.
  14. Surveillance of invasive bacterial diseases in Europe, 2012, I. National Center for and D. Respiratory Diseases . Office of Infectious, Editors. 2015: Atlanta, GA.
  15. Ladhani, S.N., et al., Invasive meningococcal disease in England and Wales: Implications for the introduction of new vaccines. *Vaccine*, 2012. 30(24): p. 3710-3716.
  16. WHO, Meningococcal disease control in countries of the African meningitis belt. *Weekly Epidemiological Record*, 2015. 90(13): p. 9.
  17. Viviani, S., Efficacy and Effectiveness of the Meningococcal Conjugate Group A Vaccine MenAfriVac® in Preventing Recurrent Meningitis Epidemics in Sub-Saharan Africa. *Vaccines*, 2022. 10.

18. Lucy McNamara and A. Blain, Meningococcal Disease, in CDC Yellow Book 2024: Health Information for International Travel, C. Centers for Disease and Prevention, Editors. 2023, Oxford University Press.
19. Amanda C. Cohn, et al., Prevention and control of meningococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep, 2013. 62(RR-2): p. 1-28.
20. Control, E.C.f.D.P.a., Invasive meningococcal disease. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2017. 2019, ECDC: Stockholm.
21. Invasive meningococcal disease Annual Epidemiological Report for 2022 (europa.eu)
22. Invasive meningococcal disease - Annual Epidemiological Report 2021 (europa.eu)
23. 2017 Enhanced Meningococcal Disease Surveillance report (cdc.gov)
24. Enhanced Meningococcal Disease Surveillance report, 2018 : confirmed and probable cases reported to the National Notifiable Diseases Surveillance System, 2018 (cdc.gov)
25. Enhanced Meningococcal Disease Surveillance report, 2019 : confirmed and probable cases reported to the National Notifiable Diseases Surveillance System, 2019 (cdc.gov)
26. Enhanced Meningococcal Disease Surveillance Report 2020 - Revised May 11, 2023 (cdc.gov)
27. 2021 Enhanced Meningococcal Disease Surveillance report (cdc.gov)
28. Phan, T.V., et al., Characterizing Neisseria meningitidis in Southern Vietnam between 2012 and 2021: A predominance of the chloramphenicol-resistant ST-1576 lineage. IJID Regions,

2024. 10: p. 52-59.
29. Pham Van Chung, Invasive Meningococcal Disease Remains a Health Threat in Vietnam People's Army, *Infection and Drug Resistance* 2021;14 5261–5269.
  30. Characterization of *Neisseria meningitidis* in Vietnam from 1980s–2019 - *International Journal of Infectious Diseases* (ijidonline.com)
  31. Organización Panamericana de la, S. and S. Organización Panamericana de la, Informe regional de SIREVA II, 2012. Datos por país y por grupos de edad sobre las características de los aislamientos de *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Neisseria meningitidis*, en procesos invasores. 2012.
  32. Health, A.G.D.o. Australian Meningococcal Surveillance Programme (AMSP) annual reports. 2023 March 21, 2023]; Available from: <https://www1.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/cda-pubs-annlrpt-menganrep.htm>.
  33. Health, M.H.M.o., immunisation-handbook-13-meningococcal-disease-v16. 2023: NZ health system.
  34. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance Atlas of Infectious Diseases. Jan 2024]; Available from: <https://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx>.
  35. Invasive Meningococcal Disease Remains a Health Threat in Vietnam People's Army - PubMed (nih.gov)
  36. Lyczko, K. and J. Borger, Meningococcal Prophylaxis, in *StatPearls*. 2024: Treasure Island (FL).
  37. WHO. Meningitis. 2021 Jan 2024]; Available from: [https://www.who.int/health-topics/meningitis#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/meningitis#tab=tab_1).
  38. Australian Government Department of Health. Australian Meningococcal Surveillance Programme annual report, 2018. 2020 Jan 2024]; Available from: <https://www1.health.gov.au/internet/>

*main/publishing.nsf/Content/AD2DF748753AFDE1CA2584E-2008009BA/\$File/australian\_meningococcal\_surveillance\_programme\_annual\_report\_2018.pdf.*

39. Borrow, R., et al., The Global Meningococcal Initiative: global epidemiology, the impact of vaccines on meningococcal disease and the importance of herd protection. *Expert Rev Vaccines*, 2017. 16(4): p. 313-328.
40. Bosis, S., A. Mayer, and S. Esposito, Meningococcal disease in childhood: epidemiology, clinical features and prevention. *J Prev Med Hyg*, 2015. 56(3): p. E121-4.
41. Brooks, R., et al., Increased case-fatality rate associated with outbreaks of *Neisseria meningitidis* infection, compared with sporadic meningococcal disease, in the United States, 1994-2002. *Clin Infect Dis*, 2006. 43(1): p. 49-54.
42. New Jers Department of Health. Serogroup B Meningococcal Disease Outbreak New Brunswick 2019. 2019 April 2023].
43. Outbreak News Today. CDC travel notice for Benin: Meningococcal disease outbreak. 2020 Jan 2024]; Available from: <https://outbreaknewstoday.com/cdc-travel-notice-for-benin-meningococcal-disease-outbreak-99204/>.
44. van Kessel, F., et al., Outbreaks of meningococcal meningitis in non-African countries over the last 50 years: a systematic review. *J Glob Health*, 2019. 9(1): p. 010411.
45. WHO. Meningococcal disease – Togo. 2017 Jan 2019]; Available from: <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/23-february-2017-meningococcal-disease-togo-en>.
46. WHO. Pacific Syndromic Surveillance Report. 2017 Jan 2019]; Available from: [www.wpro.who.int/southpacific/programmes/communicable\\_diseases/disease\\_surveillance\\_response/PSS-23-July-2017/en/](http://www.wpro.who.int/southpacific/programmes/communicable_diseases/disease_surveillance_response/PSS-23-July-2017/en/)



47. WHO. Disease Outbreak News: Meningitis - Niger. 2023 April 2023]; Available from: <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2023-DON439>
48. Ceyhan, M., et al., Multicenter Hospital-Based Prospective Surveillance Study of Bacterial Agents Causing Meningitis and Seroprevalence of Different Serogroups of *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae* type b, and *Streptococcus pneumoniae* during 2015 to 2018 in Turkey. *mSphere*, 2020. 5(2).
49. Afifi, S., et al., Laboratory-based surveillance of patients with bacterial meningitis in Egypt (1998-2004). *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2007. 26(5): p. 331-40.
50. Argentina: INEI-ANLIS, C.M., 2018,, Información sobre la vigilancia de las neumonías y meningitis bacterianas. SIREVA II. OPS. 2018: *Neisseria meningitidis*. 2018.
51. Brazil: Ministry of Health Brazil, Notifiable Diseases Information System – SINAN
52. Canada: Public Health Agency of Canada, Vaccine preventable disease: surveillance report to December 31, 2017. 2020.
53. Ceyhan M et al, 682. The Changing Epidemiology of Bacterial Meningitis During 2015–2017 in Turkey: A Hospital-Based Prospective Surveillance Study. *Open Forum Infect Dis* 2018, 2018. 5 (Suppl 1): p. S246.
54. Chile: Instituto De Salud Pública De Chile, *Neisseria meningitidis* 2011-2019. 2020.
55. Colombia: Instituto Nacional de Salud, Vigilancia por laboratorio de *Neisseria meningitidis*. Colombia 2010-2020. 2020.
56. Europe: European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance Atlas of Infectious Diseases. Jan 2024]; Available from: <http://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx?Instance=GeneralAtlas>

57. Fukusumi, M., et al., National surveillance for meningococcal disease in Japan, 1999-2014. *Vaccine*, 2016. 34(34): p. 4068-71.
58. Lahra, M.M., T.R. Hogan, and A. National Neisseria Network, Australian Meningococcal Surveillance Programme annual report, 2019. *Commun Dis Intell* (2018), 2020. 44.
59. Li, J.H., et al., [Analysis of epidemic characteristics for meningococcal meningitis in China during 2015-2017]. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi*, 2019. 53(2): p. 159-163.
60. Memish, Z., et al., Laboratory-confirmed invasive meningococcal disease: effect of the Hajj vaccination policy, Saudi Arabia, 1995 to 2011. *Euro Surveill*, 2013. 18(37).
61. Mexico: Instituto Nacional de Salud Pública, GIVEBPVac (Grupo Interinstitucional para la Vigilancia de Enfermedades Bacterianas Prevenibles por Vacunación), 2019 2020.
62. New Zealand: Science for Communities, ESR Invasive Meningococcal Disease Quarterly Report. 2019.
63. South Africa: National Institute for Communicable Diseases, GERMS-SA: Annual surveillance review 2019. 2019.
64. USA: Centers for Disease Control and Prevention, Enhanced Meningococcal Disease Surveillance Report, 2018. 2023.
65. WHO, Weekly epidemiological record 16: African Meningitis Belt. 2016. p. 209-216.
66. Dogu, A.G., et al., Systematic review of invasive meningococcal disease epidemiology in the Eastern Mediterranean and North Africa region. *BMC Infect Dis*, 2021. 21(1): p. 1088.
67. Truong, H.C., et al., *Childhood Bacterial Meningitis Surveillance in Southern Vietnam: Trends and Vaccination Implications From 2012 to 2021*. *Open Forum Infectious Diseases*, 2023. 10(7).
68. Pham Van Chung, et al., *Invasive Meningococcal Disease Remains a Health*

69. Phung Nguyen The Nguyen, et al., Review of the epidemiology, diagnosis and management of invasive meningococcal disease in Vietnam. *Hum Vaccin Immunother*, 2023. 19(1): p. 2172922.
70. Tổng cục Thống kê, Niên giám thống kê 2014-2022.
71. Ruiz Garcia, Y., et al., Looking beyond meningococcal B with the 4CMenB vaccine: the Neisseria effect. *NPJ Vaccines*, 2021. 6(1): p. 130.
72. WHO. Serogroup Distribution 2019. 2019; Available from: [https://www.who.int/images/default-source/health-topics/meningitis/map-serogroup-distribution-2019.png?sfvrsn=af422ab2\\_2](https://www.who.int/images/default-source/health-topics/meningitis/map-serogroup-distribution-2019.png?sfvrsn=af422ab2_2).
73. USA: Centers for Disease Control and Prevention, Enhanced Meningococcal Disease Surveillance Report 2020. 2023.
74. Enhanced Meningococcal Disease Surveillance report, 2020 : confirmed and probable cases reported to the National Notifiable Diseases Surveillance System, 2020, I. National Center for and D. Respiratory Diseases . Office of Infectious, Editors. 2021: Atlanta, GA.
75. Azzari C et al. Effectiveness and Impact of the 4CMenB Vaccine against Group B Meningococcal Disease in Two Italian Regions Using Different Vaccination Schedules: A Five-Year Retrospective Observational Study (2014-2018). *Vaccines (Basel)*. 2020 Aug 22;8(3):469).
76. <https://www.health.gov.au/sites/default/files/atagi-advice-bexsero.pdf> (truy cập tháng 9 năm 2024).
77. <https://www.tewhatuora.govt.nz/for-health-professionals/clinical-guidance/immunisation-handbook/13-meningococcal-disease> (truy cập tháng 9/2024).

## BÀI 5. LÂM SÀNG, CHẨN ĐOÁN VÀ ĐIỀU TRỊ BỆNH DO NÃO MÔ CẦU

(TS.BS Nguyễn An Nghĩa\* - PGS.TS.BS Trần Minh Điển)

**Mục tiêu:** Sau khi học xong bài này, học viên có khả năng:

1. Trình bày được các thể bệnh lâm sàng, cận lâm sàng và chẩn đoán bệnh do não mô cầu
2. Trình bày được nguyên tắc, liệu pháp kháng sinh và các điều trị hỗ trợ khác bệnh do não mô cầu.
3. Trình bày được biến chứng và di chứng thường gặp của bệnh do não mô cầu

### 1. Mở đầu

Não mô cầu, tên khoa học *Neisseria meningitidis*, là một trong những tác nhân hàng đầu gây bệnh cảnh viêm màng não ở cả trẻ em lẫn người lớn. Tỷ lệ tử vong của bệnh lý do não mô cầu có thể lên đến khoảng 50% nếu không điều trị, và dù đã được điều trị kháng sinh kịp thời, này là hơn 10% và cao nhất ở nhóm tuổi nữ nhi [1,2,3]. Các biểu hiện lâm sàng của bệnh lý do não mô cầu khá thay đổi, từ vãng khuẩn huyết, sốt thoáng qua đến tình trạng bệnh lý toàn phát tối cấp, tử vong chỉ trong vòng 24 giờ sau khởi bệnh [2]. Ngoài ra, khoảng 50% nữ nhi sống sót có khả năng để lại di chứng sau thể bệnh xâm lấn, và khoảng 46% mắc các di chứng lo âu/trầm cảm [4,5].

Bài này sẽ tập trung mô tả các thể bệnh lâm sàng, những biến chứng và di chứng thường gặp của bệnh do não mô cầu cũng như những nguyên tắc chính trong điều trị và dự phòng bệnh do não mô cầu.

## 2. Nội dung

### 2.1 Các thể bệnh lâm sàng, cận lâm sàng và chẩn đoán bệnh do não mô cầu

#### 2.1.1 Các thể lâm sàng

Nhiễm khuẩn huyết do não mô cầu có phổ triệu chứng thay đổi, từ thể tối cấp diễn tiến trong vòng vài giờ đến những bệnh cảnh âm ỉ kéo dài vài ngày. Nhiễm khuẩn huyết do não mô cầu thể cấp tính thường tiến triển nhanh chóng, từ một trẻ tiền sử khỏe mạnh với những triệu chứng không điển hình trong vòng 4 - 6 giờ đầu tiên nhưng chuyển sang bệnh nặng có thể tử vong nhanh chóng, thậm chí trong vòng chỉ 24 giờ kể từ khi khởi bệnh.

Một số nghiên cứu cho thấy các yếu tố nguy cơ của mắc bệnh lý não mô cầu xâm lấn bao gồm: Suy giảm miễn dịch bẩm sinh; Suy giảm miễn dịch mắc phải; Suy giảm chức năng lách/vô lách. Các yếu tố nguy cơ khác: bệnh lý tự miễn, nhiễm trùng hô hấp mạn tính, hemophilia, tình trạng kinh tế gia đình kém [6].

##### 2.1.1.1 Thời kỳ ủ bệnh

Thời gian ủ bệnh ở những trường hợp nhiễm não mô cầu vào khoảng 1 - 10 ngày, thường dưới 4 ngày. Thường không có triệu chứng gì hoặc viêm long nhẹ đường hô hấp trên sau 1 - 2 ngày từ khi tiếp nhận nguồn bệnh, rất khó chẩn đoán trong thời kỳ này. Do đó, khi có các ca bệnh đầu tiên thì những người sống trong khu vực, nhân viên y tế phải rất lưu ý khả năng gây bệnh của não mô cầu.

##### 2.1.1.2 Thời kỳ toàn phát

Bệnh do não mô cầu cấp tính xâm lấn thường biểu hiện với hai bệnh cảnh chính bao gồm:

- Viêm màng não do não mô cầu (50%).
- Nhiễm khuẩn huyết do não mô cầu, có thể kèm (35 - 40%) hoặc không kèm với tình trạng viêm màng não (10 - 15%).

Các biểu hiện lâm sàng rầm rộ sau khi có các triệu chứng ban đầu. Tùy theo tình trạng nhiễm khuẩn huyết hay viêm màng não mà có những biểu hiện khác nhau như tình trạng nhiễm khuẩn hoặc triệu chứng của nhiễm khuẩn thần kinh trung ương.

a) Nhiễm khuẩn huyết thể cấp tính

Bệnh thường xảy ra đột ngột. Sau 2 – 3 ngày mệt mỏi, đau họng, nhức đầu, người bệnh xuất hiện sốt cao đột ngột khoảng 40 - 41°C hoặc sốt cao dao động, kèm theo rét run. Ở trẻ em, thời gian trung bình từ lúc khởi phát triệu chứng đến lúc trẻ nhập viện thay đổi tùy theo độ tuổi: 22 giờ đối với trẻ 15 - 16 tuổi; 20 giờ đối với trẻ 5 - 14 tuổi; 14 giờ đối với trẻ 1 - 4 tuổi; 13 giờ đối với trẻ < 1 tuổi [2].

Các triệu chứng ban đầu thường không đặc hiệu, trùng lặp với các triệu chứng giống nhiễm cúm (sốt, đau đầu, ăn mất ngon, buồn nôn, nôn, triệu chứng hô hấp trên như đau họng, sổ mũi...), hoặc người bệnh cũng có thể khởi đầu bằng các triệu chứng viêm họng và đưa đến chẩn đoán nhầm ở thời điểm đầu với viêm họng do liên cầu A. Tuy nhiên, bệnh sẽ nhanh chóng tiếp tục diễn tiến với khởi phát đột ngột gồm sốt cao 39 - 40°C, ớn lạnh, rét run, đau đầu, nôn ói, đau khớp, đau cơ, đặc biệt đau ở sống lưng và hai chân.

Đa phần trẻ (>70%) có ít nhất một trong ba triệu chứng của nhiễm khuẩn huyết (bao gồm đau chân, màu sắc da bất thường, lạnh chi) trong vòng 8 giờ đầu tiên sau khởi bệnh: Đau chân (31 - 63%, ngoại trừ trẻ nữ nhi); Lạnh chi (35 - 47%); Da tái, ẩm mồ hôi (17 - 21%) [2].

Đau cơ là một dấu hiệu quan trọng có thể giúp nhận diện trường hợp bệnh sớm hơn. Đau cơ trong bệnh cảnh cấp tính do não mô cầu thường có mức độ đau nhiều hơn so với mức đau thường gặp khi nhiễm cúm, trong một số trường hợp người bệnh có biểu hiện đau cơ dữ dội. Đau mỗi cơ, khớp trong nhiễm khuẩn huyết do NMC có thể biểu hiện khắp toàn thân, thường sưng đau các khớp lớn như

khớp gối, cổ chân, cổ tay. Tình trạng viêm này có thể tự giảm đi sau vài ngày hoặc tiến triển thành viêm khớp mủ với các biểu hiện sưng, nóng, đỏ, đau rõ và chọc dịch khớp có mủ, soi có hình ảnh não mô cầu.

Hình ảnh đặc trưng trong bệnh do não mô cầu xâm lấn là tử ban (ban xuất huyết hoại tử hình sao), xuất hiện trong khoảng 50 - 60% các trường hợp (Hình 5.1, 5.2). Các tổn thương da này có mối tương quan thuận với mức độ giảm tiểu cầu và cũng là một chỉ số quan trọng trên lâm sàng dự báo các biến chứng xuất huyết thứ phát, có thể đưa đến tình trạng đông máu nội mạch lan tỏa. Chính vì thế, khi tử ban lan rộng nhanh chóng về số lượng hay kích thước hoặc cả hai, cần lưu ý nhiều khả năng bệnh đang diễn tiến tới cấp. Tuy nhiên, chưa hoặc chưa có tử ban không đồng nghĩa với việc bệnh sẽ diễn tiến nhẹ [7].

Một số trường hợp sẽ tiến triển đến ban xuất huyết tới cấp, là biến chứng nặng nề xảy ra ở khoảng 15 - 25% các trường hợp nhiễm khuẩn huyết do não mô cầu [8]. Tình trạng này đặc trưng bởi sự xuất hiện đột ngột của ban xuất huyết da với kích thước mỗi ban không đồng đều từ 1-2mm có bờ nhám nhỏ, sau khoảng từ 5-15 giờ hoặc muộn hơn sẽ xuất hiện các điểm hoại tử trung tâm, do huyết khối mạch máu và đông máu nội mạch lan tỏa. Khởi đầu, có tình trạng đau nóng ở da theo sau bởi ban và chấm xuất huyết, tiến triển thành các mảng bầm và sau đó tiến triển thành các tổn thương dạng sẩn, cứng, có ranh giới rõ ràng và đau. Những vùng này sẽ nhanh chóng tiến triển đến hoại tử với sự hình thành các mụn nước hay bóng nước. Hoại thư có thể xảy ra do tổn thương mô dưới da lan rộng, thậm chí có thể lan đến lớp cơ, xương [9]. Lúc đầu ban thường ở mông, đùi, các đầu ngón chân, tay, vành tai, cánh mũi sau vài giờ có xu hướng lan nhanh ra toàn thân. Các ban không cùng lứa tuổi (không mọc cùng đợt mà có nốt là dát sẩn nhưng có nốt đã hoại tử). Ở thể này, thường không có viêm màng não, đáp ứng miễn dịch suy giảm nặng,

bạch cầu có khi không tăng nhưng chuyển trái giảm nặng tỉ lệ bạch cầu trung tính [7, 10].

Gan và lách to: khi khám lâm sàng có thể thấy gan to ra nhanh chóng sau vài giờ và thường có mật độ mềm, có thể đau khi ấn. Đây là biểu hiện của cơ chế đáp ứng viêm, phản ứng của hệ thống võng nội mô khi có vi khuẩn xâm nhập, đặc biệt những vi khuẩn có khả năng tạo nội độc tố, tạo nhiều hóa chất trung gian gây tình trạng bệnh nặng và tác động lên nhiều cơ quan, hệ thống như não mô cầu [7, 11, 12].



*Hình 5.1. Tổn thương ban xuất huyết da ở thân mình và chi của một trẻ nhi nhi nhiễm khuẩn huyết do não mô cầu [4].*

Đông máu nội mạch lan tỏa xuất hiện trong diễn tiến nhiễm khuẩn huyết do não mô cầu liên quan đến sự lưu hành các vi hạt bắt nguồn từ tiểu cầu hoặc các tế bào hạt và có hoạt tính tiền đông. Cần phải nghĩ đến rối loạn đông máu nội mạch lan tỏa khi có tình trạng xuất huyết dưới da, xuất huyết dạ dày hoặc nướu răng, hoặc xuất huyết tại các vị trí tiêm truyền [13]. Tình trạng rối loạn đông máu gia tăng đưa đến nguy cơ xuất huyết phủ tạng cũng gia tăng, suy chức năng nhiều cơ quan nhanh chóng xuất hiện làm cho tình trạng chung của người bệnh xấu đi rất nhanh.



Biểu hiện sốc nhiễm khuẩn: rối loạn huyết động là dấu hiệu đặc trưng, thường xuất hiện ngày thứ 2 - 3 của thời kỳ toàn phát. Lúc đầu có thể chỉ có biểu hiện tiền sốc như: trẻ có biểu hiện kích thích, vật vã hoặc mệt mỏi lừ đừ, sợ hãi, nhịp tim nhanh dần, huyết áp có thể tăng nhẹ trong thời gian ngắn, nước tiểu ít. Sau đó vài giờ tình trạng rối loạn ý thức tăng lên và huyết áp giảm dần, mạch nhanh nhỏ khó bắt. Cuối cùng xuất hiện đầy đủ các triệu chứng của tình trạng sốc nhiễm khuẩn như rối loạn ý thức, da lạnh tím tái ở ngón chi, mặt mũi, thờ nhanh, mạch nhanh nhỏ, huyết áp ngoại vi tụt, thiếu hoặc vô niệu, thời gian phục hồi mao mạch kéo dài. Xét nghiệm thấy hematocrit thường cao, phản ánh tình trạng cô đặc máu và giảm thể tích lưu hành [7,10].

Do khuynh hướng nhiễm não mô cầu thường gia tăng vào mùa đông, cũng là thời điểm vi rút cúm lây lan nhiều trong cộng đồng, nhiều trường hợp bệnh do não mô cầu có thể bị nhầm lẫn ban đầu với “cúm” nặng. Bên cạnh đó, những khó khăn trong nhận diện bệnh một phần còn do nhân viên y tế thường chứng kiến khá ít ca bệnh trong quá trình thực hành của mình, mặt khác còn do các biểu hiện kinh điển của bệnh như tử ban, dấu hiệu màng não, rối loạn tri giác... thường xuất hiện muộn trong diễn tiến bệnh.

*Các điểm cần lưu ý khi khám lâm sàng:*

Bệnh cấp tính do não mô cầu, đặc biệt ở trẻ nhỏ, thường có các triệu chứng và dấu hiệu không đặc hiệu, dễ nhầm lẫn với các bệnh khác trong giai đoạn đầu của bệnh. Người chăm sóc trẻ cũng thường có khuynh hướng lo lắng nhiều hơn mức cảnh báo của các triệu chứng sớm ban đầu. Do đó, cần phải nghĩ đến, hỏi bệnh cũng như thăm khám cẩn thận để phát hiện những triệu chứng, dấu hiệu của bệnh, từ đó có thể chẩn đoán sớm, đặc biệt ở những thời điểm không có dịch bệnh hay ca bệnh trước đó gợi ý.

Thể nhiễm khuẩn huyết do não mô cầu có thể đi kèm với thể viêm màng não. Khi đó bên cạnh những triệu chứng và dấu hiệu của

tình trạng nhiễm khuẩn huyết, người bệnh còn biểu hiện những triệu chứng và dấu hiệu của tình trạng viêm màng não.

Khám dấu hiệu sống có thể phát hiện huyết áp thấp kèm mạch nhanh. Người bệnh cần được đánh giá tình trạng hạ huyết áp tư thế để có thể nhận diện sớm bất ổn về huyết động. Vã mồ hôi là dấu hiệu thường gặp. Người bệnh có thể đáp ứng với truyền dịch tĩnh mạch, huyết áp cải thiện tạm thời kèm cảm giác khá hơn. Điều này có thể gây nhầm lẫn trong đánh giá diễn tiến bệnh đưa đến trì hoãn trong điều trị kháng sinh và điều trị hỗ trợ phù hợp.

Cần thăm khám lâm sàng cẩn thận, tìm kỹ các chấm xuất huyết hay vết bầm máu. Trẻ nên được cởi quần áo khi khám để đảm bảo tránh bỏ sót.

Tử ban cần được thăm khám dưới nguồn ánh sáng tốt. Mặc dù khởi đầu ban có thể có dạng dát hoặc sẩn hồng ban, ban trong bệnh cảnh não mô cầu sẽ tiến triển nhanh đến những chấm xuất huyết hoại tử hình sao với kích thước khoảng 1 - 2mm, phân bố khắp người nhưng thường gặp nhất ở nách, hông, quanh khớp, thân mình và phần dưới cơ thể. Niêm mạc vùng vòm khẩu cái mềm, mắt và kết mạc mi cần được khám cẩn thận tìm dấu hiệu xuất huyết. Các chấm xuất huyết khi tiến triển có thể hội tụ với nhau để trở thành các tổn thương tử ban lớn hơn với đặc điểm màu đỏ hoặc tím thẫm, bờ không tròn đều, kích thước thay đổi từ vài mm đến vài cm, bề mặt bằng phẳng không gồ lên mặt da, có thể thấy quan sát thấy hoại tử vùng trung tâm ban tổn thương. Tử ban có thể lan rộng tạo nên hình ảnh như (Hình 5.2).

#### *Nhiễm khuẩn huyết tối cấp:*

Đây là bệnh cảnh nhiễm khuẩn huyết do não mô cầu diễn tiến rất cấp tính, còn gọi là hội chứng Waterhouse - Friderichsen. Thở bệnh này xảy ra ở khoảng 10 - 20% người bệnh nhiễm khuẩn huyết do NMC kèm thêm sốc nội độc tố, nhanh chóng đưa tới các biểu hiện

## ➤ LÂM SÀNG, CHẨN ĐOÁN VÀ ĐIỀU TRỊ BỆNH DO NÃO MÔ CẦU

sốc có thể chỉ trong vài giờ với tỉ lệ tử vong cao, người bệnh tử vong nhanh. Bên cạnh những ảnh hưởng trực tiếp của nhiễm khuẩn huyết do não mô cầu, bệnh cảnh tối cấp còn có tình trạng nhồi máu thượng thận đưa đến suy thượng thận, góp phần gây nên những biểu hiện nặng nề của bệnh.

Người bệnh khởi đầu với đầy đủ các triệu chứng của nhiễm khuẩn huyết cấp tính. Sinh lý bệnh học sốc có thể liên quan đến: rối loạn chức năng tế bào nội mạch, rối loạn chức năng cơ tim, giảm trương lực mạch, và suy giảm chức năng chuyển hóa tế bào.



*Hình 5.2. Sang thương da ban đầu có thể là những sẩn hồng ban nhưng sẽ nhanh chóng tiến triển thành chấm xuất huyết hoặc vết bầm nhỏ, các sang thương này khi diễn tiến có thể hội tụ hình thành sang thương dạng bản đồ (Courtesy of Charles V Sanders. The Skin and Infection: A Color Atlas and Text, Sanders CV, Nesbitt, LT Jr, Williams & Wilkins, Baltimore, 1995).*

Các triệu chứng và dấu hiệu tiên lượng nặng sẽ nhanh chóng xuất hiện đầy đủ trong khoảng 12 giờ đầu tiên kể từ khi khởi bệnh:

- Sốt cao đột ngột trên trẻ trước đó khỏe mạnh.
- Sảng, kích động, mệt lả, li bì hoặc hôn mê sớm.

- Sốt sớm, đáp ứng kém với điều trị.
- Tử ban xuất hiện sớm và lan nhanh chóng.
- Da xanh tái do co mạch ngoại biên đưa đến kém tưới máu chi ngay trong giai đoạn đầu của sốt, tụt huyết áp.
- Suy chức năng đa cơ quan.
- Khí máu động mạch: toan chuyển hóa,  $\text{PaO}_2 < 70\text{mmHg}$ .

Tổn thương giải phẫu bệnh có thể thấy suy tim, viêm cơ tim xung huyết, phù phổi cấp, đông máu nội quản rải rác. Trong những trường hợp hồi phục, người bệnh thường có tổn thương da rộng và hoạt tử sâu, tắc mạch đưa đến dễ bội nhiễm hoặc phải cắt cụt chi, ngón tay chân. Việc điều trị đòi hỏi nhiều tổn kém và thời gian.

*Các triệu chứng khác:*

Một số nghiên cứu cũng cho thấy các trường hợp mắc bệnh do não mô cầu xâm lấn có thể có triệu chứng đau bụng hay viêm dạ dày ruột.

*b) Viêm màng não do não mô cầu*

Triệu chứng của viêm màng não do não mô cầu có thể khó phân biệt với những trường hợp nhiễm trùng toàn thân trong giai đoạn sớm. Tương tự thể nhiễm khuẩn huyết, viêm màng não do não mô cầu có thể khởi đầu bằng những triệu chứng không đặc hiệu trong vài giờ đầu nhưng sẽ nhanh chóng diễn tiến đến tình trạng nặng hơn với các triệu chứng/dấu hiệu cảnh báo cho bệnh cảnh viêm màng não. Người bệnh thường mô tả cảm giác rất xấu, thậm chí một số mô tả cảm giác rằng họ sắp chết [13, 14].

Khi bệnh tiến triển, người bệnh viêm màng não do não mô cầu sẽ có những biểu hiện bao gồm sốt cao đột ngột, buồn nôn, nôn và đau đầu nhiều, xuất hiện các dấu hiệu của hội chứng màng não sớm, điển hình như nhức đầu dữ dội, nôn vọt, táo bón. Người bệnh nằm

tư thế “cò súng” (thường gặp ở trẻ em do tăng trương lực cơ gấp để làm cho giảm đau). Tình trạng phù nề nhu mô não thường biểu hiện ban đầu bằng đau đầu ở trẻ lớn, quấy khóc ở trẻ nhỏ sau đó diễn tiến đến vật vã, giảm chú ý, mê sảng, hôn mê ở các mức độ khác nhau, mạch chậm, huyết áp tăng nhẹ, muện hơn thì có thể co giật, rối loạn hô hấp thở không đều kiểu ức chế trung ương. Người bệnh có thể tử vong nhanh chóng do áp lực nội sọ tăng cao. Nếu không đáp ứng với các biện pháp chống phù não, tình trạng tụt kẹt tiểu não có thể xảy ra. Ngoài ra, nếu có tổn thương tại phổi thì cũng có thể gây suy hô hấp nhanh chóng. Trong một nghiên cứu đoàn hệ quan sát mô tả tiến cứu, tam chứng màng não kinh điển bao gồm sốt, cổ cứng, giảm tri giác hiện diện ở 27% tổng số người bệnh viêm màng não do não mô cầu. Khi đưa thêm triệu chứng ban xuất huyết vào phân tích, 89% người bệnh sẽ có ít nhất hai trong bốn triệu chứng này [15].

Ở trẻ em, thời gian trung bình để xuất hiện triệu chứng có tính đặc hiệu cho viêm màng não (cổ cứng, sợ ánh sáng, thóp phồng ở trẻ nhũ nhi) là 12 - 15 giờ kể từ khi khởi bệnh (xuất hiện triệu chứng đầu tiên). Các triệu chứng muện của viêm màng não (giảm tri giác, sáng, co giật) xảy ra trung bình sau khoảng 15 giờ ở trẻ tuổi nhũ nhi và 24 giờ ở trẻ lớn hơn.

Các biểu hiện thần kinh khu trú, co giật ở viêm màng não do não mô cầu thường thấp hơn so với viêm màng não do *Haemophilus influenzae* hay phế cầu. Các dấu hiệu kích thích màng não (cổ cứng, dấu Kernig, Brudzinski) thường xuất hiện trong viêm màng não do não mô cầu ngoại trừ ở nhóm trẻ rất nhỏ và do đó cần được khám cẩn thận để không bỏ sót. Tuy nhiên lưu ý rằng trẻ không có dấu hiệu màng não cũng không thể loại trừ viêm màng não.

Trên thực tế lâm sàng, những yếu tố sau đây gợi ý tác nhân não mô cầu trên một người bệnh viêm màng não [14]:

- Bệnh khởi phát đột ngột trẻ nhỏ hoặc thanh thiếu niên có tiền sử khỏe mạnh trước đó.

- Dịch tể học vùng đang thời gian có nhiều trường hợp nhiễm não mô cầu hoặc có tiếp xúc với người bệnh đã xác định nhiễm não mô cầu.
- Khám thấy tử ban đặc trưng của não mô cầu.

Nguyên nhân tử vong thường liên quan với độc tố của não mô cầu (lipooligosaccharide, LOS) hoặc do phù não chèn ép các trung khu thần kinh quan trọng ở thân não. Tăng áp lực nội sọ do tình trạng viêm của màng não, rò rỉ mạch trong não dẫn đến phù não. Hầu hết bệnh nhân viêm màng não do não mô cầu đều có tăng áp lực nội sọ trung bình, nhưng tăng mức độ nặng ít gặp. Các dấu hiệu của tăng áp lực nội sọ thường thấy là: giảm tri giác, dấu hiệu thần kinh khu trú (đồng tử không đều, giãn, phản xạ ánh sáng kém).

Một số triệu chứng cũng được ghi nhận sau viêm màng não do não mô cầu, cả trong giai đoạn bệnh tiến triển hoặc trong giai đoạn hồi phục, bao gồm: biến chứng liên quan đến phức hợp miễn dịch (viêm khớp miễn dịch, viêm màng phổi, viêm mạch máu, viêm màng ngoài tim), viêm thanh thiệt cấp, hội chứng chùm đuôi ngựa, rối loạn chức năng các dây thần kinh sọ đặc biệt dây 6, 7, 8.

### *c) Các thể bệnh khác*

Não mô cầu có thể gây các biểu hiện ở nhiều cơ quan khác nhau như viêm kết mạc, viêm khớp, viêm nội tâm mạc, viêm màng ngoài tim, viêm phổi, viêm họng, viêm đường tiết niệu... Một số thể bệnh khác được mô tả ở phần bên dưới.

### *Nhiễm khuẩn huyết do não mô cầu mạn tính*

Nhiễm khuẩn huyết do não mô cầu mạn tính là thể lâm sàng hiếm gặp của nhiễm não mô cầu, có thể kéo dài nhiều tuần thậm chí nhiều tháng. Một số biểu hiện có thể gặp như sốt, lạnh run, phát ban da, viêm khớp, đau khớp... Các triệu chứng có thể tái đi tái lại nhiều lần, cách nhau vài ngày. Giữa các đợt này tổng trạng người bệnh ổn

định, vi khuẩn não mô cầu cũng hiện diện trong máu theo từng đợt nên có thể cần cấy máu nhiều lần để có thể chẩn đoán xác định. Nếu không được phát hiện và điều trị có thể diễn tiến tới các thể lâm sàng khác như viêm màng não, viêm nội tâm mạc, viêm kết mạc mắt...

Trên lâm sàng, nhiễm khuẩn huyết mạn tính do não mô cầu thường khó phân biệt với lậu cầu trừ khi phân lập được tác nhân gây bệnh do cả hai đều có biểu hiện khá tương tự nhau.

#### *Viêm khớp*

Viêm khớp do não mô cầu xảy ra ở khoảng 2 - 16% các trường hợp nhiễm não mô cầu. Biểu hiện lâm sàng khá đa dạng, có thể viêm khớp mủ (thường một khớp) nhưng cũng có thể tổn thương nhiều khớp. Có thể xuất hiện sớm trong vài ngày đầu do tác động trực tiếp của vi khuẩn hoặc muộn hơn sau 4 - 10 ngày kể từ khi khởi bệnh và thường liên quan cơ chế miễn dịch. Tỷ lệ viêm đơn khớp do não mô cầu thường thấp hơn so với viêm đa khớp do cơ chế tự miễn sau nhiễm não mô cầu. Viêm khớp mủ do não mô cầu được điều trị chính bằng kháng sinh (VD: ceftriaxone hoặc penicillin G liều cao), trong khi đó viêm khớp liên quan miễn dịch được điều trị chủ yếu bao gồm chọc hút dịch khớp và thuốc kháng viêm.

#### *Viêm màng ngoài tim*

Viêm màng ngoài tim do não mô cầu là một tình trạng hiếm gặp, có thể xuất hiện trong bệnh cảnh nhiễm khuẩn huyết do não mô cầu chung hoặc là một thể bệnh riêng lẻ không kèm tình trạng nhiễm khuẩn hệ thống. Tuy nhiên, thường gặp viêm màng ngoài tim trong giai đoạn hồi phục từ bệnh lý não mô cầu hơn, đặc biệt đối với nhóm huyết thanh C (thể viêm màng ngoài tim này được cho là liên quan đến cơ chế miễn dịch và tỉ lệ mắc mới có thể lên đến 19%). Cả hai thể viêm màng ngoài tim nhiễm khuẩn hay viêm màng ngoài tim do miễn dịch từ bệnh lý não mô cầu trước đó đều có thể gây ra bệnh cảnh chèn ép tim cấp gây đe dọa tính mạng.

### *Viêm phổi và viêm họng*

Viêm phổi có thể xảy ra phổi hợp trong bệnh cảnh nhiễm khuẩn huyết hay viêm màng não cấp tính do não mô cầu (8 - 15%). Tuy nhiên não mô cầu cũng có thể gây viêm phổi tiên phát dù tỉ lệ thấp [16]. Chẩn đoán thường khó khăn do phân lập được vi khuẩn từ mẫu đờm không giúp phân biệt được người lành mang trùng hay người bệnh do não mô cầu. Tiên lượng viêm phổi do não mô cầu thường tốt. Cần chú ý khi có viêm phổi đồng nhiễm, bội nhiễm với các tác nhân vi rút, vi khuẩn gây bệnh khác.

Các triệu chứng thường gặp bao gồm ho, đau ngực, lạnh run, triệu chứng viêm nhiễm đường hô hấp trên trước đó. Hầu hết người bệnh có ran ẩm kèm sốt, viêm họng thường đi kèm trong nhiều các trường hợp. Tổn thương thường lan rộng hơn một thùy trên X-quang phổi, thùy dưới và thùy giữa bên phải là những vị trí tổn thương thường gặp.

Viêm họng do não mô cầu khó chẩn đoán vì phân lập được vi khuẩn từ vùng mũi họng cũng chưa thể khẳng định được đó chính là nguyên nhân gây bệnh. Phần lớn người mang não mô cầu ở vùng mũi họng là người lành mang trùng, đặc biệt ở nhóm đối tượng thanh thiếu niên. Tuy nhiên, nhiều tác giả đã thực sự ghi nhận bệnh cảnh viêm mũi họng do não mô cầu, có thể xảy ra hàng loạt trường hợp khi đang có dịch với triệu chứng lâm sàng không đặc hiệu bao gồm sốt nhẹ, ho, sổ mũi, viêm họng đỏ.

### *Viêm niệu đạo*

Viêm niệu đạo do não mô cầu xảy ra ở cả giới nam lẫn nữ và thường khó phân biệt với viêm niệu đạo do lậu cầu. Từ niệu đạo, não mô cầu có thể gây bệnh cảnh hướng lên bao gồm viêm mào tinh hoàn ở nam và viêm vùng chậu ở nữ.

### *Nhiễm khuẩn huyết do não mô cầu thể ẩn*

Não mô cầu hiếm khi hiện diện trong máu mà không gây bệnh cảnh nhiễm khuẩn huyết. Người bệnh mắc thể này thường nhập viện



với bệnh cảnh của nhiễm trùng hô hấp trên hay phát ban da dạng siêu vi và thường tự hồi phục mà không cần điều trị kháng sinh. Chẩn đoán chỉ được xác định sau đó khi kết quả cấy máu trả về dương tính với não mô cầu.

### 2.1.2 Cận lâm sàng

Phân lập được não mô cầu không chỉ quan trọng trong xác định tác nhân gây bệnh mà còn rất quan trọng khi có thể xây dựng kháng sinh đồ hỗ trợ chọn lựa kháng sinh phù hợp. Các xét nghiệm khác giúp cho phân loại thể bệnh, mức độ bệnh.

#### 2.1.2.1 Xác định căn nguyên

##### a) Phết tử ban

Soi tươi thấy song cầu Gram âm và cấy phát hiện được vi khuẩn não mô cầu.

##### b) Cấy máu

Với phòng xét nghiệm đầy đủ quy chuẩn, tỉ lệ cấy máu dương tính ở những trường hợp nhiễm khuẩn huyết do tác nhân này có thể đạt 50% - 60%.

##### c) Xét nghiệm dịch não tủy

Cần cấy dịch não tủy sớm để có thể sớm xác định tác nhân gây bệnh.

Giúp định hướng viêm màng não do vi khuẩn, các kết quả nhuộm Gram, latex, cấy có thể giúp định hướng tác nhân não mô cầu.

Không nên trì hoãn điều trị kháng sinh để chờ chọc dò dịch não tủy. Nên lấy máu xét nghiệm và bắt đầu sớm kháng sinh điều trị khi chẩn đoán nghi ngờ viêm màng não do não mô cầu.

Chống chỉ định chọc dò dịch não tủy khi: Suy hô hấp - Tuần hoàn; tăng áp lực nội sọ; giảm tri giác (Glasgow coma score  $\leq 8$ ), huyết áp bình thường hoặc tăng nhưng có mặt của nhịp tim chậm hoặc bình thường, đồng tử không đều, giãn, hoặc phản xạ ánh sáng

kém; dấu hiệu thần kinh khu trú hoặc tư thế bất thường, co gập, và phù gai thị.

Một số thay đổi chính thường gặp trong xét nghiệm dịch não tủy:

- Nhuộm Gram dịch não tủy cho kết quả song cầu Gram âm hình hạt đậu;
- Số lượng bạch cầu trong DNT > 1000 tế bào/microL;
- Glucose thường thấp hơn 45mg/dL (2,5 mmol/L);

Tỉ lệ  $\text{Glucose}_{\text{DNT}}/\text{Glucose}_{\text{máu}} < 0,4$ ;

- Protein > 500mg/dL.

#### 2.1.2.2 Xác định kháng nguyên

Có thể sử dụng các bộ kit thương mại hóa sử dụng đầu dò latex gắn kháng thể đặc hiệu với kháng nguyên vỏ của NMC để chẩn đoán với các bệnh phẩm không phải là máu (VD: dịch não tủy, nước tiểu). Các bộ kit này có thể phát hiện được kháng nguyên vỏ của năm nhóm huyết thanh não mô cầu: A, B, C, Y và W135. Độ nhạy đối với nhóm huyết thanh B thấp. Điều này làm hạn chế giá trị của test vì nhóm huyết thanh B là nhóm thường gặp ở nữ nhi.

#### 2.1.2.3 Phản chuỗi polymerase (Polymerase chain reaction, PCR)

PCR giúp xác định một lượng nhỏ vật liệu di truyền ADN của não mô cầu, là một công cụ giúp chẩn đoán nhanh tình trạng nhiễm não mô cầu. PCR có những lợi điểm so với cấy truyền thống trong chẩn đoán:

- Giúp chẩn đoán nhanh hơn.
- Vì không cần sự hiện diện của vi khuẩn sống, độ nhạy của PCR thường ít bị ảnh hưởng bởi việc điều trị kháng sinh trước đó.
- Có thể giúp nhanh chóng xác định dòng vi khuẩn hiện diện.

- PCR đa môi cho phép cùng lúc tìm nhiều tác nhân như não mô cầu, phế cầu, *H. influenzae*.

Tải lượng vi khuẩn ước tính qua PCR có liên quan đến kết cục tử vong và biến chứng kéo dài (cắt cụt chi, ghép da), và kéo dài thời gian nằm viện.

Mặc dù có các lợi điểm đã trình bày, PCR không thể thay thế hoàn toàn cho các phương pháp cấy truyền thống do không xác định được mức độ đề kháng các kháng sinh (kháng sinh đồ) và tính không sẵn có đối với nhiều cơ sở y tế.

2.1.2.4 Khuếch đại ADN đẳng nhiệt qua vòng lặp (Loop-mediated isothermal amplification, LAMP)

LAMP là kỹ thuật giúp nhanh chóng chẩn đoán nhiễm não mô cầu ở những người bệnh nguy cơ cao và có độ chính xác cao khi so với PCR và cấy. Lợi điểm của LAMP là có thể thực hiện đơn giản ngay tại trong môi trường phòng cấp cứu, thời gian trung bình từ khi lấy mẫu đến khi có kết quả khoảng 90 phút.

Kỹ thuật này hiện tại chưa phổ biến ở Việt Nam.

2.1.2.5 Một số xét nghiệm khác

a) Công thức máu

Bạch cầu máu tăng với bạch cầu đa nhân trung tính chiếm đa số trong phần lớn các trường hợp (80 - 90%). Bạch cầu có thể không tăng trong thể tối cấp. Tiểu cầu giảm trong các trường hợp nặng [17].

b) Đường huyết

Có thể giảm trong những trường hợp nặng.

c) Chẩn đoán hình ảnh

Trong thể bệnh viêm màng não, CT scanner sọ não được chỉ định khi có tình trạng giảm tri giác, không có giá trị cho việc quyết định chọc dịch não tủy. Các tổn thương thấy màng não tăng ngấm thuốc.

MRI sọ não phát hiện sớm các ổ viêm, tăng ngấm thuốc màng não, tổn thương vỏ myelin. Giai đoạn muộn giúp đánh giá kích thước não thất, các ổ dịch dưới màng cứng, thoát vị não. Ở trẻ nhũ nhi có thể siêu âm qua thóp để loại trừ các tổn thương khác như khối choán chỗ, xuất huyết.

### 2.1.3 Chẩn đoán

#### 2.1.3.1 Chẩn đoán ca bệnh lâm sàng [18]

a) *Dựa vào yếu tố dịch tễ:* Có tiếp xúc với bệnh nhân hoặc sống trong tập thể (nhà trẻ, trường học, ký túc xá, doanh trại,...) có người đã được xác định bị mắc bệnh do não mô cầu.

b) *Dựa vào lâm sàng:*

- Tình trạng nhiễm trùng: sốt cao, rét run, ho, đau họng, mệt mỏi, nhức đầu.
- Dấu hiệu màng não, não: Đau đầu dữ dội, buồn nôn, nôn, táo bón, cứng gáy, trẻ nhỏ có thể nôn, tiêu chảy, thóp phồng và cổ mềm. Giảm tri giác ở nhiều mức độ: u ám, li bì, hôn mê. Ở trẻ nhỏ có thể quấy khóc, kích thích, kém tương tác cha mẹ, người thân, li bì, hôn mê.
- Ban xuất huyết hoại tử hình sao, xuất hiện sớm, lan nhanh, thường hai chi dưới.
- Thể tối cấp: Tình trạng nhiễm trùng, nhiễm độc nặng, nhanh chóng vào tình trạng sốc: Mạch nhanh, huyết áp giảm hoặc kẹt, thiếu niệu, vô niệu, đông máu nội mạch lan tỏa, suy thượng thận, suy đa tạng và có thể tử vong nhanh trong vòng 24 giờ.

#### 2.1.3.2 Chẩn đoán ca bệnh xác định

Là ca bệnh lâm sàng, có kèm theo xác định được vi khuẩn gây bệnh bằng một trong các xét nghiệm sau:

- Soi thấy song cầu khuẩn gram (-), hoặc cấy phân lập được *N. meningitidis* trong máu, dịch não tủy, tử ban.
- PCR (+) với *N. meningitidis* trong máu, dịch não tủy, tử ban.

### 2.1.3.3 Chẩn đoán phân biệt

#### a) Bệnh do liên cầu lợn (*Streptococcus suis*):

- Yếu tố dịch tễ trực tiếp tiếp xúc với lợn ốm, chết, giết mổ, hoặc ăn tiết canh, thịt lợn nấu chưa chín kỹ.
- Có triệu chứng của nhiễm khuẩn huyết hoặc viêm màng não.
- Ban xuất huyết dưới dạng nốt, đám mảng hoặc lan rộng toàn thân.
- Có thể suy đa tạng, suy tuần hoàn, suy hô hấp.
- Chẩn đoán bằng nuôi cấy phân lập vi khuẩn *S. suis* hoặc PCR (+) với liên cầu lợn trong máu, dịch não tủy.

#### b) Nhiễm khuẩn huyết do các vi khuẩn khác

- **Sốt xuất huyết Dengue:**
  - Sốt cao đột ngột.
  - Đau đầu, đau mỏi toàn thân, đau nhức nhiều hai hốc mắt.
  - Da xung huyết, ít khi có phát ban.
  - Dấu hiệu xuất huyết ở dưới da, niêm mạc hoặc nội tạng.
  - Xét nghiệm máu: bạch cầu giảm, tiểu cầu giảm, Hct bình thường hoặc tăng.
  - Chẩn đoán huyết thanh: NS1 (+) hoặc kháng thể kháng Dengue IgM (+).
- **Ban xuất huyết do Schlein-Henoch:**
  - Thường sốt nhẹ hoặc không sốt.
  - Ban xuất huyết dưới da đối xứng ở hai chân (dạng bột), 2 tay (dạng găng).

- Có thể đau khớp, đau bụng, xuất huyết tiêu hoá, viêm tinh hoàn, viêm thận.

## ***2.2. Các nguyên tắc điều trị, liệu pháp kháng sinh và các điều trị hỗ trợ khác bệnh do não mô cầu***

Điều trị các trường hợp nhiễm khuẩn huyết cấp tính do não mô cầu thường phức tạp, đòi hỏi đội ngũ điều trị phải có chuyên môn phù hợp và hoạt động phối hợp tốt. Khi có thể sắp xếp, nên điều trị người bệnh tại cơ sở có khả năng cung cấp đầy đủ dịch vụ y tế.

Tiếp cận điều trị cần phù hợp cho từng nhóm tuổi, trẻ bú mẹ, trẻ nhỏ, trẻ lớn và người lớn cho từng thể bệnh nhiễm khuẩn huyết, viêm màng não hoặc có cả hai tình trạng này.

Trước thời kỳ có kháng sinh, tỉ lệ tử vong do nhiễm khuẩn huyết và viêm màng não do não mô cầu cấp tính rất cao, có thể lên đến 80 - 90%. Hiện nay, tỉ lệ tử vong dự kiến trong các trường hợp này ước tính khoảng 8 - 10%.

### ***2.2.1 Nguyên tắc điều trị***

- Điều trị kháng sinh đường tĩnh mạch phù hợp và càng sớm càng tốt, không trì hoãn khi chờ kết quả xét nghiệm. Lấy bệnh phẩm máu để thực hiện nuôi cấy trước khi sử dụng kháng sinh.
- Điều trị hồi sức phù hợp, bao gồm cả điều trị sốc trong nhiễm khuẩn huyết và chống tăng áp lực nội sọ trong viêm màng não do não mô cầu.
- Thận trọng chọc dò dịch não tủy ở các cơ sở y tế chưa có khả năng thực hiện thủ thuật này. Ổn định tình trạng người bệnh, tiêm liều kháng sinh đầu tiên và chuyển người bệnh đến cơ sở y tế có khả năng thực hiện thủ thuật.
- Theo dõi quá trình điều trị để nhận định tốt các biến chứng sớm như hoại tử da, tắc mạch, nhiễm khuẩn bội phụ để có các can thiệp phù hợp.

2.2.2 *Kháng sinh* [18, 19, 20, 21]

- Điều trị sớm kháng sinh tĩnh mạch trong vòng 1 giờ phát hiện bệnh.
- Điều trị khởi đầu với cefotaxime, ceftriaxone, penicillin khi có chẩn đoán lâm sàng bệnh nhiễm não mô cầu.
- Penicillin sử dụng phù hợp tình huống khẩn cấp trước khi nhập viện. Khi đã sử dụng penicillin có thể sau đó cho dùng ceftriaxon, ciprofloxacin, hoặc rifampicin để loại trừ vi khuẩn mang vùng hầu họng. Khi có dị ứng với penicillin có thể sử dụng chloramphenicol, hoặc meropenem.
- Kháng sinh phổ rộng cephalosporin thế hệ 3 được khuyến cáo sử dụng đến tận khi có chẩn đoán xác định căn nguyên vi sinh.
- Nếu có kết quả vi sinh có tình trạng kháng penicillin, hoặc chẩn đoán khác thì không dùng penicillin đơn thuần. Chú ý đến các căn nguyên vi sinh khác có thể gây tử ban như *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* hoặc các vi khuẩn Gram âm khác.
- Liệu trình điều trị kháng sinh cephalosporin thế hệ 3 là 5-7 ngày cho cả thể bệnh nhiễm khuẩn huyết và thể viêm màng não.

Bảng 5.1. *Kháng sinh và liều điều trị bệnh nhiễm não mô cầu*

Kháng sinh	Trẻ > 1 tháng	Người lớn
Penicillin G	4x10 <sup>6</sup> đv/cữ, mỗi 4 giờ	4x10 <sup>6</sup> đv/cữ, mỗi 4 giờ
Ceftriaxone	50 mg/kg/cữ, mỗi 12 giờ	2g/cữ, mỗi 12 giờ
Cefotaxime	50 mg/kg/cữ, mỗi 6 giờ	2g/cữ, mỗi 4-6 giờ
Chloramphenicol	50 mg/kg/ngày, chia mỗi 6 giờ	50 mg/kg/ngày, chia mỗi 6 giờ
Meropenem	40 mg/kg/cữ, mỗi 8 giờ	2g/cữ, mỗi 8 giờ

### 2.2.3 Điều trị hồi sức

Điều trị hồi sức là hết sức quan trọng để giảm tỉ lệ tử vong. Ghi nhận sớm và xử trí sốc và/hoặc tăng áp lực nội sọ cần được ưu tiên trong điều trị bệnh nhiễm não mô cầu. Các nguyên tắc điều trị hồi sức thể bệnh nhiễm khuẩn huyết và thể viêm màng não được áp dụng cụ thể cho từng nhóm tuổi nữ nhi, trẻ nhỏ và trẻ lớn.

### 2.2.4 Các điều trị hỗ trợ khác

Corticosteroids sử dụng trước hoặc thời điểm liều kháng sinh đầu tiên có hiệu quả giảm các biến chứng thần kinh trong viêm màng não do *H. influenzae type b* và viêm màng não phế cầu. Chính vì thế, điều trị ban đầu khi chưa xác định tác nhân gây bệnh có thể cân nhắc điều trị dexamethasone trong viêm màng não (dexamethasone 0,15mg/kg, 4 lần/ngày, 2-4 ngày). Tuy nhiên, do chưa có bằng chứng chứng tỏ hiệu quả của dexamethasone trong điều trị thể viêm màng não cấp tính do NMC, một khi có chẩn đoán xác định thể viêm màng não do NMC, cần ngưng điều trị dexamethasone nếu đã khởi đầu trước đó [22].

Hydrocortisone khi có sốc kháng catecholamine (Hydrocortisone 1-2 mg/kg/lần, 4 lần/ngày, đến khi ổn định huyết động) [22].

Điều trị rối loạn đông máu nội mạch lan tỏa.

Điều trị rối loạn điện giải, toan kiềm.

Điều trị hoạt tử da, cắt cụt chi.

## 2.3 Biến chứng và di chứng thường gặp của bệnh do não mô cầu

Theo các dữ liệu nghiên cứu, khoảng 37% những người sống sót bị mắc các di chứng sau thể bệnh xâm lấn, khoảng hơn 50% nữ nhi sống sót có khả năng bị di chứng sau thể bệnh xâm lấn [4], 46% mắc chứng lo âu trầm cảm [5].



### 2.3.1 Sẹo da

Cùng với biến chứng đoạn chi là hai biến chứng thường gặp nhất sau bệnh lý do não mô cầu. Tỷ lệ sẹo da và đoạn chi cao hơn ở trẻ em so với người lớn, cao hơn trong thể nhiễm khuẩn huyết so với thể viêm màng não. Tỷ lệ sẹo da dao động qua các nghiên cứu và có thể lên đến 48-55% ở các trường hợp nhiễm khuẩn huyết do não mô cầu.

### 2.3.2 Khiếm khuyết/di chứng thần kinh

Các tổn thương liên quan phát triển thần kinh chiếm tỷ lệ khoảng 7%. Trẻ có thể gặp phải một loạt các khuyết tật như co cứng cơ, tổn thương não, rối loạn hành vi, thay đổi tính tình, co giật, rối loạn học tập, liệt dây thần kinh sọ não, tồn tại dấu thần kinh khu trú...

### 2.3.3 Mất/suy giảm thính lực, thị lực

Trẻ viêm màng não do NMC có thể giảm/mất thính lực và/hoặc thị lực khi xuất viện. Tỷ lệ mất/giảm thính lực dao động khoảng 4%-13%. Giảm/mất thính lực thường xuất hiện ở cả hai tai và có thể thay đổi theo độ tuổi.

### 2.3.4 Đau mạn tính

Sau khi điều trị qua đợt cấp, người bệnh có thể xuất hiện đau mạn tính gây ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống và hoạt động hàng ngày. Nguyên nhân có thể liên quan nhiều yếu tố bao gồm tổn thương do chính NMC, do các biến chứng như sẹo da, hoặc liên quan điều trị như đoạn chi... Việc điều trị tình trạng đau mạn tính thường bao gồm cả điều trị nguyên nhân gốc lẫn điều trị triệu chứng như sử dụng thuốc giảm đau, vật lý trị liệu, tâm lý trị liệu.

### 2.3.5 Rối loạn sang chấn tâm lý sau chấn thương (*Post-traumatic stress disorder, PTSD*) và các vấn đề sức khỏe tâm thần khác

PTSD thường được ghi nhận nhiều trong những trường hợp nặng điều trị tại các đơn vị hồi sức cấp cứu nhi. Trẻ hồi phục sau đợt bệnh do não mô cầu xâm lấn gia tăng đáng kể các vấn đề về sức khỏe tâm

thần. Theo dõi dài hạn 17 năm ghi nhận khoảng 11% các trường hợp mắc tăng động kém tập trung, 7% rối loạn lo âu chia ly, 20% mắc trầm cảm. Các vấn đề về cảm xúc và hành vi liên quan môi trường học đường, gia đình, xã hội cũng gia tăng. Tỷ lệ PTSD cũng được ghi nhận gia tăng ở người chăm sóc trẻ, cao nhất ở mẹ của trẻ và có thể kéo dài nhiều năm sau biến cố.

### 2.3.6 Tổn thương thận

Sau diễn biến suy thận cấp trong giai đoạn tiến triển của bệnh, có những bệnh nhi không hồi phục chức năng thận. Thay vào đó, chức năng thận tiếp tục bị rối loạn diễn tiến dần đến suy thận mạn, một số trường hợp đòi hỏi phải chạy thận nhân tạo hoặc ghép thận.

## 3. Kết luận

Bệnh nhiễm não mô cầu là bệnh truyền nhiễm tiến triển cấp tính, bệnh nguy hiểm đe dọa tính mạng. Chẩn đoán bệnh bao gồm đặc điểm dịch tễ vùng có dịch bệnh, triệu chứng nhiễm trùng cấp tính, thể bệnh thường gặp là nhiễm khuẩn huyết và viêm màng não do não mô cầu, ban xuất huyết hoại tử hình sao. Diễn biến bệnh cấp tính nhanh có thể xuất hiện tình trạng sốc nhiễm khuẩn, tăng áp lực nội sọ. Các biến chứng muộn của bệnh gây tình trạng tàn tật cho người bệnh như di chứng thần kinh, cắt cụt chi...

Điều trị cần sử dụng kháng sinh đường tĩnh mạch sớm ngay trong giờ đầu phát hiện bệnh. Các điều trị hỗ trợ khác: nhận định sớm sốc và can thiệp điều trị tích cực, chống tăng áp lực nội sọ và các điều trị khác là quan trọng giúp cứu sống người bệnh và giảm di chứng.

## 4. Câu hỏi

Câu 1. Nhiễm não mô cầu giai đoạn sớm (vài giờ đầu) thường dễ nhầm lẫn với bệnh lý nào sau đây?

- A. Nhiễm trùng tiêu hóa
- B. Cảm lạnh hoặc cúm

- C. Dị ứng da
- D. Viêm tai giữa cấp

Câu 2. Tại sao tử ban hình sao là dấu hiệu quan trọng trong việc nhận diện tình trạng diễn tiến tối cấp của bệnh?

- A. Chỉ xuất hiện ở trẻ em
- B. Có mối tương quan với viêm màng não
- C. Xuất hiện sau 24h từ khi khởi bệnh
- D. Có thể là dấu hiệu báo động biến chứng nặng nề

Câu 3. Dấu hiệu tử ban hình sao xuất hiện như thế nào trong bệnh lý xâm lấn do não mô cầu?

- A. Xuất hiện muộn và lan rộng nhanh chóng
- B. Xuất hiện sớm và lan nhanh
- C. Thường xuất hiện khu trú ở chi dưới
- D. Xuất hiện sau 24h kể từ khi bắt đầu triệu chứng

Câu 4. Những bệnh cảnh nào sau đây là thể bệnh do não mô cầu xâm lấn thường gặp?

- A. Viêm màng não cấp tính và nhiễm khuẩn huyết cấp tính
- B. Viêm màng não cấp tính và viêm phổi
- C. Nhiễm khuẩn huyết cấp tính và viêm khớp mũ
- D. Viêm phổi và viêm khớp mũ

Câu 5. Triệu chứng ban đầu của viêm màng não do não mô cầu thường bắt đầu như thế nào?

- A. Viêm kết mạc mắt
- B. Sốt và cảm giác mệt mỏi
- C. Co giật
- D. Tiêu chảy không đờm máu

Câu 6. Cận lâm sàng nào sau đây giúp xác định tình trạng nhiễm não mô cầu nhanh chóng và không bị ảnh hưởng nhiều bởi việc sử dụng kháng sinh trước đó?

- A. Cây dịch não tủy
- B. Cây máu
- C. PCR
- D. Soi nhuộm phết tử ban

Câu 7. Để chẩn đoán ca bệnh xác định trong viêm màng não do não mô cầu, cần có xét nghiệm nào sau đây?

- A. Test nhanh tìm não mô cầu
- B. Soi, cấy phân lập não mô cầu trong dịch não tủy
- C. Latex tìm kháng nguyên não mô cầu trong máu
- D. MRI não tìm sang thương hệ thần kinh trung ương

Câu 8. Theo thông tin hướng dẫn chẩn đoán ca bệnh lâm sàng của Bộ Y tế năm 2021, yếu tố dịch tễ nào sau đây quan trọng trong việc đưa ra quyết định chẩn đoán?

- A. Tình trạng nhiễm khuẩn
- B. Có tiếp xúc với bệnh nhân
- C. Có dấu màng não
- D. Xuất hiện tử ban hình sao

Câu 9. Nguyên tắc chính trong điều trị viêm màng não nghi ngờ do não mô cầu là gì?

- A. Điều trị kháng sinh đường tĩnh mạch phù hợp và càng sớm càng tốt
- B. Chờ kết quả xét nghiệm dịch não tủy để quyết định điều trị kháng sinh

- C. Điều trị dexamethason khi chẩn đoán xác định viêm màng não do não mô cầu
- D. Thời gian điều trị kháng sinh đường tĩnh mạch tối thiểu là ba tuần

Câu 10. Những biến chứng và di chứng nào sau đây là biến chứng và di chứng thường gặp sau bệnh lý xâm lấn do não mô cầu?

- A. Suy thận mạn
- B. Tổn thương gan mạn
- C. Sẹo da và đoạn chi
- D. Yếu liệt chi

### **5. Tài liệu tham khảo**

1. Durand ML, Calderwood SB, Weber DJ, et al. Acute bacterial meningitis in adults. A review of 493 episodes. *N Engl J Med* 1993; 328:21.
2. Thompson MJ, Ninis N, Perera R, et al. Clinical recognition of meningococcal disease in children and adolescents. *Lancet* 2006; 367:397
3. Taha MK, Weil-Olivier C, Bouée S, et al. Risk factors for invasive meningococcal disease: a retrospective analysis of the French national public health insurance database. *Hum Vaccin Immunother* 2021; 17:1858
4. Marquez L. Meningococcal disease. In: Feigin RD, Cherry JD, Demmler Harrison GJ, Kaplan SL, editors. *Feigin & Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases* 8<sup>th</sup> ed.; Saunders Elsevier; 2019; 902:907
5. Algren JT, Lal S, Cutliff SA, Richman BJ. Predictors of outcome in acute meningococcal infection in children. *Crit Care Med* 1993; 21:447.

6. Darmstadt GL. Acute infectious purpura fulminans: pathogenesis and medical management. *Pediatr Dermatol* 1998; 15:169
7. Visintin C, Muggleston MA, et al. Management of bacterial meningitis and meningococcal septicaemia in children and young people: summary of NICE guidance. *BMJ*. 2010;340:c3209.
8. Phạm Nhật An. Viêm màng não mủ. Bài giảng Nhi khoa tập 2, Nhà xuất bản y học 2013. trang 278-284.
9. Ceyhan M, Gürler N, Ozsurekci Y, et al. Meningitis caused by Neisseria Meningitidis, Hemophilus Influenzae Type B and Streptococcus Pneumoniae during 2005-2012 in Turkey. A multicenter prospective surveillance study. *Hum Vaccin Immunother* 2014;10(9):2706-12. doi: 10.4161/hv.29678. Epub 2014 Nov 17
10. Nieuwland R, Berckmans RJ, McGregor S, et al. Cellular origin and procoagulant properties of microparticles in meningococcal sepsis. *Blood* 2000; 95:930.
11. Carpenter RR, Petersdorf RG. The clinical spectrum of bacterial meningitis. *Am J Med* 1962; 33:262.
12. Heckenberg SG, de Gans J, Brouwer MC, et al. Clinical features, outcome, and meningococcal genotype in 258 adults with meningococcal meningitis: a prospective cohort study. *Medicine (Baltimore)* 2008; 87:185
13. Kerttula Y, Leinonen M, Koskela M, Mäkelä PH. The aetiology of pneumonia. Application of bacterial serology and basic laboratory methods. *J Infect* 1987; 14:21
14. Smith OP, White B, Vaughan D, et al. Use of protein-C concentrate, heparin, and haemodiafiltration in meningococcus-induced purpura fulminans. *Lancet* 1997; 350:1590.
15. Bộ Y tế. Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh nhiễm Não mô cầu. Quyết định số 975/QĐ-BYT ngày 29 tháng 3 năm 2012 của Bộ trưởng Bộ Y tế

16. Vaz LE. Meningococcal disease. *Pediatrics in Review* 2017; 158:169
17. American Academy of Pediatrics. Meningococcal infections. *Red Book* 32<sup>nd</sup>, 2021.
18. Nadel S. Treatment of Meningococcal Disease. *Journal of Adolescent Health* 2016; 59 S21-S28
19. Nguyen N, Ashong D. Neisseria Meningitidis. [Updated 2022 Sep 26]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK549849/>
20. Wang B, Clarke M, Thomas N, et al. The clinical burden and predictors of sequelae following invasive meningococcal disease in Australian children. *Pediatr Infect Dis J.* 2014 Mar;33(3):316-318.
21. Al-Janabi H, et al. Measuring health spillovers for economic evaluation: a case study in meningitis. *Health Econ.* 2016;25(12):1529-1544.
22. World Health Organization. Meningococcal meningitis. September 28, 2021. Accessed August 12, 2022. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/meningitis>

## **BÀI 6. NGUYÊN TẮC DỰ PHÒNG BỆNH DO NÃO MÔ CẦU**

*(GS.TS.BS Nguyễn Trần Hiền - PGS.TS.BS Cao Hữu Nghĩa\*)*

**Mục tiêu:** Sau khi học xong bài này, học viên có khả năng:

1. Trình bày được nguyên tắc dự phòng không đặc hiệu bệnh não mô cầu
2. Trình bày được nguyên tắc dự phòng đặc hiệu bệnh não mô cầu

### **1. Mở đầu**

Bệnh do não mô cầu xâm lấn vẫn còn là gánh nặng của y tế cộng đồng toàn cầu, dù đã có vắc xin phòng ngừa hơn 40 năm qua. Hằng năm, vẫn còn hơn một triệu ca nhiễm não mô cầu được báo cáo, với tỉ lệ chết/mắc toàn cầu 10 - 40% tùy biểu hiện lâm sàng và vùng địa lý. Những trường hợp sống sót thường để lại những di chứng suốt đời làm ảnh hưởng chất lượng cuộc sống của người bệnh và cả những người có nhiệm vụ chăm sóc họ trong gia đình. Gánh nặng kinh tế liên quan chẳng những đến chi phí điều trị đợt cấp bệnh do não mô cầu mà còn tiếp tục trong giai đoạn hồi phục và theo dõi di chứng. Quản lý và kiểm soát từng ca bệnh do não mô cầu xâm lấn, cho đến ca bệnh không xâm lấn trong cộng đồng; bao gồm cả việc cắt đứt đường lây truyền làm tiêu tốn nguồn lực y tế quốc gia lên hàng chục tỉ đồng. Bên cạnh đó còn là những gánh nặng khác như suy giảm nhận thức suốt đời, căng thẳng tâm lý, chi phí để tái hòa nhập xã hội, tác động gia đình và chi phí pháp lý đều bị bỏ quên. Thay đổi cách tiếp cận đo lường gánh nặng bệnh lý do não mô cầu là cần thiết nhằm hiểu chính xác hậu quả xã hội của căn bệnh tàn khốc này [1].

### **2. Nội dung**

Dự phòng bệnh lý não mô cầu bao gồm nhiều giải pháp khác nhau: từ xây dựng các khuyến cáo tránh lây lan qua giọt bắn cho



đến tiêm vắc xin phòng ngừa; từ kháng sinh cá thể hóa từng ca bệnh cho đến hóa trị liệu cho trường hợp tiếp xúc [2]. Bên cạnh đó còn truyền thông nguy cơ tại các khu vực có nguy cơ lây nhiễm não mô cầu hoặc truyền thông đại chúng thông qua hệ thống báo chí, truyền thanh... Mỗi quốc gia tùy tình hình dịch tễ, kinh tế và xã hội của quốc gia mình có những khuyến cáo dự phòng khác nhau. Tại Việt Nam, hướng dẫn giám sát và phòng chống bệnh do não mô cầu từ 2012 [3] cũng đưa ra các giải pháp dự phòng chung cho ca bệnh và cộng đồng.

### ***2.1. Dự phòng không đặc hiệu***

#### *2.1.1 Về góc độ cá nhân*

a. Tuyên truyền cho cá nhân, đặc biệt tại những vùng có dịch lưu hành, nơi có ổ dịch cũ về bệnh do não mô cầu và các biện pháp phòng chống lây nhiễm qua giọt bắn;

b. Thực hiện tốt việc vệ sinh cá nhân: rửa tay thường xuyên bằng xà phòng, súc miệng, họng bằng các dung dịch sát khuẩn mũi họng thông thường.

c. Ăn uống đủ chất dinh dưỡng, luyện tập, nâng cao thể trạng.

d. Thực hiện tốt vệ sinh, thông khí nơi ở, nơi làm việc.

e. Khi phát hiện dấu hiệu nghi ngờ mắc bệnh cần đi khám hoặc thông báo ngay cho cơ quan y tế gần nhất.

#### *2.1.2 Về góc độ cộng đồng*

a. Có kế hoạch chủ động phòng chống bệnh do não mô cầu hàng năm.

b. Tăng cường giám sát tại các tuyến, đặc biệt tại các ổ dịch cũ, nơi nguy cơ cao.

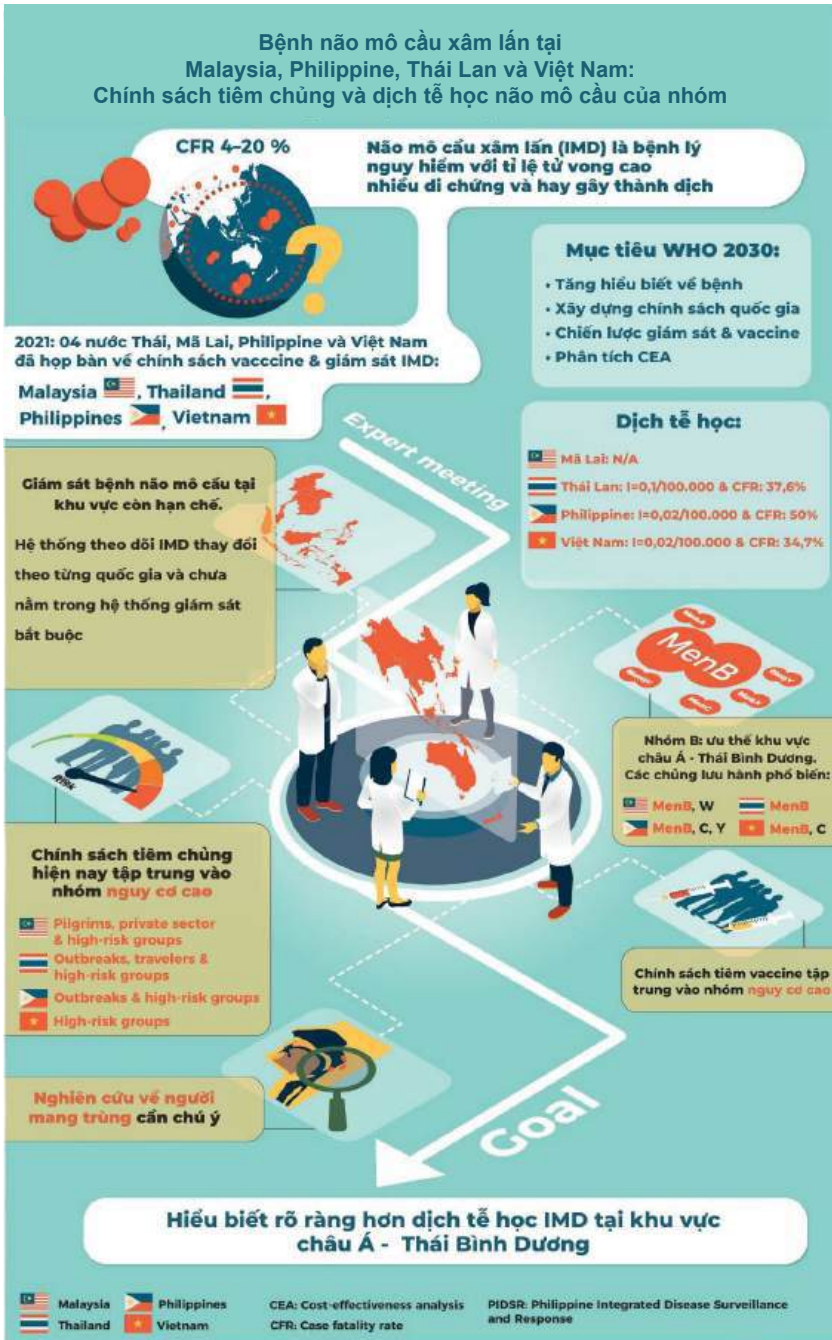
c. Giáo dục cộng đồng bằng mạng lưới cộng tác viên y tế qua truyền thông nguy cơ, đặc biệt tại các trường học, ký túc xá, doanh trại quân đội...

d. Chuẩn bị đầy đủ về vật tư, hóa chất dự phòng khi dịch xảy ra.

Ngoài ra, theo đồng thuận của các quốc gia vùng châu Á - Thái Bình Dương [4] tại cuộc họp 2022 kết luận: mỗi nước có phương cách dự phòng khác nhau, tùy đánh giá độ nặng nhẹ của bệnh do não mô cầu từ các chuyên gia lâm sàng, mức nhận thức từ các chuyên gia y tế công cộng và chính sách tiêm chủng/chương trình tiêm chủng quốc gia của các chuyên gia y học dự phòng.

Nguyên tắc dự phòng đặc hiệu có khác nhau giữa các quốc gia, nhưng nguyên tắc dự phòng không đặc hiệu thì tương tự như nhau dù với chiến lược giám sát chủ động, thụ động hay trọng điểm.

➤ NGUYÊN TẮC DỰ PHÒNG BỆNH DO NÃO MÔ CẦU



Hình 6.1. Chiến lược phòng chống viêm màng não mô cầu của nhóm nước Malaysia, Philippine, Thái Lan và Việt Nam 2022

Nhìn ở góc độ toàn cầu: thì theo Cơ quan Y tế Bang Virginia [5] (*bang của Mỹ*) thì các nguyên tắc dự phòng không đặc hiệu lại bao gồm cả biện pháp phòng vệ cá nhân:

*a) Tránh phơi nhiễm cá nhân:*

- Tránh sử dụng dụng cụ ăn uống chung;
- Tránh chia sẻ thức ăn, đồ uống, thuốc lá tại những khu vực tập trung đông người;
- Khẩu trang khi ho, chảy mũi;
- Rửa tay thường xuyên khi có tiếp xúc dịch tiết hô hấp, vì nhiều nguyên nhân khác nhau.

*b) Dự phòng ca lây nhiễm mới:*

- Chuyển gửi người có tiếp xúc gần với ca bệnh đến cơ quan y tế để có hóa dự phòng thích hợp.
- Khuyến cáo các triệu chứng và dấu hiệu nhiễm bệnh mà ca nghi lây nhiễm cần biết để đến ngay cơ sở y tế thích hợp.

*c) Biện pháp phòng vệ cá nhân:*

- Tránh hút thuốc lá và môi trường hút thuốc.
- Ăn uống cân bằng và tránh thức uống có cồn.
- Ngủ đủ và tập thể dục thường xuyên.

**2.2. Dự phòng đặc hiệu [6]**

*2.2.1. Các nhóm nguy cơ cao cần tiêm vắc xin:*

Bất cứ ai cũng có thể mắc bệnh viêm màng não mô cầu. Trung tâm Kiểm soát và Phòng ngừa dịch bệnh của châu Âu (ECDC), Hoa Kỳ (CDC), và cả Hội Y học dự phòng Việt Nam đã có khuyến nghị cần chủng ngừa bệnh nhiễm vi khuẩn não mô cầu cho những đối tượng sau:

- Trẻ em dưới 5 tuổi, đặc biệt là nên tiêm vắc xin NMC nhóm B sớm nhất có thể từ 2 tháng tuổi, cùng với vắc xin NMC nhóm A, C, W, Y sớm trong năm đầu đời để trẻ được bảo vệ toàn diện.

## ➤ NGUYÊN TẮC DỰ PHÒNG BỆNH DO NÃO MÔ CẦU

- Trẻ em từ 11 đến 25 tuổi. Đối với trẻ nhỏ hơn cũng nên tiêm phòng
- Bất kỳ ai đã tiếp xúc với bệnh viêm màng não cầu trong một đợt bùng phát hoặc khi làm nghiên cứu.
- Bất kỳ ai đã đi du lịch hoặc sinh sống ở nơi bệnh viêm màng não phổ biến, chẳng hạn như khu vực châu Phi vùng hạ Sahara.
- Người bị rối loạn hệ miễn dịch. Người không có lá lách hoặc chức năng lá lách bị suy giảm, hư hỏng.

### 2.2.2 Dự phòng chủ động bằng vắc xin:

Các loại vắc xin não mô cầu cộng hợp hiện nay:

- Vắc xin não mô cầu ngũ giá MenACWY-TT/MenB-FHbp (Penbraya)
- Vắc xin não mô cầu tứ giá cộng hợp (Quadrivalent Meningococcal Conjugate Vaccines)
  - MenACWY-DT (Menactra)
  - MenACWY-CRM (Menevo)
  - MenACWY-TT (MenQuadfi)
- Vắc xin não mô cầu nhóm B (Serogroup B Meningococcal Vaccines)
  - MenB-FHbp (Trumenba)
  - MenB-4C (Bexsero)

Từ 2017, vắc xin não mô cầu polysaccharide đơn thuần đã dần không được sử dụng tại các nước phát triển, trong đó có Mỹ.

- *Vắc xin nhóm huyết thanh não mô cầu tứ giá A, C, Y và W-135:*

Các loại vắc xin cộng hợp hay có chất bổ trợ (*adjuvant*) được FDA và ACIP khuyến cáo gồm: Menactra<sup>R</sup> sử dụng cho trẻ từ 9

tháng tuổi đến 55 tuổi, Menveo<sup>R</sup> được phê duyệt cho trẻ từ 2 tháng tuổi đến 55 tuổi, và MenQuadfi<sup>R</sup> hiện được Hoa Kỳ phê duyệt cho trẻ từ 2 tuổi trở lên trong khi Australia, Canada và châu Âu phê duyệt sử dụng cho trẻ từ 12 tháng tuổi trở lên. Riêng Menveo<sup>R</sup> được phát triển trên nền công nghệ chiết xuất nấm men (yeast extracts). Vắc xin não mô cầu tứ giá cộng hợp dùng tiêm bắp, thường không chứa tá dược, kháng sinh hay chất bảo quản, ngay cả formaldehyde cũng không sử dụng trong quá trình sản xuất.

- *Vắc xin nhóm huyết thanh não mô cầu B:*

Hai loại vắc xin não mô cầu nhóm B bằng công nghệ tái tổ hợp, được sử dụng nhiều tại Mỹ và thế giới là: MenB-FHbp (Trumenba<sup>R</sup>) and MenB-4C (Bexsero<sup>R</sup>). Trumenba<sup>R</sup> sử dụng từ 10-25 tuổi và Bexsero<sup>R</sup> được sử dụng cho trẻ từ 2 tháng, tiêm bắp. Mỗi liều đều có chứa tá dược nhôm (*aluminum as an adjuvant*); riêng Bexsero<sup>R</sup> còn chứa kanamycin. Chất bảo quản sử dụng trong cả Trumenba hay Bexsero và chứa trong ống tiêm chuẩn bị sẵn bằng nhựa (latex).

- *Vắc xin não mô cầu ngũ giá (MenABCWY)*

2.2.3 *Dự phòng chủ động đối với trường hợp tiếp xúc gần bằng kháng sinh [3]:*

2.2.3.1 *Định nghĩa ca tiếp xúc gần:*

Người tiếp xúc gần là những người sống cùng hộ gia đình; người sống, làm việc cùng phòng; người trực tiếp chăm sóc, người có tiếp xúc mật thiết; trẻ học cùng trường mầm non/nhà trẻ, cùng nhóm học, cùng lớp học... với bệnh nhân trong thời gian từ 7 ngày trước ngày khởi phát cho đến 24 giờ sau khi bệnh nhân được dùng kháng sinh đặc hiệu.

2.2.3.2 *Tiến hành:*

- Lập danh sách những người tiếp xúc gần và theo dõi tình trạng sức khỏe trong vòng 10 ngày kể từ khi tiếp xúc lần

cuối, cần phổ biến cho những người tiếp xúc gần tự theo dõi, phát hiện sớm các triệu chứng của bệnh, đặc biệt là sốt và thông báo ngay cho cán bộ y tế.

- Hạn chế tối đa việc tiếp xúc với bệnh nhân và những người khác.
- Sử dụng thuốc điều trị dự phòng càng sớm càng tốt, tốt nhất là trong vòng 24h sau khi có chẩn đoán xác định ca bệnh có liên quan cho những người tiếp xúc gần, sử dụng kháng sinh theo kết quả kháng sinh đồ, nếu không có kháng sinh đồ, sử dụng một trong các loại kháng sinh: *Ciprofloxacin*, *Rifampicin*, *Azithromycin*.

- Liều dùng cụ thể như sau:

- **Ciprofloxacin:** Uống một lần duy nhất, liều lượng 500 mg cho người lớn và trẻ em trên 12 tuổi (không dùng cho trẻ em dưới 12 tuổi, phụ nữ có thai và phụ nữ đang cho con bú).

- **Rifampicin:** Chống chỉ định trong các trường hợp sau: đang có biểu hiện vàng da, có tiền sử tăng nhạy cảm với Rifampicin.

- ✓ Người lớn và trẻ em trên 12 tuổi: liều lượng 600mg/lần, dùng 2 lần/ngày, dùng trong 2 ngày (không dùng cho phụ nữ có thai và phụ nữ đang cho con bú).

- ✓ Trẻ em từ 1-12 tuổi: liều lượng 10 mg/kg cân nặng/lần, dùng 2 lần/ngày, dùng trong 2 ngày.

- ✓ Trẻ em dưới 12 tháng: liều lượng 5mg/kg cân nặng/lần, dùng 2 lần/ngày, dùng trong 2 ngày.

- **Azithromycin:**

- ✓ Người lớn: uống 1 lần duy nhất, liều lượng 500 mg. Dùng được cho phụ nữ có thai và phụ nữ đang cho con bú.

- ✓ Trẻ em: uống 1 lần duy nhất, liều lượng 10 mg/kg cân nặng.

Tùy theo tùy tình hình cụ thể của từng ổ dịch, việc sử dụng kháng sinh dự phòng ở phạm vi rộng hơn sẽ theo hướng dẫn của các Viện Vệ sinh Dịch tễ/Pasteur.

### 3. Kết luận

Viêm màng não do não mô cầu có thể dự phòng được thông qua thay đổi hành vi giảm lây truyền, dự phòng ngắn hạn bằng kháng sinh và dự phòng lâu dài thông qua tiêm chủng vắc xin.

Viêm màng não do vi khuẩn dễ lây lan, có thể lây truyền qua các giọt dịch tiết đường hô hấp khi tiếp xúc gần gũi như hôn, hắt hơi hoặc ho với ai đó. Nguy cơ lây nhiễm có thể được giảm bớt bằng cách thay đổi hành vi giảm nguy cơ lây lan bệnh qua giọt bắn đường hô hấp hoặc các bề mặt lây nhiễm chất tiết từ đường hô hấp: Đeo khẩu trang, vệ sinh tay đúng cách và đúng thời điểm, bảo vệ mắt, vệ sinh các bề mặt nhiễm chất tiết đường hô hấp.

Những người tiếp xúc gần gũi với người mắc bệnh viêm màng não do não mô cầu nên được dùng thuốc kháng sinh để ngăn ngừa bệnh. Những người có liên hệ chặt chẽ bao gồm: Những người trong cùng một gia đình, bạn cùng phòng, bất cứ ai tiếp xúc trực tiếp với dịch tiết miệng của bệnh nhân (nước bọt hoặc nước bọt), chẳng hạn như hôn nhau.

Cách tốt nhất để ngăn ngừa bệnh viêm màng não do não mô cầu là tiêm vắc xin. Những đối tượng có nguy cơ cao được khuyến cáo tiêm vắc xin phòng viêm màng não cầu khuẩn, bao gồm tất cả trẻ vị thành niên và thanh thiếu niên, trẻ em có nguy cơ cao mắc bệnh viêm màng não cầu khuẩn, người lớn có nguy cơ mắc bệnh viêm màng não cầu khuẩn cao hơn.

### 4. Câu hỏi

1. Việt Nam đã có hướng dẫn giám sát, chẩn đoán, điều trị và dự phòng bệnh nhiễm khuẩn não mô cầu từ năm nào:



## ➤ NGUYÊN TẮC DỰ PHÒNG BỆNH DO NÃO MÔ CẦU

- a. 2010
- b. 2012
- c. 2018
- d. 2020

2. Nhiễm não mô cầu là bệnh truyền nhiễm nhóm B, xếp loại lây truyền qua:

- a. Đường da niêm
- b. Đường tiêu hóa
- c. Đường hô hấp
- d. Đường tình dục

3. Theo hướng dẫn của Cục Y tế dự phòng, Bộ Y tế Việt Nam: trong phòng ngừa cá nhân đối với nhiễm não mô cầu thì khi phát hiện “dấu hiệu nghi ngờ mắc bệnh” thì:

- a. Cần đi khám ngay hoặc thông báo ngay cho cơ quan y tế gần nhất
- b. Cần đến ngay phòng tiêm chủng để tiêm vắc xin não mô cầu
- c. Cần chỉ định kháng sinh dự phòng thích hợp: *Ciprofloxacin*, *Rifampicin* hay *Azithromycin*.
- d. Cần tránh phơi nhiễm

4. Trong dự phòng cho trường hợp tiếp xúc gần: loại kháng sinh thường được chọn cho phụ nữ có thai và trẻ em < 6 tuổi là:

- a. Rifamycin
- b. Ciprofloxacin
- c. Azithromycin
- d. Lincomycin

5. Trong dự phòng nhiễm não mô cầu chủ động bằng vắc xin: loại vắc xin nào hiện chưa có trên thế giới nói chung và Việt Nam nói riêng:

- a. Công nghệ cộng hợp (conjugate)
- b. Công nghệ tái tổ hợp (recombinant)
- c. Công nghệ chiết xuất nấm men (yeast extracts)
- d. Công nghệ mRNA (molecular biology)

6. Trên nguyên tắc đồng thuận của các quốc gia vùng châu Á - Thái Bình Dương, ký kết vào năm 2022, giải pháp dự phòng không đặc hiệu được mỗi quốc gia đề ra KHÔNG dựa trên:

- a. Độ nặng, nhẹ tùy của bệnh do não mô cầu từ các chuyên gia lâm sàng
- b. Độ nặng, nhẹ tùy của bệnh do não mô cầu từ các cộng đồng dân cư khác nhau
- c. Mức nhận thức từ các chuyên gia y tế công cộng
- d. Chương trình tiêm chủng quốc gia từ các chuyên gia y học dự phòng

7. Trong các nguyên tắc dự phòng không đặc hiệu bệnh do não mô cầu được áp dụng tại Mỹ, biện pháp phòng vệ cá nhân chính là:

- a. Tránh hút thuốc lá, ăn uống đủ và kiêng thức uống có cồn
- b. Khuyến cáo các triệu chứng và dấu hiệu nhiễm bệnh mà ca nghi lây nhiễm cần biết
- c. Chuyển gửi người có tiếp xúc gần với ca bệnh đến cơ quan y tế
- d. Tham khảo ý kiến chuyên gia dịch tễ học và lâm sàng

8. Định nghĩa “ca tiếp xúc gần” trong bệnh do não mô cầu:

- a. Là những người sống cùng hộ gia đình; người sống, làm việc cùng phòng; người trực tiếp chăm sóc, người có tiếp xúc mật thiết; trẻ học cùng trường mầm non/nhà trẻ, cùng nhóm học, cùng lớp học... với bệnh nhân trong thời gian từ 7 ngày trước ngày khởi phát cho đến 24h sau khi bệnh nhân được dùng

kháng sinh đặc hiệu

- b. Là những người sống cùng hộ gia đình; người sống, làm việc cùng phòng; người trực tiếp chăm sóc, người có tiếp xúc mật thiết; trẻ học cùng trường mầm non/nhà trẻ, cùng nhóm học, cùng lớp học... với bệnh nhân trong thời gian từ 7 ngày trước ngày khởi phát cho đến 28 ngày sau khi bệnh nhân được dùng kháng sinh đặc hiệu
- c. Là những người sống cùng hộ gia đình; người sống, làm việc cùng phòng; người trực tiếp chăm sóc, người có tiếp xúc mật thiết; trẻ học cùng trường mầm non/nhà trẻ, cùng nhóm học, cùng lớp học... với bệnh nhân trong thời gian từ 14 ngày trước ngày khởi phát cho đến sau khi bệnh nhân được dùng kháng sinh đặc hiệu
- d. Là những người sống cùng hộ gia đình; với bệnh nhân trong thời gian từ 7 ngày trước ngày khởi phát cho đến sau khi bệnh nhân được dùng kháng sinh đặc hiệu

9. Thuốc điều trị dự phòng sau khi có chẩn đoán xác định ca bệnh có liên quan cho những người tiếp xúc gần, với các loại kháng sinh: Ciprofloxacin, Rifampicin, Azithromycin:

- a. 48h sau khi chẩn đoán xác định ca là người tiếp xúc gần
- b. Trong vòng 24h sau khi chẩn đoán xác định ca là người tiếp xúc gần
- c. 03 ngày sau khi chẩn đoán xác định ca là người tiếp xúc gần
- d. 07 ngày sau khi chẩn đoán xác định ca là người tiếp xúc gần

10. Trong dự phòng chủ động bằng vắc xin MenB cho não mô cầu nhóm B, hai loại vắc xin đã được lưu hành trên thế giới khác nhau ở:

- a. Công nghệ tái tổ hợp và công nghệ gene
- b. Độ tuổi chỉ định 10 - 55 tuổi
- c. Tá dược nhôm (aluminum)
- d. Kháng sinh Kanamycin (vết)

## 5. Tài liệu tham khảo

1. Fedirico Martinón Torres. *Deciphering the burden of Meningococcal diseases: Conventional and under recognized elements*. Journal of Adolescent Health 59 (2016) S11-S20
2. Utah Department of Health and Human services. Meningococcal diseases. Disease Plan p.1-25; Utah Department of Health and Human Services (DHHS); 2022; Office of Communicable Diseases (OCD): 801-538-6191.
3. Bộ Y Tế. Quyết định 3897/QĐ-BYT. *Hướng dẫn giám sát và phòng chống bệnh do não mô cầu*: ban hành 12/10/2012.
4. Usa Thisyakorn, Josefina Carlos, Tawee Chotpitayasunondh, Tran M. Dien et al. *Invasive meningococcal disease in Malaysia, Philippines, Thailand, and Vietnam: An Asia-Pacific expert group perspective on current epidemiology and vaccination policies*. Human Vaccines and Immunotherapeutics. 2022; 18(6): 2110759.
5. West Virginia Department of Health and Human service. Invasive Meningococcal Disease Protocol. Accessed by: [https://www.wvdhhr.org/bph/oehp/sdc/PDFs/IDEP/meningo\\_protocol.pdf](https://www.wvdhhr.org/bph/oehp/sdc/PDFs/IDEP/meningo_protocol.pdf); Nov/2023.
6. Sarah Mbaeyi, Jonathan Duffy, Lucy A. McNamara. Meningococcal Disease. Advisory Committee on Immunization Practices Vaccine Recommendations and Guidelines (CDC). 2021. The 14th edition of the “Pink Book” was published August 2021; p.1-18.

## BÀI 7. CÁC VẮC XIN NGỪA BỆNH DO NÃO MÔ CẦU

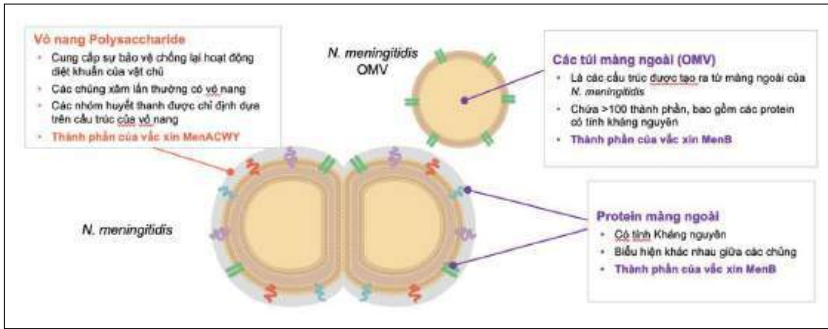
(TS.BS Nguyễn Huy Luân\* - BS. CKI Bạch Thị Chính)

**Mục tiêu:** Sau khi học xong bài này, học viên có khả năng:

1. Trình bày được các chế phẩm vắc xin và hiệu quả của vắc xin não mô cầu
2. Trình bày được chỉ định tiêm chủng và cách dùng các loại vắc xin não mô cầu
3. Liệt kê được chống chỉ định và thận trọng của vắc xin não mô cầu
4. Trình bày được vắc xin và những điều cần lưu ý khi sử dụng vắc xin não mô cầu

### 1. Mở đầu

Lịch sử của vắc xin não mô cầu là một hành trình hấp dẫn được đánh dấu bằng những đột phá khoa học và những tiến bộ liên tục trong việc cải tiến vắc xin chống lại bệnh viêm màng não và nhiễm trùng huyết do não mô cầu, một bệnh nhiễm trùng nghiêm trọng do vi khuẩn *Neisseria meningitidis* gây ra. Từ năm 1900 đến năm 1940, một số thử nghiệm vắc xin não mô cầu loại toàn tế bào bất hoạt đã được tiến hành, nhưng các nghiên cứu này được kiểm soát kém và trong hầu hết các trường hợp, không thể biết liệu vắc xin có mang lại khả năng miễn dịch bảo vệ hay không. Ngoài ra, vắc xin toàn tế bào có hạn chế do tính phản ứng quá mức của các chế phẩm này [38]. Sau năm 1940, các nghiên cứu phát triển của vắc xin não mô cầu dựa trên thành phần cấu trúc chính của *N. meningitidis* như lớp vỏ nang polysaccharide, túi màng ngoài (OMV) và protein trên lớp màng ngoài [1].



Hình 7.1: Thành phần cấu trúc chính của *N. meningitidis* tạo kháng nguyên

Vào cuối những năm 1960, Gotschlich và các đồng nghiệp đã phát triển một phương pháp để tinh chế các polysaccharides não mô cầu có trọng lượng phân tử cao an toàn và tạo ra đáp ứng miễn dịch với não mô cầu. Năm 1974, vắc xin não mô cầu đầu tiên được phát triển là vắc xin polysaccharide đơn giá vắc xin A và C. Trong thập kỷ tiếp theo, nhiều loại vắc xin polysaccharide đã được phát triển nhưng là các lựa chọn đa giá, A và C, và A, C, W và Y. Vắc xin polysaccharide tứ giá A, C, W-135 và Y, đã được cấp phép ở Hoa Kỳ từ năm 1981 trên cơ sở tính an toàn và khả năng sinh miễn dịch, có hiệu quả hơn 85% đối với các thành phần A và C ở trẻ lớn hơn 2 tuổi và người lớn. Tuy nhiên, ngoài thành phần nhóm A, các loại vắc xin này có khả năng miễn dịch kém ở trẻ dưới 2 tuổi. Hơn nữa, polysaccharides là kháng nguyên độc lập với tế bào T dẫn đến khả năng miễn dịch tồn tại trong thời gian ngắn và không có phản ứng trí nhớ. Do đó, cần phải dùng liều nhắc sau mỗi 3 đến 5 năm, và điều này có thể làm giảm phản ứng kháng thể so với phản ứng với lần tiêm chủng đầu tiên, do lượng tế bào B trí nhớ đã cạn kiệt [1].

Cuối thế kỷ 20, để khắc phục vấn đề bảo vệ ngắn hạn chống lại bệnh do não mô cầu, người ta đã sử dụng liên kết cộng hóa trị (cộng hợp) của polysaccharide với chất mang protein như giải độc tố uốn ván hoặc bạch hầu, dẫn đến khả năng miễn dịch phụ thuộc vào tế bào

## ➤ CÁC VẮC XIN NGỪA BỆNH DO NÃO MÔ CẦU

T và phản ứng trí nhớ có hiệu quả hơn, đặc biệt ở trẻ nữ nhi và trẻ nhỏ [1]. Năm 1999, Vương quốc Anh trở thành quốc gia đầu tiên đưa vắc xin cộng hợp não mô cầu nhóm C (MenC) vào lịch tiêm chủng định kỳ cho trẻ nữ nhi, và chiến dịch tiêm bù dành cho trẻ em và thanh thiếu niên đến 18 tuổi. Sau khi vắc xin này được giới thiệu, đã có sự suy giảm rõ rệt về tỉ lệ người lành mang vi khuẩn não mô cầu nhóm C và người bệnh [1]. Năm 2010, vắc xin MenAfriVac đã được giới thiệu ở châu Phi cận Sahara để chống lại dịch bệnh viêm màng não do nhóm huyết thanh A gây ra. 2 loại vắc xin não mô cầu liên hợp khác, MenACWY-DT (Menactra) và MenACWY-CRM (Menveo) đã được cấp phép.

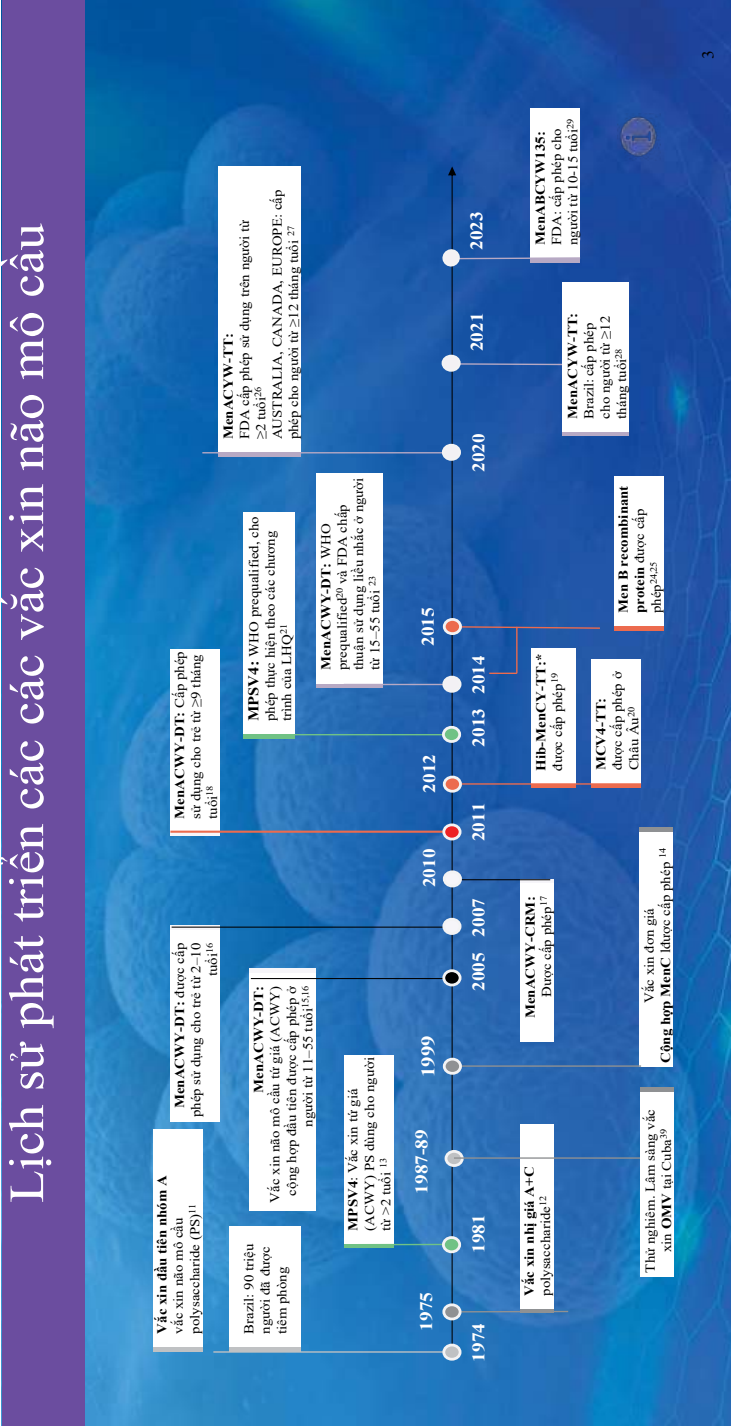
Công nghệ polysaccharide cộng hợp protein áp dụng thành công cho vắc xin ACWY. Tuy nhiên lại không thể được sử dụng cho vắc xin não mô cầu nhóm B là do lớp polysaccharide của MenB có thành phần tương tự về cấu tạo hóa học với axit polysialic có trong nhiều mô của người, và điều này dẫn đến kém hiệu quả trong đáp ứng miễn dịch và là nguyên nhân tiềm tàng của hiện tượng tự miễn [2]. Giải pháp cho vấn đề này ban đầu là công nghệ vắc xin sử dụng túi màng ngoài OMV (outer membrane vesicles) của vi khuẩn não mô cầu, chứa protein Porin A có khả năng miễn dịch cao (PorA). Năm 1987-1989, thử nghiệm đầu tiên vắc xin OMV đã được thực hiện với 106.000 trẻ 10-14 tuổi tại Cuba, hiệu lực bảo vệ thu được là 83% [1]. Vắc xin công nghệ OMV với kháng nguyên PorA là thành phần chính được sử dụng ở Cuba, Brazil, Na Uy và New Zealand có hiệu quả trên cùng một chủng (chủng não mô cầu được sử dụng để tạo ra vắc xin) ở trẻ lớn hơn và người lớn [1]. Tuy nhiên, vấn đề là PorA có nhiều biến thể (khoảng > 600 biến thể) nên vắc xin OMV có hiệu quả hạn chế đối với các chủng dị chủng (các chủng lưu hành không phải là chủng làm vắc xin), và hiệu quả hạn chế trên nhóm nữ nhi, nhóm tuổi có nguy cơ mắc não mô cầu nhóm B cao nhất [4].

Vắc xin não mô cầu nhóm B đa kháng nguyên là trường hợp đầu tiên áp dụng thành công công nghệ vắc xin di truyền đảo ngược (*reverse vaccinology*) bằng các phần mềm phân tích trên máy tính, và cho phép dự đoán các đoạn gen có thể tổng hợp được các protein tiềm năng có thể dùng làm kháng nguyên cho vắc xin não mô cầu nhóm B (biểu hiện ở bề mặt, có thể tạo kháng thể có tính diệt khuẩn, không tiết độc tố có hại cho con người). Sau đó, các gen được tái tổ hợp thành protein qua *E. Coli* và được sàng lọc bằng nhiều phương pháp và chỉ giữ lại các protein có tính sinh miễn dịch cao, tính diệt khuẩn mạnh (thông qua con đường kết hợp bổ thể), ít đột biến và biểu hiện ở nhiều chủng não mô cầu nhóm B nhất có thể. Sau cùng có 4 protein được lựa chọn làm thành phần kháng nguyên của vắc xin não mô cầu nhóm B đa kháng nguyên (gọi tắt là 4CMenB). Vắc xin 4CMenB hoạt động trên cơ chế có nhiều kháng nguyên tác động ở nhiều mục tiêu trên não mô cầu, từ đó tạo ra tác động hiệp đồng diệt khuẩn và khắc phục được tính đa dạng của chủng não mô cầu nhóm B. Theo các dữ liệu nghiên cứu, vắc xin 4CMenB có thể bao phủ được hơn 80% các chủng não mô cầu nhóm B đang lưu hành trên thế giới [7].

Các thử nghiệm Giai đoạn III hiện đang được tiến hành cho hai loại vắc xin tái tổ hợp/cộng hợp năm giá ABCWY do GSK và Pfizer dẫn đầu. Năm 2023, FDA đã cấp phép sử dụng cho người từ 10-15 tuổi cho vắc xin ABCWY của Pfizer [8].



## Lịch sử phát triển các vắc xin não mô cầu



Hình 7.2: Lịch sử phát triển các vắc xin não mô cầu

## 2. Nội dung

### 2.1 Các chế phẩm vắc xin và hiệu quả của vắc xin não mô cầu

#### 2.1.1 Phương pháp đánh giá đáp ứng miễn dịch của vắc xin não mô cầu

Việc bảo vệ khỏi nhiễm trùng não mô cầu phụ thuộc vào khả năng miễn dịch bẩm sinh, đặc biệt là hệ thống bổ thể; sự thiếu hụt các thành phần bổ thể và những thay đổi trong các yếu tố điều hòa bổ thể đều có liên quan đến việc tăng nguy cơ nhiễm trùng. Ngoài ra, đáp ứng kháng thể là cần thiết để bảo vệ chống lại vi khuẩn. Xét nghiệm kháng thể diệt khuẩn trong huyết thanh (SBA) giúp đo lường khả năng tiêu diệt *N. meningitidis* khi có sự hiện diện của các kháng thể đặc hiệu gắn kết với vi khuẩn và kích hoạt bổ thể. Kể từ những năm 1960, khi người ta chứng minh rằng những người có hiệu giá SBA từ 4 trở lên (với việc sử dụng bổ thể của người chống lại não mô cầu nhóm C) bảo vệ chống lại các đợt bệnh tiếp theo, xét nghiệm SBA đã là thước đo tiêu chuẩn miễn dịch tương quan với khả năng bảo vệ [9]. Mặc dù tỉ lệ mắc bệnh đã được báo cáo là cao nhất ở trẻ từ 6 đến 24 tháng tuổi có hiệu giá SBA thấp nhất, dữ liệu gần đây của Hoa Kỳ chỉ ra rằng tỉ lệ mắc bệnh thực sự cao nhất ở trẻ nhỏ dưới 6 tháng tuổi, nhóm có hiệu giá SBA thấp nhất, vì chúng thiếu kháng thể diệt khuẩn chuyên biệt với não mô cầu trong huyết thanh mẹ truyền sang [10].

Do tỉ lệ mắc bệnh viêm màng não mô cầu tương đối thấp nên các nghiên cứu về hiệu quả lâm sàng của vắc xin trước khi cấp phép có thể không khả thi. Vắc xin polysaccharide não mô cầu và cộng hợp protein được cấp phép dựa trên bằng chứng về phản ứng miễn dịch ở những đối tượng được tiêm chủng sử dụng hoạt tính diệt khuẩn trong huyết thanh (SBA) làm yếu tố tương quan miễn dịch của khả năng bảo vệ [10].

### 2.1.2 Vắc xin polysaccharide

#### 2.1.2.1 Công nghệ sản xuất vắc xin polysaccharide

Hiện tại khoa học đã xác định 12 polysaccharide liên quan đến não mô cầu. Tuy nhiên trong sản xuất vắc xin tập trung vào 5 nhóm huyết thanh thường gây bệnh của não mô cầu là A, B, C, Y và W135.

Quá trình sản xuất vắc xin polysaccharide bao gồm một số bước cơ bản như sau:

Bước đầu tiên là tạo ra kháng nguyên được sử dụng để tạo ra phản ứng miễn dịch. Vi khuẩn gây bệnh được nuôi cấy trong lò phản ứng sinh học sử dụng môi trường được phát triển để tối ưu hóa hiệu suất kháng nguyên trong khi vẫn duy trì tính toàn vẹn của nó. Bước đầu tiên trong quá trình sản xuất là thành lập một “ngân hàng tế bào chủ”. Đây là tập hợp các tế bào đóng lọ tạo thành nguyên liệu ban đầu cho mọi hoạt động sản xuất trong tương lai. Từ ngân hàng này, các tế bào được chuẩn bị để sử dụng làm môi trường nuôi cấy ban đầu thường quy cho các lô sản xuất [38]. Các yếu tố chính ảnh hưởng đến năng suất và sự phát triển tế bào của polysaccharide trong quá trình lên men là loại môi trường, pH, sục khí, nhiệt độ và thời gian tăng trưởng [39].

*Neisseria meningitidis* phát triển trên môi trường thạch tương đối đơn giản chứa muối khoáng, lactate và một số axit amin như glutamine, arginine, glycine, serine và cysteine (Catlin, 1973). Thông thường, việc nuôi cấy *N. meningitidis* quy mô lớn được thực hiện bằng một trong ba phương tiện sau:

1. Môi trường Frantz (Frantz, 1942).
2. Môi trường Frantz cải tiến (có thay thế glucose bằng glycerol).
3. Catlin 6 (môi trường tổng hợp có glucose) là môi trường thường dùng hơn.

Nhiệt độ nuôi cấy ban đầu là 36-37 °C. Tuy nhiên, có ý kiến cho rằng nuôi cấy ở 35°C có thể làm tăng sản lượng polysaccharide dạng nang, có thể do vi khuẩn phát triển chậm hơn. Trong hầu hết các trường hợp, quá trình lên men được thực hiện ở khoảng 35°C (Gu & Tsai, 1991; Paz et al., 2003).

Bước 2 tiếp theo là giải phóng kháng nguyên khỏi chất nền và phân lập nó khỏi phần lớn môi trường được sử dụng cho sự phát triển của vi khuẩn [39].

- Chiết tách tế bào bằng cách ly tâm mẫu ở 10.000 g sau đó sấy viên ở 60°C trong 48 giờ.
- Chiết tách polysaccharide: tế bào có thể bị phá vỡ và kết tủa khi bổ sung Cetavlon. Sau khi ly tâm, phần nổi phía trên được loại bỏ và sinh khối kết tủa được giữ lại trong CaCl<sub>2</sub> 1M. Huyền phù được ly tâm một lần nữa và phần nổi phía trên được thu thập để chiết tách polysaccharide bằng phương pháp đo màu resorcinol-HCl nhằm phát hiện các monome polysaccharide, được hình thành sau khi thủy phân bằng axit.

Bước 3 là tinh chế kháng nguyên polysaccharide [39].

Gotschlich, Liu và Artenstein (1969) lần đầu tiên mô tả phương pháp tinh chế polysaccharide dạng nang của *N. meningitidis*, đây là công nghệ của Pháp. Phương pháp này bao gồm các bước sau:

- Polysaccharide tích điện âm được kết tủa cùng với tế bào bằng cách thêm cetavlon vào môi trường nuôi cấy vi khuẩn đến nồng độ cuối cùng là 0,1% (w/v).
- Kết tủa cetavlon được thu hồi bằng cách ly tâm và bột nhão được tạo huyền phù trong CaCl<sub>2</sub> 1 M. Axit nucleic, LPS và một số protein hòa tan, trong khi các mảnh vụn của tế bào được loại bỏ bằng cách ly tâm.

## ➤ CÁC VẮC XIN NGỪA BỆNH DO NÃO MÔ CẦU

- Sau đó, axit nucleic được loại bỏ bằng cách kết tủa từng phần bằng etanol ở nồng độ còn cuối cùng là 25% (v/v) và loại bỏ kết tủa bằng cách ly tâm.
- Polysaccharide được kết tủa bằng cách điều chỉnh nồng độ ethanol đến 80% (v/v).
- Polysaccharide được thu hồi bằng cách ly tâm và cetavlon còn lại và  $\text{CaCl}_2$  được loại bỏ bằng cách rửa viên ba lần bằng etanol tuyệt đối; ở giai đoạn này polysaccharide chứa một lượng lớn protein và LPS.
- Protein gây ô nhiễm được loại bỏ khỏi polysaccharide thô bằng cách chiết phenol lạnh. Một thể tích 45% v/v [Nồng độ của phenol được báo cáo là 45% cho quá trình tiêu hóa LPS và 90% cho quá trình tiêu hóa protein bởi Wu, Tsai và Frasch (1987) và Gu và Tsai (1993)] dung dịch phenol được thêm vào 10 mg/ml polysaccharit trong natri axetat 10% và lắc mạnh. Pha nước được thu hồi và chiết lại hai lần nữa bằng phenol. Các pha nước gộp lại được thẩm tách bằng nước cất để loại bỏ phenol.
- LPS được tách ra khỏi dung dịch bằng siêu ly tâm ở mức 100.000 g.

Hai bước cuối cùng trong quy trình này không thuận tiện cho việc sản xuất quy mô lớn. Phenol là một thuốc thử có tính ăn mòn rất cao và quá trình siêu ly tâm rất tốn kém khi sản xuất ở quy mô lớn. Do đó, một quy trình thay thế để thay thế quá trình chiết phenol và siêu ly tâm đã được phát triển bởi Tanizaki và cộng sự (1996). Trong phương pháp này, hỗn hợp proteinase, nagarase và trypsin được sử dụng để tiêu hóa các chất gây ô nhiễm protein thay vì phenol. Việc xử lý bằng ba enzyme này sau đó là siêu lọc tiếp tuyến đã loại bỏ được khoảng 97% tổng số chất gây ô nhiễm protein. Việc loại bỏ LPS và protein trọng lượng phân tử thấp thường đạt được bằng siêu

lọc trong sợi rỗng cắt 100 kDa với sự có mặt của 0,5% deoxycholate (DOC) (Tanizaki và cộng sự, 1996) [39].

Pato, De Pádua, Barbosa và da Silva (2006) đã mô tả một phương pháp tinh chế mới sử dụng sắc ký lỏng tạo ra một polysaccharide có các đặc tính được WHO khuyến nghị cho mục đích vắc xin. Trong phương pháp này, các bước của quy trình truyền thống có hiệu suất thu hồi thấp và sử dụng vật liệu độc hại đã được sửa đổi. Quy trình hiện tại bao gồm các bước sau:

- Ly tâm dòng chảy liên tục của môi trường nuôi cấy để loại bỏ tế bào.
- Nồng độ chất nổi phía trên bằng phương pháp lọc tiếp tuyến (ngắt 100 kDa).
- Bổ sung 0,5% DOC, gia nhiệt đến 55°C trong 30 phút và lọc tiếp tuyến (ngắt 100 kDa).
- Sắc ký trao đổi anion trên môi trường sắc ký Source 15Q (Amersham, Pharmacia Biotech, Thụy Điển).
- Sắc ký loại trừ kích thước trên môi trường Sepharose CL-4B (Amersham, Pharmacia Biotech, Thụy Điển).
- Phân polysaccharide C thu được được thẩm tách và đông khô. Nhận dạng cấu trúc của polysaccharit được chứng minh bằng phép đo phổ  $^1\text{H NMR}$ .

Công thức của vắc xin được thiết kế để tối đa hóa tính ổn định của vắc xin trong khi cung cấp vắc xin ở dạng cho phép phân phối hiệu quả và phân phối sản phẩm lâm sàng theo ưu tiên. Vắc xin được bào chế có thể bao gồm chất bổ trợ để tăng cường đáp ứng miễn dịch, chất ổn định để kéo dài thời hạn sử dụng và/hoặc chất bảo quản để cho phép phân phối các lọ đa liều. Việc kết hợp tất cả các thành phần tạo nên vắc xin cuối cùng và trộn đều chúng trong một bình duy nhất [38].

## ➤ CÁC VẮC XIN NGỪA BỆNH DO NÃO MÔ CẦU

Việc giám sát kiểm soát môi trường và các bề mặt quan trọng được tiến hành trong quá trình vận hành. Thử nghiệm kiểm soát chất lượng ở giai đoạn này thường bao gồm các thử nghiệm về độ an toàn, hiệu lực, độ tinh khiết, tính vô trùng và các thử nghiệm khác dành riêng cho sản phẩm.

Trong giai đoạn này, từng hộp đựng vắc xin đơn liều hoặc đa liều đã được làm sạch, khử nhiệt một cách cẩn thận, chứa đầy vắc xin và được đậy kín bằng nút hoặc pít tông vô trùng. Nếu vắc xin được đông khô, nút lọ chỉ được lắp một phần để hơi ẩm thoát ra trong quá trình đông khô và các lọ được chuyển đến buồng đông khô. Tất cả các lọ đều có nắp bên ngoài trên nút đậy để đảm bảo tính nguyên vẹn của nắp hộp. Để ngăn chặn sự xuất hiện của ô nhiễm bên ngoài khả thi và không thể tồn tại, tất cả các hoạt động chiết rót phải diễn ra trong môi trường được kiểm soát chặt chẽ, nơi con người, thiết bị và các bộ phận được đưa vào khu vực quan trọng một cách có kiểm soát. Sau khi đổ đầy, tất cả các thùng chứa đều được kiểm tra bằng thiết bị bán tự động hoặc tự động được thiết kế để phát hiện bất kỳ khiếm khuyết vật lý và thẩm mỹ nhỏ nào. Hiệu quả của vắc xin có thể bị ảnh hưởng bất lợi do điều kiện phân phối và bảo quản không đúng cách [38].

### 2.1.2.2 Các loại vắc xin polysaccharide

*Bảng 7.1: Các loại vắc xin polysaccharide*

Kháng nguyên Vx	Tên vắc xin	Nhóm huyết thanh	Nhà sản xuất	Tuổi áp dụng	Hiệu lực/Hiệu quả
Polysaccharide	Meningivac [10]	A, C	Sanofi Pasteur	≥ 2 tuổi và người lớn	Hiệu lực > 85%

Kháng nguyên Vx	Tên vắc xin	Nhóm huyết thanh	Nhà sản xuất	Tuổi áp dụng	Hiệu lực/Hiệu quả
	Menomune [11]	A, C, Y, W 135	Sanofi Pasteur	≥ 2 tuổi và người lớn	Ti lệ trẻ có hSBA ≥1:8 sau tiêm nhóm 2-3 tuổi, là 64% cho nhóm A, 38% nhóm C, 73% nhóm Y và 33% nhóm W-135
	Mencevax [12]	A, C, Y, W 135	GSK	≥ 2 tuổi và người lớn	Ti lệ trẻ có rSBA ≥1:8 sau tiêm nhóm 2-10 tuổi, là 64,6% cho nhóm A, 89,7% nhóm C, 68,8% nhóm Y và 82,6% nhóm W-135

### 2.1.2.3 Hiệu lực và hiệu quả của vắc xin polysaccharide

Tính sinh miễn dịch và hiệu quả lâm sàng của nhóm A, C ở vắc xin polysaccharide được thiết lập tốt. Nghiên cứu phân tích hệ thống Cochrane về tính sinh miễn dịch cho thấy hiệu quả của vắc xin NMC polysaccharide nhóm A có hiệu quả bảo vệ ngăn đạt 85-100% cả ở trẻ từ 2 tuổi trở lên và người lớn. Mặc dù nhóm A polysaccharide có thể giảm đáp ứng miễn dịch ở trẻ nhỏ như 3 tháng tuổi so với nhóm trẻ lớn hơn được tiêm vắc xin lúc 4-5 tuổi. Nhóm huyết thanh C có tính sinh miễn dịch thấp ở nhóm 18-24 tháng tuổi và đáp ứng thấp ở liều nhắc của vắc xin, nhất là ở nhóm trẻ nhỏ và người lớn, đặc biệt nếu liều nhắc được lập lại hơn 1 lần. Nhóm W135 và Y polysaccharide an toàn và sinh miễn dịch ở nhóm trẻ trên 2 tuổi [10].



## ➤ CÁC VẮC XIN NGỪA BỆNH DO NÃO MÔ CẦU

Phần lớn (>90%) kháng thể tạo ra là IgM và được tạo ra từ lách. Hơn nữa, vài nghiên cứu cho thấy tiêm chủng với lượng lớn polysaccharides sẽ tạo ra sự dung nạp miễn dịch đối với các kháng nguyên này [10]. Sau một liều vắc xin duy nhất ở trẻ em, mức độ kháng thể đặc hiệu cũng như khả năng bảo vệ lâm sàng giảm nhanh chóng trong 2-3 năm đầu tiên. Ở trẻ em đi học và người lớn, một liều duy nhất polysaccharide nhóm A và C vắc xin có tác dụng bảo vệ ít nhất 3 năm. Sau 3-5 năm, có thể tiêm một liều tăng cường cho những người được coi là có nguy cơ tiếp tục phơi nhiễm, bao gồm cả nhân viên y tế [10].

Trong số các nghiên cứu ước tính hiệu quả của vắc xin polysaccharide, kết quả dao động từ 65% (Canada) - 83,7% (Tây Ban Nha). Trong nghiên cứu của Canada, hiệu quả của vắc xin không còn được duy trì sau năm thứ hai của nghiên cứu, cho thấy không có hiệu quả trong năm thứ 3 - 5 [13].

Hiệu quả bảo vệ cao của vắc xin polysaccharide não mô cầu được chứng minh trong các nghiên cứu về tiêm chủng cho nhóm người lớn sống trong môi trường khép kín có nguy cơ mắc bệnh cao, bao gồm cả những người tiếp xúc trong gia đình với những người bị ảnh hưởng và tân binh. Những loại vắc xin này cũng được sử dụng thành công trong kiểm soát dịch bệnh, nhưng chúng dường như không có bất kỳ tác động đáng kể nào đến não mô cầu thường trú ở vòm họng [10].

### 2.1.3 Vắc xin cộng hợp

#### 2.1.3.1 Công nghệ sản xuất vắc xin cộng hợp

Vắc xin cộng hợp là sự phối hợp của kháng nguyên nang polysaccharide não mô cầu nhóm A, C, Y và W-135 với các protein mang như độc tố bạch hầu (D), độc tố uốn ván (TT) hay độc tố bạch hầu đột biến không độc (CRM 197). Các polysaccharide được liên kết cộng hóa trị với protein mang và được tinh chế (purified) bằng

phương pháp lọc thấm (diafiltration) nổi tiếp. Các kháng nguyên não mô cầu, hiện diện dưới dạng glycoconjugates đặc trưng cho nhóm riêng lẻ, tạo ra được công thức cuối cùng của vắc xin.

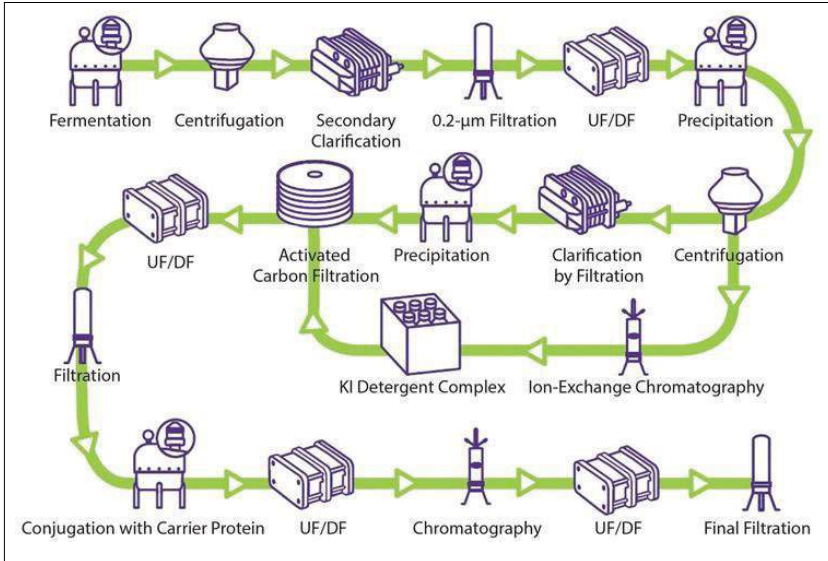
Nuôi cấy tế bào/lên men: các chủng vi khuẩn não mô cầu được nuôi cấy riêng lẻ trên môi trường thạch Mueller-Hinton và phát triển trên môi trường Watson-Scherp; vi khuẩn bạch hầu phát triển trên môi trường Mueller cải tiến và Miller. Các polysacarit tinh khiết được chiết xuất từ các tế bào não mô cầu và được tách ra khỏi môi trường bằng các quy trình bao gồm ly tâm, kết tủa chất tẩy rửa, kết tủa rượu, chiết xuất dung môi và lọc thấm [18]. Protein độc tố bạch hầu được tinh chế từ môi trường nuôi cấy bạch hầu và khử độc với formalin. Chất mang protein (CRM197) được sản xuất bằng cách lên men vi khuẩn *C. diphtheriae*, sau đó được tinh chế bằng một loạt các bước sắc ký và siêu lọc [19]. Phần cộng hợp được tinh chế bằng phương pháp lọc tuần hoàn [18]. Không có chất bảo quản được thêm vào trong quá trình sản xuất.

Lọc cặn (clarify) là một hoạt động thiết yếu trong sản xuất các sản phẩm sinh học vì nó ảnh hưởng trực tiếp đến năng suất, tính nhất quán của sản phẩm và khả năng tái sản xuất. Mục tiêu của việc lọc cặn bao gồm tạo năng suất cao, tính nhất quán của sản phẩm và khả năng tái sản xuất.

- Lọc cặn sơ cấp: Quá trình làm sạch sơ cấp loại bỏ phần lớn các hạt lớn, toàn bộ tế bào và mảnh vụn của tế bào. Bước này có thể được thực hiện bằng phương pháp vi lọc TFF (TFF-MF), ly tâm (thường được ưu tiên) hoặc lọc sâu (trong một số trường hợp).
- Quá trình lọc cặn thứ cấp được sử dụng để loại bỏ chất keo, lipid, DNA-RNA, các tế bào còn sót lại và các hạt khác không được loại bỏ trong quy trình lọc cặn sơ cấp. Quá trình lọc thứ cấp thường bao gồm một loạt các bộ lọc để loại bỏ dần các hạt nhỏ hơn. Chất lỏng sản phẩm được làm trong bằng bộ

## ➤ CÁC VẮC XIN NGỪA BỆNH DO NÃO MÔ CẦU

lọc sâu có thể được lọc qua màng cấp giảm tạp chất sinh học 0,45- $\mu\text{m}$  hoặc màng cấp khử trùng 0,22- $\mu\text{m}$  [37].



Hình 7.3: Quy trình sản xuất vắc xin polysaccharide cộng hợp [37].

Một số phương pháp biến đổi hóa học của polysaccharide trước khi cộng hợp đã được chứng minh là có hiệu quả [39]:

- Trong phương pháp đầu tiên, Jin, Chu, Robbins và Schneerson (2003) đã tiến hành sản xuất polysaccharide giảm kích thước bằng cách thủy phân axit và phân đoạn kích thước có kiểm soát. Phần oligo-saccharide thu được được khử amin hóa và hoạt hóa bằng cách liên kết qua nhóm amin với một chất liên kết chức năng, este bis-N-hydroxysuccinamide của axit adipic. Phản ứng giữa oligosaccharide hoạt hóa và protein tạo ra vắc xin liên hợp. Phương pháp này cũng được sử dụng để điều chế các liên hợp polysaccharide dạng nang não mô cầu nhóm A và C.
- Jodar và cộng sự (2004) đã sản xuất các polysaccharide giảm kích thước bằng quá trình oxy hóa Periodate tạo ra các nhóm

aldehyd. Khi trộn với protein vận chuyển, các bazo Schiff hình thành giữa các nhóm aldehyd của oligosacarit và các nhóm amino của protein, có thể bị khử để tạo thành liên kết cộng hóa trị ổn định bằng cách xử lý bằng natri cyanoborohydrua.

- Cuello và cộng sự (2007) đã đề xuất phương pháp cộng hợp neoglycoprotein nhằm tạo miễn dịch chống lại nhóm huyết thanh C. Các nhóm amin được tạo ra bằng quá trình thủy phân bazo trong polysaccharide não mô cầu nhóm C đã được cộng hợp thành công với các nhóm cacboxyl của độc tố uốn ván (TT), sử dụng khớp nối qua trung gian carbodiimide. Kết quả chỉ ra rằng polysaccharide nhóm C và TT của não mô cầu duy trì cấu trúc hóa học và kháng nguyên sau quá trình cộng hợp.

### 2.1.3.2 Các loại vắc xin cộng hợp

*Bảng 7.2: Các loại vắc xin cộng hợp*

Kháng nguyên Vx	Tên vắc xin	Nhóm huyết thanh	Nhà sản xuất	Tuổi áp dụng	Hiệu lực/Hiệu quả
Cộng hợp (Conjugate) Polysaccharide - protein)	MenAfriVac [14]	A - TT	SII (Ấn Độ)	12 tháng - 29 tuổi	Giảm 94% tần suất mắc bệnh trong nghiên cứu cộng đồng tại châu Phi. 20 năm sau khi tiêm chủng một liều MenAfriVac, hiệu lực của vắc xin sẽ là 52% (29-73) ở trẻ được tiêm chủng lúc 12-23 tháng tuổi và 70% (60-79) ở những người tham gia tiêm chủng ở độ tuổi 2-29 tuổi.

➤ CÁC VẮC XIN NGỪA BỆNH DO NÃO MÔ CẦU

Kháng nguyên Vx	Tên vắc xin	Nhóm huyết thanh	Nhà sản xuất	Tuổi áp dụng	Hiệu lực/Hiệu quả
	Meningitec [10]	C- CRM	UK	≥ 2 tháng tuổi và người lớn	Hiệu quả ngắn hạn của vắc xin liên hợp MenC ở Anh là 97% (95% CI 77-99) đối với thanh thiếu niên và 92% (95% CI 65-98) đối với trẻ mới biết đi, 8-12% trẻ em đã hoàn thành loạt 3 liều khi còn nhỏ có hiệu giá rSBA ≥1:8 lúc 4 tuổi.
	Menitorix [15]	C + Hib - TT	GSK	2 tháng - 2 tuổi	Ti lệ trẻ có hSBA ≥1:8 lúc 30 ngày sau 3 liều lúc 2,3,4 tháng là 98,8% cho nhóm C..
	Menhibrix [16]	C, Y + Hib - TT	GSK	6 tuần- 18 tháng	Ti lệ trẻ có hSBA ≥1:8 lúc 30 ngày sau liều 3 là 98,8% cho nhóm C; 95,8% nhóm Y.
	Nimenrix [17]	A, C,W,Y - TT	Pfizer	≥ 6 tuần	Ti lệ trẻ có hSBA ≥ 1:8 sau liều 2, với liều 1 tiêm lúc 6-12 tuần, liều 2 cách nhau 2 tháng là 96,5 - 100% cho nhóm A, C, W-135, và Y

Kháng nguyên Vx	Tên vắc xin	Nhóm huyết thanh	Nhà sản xuất	Tuổi áp dụng	Hiệu lực/Hiệu quả
	MenQuadfi [44]	A, C, W, Y – TT	Sanofi Pasteur	≥ 12 tháng	Ti lệ trẻ 12-23 tháng có hSBA ≥1:8 lúc 30 ngày sau 1 liều tiêm là 90,8% cho nhóm A; 99.3% nhóm C; 83,6% nhóm Y; 93,2% nhóm W
	Menactra [18]	A, C, W, Y – D	Sanofi Pasteur	9 tháng - 55 tuổi	Ti lệ trẻ có hSBA ≥1:8 lúc 30 ngày sau liều 2 lúc 12 tháng là 85,2% cho nhóm A; 100% nhóm C; 96,3% nhóm Y; 96,2% nhóm W-135.
	Menveo [19]	A, C, W, Y - CRM	GSK	2 tháng - 55 tuổi	Ti lệ trẻ có hSBA ≥1:8 lúc 7 tháng sau 3 liều 2,4,6 tháng là 94 - 98% cho nhóm C, W-135, Y và 95,6% cho nhóm A .

### 2.1.3.3 Hiệu lực và hiệu quả của vắc xin cộng hợp

Não mô cầu cộng hợp được cấp phép hiện nay bao gồm nhiều loại khác nhau như đơn giá A hoặc C, tứ giá (A, C, W135, Y), bao gồm vắc xin phối hợp dựa bao gồm Hib và não mô cầu nhóm C (HibMenC), hay bao gồm ngũ giá (A, B, C, W135, Y). Protein mang của những vắc xin này bao gồm giải độc tố bạch hầu hoặc độc tố bạch hầu đột biến không độc (CRM 197), hoặc giải độc tố uốn ván.

## ➤ CÁC VẮC XIN NGỪA BỆNH DO NÃO MÔ CẦU

Vắc xin nhóm C cộng hợp được giới thiệu ở Anh lần đầu vào năm 1999. Kể từ đó, vắc xin cộng hợp tứ giá (A, C, W135, Y) và đơn giá nhóm A được cấp phép. Nhiều quốc gia giới thiệu vắc xin cộng hợp vào chương trình TCMR.

Trong khi hiệu quả ngắn hạn của vắc xin cộng hợp MenC ở Anh là 97% (95% CI 77-99) đối với thanh thiếu niên và 92% (95% CI 65-98) đối với trẻ mới biết đi, vẫn còn câu hỏi liên quan đến hiệu quả lâu dài của các loại vắc xin này vì chỉ 8-12% trẻ em đã hoàn thành loạt 3 liều khi còn nhỏ có hiệu giá rSBA  $\geq 1:8$  lúc 4 tuổi. Trong một thử nghiệm lâm sàng trên 250 trẻ, hiệu giá rSBA đã được kiểm tra 6 năm sau đợt tiêm chủng liên hợp MenC cơ bản; tuổi lúc bắt đầu dao động từ 2 tháng đến 6 năm. Chỉ 25% (95% CI 20-30) trẻ em có hiệu giá bảo vệ rSBA  $\geq 1:8$ . Tuy nhiên, liều tăng cường có hiệu quả cao trong nhóm này và mang lại hiệu giá rSBA  $\geq 1:8$  ở 99,6% số người tham gia được đo 1 năm sau liều tăng cường [10].

### **Vắc xin cộng hợp não mô cầu tứ giá (A, C, W135, Y)**

Vắc xin sử dụng độc tố bạch hầu làm protein mang Menactra (A,C,W135,Y-D) đã được cấp phép vào năm 2005. Năm 2010, vắc xin tứ giá thứ hai, kết hợp với CRM-197 (A,C,W135,Y-CRM) được cấp phép.

Một thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng so sánh vắc xin viêm màng não mô cầu A, C, W135, Y-D và vắc xin polysaccharide não mô cầu tứ giá, với 423 cá nhân từ 11-18 năm ở mỗi nhóm, cho thấy rằng 28 ngày sau khi tiêm chủng, hiệu giá trung bình nhân rSBA (GMT)  $\geq 128$  đã đạt được ở  $\geq 97%$  số người được tiêm chủng với cả hai loại vắc xin và cho cả 4 nhóm huyết thanh. Kết quả tương tự cũng đạt được trong một nghiên cứu tương ứng bao gồm các cá nhân ở độ tuổi 19-55 (1280 người tham gia nhóm A,C,W135,Y-D và 1098 người tham gia nhóm vắc xin polysaccharide) [10].

Trong một nghiên cứu ngẫu nhiên, đa trung tâm tiến hành tại Hoa Kỳ, trẻ em từ 9 đến 12 tháng tuổi được tiêm vắc xin Menactra. Sau liều tiêm thứ 2, phần trăm các đối tượng với hiệu giá kháng thể  $\geq 1:8$  lần lượt tương ứng 85,2% cho huyết thanh nhóm A (n=46/54); 100% huyết thanh nhóm C (n=54/54); 96,3% huyết thanh nhóm Y (n=52/54); 96,2% huyết thanh típ W-135 (n=50/52) [18].

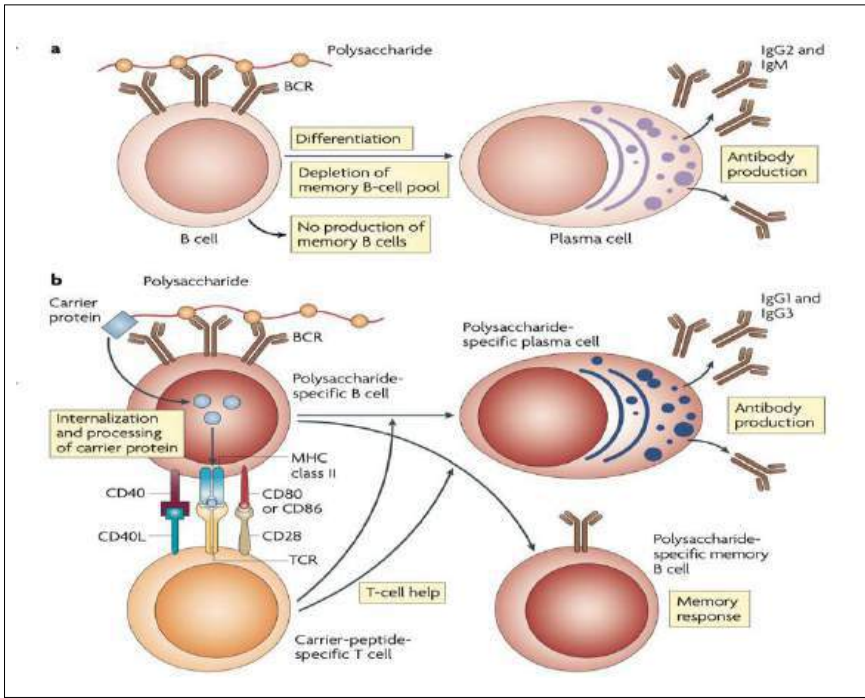
Nghiên cứu trên đối tượng từ 2 đến 3 tuổi với hiệu giá kháng thể bằng 0 trước khi tiêm (hiệu giá hSBA  $< 1:4$  tại Ngày 0), tỉ lệ chuyển đổi huyết thanh (được định nghĩa là tỉ lệ của người tham gia với hiệu giá hSBA  $\geq 1:8$  ở Ngày 28) tương tự giữa các đối tượng tiêm Menactra và đối tượng tiêm Menomune. Các đối tượng tiêm Menactra đạt tỉ lệ chuyển đổi huyết thanh là: 57% huyết thanh nhóm A (n = 12/21); 62% huyết thanh nhóm C (n = 29/47); 84% huyết thanh nhóm Y (n = 26/31); 53% huyết thanh nhóm W-135 (n = 20/38). Ở các đối tượng tham gia từ 4 đến 10 tuổi với hiệu giá kháng thể bằng 0 trước khi tiêm chủng, Các đối tượng tiêm Menactra đạt tỉ lệ chuyển đổi huyết thanh là: 69% huyết thanh nhóm A (n = 11/16); 81% huyết thanh nhóm C (n = 50/62); 98% huyết thanh nhóm Y (n = 45/46); 69% huyết thanh nhóm W-135 (n = 27/39) [37].

MenACWY-DT đã chứng minh hiệu quả chống lại não mô cầu xâm lấn (IMD = Invasive meningococcal diseases) do các nhóm huyết thanh C, Y và W gây ra ở thanh thiếu niên và người lớn từ 11-27 tuổi, dữ liệu CDC từ tháng 1 năm 2006 đến tháng 8 năm 2013 tại Hoa Kỳ với hiệu quả bảo vệ sau 1 năm là 79%, từ 1-3 năm là 69%, 3-8 năm là 61% [19].

Với các nghiên cứu ước tính tác dụng của vắc xin cộng hợp, ước tính hiệu quả dao động từ 66% (Vương quốc Anh) - 100% (Tây Ban Nha) và tỉ lệ mắc bệnh giảm dao động từ 77% (Canada) - 100% (Tây Ban Nha). Nghiên cứu duy nhất đánh giá vắc xin tiểu đơn vị protein đã báo cáo hiệu quả của vắc xin là 82,9% [13].



2.1.4 Sự khác biệt giữa vắc xin cộng hợp và vắc xin polysaccharide



Hình 7.4: Đáp ứng miễn dịch đối với vắc xin polysaccharide và vắc xin cộng hợp [41].

Mặc dù cả hai loại vắc xin đều chứa polysaccharides của vi khuẩn làm kháng nguyên và được coi là an toàn. Tuy nhiên, vắc xin cộng hợp có nhiều ưu điểm hơn vắc xin polysaccharide đơn thuần [20, 21, 41].

Bảng 7.3: Sự khác biệt giữa vắc xin cộng hợp và vắc xin polysaccharide

	<b>Polysaccharide</b>	<b>Cộng hợp</b>
Định nghĩa	Vắc xin Polysaccharide là vắc xin chỉ chứa polysaccharide tự do làm kháng nguyên để kích thích đáp ứng miễn dịch	Vắc xin cộng hợp là vắc xin chứa polysaccharide có cộng hợp với phân tử protein để kích thích đáp ứng miễn dịch

	<b>Polysaccharide</b>	<b>Cộng hợp</b>
Thành phần kháng nguyên	Chỉ có đường từ vi khuẩn	Đường + Protein mang từ vi khuẩn
Đáp ứng miễn dịch	Đáp ứng miễn dịch yếu đặc biệt ở trẻ < 2 tuổi	Đáp ứng miễn dịch mạnh mẽ kể cả ở trẻ < 2 tuổi.
Tạo miễn dịch lâu dài	Không	Có
Đáp ứng độc lập tế bào T	Tạo ra phản ứng miễn dịch độc lập tế bào T	Tạo phản ứng miễn dịch phụ thuộc tế bào T
Tế bào B nhớ	Không tạo được tế bào B nhớ	Tạo được tế bào B nhớ
Ái lực kháng thể	Thấp	Cao
Kháng thể lưu hành	Thấp	Cao
Khả năng diệt khuẩn	Thấp	Cao
Đáp ứng với liều nhắc	Nghèo nàn	Cao
Cảm ứng giảm đáp ứng	Rất có thể	Không chắc
Giảm người lành mang trùng	Không	Có
Thúc đẩy khả năng miễn dịch cộng đồng	Ngăn ngừa, tạm thời hoặc hoàn toàn không	Có khả năng

### 2.1.5 *Vắc xin OMV*

#### 2.1.5.1 Công nghệ sản xuất vắc xin OMV

Phương pháp sản xuất vắc xin dạng viên nang không phù hợp với các chủng nhóm huyết thanh B vì viên nang polysaccharide có

## ➤ CÁC VẮC XIN NGỪA BỆNH DO NÃO MÔ CẦU

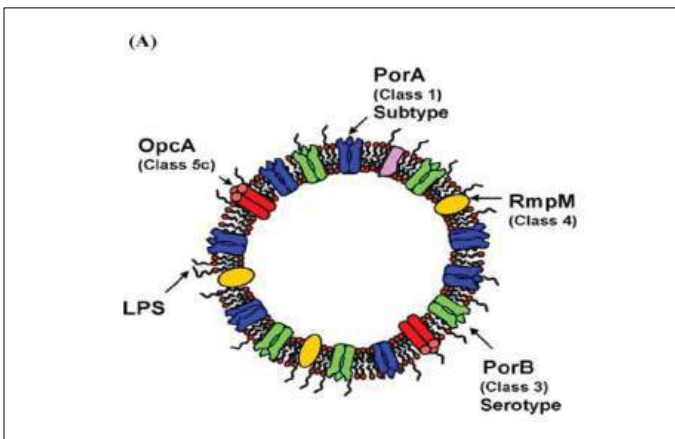
cấu trúc tương đồng với dạng polysialylat hóa của phân tử kết dính tế bào thần kinh (PSA-NCAM) trong não bào thai người. Những cấu trúc như vậy cũng có thể được tìm thấy trong các mô trưởng thành, mặc dù với số lượng ít hơn. Viên nang polysaccharide nhóm huyết thanh B có khả năng miễn dịch kém, nhưng điều quan trọng hơn là mối lo ngại là việc sử dụng nó có thể dẫn đến phản ứng tự miễn dịch và tổn thương mô ở người được tiêm vắc xin, hoặc thậm chí gây rối loạn bào thai. Do đó, phương pháp vắc xin ngừa não mô cầu nhóm B chủ yếu tập trung vào túi màng ngoài OMV [40].

Theo truyền thống, khối lượng lớn OMV để sản xuất vắc xin được xử lý từ vi khuẩn được nuôi cấy bằng thiết bị lên men trong môi trường bán tổng hợp (ví dụ: môi trường Frantz' đã được sửa đổi) hoặc môi trường tổng hợp hoàn toàn (ví dụ: Catlin-6). Khối lượng vi khuẩn được thu hoạch bằng cách ly tâm hoặc lọc dòng tiếp tuyến. Các túi màng ngoài được chiết tách bằng 0,5% natri deoxycholate (DOC) trong môi trường đệm Tris-EDTA, đệm pH 8,5. Các mảnh vụn của tế bào được loại bỏ bằng cách ly tâm tốc độ thấp hoặc bằng cách lọc dòng tiếp tuyến. Việc cô đặc được thực hiện bằng phương pháp siêu lọc. Việc tinh chế sâu hơn được thực hiện bằng siêu ly tâm. Các màng được lơ lửng trong dung dịch sucrose 3% (giúp ổn định OMV). OMV được chiết xuất từ chất tẩy rửa thông thường gọi là OMV hoang dại wtOMV. Ngoài ra, OMV có thể được thu thập bằng các túi được giải phóng một cách tự nhiên bởi đột biến *N. meningitidis* Δgna33.

Việc tinh chế OMV cũng có thể được thực hiện bằng sắc ký lọc gel. Việc cô đặc OMV tinh khiết có thể được thực hiện bằng phương pháp lọc tuần hoàn (màng lọc giới hạn loại trừ 300 kDa). Cuối cùng, dung dịch OMV được đưa qua màng 1,2 μm để loại bỏ các chất kết tụ, sau đó qua màng 0,22 μm (tức là lọc “vô trùng”) [Johan Holst].

Khối lượng lớn OMV thường được bảo quản ở +5°C với nồng độ xấp xỉ 1 mg/ml cho đến khi được xử lý tiếp (ví dụ: hấp phụ vào tá dược Al) [40].

Việc sử dụng cấu trúc túi để trình diện kháng nguyên có một số ưu điểm. Điều quan trọng nhất trong số đó là các kháng nguyên màng tiếp xúc với bề mặt duy trì được tính ổn định hóa lý của chúng. Trong quá trình sản xuất, hàm lượng lipopolysacarit (LPS) giảm đáng kể (từ 25-50% xuống còn khoảng 5-10% so với tổng lượng protein), để làm cho vắc xin được chấp nhận sử dụng qua đường tiêm truyền. Để duy trì sự xác nhận hai lớp màng ngoài, một lượng LPS tối thiểu (khoảng 1%) phải được giữ lại trong màng. Trong kính hiển vi điện tử truyền qua (TEM), vật liệu màng nhuộm màu âm tính xuất hiện dưới dạng túi, có đường kính trung bình 80-100 nm. Các thành phần chính của MenBvac: protein màng ngoài PorA (xanh dương), PorB (xanh nhạt), RmpM (protein loại 4) (dạng trứng màu vàng), OpcA (protein loại 5) (hình trụ màu đỏ). LPS nhô ra khỏi màng và lớp kép phospholipid được hình dung bằng “đầu” màu đỏ và “đuôi” cong (Hình 7.5) [40].



Hình 7.5: Các đặc điểm vật lý chính của vắc xin OMV [40].

Thông thường, vắc xin cuối cùng được bào chế bằng cách hấp phụ khối OMV đã lọc “vô trùng” lên chất bổ trợ nhôm. Các nghiên cứu ban đầu tại NIPH, sử dụng cả OMV không hấp phụ và hấp phụ không cho thấy bất kỳ sự khác biệt lớn nào về phản ứng miễn dịch chống lại não mô cầu nhóm B. Tuy nhiên, việc lựa chọn công thức

## ➤ CÁC VẮC XIN NGỪA BỆNH DO NÃO MÔ CẦU

hấp phụ được thực hiện trên cơ sở đánh giá độ ổn định chung và mục đích giữ LPS tự do ở mức tối thiểu. LPS gắn màng ít độc hại hơn khoảng 100 lần so với LPS tự do. Việc hấp phụ các túi này vào nhôm hydroxit thậm chí còn làm giảm hoạt tính gây sốt (ít hơn khoảng 5-10 lần). Vắc xin OMV thường ổn định trong nhiều năm, cả khi được hấp phụ với tá chất nhôm hoặc được bảo quản dưới dạng túi không được hấp phụ với số lượng lớn ở +5°C [40].

Các nghiên cứu về protein định tính gần đây đã chỉ ra rằng vắc xin OMV cũng chứa một lượng lớn protein ngoại chất và tế bào chất. Tuy nhiên, về mặt định lượng, vắc xin chủ yếu là các protein màng ngoài nổi tiếng như porin PorA, PorB, protein có thể điều chỉnh giảm (RmpM) và OpcA xâm lấn. Uli và cộng sự đã đo lường sự đóng góp của các protein chính vào tổng hàm lượng protein trong vắc xin OMV của Cuba và nhận thấy tỉ lệ này là khoảng hơn 60%. Nghiên cứu của Ferrari et al so sánh thành phần của các túi được chiết xuất từ chất tẩy rửa thông thường và các túi được giải phóng một cách tự nhiên bởi đột biến *N. meningitidis* Δgna33. Họ tìm thấy ít hơn một nửa số lượng protein khác nhau trong chế phẩm OMV đột biến (60 so với 138). Trong số các protein được phát hiện từ các túi được chiết xuất từ chất tẩy rửa thông thường, hơn 60% tổng số được báo cáo là thuộc về màng trong và khoang tế bào chất [40], và những protein trong các khu vực màng trong và khoang tế bào chất này thì không thể tạo được đáp ứng miễn dịch.

### 2.1.5.2 Các loại vắc xin OMV

Bảng 7.4: Các loại vắc xin OMV

Kháng nguyên Vx	Tên vắc xin	Nhóm huyết thanh	Nhà sản xuất	Tuổi áp dụng	Hiệu lực/ Hiệu quả
Túi màng ngoài OMV	VA - Meningoc -BC [22]	B, C (B:4:P1.19,15:L3,7 + MenC CPS)	Filay-Cuba	3 tháng - 45 tuổi	Cuba: 83% - 94% nhóm 3 tháng - 20 tuổi BRAZIL: 74% (>48 tháng tuổi) 47% (24 - 47)

Kháng nguyên Vx	Tên vắc xin	Nhóm huyết thanh	Nhà sản xuất	Tuổi áp dụng	Hiệu lực/ Hiệu quả
					tháng tuổi); và -37% (<24 tháng tuổi)
	MeNZB [22]	B (B:4:P1.7-2,4 OMV)	New Zealand	6 tháng - 19 tuổi	Hiệu quả ước tính 75%. Sau 2 năm, hiệu quả chống lại chủng trong vắc xin 68%. Chủng B không trong vắc xin 56% và tất cả chủng B 67%
	MenBvac [22]	(B:15:P1.7,16)	Norway	13-21 tuổi	Hiệu lực 87% sau 10 tháng và 57% sau 29 tháng

### 2.1.5.3 Hiệu lực và hiệu quả của vắc xin OMV

Một thử nghiệm ngẫu nhiên, mù đôi đã được thực hiện trong thời gian 1987-1989 với 106.000 trẻ 10-14 tuổi tại Cuba, hiệu lực bảo vệ được là 83%. Trong một thử nghiệm thực địa thứ hai bao gồm 133.600 người từ 5 tháng đến 24 tuổi ở tỉnh Ciego de Avila, hiệu lực bảo vệ của việc tiêm chủng khác nhau ở các tỉnh từ 83% đến 94%, trong số các nhóm tuổi dao động từ 3 tháng đến 20 năm [23].

Nghiên cứu bệnh chứng tại Brazil, từ tháng 6 năm 1990 và tháng 6 năm 1991, với 112 trẻ được tiêm và 409 đối chứng. Hiệu lực vắc xin ước tính thay đổi theo tuổi: từ 48 tháng trở lên 74% (95% CI 16 đến 92%), 24 đến 47 tháng 47% (-72% đến 84%) và dưới 24 tháng là - 37% (CI: <-100 đến 73%) [24].

## ➤ CÁC VẮC XIN NGỪA BỆNH DO NÃO MÔ CẦU

Một thử nghiệm ngẫu nhiên, mù đôi đã được thực hiện trong năm 1994. Trẻ dưới 1 tuổi ( $n = 187$ ), trẻ từ 2 đến 4 tuổi ( $n = 183$ ) và người lớn từ 17 đến 30 tuổi ( $n = 173$ ). Đáp ứng miễn dịch, được định nghĩa là hiệu giá SBA tăng gấp 4 lần hoặc lớn hơn 4 đến 6 tuần sau liều 3 so với hiệu giá trước đó. Sau 3 liều vắc xin, đáp ứng miễn dịch đạt được 31% đến 35% trẻ em so với 5% nhóm giả dược; 37% đến 60% người trưởng thành so với 4% nhóm giả dược [25].

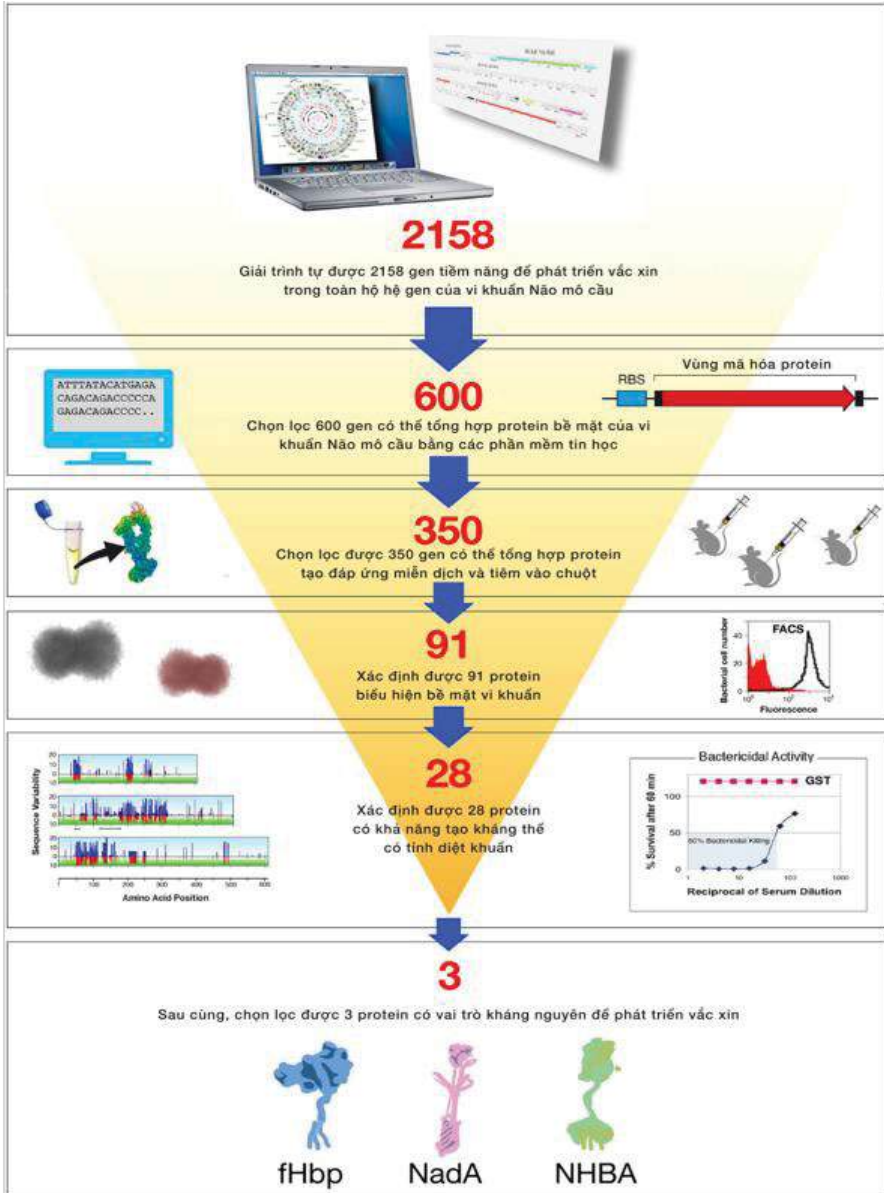
OMV của chủng não mô cầu nhóm B thường được lấy từ các vụ dịch tại địa phương như Cuba, Na Uy hay New Zealand. Vắc xin OMV đã được sử dụng thành công để chống lại các đợt bùng phát đơn lẻ có chủng lưu hành là chủng làm vắc xin; tuy nhiên, hiệu quả chỉ được chứng minh cụ thể đối với chủng vi khuẩn gây bệnh tương ứng trong quốc gia sản xuất vắc xin.

### 2.1.6 Vắc xin protein tái tổ hợp

#### 2.1.6.1 Công nghệ sản xuất vắc xin tái tổ hợp

Vắc xin não mô cầu nhóm B đa kháng nguyên là trường hợp đầu tiên áp dụng thành công công nghệ *reverse vaccinology*. Ban đầu, 2.158 gen của não mô cầu nhóm B được sàng lọc bằng các phần mềm phân tích trên máy tính, và cho phép dự đoán khoảng 600 các đoạn gen có thể tổng hợp được các protein tiềm năng có thể dùng làm kháng nguyên cho vắc xin não mô cầu nhóm B (biểu hiện ở bề mặt, có thể tạo kháng thể có tính diệt khuẩn, không tiết độc tố có hại cho con người,...). Các đoạn gen này được nhân bản và tổng hợp thành công 350 protein bằng vi khuẩn *Escherichia coli*. Sau đó, 350 protein này được tinh chế và được tiêm vào chuột để đánh giá về khả năng gây miễn dịch thực tế. Huyết thanh chuột sau đó được sử dụng để tìm kiếm các protein có biểu hiện bề mặt trên vi khuẩn não mô cầu nhóm B bằng xét nghiệm ELISA và phương pháp FACS, và tiếp tục được kiểm tra khả năng tạo ra sự tiêu diệt vi khuẩn qua trung gian bổ thể trong phòng thí nghiệm. Sau các quá trình này, 91 protein biểu

hiện bề mặt đã được phát hiện và 28 trong số này được chứng minh là có khả năng tạo ra kháng thể có tính diệt khuẩn [42,43]. 28 protein này tiếp tục được kiểm tra về tính ít đột biến và biểu hiện trên các chủng não mô cầu nhóm B để có lựa chọn 3 protein sau cùng.



Hình 7.6: Quy trình chọn lựa kháng nguyên protein cho vắc xin Bexsero [43].



## ➤ CÁC VẮC XIN NGỪA BỆNH DO NÃO MÔ CẦU

Những con số này thật ấn tượng nếu xét rằng trong suốt 4 thập kỷ qua, chưa có 10 protein tương tự được xác định. Phát hiện đáng ngạc nhiên này không chỉ ở số lượng lớn các protein mới được tìm thấy mà còn ở chất lượng của chúng. Các protein mới được tìm thấy là lipoprotein hoặc các loại protein liên kết bề mặt có cấu trúc hình cầu không có miền trải dài màng. Chúng thường được bảo tồn theo trình tự và mang nhiều epitop bảo vệ được bảo tồn ở hầu hết các chủng. Những protein mới này là cơ sở tối ưu cho việc phát triển một loại vắc xin não mô cầu nhóm B mới và hiệu quả. Sau cùng của công nghệ *reverse vaccinology*, có 3 protein được chọn lựa là fhbp, NadA, NHBA, được kết hợp với protein PorA trong OMV của chủng não mô cầu nhóm B đang gây dịch ở New Zealand là B:4:P1.7b,4 (NZ 98/254), tạo thành vắc xin não mô cầu nhóm B có 4 kháng nguyên protein (gọi tắt là vắc xin 4CMenB) [42,43]. Theo các dữ liệu nghiên cứu, vắc xin 4CMenB có thể bao phủ được hơn 80% các chủng não mô cầu nhóm B đang lưu hành trên thế giới [7].

Mỗi liều 4CMenB (Bexsero) 0,5 ml được điều chế để chứa 50 microgam mỗi protein tái tổ hợp *Neisserial* bám dính A (NADA), kháng nguyên liên kết heparin *Neisserial* (NHBA) và protein liên kết (FHBP) của yếu tố H (FHBP), 1,5 mg nhôm hydroxit (0,519 mg  $AL^{3+}$ ), 3,125 mg natri clorua, 0,776 mg histidine và 10 mg sucrose ở pH 6,4 đến 6,7.

Thành phần NadA là một đoạn của protein có độ dài đầy đủ có nguồn gốc từ chủng *N. meningitidis* 2996 (biến thể peptide 8 2/3) 5. Thành phần NHBA là một protein tái tổ hợp bao gồm NHBA (peptide 2) 5 và protein phụ 953 có nguồn gốc từ các chủng *N. meningitidis* nz98/254 và 2996, tương ứng. Thành phần fhbp là một protein tái tổ hợp bao gồm fhbp (biến thể 1.1) 5 và protein phụ 936 có nguồn gốc từ các chủng *N. meningitidis* MC58 và 2996. 3 protein tái tổ hợp này được sản xuất riêng lẻ trong *Escherichia coli* và được tinh chế thông qua một loạt các bước sắc ký cột. Thành phần kháng nguyên OMV

được tạo ra bằng cách lên men của chủng *N. meningitidis* NZ98/254 (biểu hiện protein màng ngoài porin A [PorA] serosubtype P1.4) 6, sau đó là bất hoạt vi khuẩn bằng cách khử oxy. Các kháng nguyên được hấp phụ lên nhôm hydroxit. Mỗi liều chứa ít hơn 0,01 microgam kanamycin [26].

Vắc xin Trumenba bao gồm hai biến thể protein yếu tố lipid hóa tái tổ hợp (fHbp) từ vi khuẩn *N. meningitidis* nhóm B, một từ fHbp phân nhóm A và một từ phân nhóm B (A05 và B01, tương ứng). Các protein được sản xuất từ vi khuẩn *E.coli* nuôi cấy trong môi trường lên men. Các protein tái tổ hợp được chiết xuất và được tinh chế thông qua một loạt các bước sắc ký cột. Polysorbate 80 (PS80) được thêm vào trong vắc xin.

Mỗi liều Trumenba 0,5 mL chứa 60 microgam của mỗi biến thể FHBP (tổng số 120 microgam protein), 0,018 mg PS80 và 0,25 mg  $AL^{3+}$  dưới dạng  $ALPO_4$  trong dung dịch muối dự kiến 10 mm ở pH 6,0.

### 2.1.6.2 Các loại vắc xin protein tái tổ hợp

Bảng 7.5: Các loại vắc xin tái tổ hợp

Kháng nguyên Vx	Tên vắc xin	Nhóm huyết thanh	Nhà sản xuất	Tuổi áp dụng	Hiệu lực/ Hiệu quả
Protein tái tổ hợp	Bexsero [26] (4CMenB)	B (fHbp, NHBA, NadA, Por A P1.4)	GSK	2 tháng tuổi trở lên	Tỉ lệ trẻ có hSBA $\geq 1:5$ lúc 1 tháng sau 3 liều 2,4,6 tháng là 100% cho fHbp, 99% cho NadA, 43% cho NHBA và 78% cho PorA P1.4

## ➤ CÁC VẮC XIN NGỪA BỆNH DO NÃO MÔ CẦU

Kháng nguyên Vx	Tên vắc xin	Nhóm huyết thanh	Nhà sản xuất	Tuổi áp dụng	Hiệu lực/ Hiệu quả
	Trumenba [27]	A, B (fHbp nhóm A và B)	Pfizer	10–25 tuổi*	Tỉ lệ đối tượng có hiệu giá hSBA tăng gấp 4 lần trở lên nhóm tiêm 2 liều 0–6 tháng là 67,4– 95%

\*Có thể dùng cho người từ 26 tuổi trở lên (tham khảo khuyến cáo của ACIP tại trang [www.cdc.gov/mmwr/pdf/wk/mm6422.pdf](http://www.cdc.gov/mmwr/pdf/wk/mm6422.pdf)).

### 2.1.6.3 Hiệu lực và hiệu quả vắc xin protein tái tổ hợp nhóm B (Vắc xin MenB)

Trong một nghiên cứu giai đoạn 3 được thực hiện ở châu Âu (N = 3630), việc tiêm chủng 4CMenB đã tạo ra phản ứng miễn dịch chống lại các chủng chỉ thị chọn lọc đối với bốn kháng nguyên vắc xin ở liều thứ 1 sau liều thứ ba 1 tháng (tập hợp con về khả năng tạo miễn dịch, lịch tiêm chủng cơ bản 4CMenB, N = 2627), với hiệu giá xét nghiệm diệt khuẩn trong huyết thanh bổ thể người (hSBA)  $\geq 5$  được báo cáo ở 100% trẻ sơ sinh đối với các chủng 44/76-SL (protein liên kết với yếu tố H) và 5/99 (Neisseria adhesin A), 84% đối với chủng NZ98/254 (PorA1.4, tức là thành phần chính của túi màng ngoài của chủng New Zealand) và 84% đối với chủng M10713 (kháng nguyên liên kết Heparin Neisserial). Dựa trên tiêu chí không thua kém được xác định trước (tức là giới hạn dưới của khoảng tin cậy 95% [CI] 10% đối với sự khác biệt về tỉ lệ trẻ nhỏ có hiệu giá hSBA  $\geq 1:5$ ), không có bằng chứng nào về sự can thiệp đáng kể của vắc xin 4CMenB khi tiêm đồng thời với DTaP/IPV /Vắc xin Hib/ HepB và PCV7, ngoại trừ tỉ lệ trẻ sơ sinh có hiệu giá vi rút bại liệt loại 2  $\geq 8$  (–5%; KTC 95% –11, –1) [28].

*Hiệu lực sau loạt tiêm cơ bản 2 liều và một liều nhắc sau đó của 4CMenB*

Trong một nghiên cứu lâm sàng pha 3 bổ sung đã tiến hành đánh giá tính sinh miễn dịch sau hai liều Bexsero (lúc trẻ 3 tháng rưỡi và 5 tháng tuổi) hoặc ba liều (lúc trẻ 2 tháng rưỡi, 3 tháng rưỡi và 5 tháng tuổi) tiếp theo là một liều nhắc. Tỷ lệ phần trăm của các đối tượng có huyết thanh dương tính (tức là đạt được hSBA ít nhất là 1:4) dao động từ 44% đến 100% tại thời điểm một tháng sau liều thứ hai và từ 55% đến 100% tại thời điểm một tháng sau liều thứ ba. Một tháng sau liều nhắc được tiêm vào lúc 6 tháng sau liều cơ bản cuối cùng, tỷ lệ phần trăm đối tượng có huyết thanh dương tính dao động từ 87% đến 100% với liệu trình tiêm hai liều và từ 83% đến 100% đối với liệu trình tiêm ba liều [29].

Sự tồn tại của kháng thể đã được đánh giá trong một nghiên cứu mở rộng ở trẻ em từ 3 đến 4 tuổi. Tỷ lệ của các đối tượng có huyết thanh dương tính ở thời điểm 2 đến 3 năm sau khi được chủng ngừa trước đó theo liệu trình tiêm hai liều kèm một liều nhắc (35% đến 91%) hoặc liệu trình tiêm ba liều kèm một liều nhắc (36% đến 84%) là tương đương nhau. Cũng trong nghiên cứu này, đáp ứng với một liều bổ sung được tiêm tại thời điểm 2 đến 3 năm sau liều nhắc là dấu hiệu của trí nhớ miễn dịch thể hiện qua đáp ứng kháng thể mạnh mẽ chống lại tất cả các kháng nguyên của Bexsero, tương ứng từ 81% đến 100% và từ 70% đến 99%. Những quan sát này phù hợp với tiêm chủng cơ bản đầy đủ trong giai đoạn nhũ nhi với cả liệu trình tiêm hai liều và ba liều Bexero kèm sau đó là liều nhắc [29].

Nghiên cứu Trumenba nhóm tiêm 3 liều 0-2-6 tháng, tỷ lệ đối tượng có hiệu giá hSBA tăng gấp 4 lần trở lên sau liều 3 là 81,9-92% trong nhóm 10-18 tuổi và 79,3- 90,7% trong nhóm 18-25 tuổi [27].

Thành phần khác nhau của 4CMenB và MenB-fHbp có khả năng dẫn đến sự khác biệt về đáp ứng miễn dịch và phạm vi bảo vệ của vắc

## ➤ CÁC VẮC XIN NGỪA BỆNH DO NÃO MÔ CẦU

xin; các vắc xin MenB này không thể hoán đổi cho nhau, do thành phần kháng nguyên và lịch trình vắc xin khác nhau của chúng.

2.1.7 *Vắc xin cộng hợp - protein tái tổ hợp (não mô cầu ngũ giá A, B, C, W135, Y)*

2.1.7.1 Công nghệ sản xuất vắc xin cộng hợp - protein tái tổ hợp (não mô cầu ngũ giá A, B, C, W135, Y)

Vắc xin A, B, C, W, Y là sự kết hợp của 2 thành phần MenACWY với MenB (Pfizer) hay rMenB+OMV NZ (GSK).

### **Công nghệ sản xuất vắc xin Penbraya [8].**

Thành phần MenACWY đông khô bao gồm polysaccharide các nhóm huyết thanh A, C, W và Y của *N. meningitidis* được cộng hợp riêng lẻ với độc tố uốn ván. Polysaccharide cho mỗi nhóm được nuôi cấy trong môi trường chứa dextrose, muối và chiết xuất nấm men, sau đó được tinh chế bằng cách kết tủa và lọc. Độc tố uốn ván (TT) được tạo ra bằng cách lên men *Clostridium tetani* trong dextrose, muối và pepton trypton N1, khử độc formalin, sau đó được tinh chế bằng một loạt các bước hóa lý. Các nhóm huyết thanh A và C polysaccharide được vi hóa lỏng riêng lẻ, được hoạt hóa bằng 1-cyano-4(dimethylamino)-pyridinium tetrafluorobate (CDAP), tạo dẫn xuất bằng axit adipic dihydrazide (ADH), sau đó cộng hợp với TT với sự có mặt của 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimua (EDAC). Các nhóm huyết thanh W và Y polysaccharides được vi hóa lỏng riêng lẻ, được kích hoạt bằng CDAP và sau đó được liên hợp với TT. Các chất cộng hợp được tinh chế bằng một loạt các bước hóa lý sau đó được lọc vô trùng. Dung dịch đệm Trometamol/sucrose được thêm vào và dung dịch MenACWY-TT được đông khô.

Thành phần MenB là huyền phù vô trùng bao gồm 2 biến thể protein liên kết với yếu tố H (fHbp) tái tổ hợp từ *N. meningitidis* nhóm huyết thanh B, 1 từ phân họ fHbp A và 1 từ phân họ fHbp B (A05 và B01, tương ứng). Các protein được sản xuất riêng lẻ ở

*Escherichia coli*. Các chủng sản xuất được phát triển đến một mật độ cụ thể trong môi trường tăng trưởng lên men được xác định về mặt hóa học mà không có kháng sinh hoặc các thành phần có nguồn gốc động vật. Các protein tái tổ hợp được chiết xuất từ các chủng sản xuất và được tinh chế thông qua một loạt các bước sắc ký cột. Polysorbate 80 (PS80) được thêm vào và có trong thành phần MenB.

Mỗi liều Penbraya khoảng 0,5 mL chứa polysaccharide *N. meningitidis* nhóm huyết thanh A, C, W và Y (mỗi loại 5 mcg; tổng cộng 20 mcg) kết hợp với giải độc tố uốn ván (44 mcg), 2 biến thể protein liên kết với yếu tố H tái tổ hợp được lipid hóa từ *N. meningitidis* nhóm huyết thanh B (mỗi loại 60 mcg; tổng cộng 120 mcg protein), L-histidine (0,78 mg), trometamol (0,097 mg), sucrose (28 mg), nhôm photphat (0,25 mg nhôm), natri clorua (4,65 mg) và PS80 80 (0,018 mg) ở pH 6,0.

PENBRAYA không chứa chất bảo quản

### 2.1.7.2 Các loại vắc xin cộng hợp - protein tái tổ hợp

Bảng 7.6: Các loại vắc xin cộng hợp - protein tái tổ hợp

Kháng nguyên Vx	Tên vắc xin	Nhóm huyết thanh	Nhà sản xuất	Tuổi áp dụng	Hiệu lực/ Hiệu quả
Cộng hợp - protein tái tổ hợp	PENBRAYA [8]	A, C, W, Y - TT (fHbp nhóm A và B)	Pfizer	10-25 tuổi	Tỉ lệ đối tượng có hiệu giá hSBA tăng gấp 4 lần trở lên là 97,8 % nhóm A, 93,3% nhóm C, 97,3% nhóm W, 94,4% nhóm Y và tỉ lệ đối tượng có hiệu giá lớn hơn hoặc bằng giới hạn định lượng dưới của xét nghiệm đối với cả bốn protein nhóm B là 68,1-95,9%

## ➤ CÁC VẮC XIN NGỪA BỆNH DO NÃO MÔ CẦU

Kháng nguyên Vx	Tên vắc xin	Nhóm huyết thanh	Nhà sản xuất	Tuổi áp dụng	Hiệu lực/ Hiệu quả
	MenABCWY [30]		GSK	10-25 tuổi	Kết quả sơ bộ từ thử nghiệm Giai đoạn III cho thấy đáp ứng miễn dịch không thua kém so với Bexsero (vắc xin nhóm B) và Meneveo (Vắc xin cộng hợp của nhóm A, C, W-135 và Y)

### 2.1.7.3. Hiệu lực và hiệu quả vắc xin não mô cầu ngũ giá (A, B, C, W135, Y)

Nghiên cứu đa trung tâm, ngẫu nhiên, kiểm soát chủ động, làm mù người quan sát, giai đoạn 3, trong đó những người tham gia từ 10 đến 25 tuổi ở Hoa Kỳ và châu Âu đã nhận được Penbraya hoặc Trumenba lúc mới vào nghiên cứu (T0) và liều 2 sau 6 tháng và MenACWY-CRM vào thời điểm mới vào nghiên cứu (T0) Tất cả những người tham gia đều chưa từng tiêm vắc xin MenB. Cả những người tham gia tiếp xúc với vắc xin liên hợp MenACWY - chưa từng sử dụng và những người tham gia đã tiếp xúc với vắc xin liên hợp MenACWY đều là một phần của nghiên cứu. Trong số cả những người tham gia chưa từng tiêm ngừa với ACWY và đã tiêm ngừa ACWY, tỉ lệ đáp ứng huyết thanh đối với các nhóm huyết thanh A, C, W và Y sau 2 liều Penbraya đã được chứng minh là không thua kém tỉ lệ đáp ứng huyết thanh sau một liều MenACWY-CRM. Tỉ lệ đáp ứng huyết thanh và tỉ lệ đáp ứng tổng hợp đối với các chủng nguyên phát thuộc nhóm huyết thanh B trong số những người tham gia nhận được 2 liều Penbraya đã được chứng minh là không thua kém tỉ lệ đáp ứng huyết thanh và tỉ lệ đáp ứng tổng hợp sau 2 liều Trumenba [31].

## **2.2 Chỉ định tiêm chủng và cách dùng các loại vắc xin não mô cầu**

### **2.2.1 Sử dụng vắc xin não mô cầu đồng thời với các vắc xin khác**

#### **2.2.1.1 Menactra**

Vắc xin Menactra có thể tiêm đồng thời với vắc xin polysaccharide Vi thương hàn (Tiphim Vi®) và vắc xin uốn ván, giải độc tố bạch hầu hấp phụ (Td) ở liều người lớn từ 18 đến 55 tuổi và từ 11 đến 17 tuổi, theo thứ tự [34].

Ở trẻ dưới 2 tuổi, vắc xin Menactra được sử dụng đồng thời với một hoặc các vắc xin sau: PCV7, MMR, Varicella, MMRV, hoặc HepA [34].

Ở trẻ em từ 4 đến 6 tuổi, có thể tiêm đồng thời vắc xin Menactra và vắc xin Daptacel cùng một lúc hoặc tiêm vắc xin Menactra trước khi tiêm vắc xin Daptacel. Đáp ứng kháng thể thấp hơn đáng kể trên 4 nhóm huyết thanh não mô cầu được ghi nhận khi tiêm Menactra sau khi tiêm vắc xin Daptacel. Dữ liệu chưa được ghi nhận đầy đủ trong đánh giá đáp ứng miễn dịch ở việc sử dụng vắc xin Menactra sau vắc xin DAPTACEL ở trẻ nhỏ hoặc sử dụng vắc xin Menactra cho trẻ < 11 tuổi sau các vắc xin chứa độc tố bạch hầu khác [34].

Ở những người bị suy giảm chức năng lách và/hoặc nhiễm HIV, không nên tiêm đồng thời vắc xin liên hợp não mô cầu hóa trị bốn (MCV4)-D (MenACWY-DT, Menactra) và vắc xin liên hợp phế cầu khuẩn (PCV)13 (PCV13, Prevnar 13). Điều này dựa trên các nghiên cứu về khả năng sinh miễn dịch cho thấy nồng độ kháng thể giảm đối với 3 chủng phế cầu khuẩn (phân nhóm 4, 6B và 18C) khi PCV7 được sử dụng đồng thời với MenACWY-DT. Đối với những người bị suy giảm chức năng hoặc giải phẫu lá lách và/hoặc HIV, nên tiêm PCV13 trước và MenACWY-DT 4 tuần sau đó [36].



### 2.2.1.2 Bexsero [29]:

Đã có dữ liệu về tính sinh miễn dịch ở những người bị thiếu hụt bổ thể, cắt lách hoặc suy giảm chức năng lách.

Có thể tiêm Bexsero đồng thời với các kháng nguyên vắc xin dưới dạng vắc xin đơn giá hoặc vắc xin phối hợp sau đây: bạch hầu, uốn ván, ho gà vô bào, *Haemophilus influenzae* type b, bại liệt bất hoạt, viêm gan B, phế cầu cộng hợp, sởi, quai bị, rubella, thủy đậu, và não mô cầu cộng hợp nhóm A, C, W, Y. Các nghiên cứu lâm sàng đã chứng minh rằng đáp ứng miễn dịch của các vắc xin được sử dụng thường qui không bị ảnh hưởng khi sử dụng cùng lúc với Bexsero. Hồ sơ an toàn của các vắc xin dùng chung không bị ảnh hưởng khi sử dụng đồng thời với Bexsero, ngoại trừ các tác dụng thường gặp như sốt, đau tại vị trí tiêm, thay đổi thói quen ăn uống và quấy khóc.

### 2.2.2 Cách sử dụng và bảo quản vắc xin

- Vắc xin phòng não mô cầu được bảo quản ở nhiệt độ 2–8 °C.
- Không được để đông băng.
- Tránh các tác nhân vật lý như ánh sáng, bức xạ mạnh.
- Không sử dụng vắc xin nếu quá hạn sử dụng.
- Hầu hết các loại vắc xin viêm màng não mô cầu polysaccharide đều được khuyến cáo tiêm dưới da trong khi vắc xin não mô cầu liên hợp được tiêm bằng cách tiêm bắp sâu, tốt nhất là ở cơ delta (hoặc ở mặt trước bên của đùi trên ở trẻ [30]).

- Dữ liệu về việc sử dụng đồng thời với các vắc xin khác, nhưng ở các vị trí giải phẫu khác nhau, đã được đánh giá và cho thấy có thể chấp nhận được đối với giải độc tố bạch hầu, giải độc tố uốn ván, ho gà toàn tế bào, viêm gan B, *Haemophilus influenzae* type b, vi rút bại liệt đường uống, sốt vàng da vắc xin sởi và rubella. Không có bằng chứng nào về việc sử dụng đồng thời với vắc xin vi rút rota, vắc xin liên hợp phế cầu khuẩn hoặc vắc xin bại liệt bất hoạt. Vì không có cơ sở cho

việc tác động qua lại của các vắc xin, nên việc thiếu dữ liệu không làm cản trở việc sử dụng đồng thời và đánh giá thêm mối liên quan [33].

- **VA - Mengoc - BC:** Sau khi mở, phải bảo quản tránh ánh sáng, bảo quản ở nhiệt độ từ 2°C đến 8°C và sử dụng trong vòng 24 giờ.

### 2.2.3. Báo cáo và giám sát vắc xin

Thực hiện báo cáo hàng ngày và báo cáo định kỳ, báo cáo bằng văn bản hoặc thư điện tử đối với các trường hợp phản ứng thông thường và tai biến nặng sau tiêm theo quy định tại Thông tư số 34/2018/TT-BYT ngày 12/11/2018 của Bộ Y tế.

## 2.3 Chống chỉ định và thận trọng của vắc xin

### 2.3.1 Chống chỉ định

Dị ứng nặng (phản vệ) sau mũi tiêm trước hoặc với bất cứ thành phần nào của vắc xin. Sốt cao, bệnh nhiễm khuẩn cấp tính, bệnh mạn tính đang tiến triển [40].

### 2.3.2 Cảnh báo và thận trọng khi sử dụng

- Không được tiêm vào mạch máu: phải bảo đảm kim tiêm không xuyên vào mạch máu.

- **Đối với vắc xin Menactra (ACYW 135) [18,45]:**

- Người được chẩn đoán mắc hội chứng Guillain-Barré (GBS) nhạy cảm bất thường, liệt có thể tăng nguy cơ bị GBS sau khi tiêm Menactra. Cần lưu ý lợi ích và nguy cơ tiềm tàng khi quyết định sử dụng vắc xin.

- Người đang sốt, nhiễm khuẩn cấp tính, dị ứng đang tiến triển.

- Tác dụng không mong muốn:

- Phản ứng thông thường: Đau, sưng, nóng nhẹ tại chỗ tiêm, chóng mặt, sốt nhẹ, dễ bị kích thích, tiêu chảy, hết sau vài giờ đến 1- 2 ngày [32].

▪ **Đối với vắc xin Bexsero [29]:**

- Trong các nghiên cứu lâm sàng ở nữ nhi được chủng ngừa lúc 2, 4 và 6 tháng tuổi, sốt ( $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ) được ghi nhận ở 69% đến 79% trẻ khi tiêm Bexsero đồng thời với các vắc xin thường quy (chứa các kháng nguyên sau: phế cầu cộng hợp 7 tít, bạch hầu, uốn ván, ho gà vô bào, viêm gan B, bại liệt bất hoạt và *Haemophilus influenzae* tít b) so với 44% đến 59% trẻ chỉ được tiêm vắc xin thường quy [29]. Theo đồng thuận các chuyên gia tại Việt Nam tại Hội thảo triển khai chủng ngừa Não mô cầu nhóm B ngày 19/10/2023 đã khuyến cáo không cần sử dụng Paracetamol dự phòng trước khi tiêm vắc xin 4CMenB (Bexsero).

- Phản ứng nặng: Rất hiếm gặp sốt cao/kéo dài cần nhập viện, phản vệ, các phản ứng kiểu dị ứng (phát ban, mày đay, ban đỏ), nôn, cảm giác kiến bò, cảm giác kim châm (dị cảm), các triệu chứng như đau đầu, sốt, nhạy cảm với ánh sáng, cứng cổ (kích thích màng não), co giật, đau cơ hay đau khớp [32].

- Phản ứng sau tiêm vắc xin Polysaccharide não mô cầu thường nhẹ, phổ biến là đau, đỏ tại vị trí tiêm trong vòng 1-2 ngày gặp ở 4-56% người tiêm vắc xin. Sốt nhẹ thoáng qua chiếm < 5% người tiêm vắc xin, phần lớn là trẻ sơ sinh. Tỷ lệ phản ứng toàn thân (như mê đay, khô khè, phát ban) sấp xỉ < 0,1/100 000 liều vắc xin, và phản vệ < 0,1/100 000 xảy ra ở người tiêm vắc xin. Phản ứng thần kinh liên quan (như co giật, tê, dị cảm) cũng được quan sát không thường xuyên. Ngoại trừ tiền sử có phản ứng nặng với thành phần của vắc xin trước đó, không có chống chỉ định về sử dụng vắc xin bao gồm cả phụ nữ mang thai, người suy giảm miễn dịch [10].

- Tất cả các loại vắc xin não mô cầu cộng hợp đều có hồ sơ an toàn tuyệt vời. Không có tác dụng phụ nghiêm trọng nào xảy ra trong quá trình thử nghiệm lâm sàng hoặc theo dõi sau khi đưa thuốc ra thị trường. Có thể xảy ra đỏ, sưng và đau tại chỗ tiêm. Những phản ứng

như vậy thường bắt đầu trong ngày đầu tiên sau khi chủng ngừa và kéo dài từ 1 đến 3 ngày. Ít gặp hơn, trẻ có thể bị sốt hoặc đau kính trong một thời gian ngắn [10].

- Ngắt có thể xảy ra khi tiêm vắc xin, bao gồm cả Bexsero và Menactra [18,28].

- Cần cân nhắc nguy cơ tiềm tàng gây ngưng thở và cần theo dõi chức năng hô hấp trong vòng 48-72 giờ sau khi tiêm vắc xin Bexsero với các liều cơ bản cho trẻ sinh cực non ( $\leq 28$  tuần tuổi thai) và đặc biệt ở những trẻ sinh có tiền sử phổi chưa trưởng thành. Do lợi ích của việc tiêm vắc xin ở những trẻ này là cao, vì vậy không nên ngưng hoặc trì hoãn việc tiêm phòng [29].

## ***2.4 Những điều cần lưu ý khi sử dụng vắc xin***

### ***2.4.1. Phụ nữ có thai***

Cả 2 vắc xin cộng hợp và polysaccharide đều hiệu quả và an toàn khi sử dụng cho phụ nữ có thai. Vắc xin này không chống chỉ định tiêm cho phụ nữ có thai 3 tháng đầu tiên của thai kỳ. Vì vậy, khi có nguy cơ bị lây nhiễm bệnh cao phụ nữ mang thai nên được tiêm ngừa [33].

Theo thống kê dân số Hoa Kỳ, ước tính cơ bản của dị tật bẩm sinh và sảy thai trong thai kỳ được công nhận trên lâm sàng tương ứng với 2% đến 4% và 15% đến 20%. Các nghiên cứu chưa đầy đủ về việc sử dụng Menactra trên phụ nữ có thai tại Hoa Kỳ. Dữ liệu sẵn có cho thấy tỉ lệ bẩm sinh và sảy thai ở phụ nữ được sử dụng Menactra 30 ngày trước khi mang thai hoặc trong thai kỳ là phù hợp với tỉ lệ cơ bản được ước tính. Ghi nhận ở phụ nữ mang thai trong khoảng thời gian 11 năm (từ 2005 đến 2016), có 222 báo cáo đã sử dụng Menactra từ 30 ngày trước hoặc bất kỳ thời điểm nào trong thời kỳ mang thai. Trong số các báo cáo này, 87 báo cáo được ghi nhận tình trạng mang thai trước khi tiến hành tiêm chủng và kết quả sau tiêm chủng. Kết quả trong số những trường hợp thai phụ được giám

sát này có 2 trường hợp thai nhi bị dị tật bẩm sinh nặng và 6 trường hợp sảy thai [18].

#### 2.4.2. Đối tượng suy giảm miễn dịch

- Bexsero: Đã có dữ liệu về tính sinh miễn dịch ở những người bị thiếu hụt bổ thể, cắt lách hoặc suy giảm chức năng lách [29].
- VA - Mengoc - BC [34]:
  - Những người suy giảm miễn dịch hoặc đang điều trị suy giảm miễn dịch có thể không có đáp ứng đầy đủ với vắc xin.
- Menactra (ACYW-135) [18]:
  - Người suy giảm miễn dịch, thiếu hụt bổ thể hoặc đang dùng các thuốc ức chế miễn dịch có thể không đáp ứng miễn dịch đầy đủ với vắc xin.

#### 2.4.3 Tiêm chủng cho khách du lịch

Tổ chức Y tế thế giới (WHO) và Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) khuyến cáo khách du lịch từ các vùng lưu hành thấp đến thăm các quốc gia có lưu hành cao hoặc có dịch bệnh viêm màng não cầu khuẩn, du khách nên kiểm tra trang website của CDC trước khi đi du lịch và cân nhắc tiêm phòng. Đối với những du khách đến vành đai viêm màng não châu Phi, nguy cơ nhiễm bệnh cao nhất vào mùa khô và những người tiếp xúc lâu với người dân địa phương, hay những người đi đến Mecca trong các cuộc hành hương Hajj và Umrah hằng năm cần phải có bằng chứng về việc tiêm vắc xin tứ giá (A,C,W135,Y) chống lại bệnh do não mô cầu [30,41]. Những du khách quốc tế có nguy cơ mắc bệnh viêm màng não cầu khuẩn trước đây đã được tiêm vắc xin tứ giá nên được tiêm một liều tăng cường. Đối với trẻ em đã hoàn thành liều cơ bản hoặc loạt liều ở <7 tuổi, hãy dùng liều tăng cường MenACWY sau 3 năm và lặp lại sau mỗi 5 năm đối với những trẻ sống hoặc đi du

lịch đến các vùng có dịch bệnh lưu hành cao. Đối với những người đã nhận được liều cơ bản hoặc loạt liều ở  $\geq 7$  tuổi, hãy tiêm liều tăng cường sau 5 năm và cứ 5 năm sau đó đối với những người sống trong hoặc đi du lịch đến vùng lưu hành dịch cao [35].

#### 2.4.4 Các lưu ý khác

Không được tiêm bắp cho người bị rối loạn chảy máu như hemophili hoặc giảm tiểu cầu vì họ có thể bị chảy máu hoặc tụ máu tại chỗ tiêm [31].

Vắc xin cộng hợp được ưu tiên chọn trước vắc xin polysaccharide vì có khả năng tạo miễn dịch cộng đồng và tạo miễn dịch cao hơn so với vắc xin polysaccharide, đặc biệt ở trẻ  $< 2$  tuổi [32].

Nếu trong một hoàn cảnh cụ thể, đối với vắc xin MenB, để tiêm chủng cho trẻ dưới 9 tháng tuổi thì nên áp dụng lịch tiêm 2 liều cơ bản cho trẻ từ 3 tháng tuổi, với các liều cách nhau ít nhất 8 tuần, dựa trên bằng chứng từ các loại protein polysaccharide khác, dữ liệu sản phẩm cộng hợp và các nguyên tắc miễn dịch [33].

### 3. Kết luận

Bệnh do não mô cầu là một bệnh không phổ biến nhưng có triệu chứng ban đầu mơ hồ dẫn đến khó đưa ra được chẩn đoán chính xác diễn tiến rất nhanh trong vòng 24 giờ và là bệnh có tỉ lệ tử vong cao. Dù được điều trị kịp thời, bệnh vẫn để lại tỉ lệ di chứng và tàn tật rất cao cho người nhiễm bệnh. Tiêm chủng vắc xin phòng ngừa bệnh do não mô cầu gây ra là biện pháp phòng bệnh hữu hiệu nhất. Sự tiến bộ khoa học đã tạo ra nhiều loại vắc xin có hiệu quả phòng ngừa bệnh do não mô cầu và an toàn trên các nhóm huyết thanh não mô cầu có trong vắc xin như vắc xin polysaccharide, vắc xin cộng hợp, vắc xin OMV và vắc xin protein tái tổ hợp nhóm B. Vắc xin cộng hợp cho thấy tác động với hiệu quả lâu dài cao hơn so với vắc xin polysaccharide, bảo vệ được cho nhóm trẻ dưới 2 tuổi.

## ➤ CÁC VẮC XIN NGỪA BỆNH DO NÃO MÔ CẦU

Vắc xin protein tái tổ hợp nhóm B có hiệu quả và tác động cao hơn vắc xin OMV, được ưu tiên cho chiến lược tiêm chủng toàn cầu chống lại nhóm huyết thanh B. Nhằm hạn chế các phản ứng bất lợi xảy ra sau tiêm, cần tuân thủ các hướng dẫn về tiêm ngừa các vắc xin não mô cầu.

### 4. Câu hỏi

1. Thành phần nào sau đây có vai trò chính trong việc ngăn chặn phản ứng miễn dịch của vi khuẩn *Neisseria meningitidis*?

- A. Polysaccharide
- B. Lipooligosaccharide
- C. Protein trên lớp màng ngoài
- D. Tất cả đúng

2. Nhóm huyết thanh não mô cầu nào sau đây chưa có vắc xin phòng bệnh?

- A. A
- B. B
- C. X
- D. W135

3. Nhóm huyết thanh nào không thể dùng đoạn polysaccharide làm kháng nguyên cho vắc xin vì giống mô ở người là?

- A. A
- B. B
- C. X
- D. W135

4. Loại vắc xin nào sau đây KHÔNG đáp ứng liều nhắc và giảm đáp ứng với liều lặp lại?

- A. Vắc xin polysaccharide
  - B. Vắc xin cộng hợp
  - C. Vắc xin túi màng ngoài
  - D. Vắc xin protein
5. Vắc xin não mô cầu đầu tiên của kháng nguyên polysaccharide trong thập niên 70 giúp phòng ngừa tıp huyết thanh nào sau đây?
- A. A
  - B. B
  - C. C
  - D. W135
6. Vắc xin MENACTRA là vắc xin cộng hợp bằng cách gắn kết kháng nguyên của nhóm huyết thanh A, C, Y, W135 và protein nào sau đây?
- A. Giải độc tố Uốn ván
  - B. Giải độc tố Bạch hầu
  - C. Ho gà
  - D. PorinA
7. Trong trường hợp chủng ngừa lần lượt vắc xin cộng hợp và vắc xin polysaccharide, loại vắc xin nào được ưu tiên tiêm chủng trước?
- A. Vắc xin cộng hợp
  - B. Vắc xin polysaccharide
8. So với vắc xin cộng hợp, polysaccharide có đáp ứng nào sau đây?
- A. Có trí nhớ miễn dịch
  - B. Có hiệu quả bảo vệ kéo dài
  - C. Có giảm đáp ứng liều lặp lại



➤ CÁC VẮC XIN NGỪA BỆNH DO NÃO MÔ CẦU

- D. Có hiệu quả trên trẻ em < 2 tuổi
9. Biện pháp phòng ngừa bệnh do não mô cầu hiệu quả nhất?
- A. Vệ sinh cá nhân sạch sẽ
  - B. Ăn uống đầy đủ chất dinh dưỡng, nâng cao thể trạng
  - C. Chủ động chủng ngừa vắc xin
  - D. Khi nghi ngờ có dấu hiệu bệnh, phải khám ngay ở cơ sở y tế
10. Các chủng huyết thanh gây bệnh do não mô cầu có thể phản ứng chéo?
- A. Đúng
  - B. Sai
11. Chọn câu đúng về lịch tiêm của vắc xin Bexsero cho nhóm trẻ từ 2 tháng đến 5 tháng tuổi?
- A. Liệu trình ba mũi cơ bản bắt đầu từ 2 tháng
  - B. Liệu trình hai mũi cơ bản bắt đầu từ 2 tháng
  - C. Mũi nhắc lại: một liều trong năm thứ hai cuộc đời với thời gian giãn cách ít nhất 6 tháng so với mũi trước đó.
  - D. Tất cả đúng
12. Chọn câu ĐÚNG về lịch tiêm cơ bản của vắc xin Menactra?
- A. Trẻ từ 6-11 tháng tuổi: Tiêm 2 mũi cách nhau 2 tháng
  - B. Trẻ từ 9 tháng đến dưới 24 tháng tuổi: Tiêm 2 mũi cách nhau 3 tháng
  - C. Trẻ từ 12 tháng đến 55 tuổi: Tiêm 1 mũi duy nhất
  - D. Trẻ từ 9 tháng tuổi đến 45 tuổi: Tiêm 1 mũi duy nhất
13. Chọn câu ĐÚNG về lịch tiêm cơ bản của vắc xin VA - Mengoc - BC?

- A. Trẻ từ 6-11 tháng tuổi: Tiêm 2 mũi cách nhau 2 tháng
  - B. Trẻ từ 9 tháng đến dưới 24 tháng tuổi: Tiêm 2 mũi cách nhau 3 tháng.
  - C. Trẻ từ 12 tháng đến 55 tuổi: Tiêm 1 mũi duy nhất.
  - D. Trẻ từ 6 tháng tuổi đến 45 tuổi: Tiêm 2 mũi cách nhau 6-8 tuần
14. Chọn câu ĐÚNG về lịch tiêm nhắc của vắc xin Bexsero cho nhóm trẻ từ 2 tháng đến 5 tháng tuổi?
- A. Tiêm 1 mũi nhắc lại cách mũi trước ít nhất 2 tháng
  - B. Tiêm 1 mũi nhắc lại trong năm thứ hai cuộc đời cách mũi trước ít nhất 6 tháng
  - C. Tiêm 1 mũi nhắc lại trong năm thứ hai cuộc đời cách mũi trước ít nhất 12 tháng
  - D. Tiêm 1 mũi nhắc lại cách mũi trước ít nhất 4 năm
15. Chọn câu ĐÚNG về lịch tiêm nhắc của vắc xin Menactra?
- A. Tiêm 1 mũi nhắc lại cách mũi trước ít nhất 2 tháng
  - B. Tiêm 1 mũi nhắc lại trong năm thứ hai cuộc đời cách mũi trước ít nhất 6 tháng
  - C. Tiêm 1 mũi nhắc lại trong năm thứ hai cuộc đời cách mũi trước ít nhất 12 tháng
  - D. Tiêm 1 mũi nhắc lại cách mũi trước ít nhất 4 năm cho nhóm người có nguy cơ cao từ 15 - 55 tuổi
16. Phản ứng bất lợi nào sau đây có thể xảy ra sau tiêm ngừa vắc xin não mô cầu?
- A. Đau, sưng, nóng nhẹ tại chỗ tiêm
  - B. Co giật
  - C. Đau cơ hay đau khớp

➤ CÁC VẮC XIN NGỪA BỆNH DO NÃO MÔ CẦU

D. Tất cả đúng

17. Phản ứng bất lợi nào sau đây CẦN lưu ý nhiều hơn sau tiêm ngừa vắc xin Bexsero cho trẻ sơ sinh cực non?

A. Đau, sưng, nóng nhẹ tại chỗ tiêm

B. Co giật,

C. Đau cơ hay đau khớp

D. Ngưng thở

18. Người được chẩn đoán mắc hội chứng Guillain-Barré cần thận trọng khi tiêm ngừa vắc xin não mô cầu nào sau đây?

A. Bexsero

B. Menactra

C. VA - Mengoc - BC

D. Tất cả đúng

19. Khuyến cáo lịch tiêm PCV13 trước và MenACWY-DT 4 tuần sau đó được áp dụng cho tình huống nào sau đây?

A. Trẻ em dưới 2 tuổi

B. Người lớn trên 65 tuổi.

C. Người có bệnh lý mạn tính

D. Người bị suy giảm chức năng hoặc giải phẫu lá lách và/ hoặc HIV

20. Đối với phụ nữ đang mang thai có nguy cơ cao nhiễm não mô cầu, tư vấn tiêm chủng về não mô cầu nào sau đây là phù hợp?

A. Không tiêm ngừa vì có thể ảnh hưởng đến thai nhi

B. Chờ sinh xong rồi tiêm ngừa

C. Có thể tiêm nhưng tránh 3 tháng đầu thai kỳ

D. Nên tiêm ngừa càng sớm càng tốt.

## 5. Tài liệu tham khảo

1. Tan LK, Carlone GM, Borrow R. Advances in the development of vaccines against *Neisseria meningitidis*. *N Engl J Med*. 2010 Apr 22;362(16):1511-20. doi: 10.1056/NEJMra0906357.
2. Finne J, Leinonen M, Mäkelä PH. Antigenic similarities between brain components and bacteria causing meningitis. Implications for vaccine development and pathogenesis. *Lancet*. 1983 Aug 13;2(8346):355-7. doi: 10.1016/s0140-6736(83)90340-9. PMID: 6135869.
3. Tauseef I, Ali YM, Bayliss CD. Phase variation of PorA, a major outer membrane protein, mediates escape of bactericidal antibodies by *Neisseria meningitidis*. *Infect Immun*. 2013 Apr;81(4):1374-80. doi: 10.1128/IAI.01358-12.
4. Wang NY, Pollard AJ. The next chapter for group B meningococcal vaccines. *Crit Rev Microbiol*. 2018 Feb;44(1):95-111. doi: 10.1080/1040841X.2017.1329276.
5. Masignani V, Rappuoli R, Pizza M. Reverse vaccinology: a genome-based approach for vaccine development. *Expert Opin Biol Ther*. 2002 Dec;2(8):895-905.
6. Masignani V, Pizza M, Moxon ER. The Development of a Vaccine Against Meningococcus B Using Reverse Vaccinology. *Front Immunol*. 2019 Apr 16;10:751.
7. Donnelly J, Medini D, Boccadifuoco G, et al. Qualitative and quantitative assessment of meningococcal antigens to evaluate the potential strain coverage of protein-based vaccines. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010 Nov 9;107(45):19490-5. doi: 10.1073/pnas.1013758107.
8. FDA PENBRAYA [package insert]. <https://www.fda.gov/media/173223/download>

9. D M Daugla, J P Gami, K Gamougam, N Naibei . Effect of a serogroup A meningococcal conjugate vaccine (PsA–TT) on serogroup A meningococcal meningitis and carriage in Chad: a community study. [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(13\)61612-8/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(13)61612-8/fulltext)
10. WHO position papers on Meningococcal vaccines 2011. [https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/241846/WER8647\\_521-539.PDF?sequence=1](https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/241846/WER8647_521-539.PDF?sequence=1)
11. Menomune\* [package insert]. <https://www.fda.gov/media/83562/download?attachment>
12. Mencevax\* [package insert]. [https://www.npra.gov.my/easyarticles/images/users/1051/D3\\_PI\\_current.pdf](https://www.npra.gov.my/easyarticles/images/users/1051/D3_PI_current.pdf).
13. Helena De Oliveira L, Jauregui B, Carvalho AF, Giglio N. Impact and effectiveness of meningococcal vaccines: a review. Rev Panam Salud Publica. 2017 Dec 20;41:e158. doi: 10.26633/RPSP.2017.158.
14. D M Daugla, J P Gami, K Gamougam, N Naibei . Effect of a serogroup A meningococcal conjugate vaccine (PsA–TT) on serogroup A meningococcal meningitis and carriage in Chad: a community study. [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(13\)61612-8/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(13)61612-8/fulltext)
15. Menitorix\* [package insert]. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/menitorix-article-29-referral-annex-i-ii-iii\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/menitorix-article-29-referral-annex-i-ii-iii_en.pdf).
16. Menhibrix\* [package insert]. <https://www.fda.gov/media/83688/download>
17. Nimenrix\* [package insert]. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nimenrix-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nimenrix-epar-product-information_en.pdf)
18. Thông tin kê toa Menactra.

19. Cohn AC, et al. *Pediatrics*. 2017;139(2):e20162193
20. Michael Bröker, Francesco Berti, Joerg Schneider. Polysaccharide conjugate vaccine protein carriers as a “neglected valency” – Potential and limitations. *Vaccine*. Volume 35, Issue 25, 2017, Pages 3286-3294, <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.04.078>.
21. Gregory A. Poland, Prevention of Meningococcal Disease: Current Use of Polysaccharide and Conjugate Vaccines, *Clinical Infectious Diseases*, Volume 50, Issue Supplement\_2, March 2010, Pages S45–S53, <https://doi.org/10.1086/648964>
22. Harris.HP (2018) Impact of meningococcal group B OMV vaccines, beyondtheirbrief, *Human Vaccines&Immunotherapeutics*, 14:5, 1058-1063, DOI: 10.1080/21645515.2017.1381810.
23. Sierra GV, Campa HC, Varcacel NM, et al. Vaccine against group B *Neisseria meningitidis*: protection trial and mass vaccination results in Cuba. *NIPH Ann.* 1991 Dec;14(2):195-207; discussion 208-10. PMID: 1812432
24. de Moraes JC, Perkins BA, Camargo MC, , et al. Protective efficacy of a serogroup B meningococcal vaccine in Sao Paulo, Brazil. *Lancet*. 1992 Oct 31;340(8827):1074-8. doi: 10.1016/0140-6736(92)93086-3. Erratum in: *Lancet* 1992 Dec 19-26;340(8834-8835):1554. Gral IM [corrected to Landgraf IM].
25. Tappero JW, Lagos R, Ballesteros AM, et al. Immunogenicity of 2 serogroup B outer-membrane protein meningococcal vaccines: a randomized controlled trial in Chile. *JAMA*. 1999 Apr 28;281(16):1520-7. doi: 10.1001/jama.281.16.1520
26. Bexsero<sup>®</sup> [package insert]. Research Triangle Park, NC: GlaxoSmithKline; October 2019; <https://www.fda.gov/media/90996/download>

27. Trumenba® [package insert], Ireland: Pfizer/Wyeth Pharmaceuticals; August 2019; <https://www.fda.gov/media/89936/download>
28. Racloz VN, Luiz SJ. The elusive meningococcal meningitis serogroup: a systematic review of serogroup B epidemiology. *BMC Infect Dis.* 2010 Jun 17;10:175. doi: 10.1186/1471-2334-10-175
29. Thông tin kê toa Bexsero
30. GSK press release. 2020. <https://www.gsk.com/en-gb/media/press-releases/gsk-announces-first-participant-vaccinated-in-phase-3-clinical-trials-of-its-5-in-1-meningitis-abcwy-vaccine-candidate>
31. Helena De Oliveira L, Jauregui B, Carvalho AF, Giglio N. Impact and effectiveness of meningococcal vaccines: a review. *Rev Panam Salud Publica.* 2017 Dec 20;41:e158. doi: 10.26633/RPSP.2017.158.
32. Hội Y học dự phòng Việt Nam. Khuyến cáo lịch tiêm chủng vắc xin cho mọi lứa tuổi ở Việt Nam. Nhà xuất bản Y học Hà Nội, 2023. Tr 71-76.
33. WHO position paper, Meningococcal A conjugate vaccine: Updated guidance, February 2015. *Vaccine* (2017), <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.07.063>
34. Thông tin kê toa VA-MENGO BC <https://dav.gov.vn/file/2017/HO%20SO%20THONG%20TIN%202017/0212.17.pdf>
35. CDC. Meningococcal Disease. CDC Yellow Book 2024. Travel-Associated Infections & Diseases <https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2024/infections-diseases/meningococcal-disease>
36. CDC. Timing and Spacing of Immunobiologics. <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/timing.htm>
37. Nikhil Shaligram, , Sudeep Kothari, Keunhoe Koo, et al. Membrane-Based Clarification of Polysaccharide Vaccines.

BioProcess International <https://bioprocessintl.com/manufacturing/vaccines/membrane-based-clarification-polysaccharide-vaccines/>

38. Lee H. Harrison, Dan M. Granoff, and Andrew J. Pollard . Meningococcal Capsular Group A, C, W, and Y Conjugate Vaccines. In Plotkin's Vaccines, seventh edition, edited by Plotkin SA, 2018. Elsevier Ltd.
39. Varsha S. Joshi, et al. Meningococcal polysaccharide vaccines: A review. Carbohydrate Polymers. Volume 75, Issue 4, 2009. pp 553-565.
40. Holst J, Martin D, Arnold R, Huergo CC, Oster P, O'Hallahan J, Rosenqvist E. Properties and clinical performance of vaccines containing outer membrane vesicles from Neisseria meningitidis. Vaccine. 2009 Jun 24;27 Suppl 2:B3-12. doi: 10.1016/j.vaccine.2009.04.071.
41. Pollard AJ, Perrett KP, Beverley PC. Maintaining protection against invasive bacteria with protein-polysaccharide conjugate vaccines. Nat Rev Immunol. 2009 Mar;9(3):213-20. doi: 10.1038/nri2494.
42. Rappuoli R. Reverse vaccinology, a genome-based approach to vaccine development. Vaccine. 2001 Mar 21;19(17-19):2688-91. doi: 10.1016/s0264-410x(00)00554-5.
43. Massignani V, Pizza M, Moxon ER. The Development of a Vaccine Against Meningococcus B Using Reverse Vaccinology. Front Immunol. 2019 Apr 16;10:751. doi: 10.3389/fimmu.2019.00751.
44. Menquadfi. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/menquadfi#ema-inpage-item-product-info>.
45. Menactra \* [package insert]. [https://pdf.hres.ca/dpd\\_pm/00042668.PDF](https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00042668.PDF)



## BÀI 8. CÁC KHUYẾN CÁO CHỪNG NGỪA BỆNH DO NÃO MÔ CẦU

(GS.TS.BS Nguyễn Trần Hiền, ThS.BS Nguyễn Hiền Minh\*)

**Mục tiêu:** Sau khi học xong bài này, học viên có khả năng

1. Trình bày được các khuyến cáo tiêm phòng vắc xin não mô cầu trên thế giới
2. Trình bày được các khuyến cáo tiêm phòng vắc xin não mô cầu ở Việt Nam

### 1. Mở đầu

Hiện nay các vắc xin não mô cầu đang sử dụng trên thế giới bao gồm vắc xin polysaccharide và vắc xin cộng hợp polysaccharide-protein. Mặc dù kháng nguyên polysaccharide có tạo ra kháng thể bảo vệ, vắc xin cộng hợp có tính sinh miễn dịch cao hơn và tạo ra trí nhớ miễn dịch. Cả hai loại vắc xin polysaccharide và cộng hợp đều bảo vệ chống lại vi khuẩn não mô cầu nhóm huyết thanh A, C, W135 và Y. Vắc xin nhóm huyết thanh B dựa trên protein túi màng ngoài được chiết xuất từ các chủng vi khuẩn chọn lọc từ các đợt bùng phát. Vắc xin nhóm huyết thanh B đã có nhiều thành công ở một số quốc gia để hạn chế dịch bệnh bùng phát nhưng không được phổ biến rộng rãi. Không có vắc xin chống lại bệnh do não mô cầu nhóm huyết thanh X.

Đối với tất cả các quốc gia, những dữ liệu về gánh nặng bệnh do não mô cầu là cần thiết để có chiến lược sử dụng hợp lý các loại vắc xin não mô cầu. Các quốc gia đang cân nhắc việc tiêm vắc xin não mô cầu nên phát triển hệ thống giám sát để mô tả đặc điểm dịch tễ học của bệnh do não mô cầu, bao gồm định nghĩa ca bệnh lâm sàng

tiêu chuẩn, điều tra thực địa các ca bệnh và ổ dịch cũng như năng lực phòng thí nghiệm để xác nhận và mô tả đặc tính của *N. meningitidis*. Việc tiếp tục giám sát bệnh viêm màng não mô cầu xâm lấn sẽ quyết định sự cần thiết và thời gian của các chiến dịch tiêm chủng quốc gia.

## 2. Nội dung

### 2.1. Trên thế giới

#### 2.1.1. ACIP/US CDC

Ba loại vắc xin MenACWY được cấp phép sử dụng tại Hoa Kỳ: Menactra (dành cho người từ 9 tháng đến 55 tuổi), Menveo (dành cho người từ 2 tháng đến 55 tuổi) và MenQuadfi (dành cho người từ 2 tuổi trở lên). Hai loại vắc xin MenB được cấp phép sử dụng: Trumenba (MenB-FHbp) và Bexsero (MenB-4C), cả hai đều dành cho người từ 10 đến 25 tuổi.

Tháng 10 năm 2023, FDA phê duyệt Penbraya, vắc xin đầu tiên và duy nhất để phòng ngừa 5 nhóm huyết thanh phổ biến nhất A, B, C, Y và W gây bệnh do não mô cầu ở thanh thiếu niên từ 10 - 25 tuổi với 2 liều tiêm cách nhau 6 tháng.

- Trẻ sơ sinh và trẻ em:

ACIP không khuyến nghị tiêm vắc xin MenACWY thường quy cho trẻ sơ sinh hoặc trẻ em từ 2 tháng đến 10 tuổi trừ khi có nguy cơ cao mắc bệnh do não mô cầu. Ngoài ra, ACIP không có khuyến nghị về việc sử dụng vắc xin MenB thường quy cho nhóm đối tượng này nhưng lại khuyến nghị sử dụng vắc xin MenB ở những người từ 10 tuổi trở lên có nguy cơ mắc bệnh do não mô cầu nhóm huyết thanh B.

- Thanh thiếu niên và thanh niên:

ACIP khuyến nghị tiêm vắc xin MenACWY định kỳ cho tất cả mọi người từ 11-18 tuổi. Lịch trình được khuyến nghị bao gồm một liều MenACWY duy nhất được tiêm vào lúc 11 hoặc 12 tuổi, sau đó là liều tăng cường khi 16 tuổi.

## ➤ CÁC KHUYẾN CÁO CHỨNG NGỪA BỆNH DO NÃO MÔ CẦU

Các khuyến nghị bao gồm hướng dẫn tiêm mũi bổ sung dành cho trẻ em nhận liều MenACWY đầu tiên trước 10 tuổi, trẻ em có nguy cơ cao mắc bệnh do não mô cầu khuẩn, cũng như thanh thiếu niên và thanh niên nhận liều MenACWY đầu tiên ở tuổi 13 trở lên.

Đối với thanh thiếu niên, ACIP khuyến nghị tiêm vắc xin MenB cho những người từ 16-23 tuổi dựa trên việc ra quyết định chung với bệnh nhân (hoặc cha mẹ/người giám hộ) để mang lại sự bảo vệ chống lại bệnh do não mô cầu nhóm huyết thanh B. Độ tuổi thích hợp để tiêm vắc xin MenB là 16-18 tuổi. Đối với thanh thiếu niên không có nguy cơ cao mắc bệnh do não mô cầu (ví dụ do thiếu hụt bổ thể hoặc thiếu năng lách), nên tiêm 2 liều vắc xin MenB như sau: hai liều MenB-FHbp tiêm lúc 0 và 6 tháng hoặc hai liều MenB-4C được tiêm lúc 0 và 1 tháng hoặc muộn hơn.

Mặc dù có thể sử dụng vắc xin MenB khi có chỉ định nhưng phải sử dụng cùng một sản phẩm vắc xin cho tất cả các liều. Vắc xin MenB có thể được tiêm đồng thời với các loại vắc xin khác được chỉ định cho trong độ tuổi này.

- Người lớn từ 24 tuổi trở lên:

Việc tiêm vắc xin MenACWY và MenB không được khuyến cáo thường xuyên cho người lớn từ 24 tuổi trở lên trừ khi có nguy cơ cao.

- Những người có nguy cơ cao mắc bệnh viêm màng não mô cầu:
  - ACIP khuyến nghị tiêm vắc xin MenACWY khi trẻ được 2 tháng tuổi trở lên đối với những trường hợp:
    - ✓ Bị thiếu hụt thành phần bổ thể;
    - ✓ Đang dùng chất ức chế bổ thể;
    - ✓ Bị suy giảm chức năng hoặc giải phẫu của lá lách, bao gồm cả bệnh hồng cầu hình liềm;
    - ✓ Bị nhiễm HIV;

- ✓ Có nguy cơ cao do dịch bệnh bùng phát bệnh bởi các nhóm huyết thanh A, C, W hoặc Y;
- ✓ Đang đi du lịch hoặc sống ở các quốc gia nơi bệnh do não mô cầu đang lưu hành bệnh cao hoặc bùng phát.

Nên tiêm vắc xin MenACWY phù hợp với lứa tuổi cho sinh viên đại học năm thứ nhất sống trong ký túc xá, tân binh và những người nghiên cứu vi trùng học thường xuyên tiếp xúc với *Neisseria meningitidis*. Liều tăng cường MenACWY được khuyến nghị cho những người đã được chủng ngừa trước đó nhưng vẫn có nguy cơ cao mắc bệnh.

- ACIP khuyến nghị tiêm vắc xin MenB cho những người từ 10 tuổi trở lên đối với những trường hợp:

- ✓ Bị thiếu hụt thành phần bổ thể, hoặc thiếu năng lách về chức năng hoặc giải phẫu;
- ✓ Đang dùng chất ức chế bổ thể;
- ✓ Có nguy cơ cao do bùng phát bệnh do não mô cầu do nhóm huyết thanh B.

### 2.1.2. Tổ chức Y tế thế giới (WHO)

WHO khuyến cáo các quốc gia có tỉ lệ lưu hành bệnh viêm màng não mô cầu xâm lấn cao (>10 trường hợp/100.000 dân/năm) hoặc trung bình (2-10 trường hợp/100.000 dân số/năm) và các quốc gia thường xuyên xảy ra dịch bệnh nên triển khai các chương trình tiêm chủng vắc xin não mô cầu quy mô rộng. Ở những quốc gia này, vắc xin có thể được tiêm thông qua các chương trình tiêm chủng thường quy, các hoạt động tiêm chủng tăng cường (tiêm chủng trong thời gian dịch bệnh bùng phát hoặc dịch vụ tiêm chủng tư nhân).

Tùy theo tình hình dịch tễ học và nguồn lực kinh tế xã hội của quốc gia, các quốc gia nên lựa chọn và thực hiện chính sách kiểm soát bệnh phù hợp nhất.

## ➤ CÁC KHUYẾN CÁO CHỨNG NGỪA BỆNH DO NÃO MÔ CẦU

Ở những quốc gia nơi bệnh xảy ra ít hơn (<2 trường hợp trên 100.000 dân/năm) nên tiêm vắc xin ngừa viêm màng não cầu khuẩn cho các nhóm nguy cơ đã xác định, chẳng hạn như trẻ em và thanh niên sống trong cộng đồng khép kín như trường nội trú hoặc trại quân sự. Nhân viên phòng thí nghiệm có nguy cơ tiếp xúc với vi khuẩn não mô cầu cũng nên được tiêm phòng. Những người du lịch đến các vùng có dịch bệnh lưu hành cao nên được chủng ngừa vắc xin não mô cầu với nhóm huyết thanh phổ biến. Ngoài ra, tất cả bệnh nhân bị suy giảm miễn dịch bao gồm mất lách, thiếu hụt bổ thể giai đoạn cuối hoặc nhiễm HIV tiến triển đều cần được tiêm vắc xin.

Vắc xin cộng hợp được ưa chuộng hơn vắc xin polysaccharide do khả năng bảo vệ cộng đồng và tăng cường khả năng miễn dịch đặc biệt ở trẻ em <2 tuổi. Cả hai vắc xin đều an toàn và hiệu quả trên phụ nữ mang thai.

Vắc xin đơn giá cộng hợp MenA nên được tiêm bắp một liều duy nhất cho những người từ 1-29 tuổi áp dụng cho các nước trong vành đai châu Phi theo khuyến cáo của WHO năm 2015. Nhu cầu tiêm nhắc lại vẫn chưa được xác định đối với loại vắc xin này.

Vắc xin đơn giá cộng hợp MenC, khuyến cáo tiêm bắp một liều duy nhất cho trẻ  $\geq 12$  tháng tuổi, thanh thiếu niên và người lớn. Trẻ em từ 2-11 tháng tuổi cần tiêm 2 liều cách nhau ít nhất 2 tháng và tiêm nhắc lại khoảng 1 năm sau đó. Nếu đợt tiêm chủng đầu tiên bị gián đoạn, nên tiếp tục tiêm chủng mà không cần lặp lại liều trước đó. Vẫn chưa biết liệu có cần tiêm nhắc lại để bảo vệ lâu dài ở những người khỏe mạnh đã được tiêm chủng cơ bản khi  $\geq 12$  tháng tuổi hay không.

Vắc xin tứ giá cộng hợp (A,C,W135,Y-D và A,C,W135,Y-CRM) được tiêm bắp một liều duy nhất cho những người  $\geq 2$  tuổi. Vắc xin A,C,W135,Y-D cũng được cấp phép cho trẻ từ 9–23 tháng tuổi với lịch tiêm 2 liều, cách nhau 3 tháng, bắt đầu từ 9 tháng tuổi. Nếu đợt

tiêm chủng đầu tiên bị gián đoạn, nên tiếp tục tiêm chủng mà không cần lặp lại liều trước đó.

Vắc xin polysaccharide có thể được sử dụng để kiểm soát dịch bệnh ở những quốc gia có nguồn lực kinh tế hạn chế hoặc nguồn cung không đủ để tiêm vắc xin não mô cầu cộng hợp. Nên tiêm vắc xin polysaccharide não mô cầu cho những người  $\geq 2$  tuổi một liều duy nhất; hầu hết các loại vắc xin polysaccharide đều được tiêm dưới da. Một mũi nhắc lại 3-5 năm sau liều cơ bản có thể được tiêm cho những người được coi là có nguy cơ cao phơi nhiễm liên tục, bao gồm cả một số nhân viên y tế. Trong trường hợp bùng phát nhóm huyết thanh A hoặc C, nên tiêm vắc xin polysaccharide hai thành phần A, C cho các chiến dịch tiêm cộng đồng. Tuy nhiên, do hiệu quả hạn chế của vắc xin polysaccharide ở trẻ em  $< 2$  tuổi, trong các đợt bùng phát nhóm C đã được xác nhận nên sử dụng vắc xin cộng hợp MenC để bảo vệ trẻ từ 2-24 tháng tuổi. Tương tự, trong đợt bùng phát nhóm A, vắc xin cộng hợp MenA là lựa chọn ưu tiên để bảo vệ trẻ từ 12-24 tháng tuổi.

Sự bùng phát bệnh do não mô cầu do nhóm huyết thanh W135 hoặc Y thì cần tiêm chủng vắc xin polysaccharide tam giá (A, C, W135) hoặc tứ giá (A, C, W135, Y).

Ngày 24 tháng 11 năm 2023, WHO bổ sung thêm một số khuyến cáo mới dành cho các nước thuộc vành đai châu Phi áp dụng từ tháng 1 năm 2024, bao gồm:

- Vì tính an toàn và khả năng miễn dịch của vắc xin cộng hợp não mô cầu ngũ giá chứa các nhóm huyết thanh A, C, W, Y và X (Men5CV) cần có các chiến lược sử dụng vắc xin ở các nước thuộc vành đai viêm màng não châu Phi trong các chương trình tiêm chủng quốc gia. Các nước đang sử dụng MenACV trong chương trình của mình nên chuyển sang Men5CV. Các nước chưa đưa vắc xin đơn giá cộng hợp

A (MenACV) vào các chương trình tiêm chủng định kỳ và ở những nơi chưa có sẵn Men5CV để sử dụng thì nên tiêm MenACV càng sớm càng tốt, nhằm giảm thiểu nguy cơ bùng phát trở lại của dịch bệnh do não mô cầu nhóm A.

- Những nước có trên 10 khu vực có dịch hoặc có trên 300 ca bùng phát kể từ năm 2011 được coi là có nguy cơ cao và nên ưu tiên đưa Men5CV vào chương trình tiêm chủng quốc gia.
- Khuyến nghị vắc xin Men5CV nên tiêm bắt theo lịch trình một liều duy nhất khi trẻ 9-18 tháng tuổi, có tính đến chương trình tiêm chủng địa phương và tình hình dịch tễ học. Nhóm tuổi mục tiêu được khuyến nghị cho chiến dịch tiêm đuổi một lần tại thời điểm triển khai là 1-19 tuổi khi tiêm liều thường quy lúc 9-12 tháng và 2-19 tuổi khi tiêm liều thường quy lúc 15-18 tháng. Ở những khu vực mà số ca bệnh ở những người từ 20-29 tuổi là đáng kể, đối tượng mục tiêu cho các chiến dịch tiêm cộng đồng có thể được mở rộng bao gồm cả những người từ 29 tuổi trở xuống.

### 2.1.3. Cộng đồng châu Âu (ECDC)

Những tiến bộ trong việc kiểm soát bệnh do não mô cầu đã diễn ra trong nhiều thập kỷ qua thông qua tiêm chủng phòng ngừa. Tiêm vắc xin não mô cầu là một phần của chương trình tiêm chủng chung ở một số quốc gia thành viên châu Âu, trong khi các quốc gia khác chỉ khuyến nghị tiêm chủng cho các nhóm nguy cơ cụ thể.

Tất cả các loại vắc xin não mô cầu được cấp phép đều là vắc xin bất hoạt. Có các loại vắc xin cộng hợp và vắc xin polysaccharide dựa trên các nhóm huyết thanh A, C, Y và W. Ưu điểm của vắc xin cộng hợp là khả năng tạo ra trí nhớ miễn dịch. Do sự tương đồng với phân tử kết dính tế bào thần kinh, một glycoprotein của con người, kháng nguyên nhóm huyết thanh B có khả năng miễn dịch kém. Vắc xin nhóm huyết thanh B dựa trên protein bề mặt vi khuẩn.

Các loại vắc xin viêm màng não sau đây được phê duyệt để sử dụng ở EU dựa trên thủ tục cấp phép tập trung:

- Menveo (vắc xin não mô cầu cộng hợp nhóm A, C, W-135 và Y) được chỉ định để chủng ngừa cho trẻ em từ hai tuổi, thanh thiếu niên và người lớn có nguy cơ tiếp xúc với *Neisseria meningitidis* nhóm A, C, W-135 và Y để ngăn ngừa bệnh xâm lấn với lịch tiêm cơ bản 1 mũi. Liều nhắc lại có thể cho những đối tượng trước đây tiêm chủng với Menveo, vắc xin não mô cầu cộng hợp hoặc polysaccharide.
- Nimenrix (vắc xin não mô cầu cộng hợp nhóm A, C, W-135 và Y) được chỉ định để chủng ngừa cho những người từ 6 tuần tuổi. Lịch tiêm cơ bản bao gồm 2 mũi cho trẻ từ 6 tuần tuổi đến 6 tháng tuổi và chỉ 1 mũi cho trẻ từ 6 tháng tuổi, trẻ em, trẻ vị thành niên và người trưởng thành. Một liều nhắc lại được khuyến cáo cho trẻ từ 6 tuần tuổi đến 12 tháng tuổi và nên được tiêm lúc 12 tháng tuổi với khoảng cách ít nhất 2 tháng với mũi tiêm trước. Ở những người từ 12 tháng tuổi trở lên đã được tiêm vắc xin trước đó, có thể tiêm một liều nhắc lại nếu họ đã được tiêm chủng cơ bản bằng một vắc xin não mô cầu cộng hợp hoặc polysaccharide.
- Bexsero (vắc xin protein bề mặt não mô cầu nhóm B) được chỉ định từ hai tháng tuổi trở lên. Lịch tiêm cơ bản cho trẻ em từ 2 tháng tuổi đến 5 tháng tuổi bao gồm 2 phác đồ 3 mũi hoặc 2 mũi, trẻ em từ 6 tháng tuổi, trẻ vị thành niên và người lớn lịch tiêm cơ bản bao gồm 2 mũi. Một liều nhắc lại được khuyến cáo cho tất cả trẻ em từ 2 tháng tuổi trở lên.
- Trumemba (vắc xin protein bề mặt não mô cầu nhóm B) được chỉ định từ 10 tuổi trở lên. Lịch tiêm cơ bản bao gồm phác đồ 2 mũi hoặc 3 mũi. Một liều nhắc lại được cân nhắc cho nhóm đối tượng có nguy cơ.



## ➤ CÁC KHUYẾN CÁO CHỨNG NGỪA BỆNH DO NÃO MÔ CẦU

- MenQuadfi (vắc xin não mô cầu (nhóm A, C, W-135, và Y) cộng hợp giải độc tố uốn ván) là vắc xin dạng dung dịch tiêm, được chỉ định để tạo miễn dịch chủ động phòng bệnh não mô cầu xâm lấn gây ra bởi *Neisseria meningitidis* các nhóm huyết thanh A, C, W và Y cho trẻ từ 12 tháng tuổi trở lên và người lớn. Lịch tiêm cơ bản cho trẻ từ 12 tháng tuổi trở lên và người lớn là 1 mũi. Về tiêm chủng nhắc lại, một liều MenQuadfi có thể được sử dụng để tăng cường sự bảo vệ cho những người trước đó đã được chủng ngừa vắc xin não mô cầu có cùng các nhóm huyết thanh.

Các loại vắc xin ngừa não mô cầu khác, chẳng hạn như vắc xin cộng hợp nhóm huyết thanh C, vắc xin polysaccharide nhóm huyết thanh A, vắc xin não mô cầu nhóm A, C, W-135 và Y polysaccharide và một loại vắc xin kết hợp có thành phần *Haemophilus influenzae type b* (Hib) đã được cơ quan y tế quốc gia cấp phép tại các nước tương ứng.



➤ CÁC KHUYẾN CÁO CHỨNG NGỪA BỆNH DO NÃO MÔ CẦU

Quốc gia	Vắc xin	Tháng tuổi												Năm tuổi												
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15-24 tháng	2-3 tuổi	4-8 tuổi	7-10 tuổi	11-12 tuổi	13-15 tuổi	16 tuổi	17-19 tuổi	20-50 tuổi		
Ý	MenB			Lưu 1	Lưu 2																					
	MenC																									
	MenACWY																									
Hà Lan	MenB																									
	MenC																									
	MenACWY																									
Bồ Đào Nha	MenB																									
	MenC																									
	MenACWY																									
Ireland	MenB																									
	MenC																									
	MenACWY																									

2.1.4. Một số nước khác trên thế giới

Tuổi/Nhóm dân số	Vắc xin
<b>Úc</b>	
2 tháng, 4 tháng, 12 tháng tuổi	MenBV Trẻ sơ sinh có một số tình trạng nguy cơ nhất định cần tiêm thêm liều khi được 6 tháng tuổi (khu vực Aboriginal và Torres Strait Islander)
12 tháng	MenCCV hoặc Hib/MenCCV
Trẻ nhỏ từ 6 tuần tuổi và trẻ lớn, đặc biệt dưới 2 tuổi	MenBV và 4vMenCV
Vị thành niên 15 - 19 tuổi	
Sinh viên sống nội trú	
<p>Nhóm dân số nguy cơ:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Cắt lách hoặc suy giảm chức năng lách</li> <li>▪ Rối loạn thành phần bổ thể</li> <li>▪ Nhiễm HIV (bất kể số lượng CD4 hay giai đoạn bệnh)</li> <li>▪ Ghép tế bào gốc tạo máu</li> <li>▪ Các nghề nghiệp cụ thể (ví dụ: nhà vi trùng học, tân binh)</li> </ul> <p>Lưu ý: Tiêm nhắc lại 4vMenCV mỗi 5 năm một lần nếu vẫn còn nguy cơ. Nhãn hiệu của 4vMenCV và liều lượng yêu cầu tùy thuộc vào độ tuổi bắt đầu tiêm vắc xin</p>	MenBV và 4vMenCV
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Khách du lịch đến các khu vực có tỉ lệ lưu hành bệnh cao hoặc dịch bệnh đang diễn ra</li> </ul> <p>Tiêm nhắc lại 4vMenCV mỗi 5 năm một lần nếu vẫn còn nguy cơ.</p>	4vMenCV. 4vMenPV phù hợp khi không đoán trước được liều nhắc và nếu ở độ tuổi $\geq 7$ tuổi

➤ **CÁC KHUYẾN CÁO CHỨNG NGỪA BỆNH DO NÃO MÔ CẦU**

<b>Tuổi/Nhóm dân số</b>	<b>Vắc xin</b>
Trong giai đoạn bùng phát bệnh	Loại vắc xin (MenBV, MenCCV, 4vMenCV) dựa trên nhóm huyết thanh gây dịch
<b>Canada</b>	
12 tháng	MenCCV (có thể bắt đầu sớm hơn, tùy theo lịch tiêm của tỉnh và khu vực)
12 tuổi	4vMenCV hoặc MenCCV (tùy thuộc vào dịch tễ học địa phương và các cân nhắc về chính sách)  MenBV được xem xét trên nhu cầu từng cá nhân, tỉ lệ mắc bệnh nhóm huyết thanh B trong khu vực và tính nhạy cảm của chúng với vắc xin MenBV
<p>Nhóm dân số nguy cơ:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Cắt lách hoặc suy giảm chức năng lách</li> <li>▪ Rối loạn thành phần bổ thể</li> <li>▪ Nhiễm HIV</li> <li>▪ Ghép tế bào gốc tạo máu</li> <li>▪ Nghề nghiệp cụ thể (ví dụ: nhà vi trùng học, tân binh)</li> </ul> <p>Lưu ý: Tiêm nhắc lại 4vMenCV mỗi 5 năm một lần nếu vẫn còn nguy cơ. Nhãn hiệu 4vMenCV và liều lượng tùy thuộc vào độ tuổi bắt đầu tiêm vắc xin</p>	MenBV & 4vMenCV
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Khách du lịch đến các khu vực có tỉ lệ lưu hành bệnh cao hoặc dịch bệnh đang diễn ra</li> </ul> <p>Tiêm nhắc lại 4vMenCV mỗi 5 năm một lần nếu vẫn còn nguy cơ.</p>	4vMenCV (du khách không cần tiêm MenBV trừ khi đi đến khu vực có ổ dịch do não mô cầu nhóm huyết thanh B)

Tuổi/Nhóm dân số	Vắc xin
Trong giai đoạn bùng phát bệnh	Loại vắc xin (MenBV, MenCCV, 4vMenCV) dựa trên nhóm huyết thanh gây dịch
Hib/MenCCV: vắc xin có thành phần <i>H. influenzae</i> và não mô cầu đơn giá cộng hợp nhóm C MenBV: vắc xin não mô cầu nhóm B MenCV: vắc xin não mô cầu đơn giá cộng hợp nhóm C 4vMenCV: vắc xin não mô cầu tứ giá cộng hợp 4vMenPV: vắc xin não mô cầu tứ giá polysaccharide	

### Trung Quốc

Những loại vắc xin não mô cầu được cấp phép tại Trung Quốc bao gồm:

- Vắc xin não mô cầu polysaccharide nhóm A (MPSV-A), vắc xin não mô cầu polysaccharide nhóm A và C (MPSV-AC): miễn phí
- vắc xin cộng hợp não mô cầu nhóm A và C và Haemophilus B (MPCV-ACib), vắc xin polysaccharide ACYW135 (MPSV4): trả phí
- Cho đến nay chưa loại vắc xin MenB nào được cấp phép ở Trung Quốc

Vắc xin MPSV-A và MPSV-AC được tiêm theo lịch 4 liều: 2 liều MPSV-A (một liều lúc 6 tháng và liều lúc 9 tháng) sau đó là 2 liều MPSV-AC (một liều lúc 3 tuổi và liều lúc 6 tuổi).

Trẻ dưới 24 tháng tuổi được coi là đã hoàn thành lịch tiêm vắc xin MPSV-A khuyến nghị nếu trẻ được tiêm vắc xin cộng hợp MPCV-AC theo quy định nhà sản xuất. Trẻ được coi là đã hoàn thành lịch tiêm vắc xin MPSV-AC khuyến nghị nếu có tiêm vắc xin não mô cầu chứa nhóm huyết thanh A và C lúc 3 tuổi và 6 tuổi (bất kể loại nào).

Trẻ từ 24 tháng tuổi trở lên nên tiêm 2 liều MPSV-AC và vắc xin MPSV-A là không cần thiết.

## 2.2. Ở Việt Nam

### 2.2.1 Bộ Y tế

2.2.1.1 Theo Quyết định số 975/QĐ-BYT ngày 29 tháng 3 năm 2012 của Bộ Y tế về việc ban hành hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh nhiễm não mô cầu: Có thể tiêm vắc xin phòng bệnh. Phòng bệnh đặc hiệu: Tiêm phòng vắc xin và dự phòng bằng thuốc. Hiện nay đã có vắc xin phòng bệnh do não mô cầu nhóm A, B và C. Có thể tiêm cho trẻ từ 2 tuổi trở lên, tiêm 1 liều duy nhất, nhắc lại mỗi 3 năm/lần.

2.2.1.2 Theo Quyết định số 3897/QĐ-BYT ngày 12 tháng 10 năm 2012 của Bộ Y tế về việc ban hành hướng dẫn giám sát và phòng, chống bệnh do não mô cầu, các biện pháp phòng bệnh do não mô cầu: Chủ động tiêm vắc xin phòng bệnh tại các cơ sở y tế.

2.2.1.3 Thông tin kê toa của các vắc xin não mô cầu hiện nay tại Việt Nam:

- Bexsero: Cục Quản lý Dược - Bộ Y tế phê duyệt ngày 19 tháng 05 năm 2023.

Bexsero được chỉ định chủng ngừa chủ động cho người từ 2 tháng tuổi trở lên chống lại bệnh do não mô cầu xâm lấn do *Neisseria meningitidis* nhóm B gây ra. Việc sử dụng Bexsero phải phù hợp với các khuyến nghị chính thức. Vẫn chưa xác định được tính an toàn và hiệu lực của Bexsero ở nữ nhi dưới 8 tuần tuổi. Chưa xác định được tính an toàn và hiệu lực của Bexsero ở những người trên 50 tuổi.

Không có dữ liệu về tính an toàn và hiệu quả của việc chuyển đổi qua lại giữa Bexsero và các vắc xin não mô cầu nhóm B khác để hoàn thành các liệu trình chủng ngừa. Do đó, khuyến cáo những đối tượng đã tiêm Bexsero liều đầu tiên nên đảm bảo hoàn thành đầy đủ các liều chủng ngừa Bexsero tiếp theo.

<b>Độ tuổi nhận liều đầu tiên</b>	<b>Tiêm chủng cơ bản</b>	<b>Khoảng thời gian giữa các liều cơ bản</b>	<b>Tiêm nhắc</b>
Nhũ nhi, 2 đến 5 tháng tuổi	Ba liều, mỗi liều 0,5 ml	Không dưới 1 tháng	Có, một liều trong năm thứ hai cuộc đời với thời gian giãn cách ít nhất 6 tháng giữa các liều cơ bản và liều nhắc lại
	Hai liều, mỗi liều 0,5 ml	Không dưới 2 tháng	
Nhũ nhi, 6 đến 11 tháng tuổi	Hai liều, mỗi liều 0,5 ml	Không dưới 2 tháng	Có, một liều trong năm thứ hai cuộc đời với thời gian giãn cách ít nhất 2 tháng giữa các liều cơ bản và liều nhắc lại
Trẻ nhỏ, từ 12 đến 23 tháng tuổi	Hai liều, mỗi liều 0,5 ml	Không dưới 2 tháng	Có, một liều với thời gian giãn cách từ 12 đến 23 tháng giữa các liều cơ bản và liều nhắc lại
Trẻ nhỏ, từ 2 đến 10 tuổi	Hai liều, mỗi liều 0,5 ml	Không dưới 1 tháng	Khuyến cáo liều nhắc lại cho những đối tượng vẫn có nguy cơ mắc bệnh do não mô cầu, dựa trên các khuyến nghị chính thức
Thanh thiếu niên (từ 11 tuổi) và người trưởng thành			

- Menactra: Cục Quản lý Dược - Bộ Y tế phê duyệt ngày 03 tháng 10 năm 2018.

Menactra được chỉ định để tạo miễn dịch chủ động cơ bản và nhắc lại phòng bệnh xâm lấn do *N. meningitidis* (Não mô cầu) các nhóm huyết thanh A, C, Y và W-135 gây ra. Menactra được chỉ định để sử dụng ở người từ 9 tháng đến 55 tuổi.

Menactra không được dùng để điều trị bệnh do nhiễm não mô cầu. Menactra không được sử dụng để điều trị viêm màng não. Menactra không được chỉ định để chống lại bệnh bạch hầu.



## ➤ CÁC KHUYẾN CÁO CHỨNG NGỪA BỆNH DO NÃO MÔ CẦU

Không được trộn chung Menactra với bất kỳ vắc xin nào trong cùng một bơm tiêm. Khi tiêm các vắc xin đồng thời thì phải tiêm ở các vị trí khác nhau.

Tiêm chủng cơ bản:

- Trẻ em 9 đến dưới 24 tháng tuổi: Menactra được tiêm 2 liều cách nhau ít nhất 3 tháng.

- Người 2 đến 55 tuổi: Tiêm một liều.

- Tiêm chủng nhắc lại: Có thể tiêm một liều nhắc lại cho người từ 15 đến 55 tuổi tiếp tục có nguy cơ mắc bệnh do não mô cầu, nếu liều vắc xin trước đây được tiêm ít nhất đã 4 năm.

### 2.2.2 Hội Y học dự phòng Việt Nam

- Cả vắc xin cộng hợp và polysaccharide có tại Việt Nam đều hiệu quả và an toàn khi sử dụng cho phụ nữ có thai. Vắc xin này không chống chỉ định tiêm cho phụ nữ có thai 3 tháng đầu tiên của thai kỳ và có thể tiêm trong trường hợp có nguy cơ bị lây nhiễm bệnh cao.
- Không được tiêm bắp cho người bị rối loạn chảy máu như hemophili hoặc giảm tiểu cầu vì họ có thể bị chảy máu hoặc tụ máu tại chỗ tiêm.
- Vắc xin cộng hợp được ưu tiên chọn trước vắc xin polysaccharide vì có khả năng tạo miễn dịch cộng đồng và tạo miễn dịch cao hơn so với vắc xin polysaccharide, đặc biệt ở trẻ < 2 tuổi.
- Vắc xin men BC: Không tiêm cho phụ nữ có thai trừ khi thật cần thiết và nguy cơ dịch tễ học cao. Những bệnh nhân suy giảm miễn dịch hoặc đang điều trị suy giảm miễn dịch có thể không có đáp ứng đầy đủ với vắc xin.
- Theo nguyên tắc chung về tiêm giữa các vắc xin bất hoạt và khuyến cáo của nhiều quốc gia trên thế giới về việc tiêm đồng thời giữa MenACWY và các vắc xin có thành phần

MenC, MenAC hoặc MenACWY, có thể tiêm không cần khoảng cách giữa MenACWY-DT (Menactra) và MenBC (VAMENGOC-BC). Có thể tiêm Bexsero đồng thời với các kháng nguyên vắc xin dưới dạng vắc xin đơn giá hoặc vắc xin phối hợp sau đây: bạch hầu, uốn ván, ho gà vô bào, *Haemophilus influenzae type b*, bại liệt bất hoạt, viêm gan B, phế cầu cộng hợp, sởi, quai bị, rubella, thủy đậu, và não mô cầu cộng hợp nhóm A, C, W, Y.

Hình 8.1. Chỉ định của các vắc xin não mô cầu tại Việt Nam

STT	Tên thương mại	Nhà sản xuất	Bản chất	Lịch tiêm	Đường tiêm
1	MENACTRA (ACYW-135)	Sanofi (Pháp)	Là vắc xin não mô cầu chứa huyết thanh nhóm A, C, Y, W - 135 polysaccharide cộng hợp giải độc tố bạch hầu.	Liều dùng: 0,5ml Lịch tiêm: • Lịch tiêm cơ bản: - Trẻ từ 9 tháng đến dưới 24 tháng tuổi: Tiêm 2 mũi cách nhau ít nhất 3 tháng. - Trẻ từ 24 tháng đến 55 tuổi: Tiêm 1 mũi. • Lịch tiêm nhắc lại: - Một liều nhắc lại cho người từ 15 - 55 tuổi tiếp tục có nguy cơ mắc bệnh do não mô cầu, nếu liều vắc xin trước đây được tiêm ít nhất đã 4 năm.	Tiêm bắp
2	BEXSERO (NHÓM B)	GSK (Bi)	Là vắc xin não mô cầu chứa 4 kháng nguyên của nhóm huyết thanh B bao gồm fHbp	Liều dùng: 0,5ml Lịch tiêm: Cho trẻ từ 2 tháng đến 5 tháng tuổi:	Tiêm bắp

➤ CÁC KHUYẾN CÁO CHỦNG NGỪA BỆNH DO NÃO MÔ CẦU

STT	Tên thương mại	Nhà sản xuất	Bản chất	Lịch tiêm	Đường tiêm
			(protein gắn yếu tố H), NHBA (Kháng nguyên Neisserial gắn heparin), NadA (Neisseria adhesin A) và túi màng ngoài từ vi khuẩn Neisseria meningitidis nhóm B chủng NZ98/254 được đo bằng tổng lượng protein có chứa Por A P1.4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Liệu trình ba mũi cơ bản:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mũi 1: lúc trẻ được 2 tháng tuổi</li> <li>- Mũi 2: 1 tháng sau mũi đầu tiên</li> <li>- Mũi 3: 1 tháng sau mũi thứ hai</li> <li>- Mũi nhắc lại: một liều trong năm thứ hai cuộc đời với thời gian giãn cách ít nhất 6 tháng so với mũi 3.</li> </ul> </li> <li>• Liệu trình hai mũi cơ bản:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mũi 1: Lúc trẻ được 2 tháng tuổi.</li> <li>- Mũi 2: 2 tháng sau mũi đầu tiên.</li> <li>- Mũi nhắc lại: một liều trong năm thứ hai cuộc đời với thời gian giãn cách ít nhất 6 tháng so với mũi 2.</li> </ul> </li> <li>Trẻ lớn chưa tiêm vắc xin:               <ul style="list-style-type: none"> <li>• 6-11 tháng tuổi: 2 mũi tiêm cơ bản, các mũi cách nhau ít nhất 2 tháng.</li> <li>• Mũi nhắc lại được dùng một liều trong năm thứ hai với thời gian giãn cách ít nhất 2 tháng so với mũi thứ hai.</li> </ul> </li> </ul>	

STT	Tên thương mại	Nhà sản xuất	Bản chất	Lịch tiêm	Đường tiêm
				<ul style="list-style-type: none"> <li>• 12-23 tháng tuổi: 2 mũi tiêm cơ bản, các mũi cách nhau ít nhất 2 tháng. Mũi nhắc lại được dùng với thời gian giãn cách 12-23 tháng so với mũi thứ hai.</li> <li>Trẻ nhỏ từ 24 tháng, thanh thiếu niên, người trưởng thành chưa tiêm vắc xin: 2 mũi tiêm, các mũi cách nhau ít nhất 1 tháng</li> </ul>	
3	VA – MEN-GOC - BC	Instituto Finlay de Vacunas (Cuba)	Là một phức hợp gồm màng ngoài tinh khiết nhóm huyết thanh B và polysaccharide vỏ nhóm huyết thanh C của vi khuẩn não mô cầu.	Liều dùng: 0,5mL Lịch tiêm: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lịch tiêm cơ bản: Trẻ từ 6 tháng tuổi đến 45 tuổi.</li> <li>• Lịch tiêm nhắc lại: Tiêm sau mũi 1 là 6 đến 8 tuần.</li> </ul>	

***Khuyến cáo trong thực hành chủng ngừa não mô cầu nhóm B tại Việt Nam***

- Do tính chất nguy hiểm, nguy cơ tử vong cao và di chứng lớn ảnh hưởng suốt đời của não mô cầu nhóm B trên từng ca bệnh, khuyến cáo cần chủng ngừa não mô cầu nhóm B sớm nhất có thể từ 2 tháng tuổi.
- Dựa trên dữ liệu sinh miễn dịch tương tự nhau của hai phác đồ 2+1 và 3+1 ở giai đoạn từ 2 tháng đến 6 tháng tuổi, tại

Việt Nam có thể áp dụng phác đồ tiêm 2+1 cho trẻ ở độ tuổi này. Ngoài ra, phác đồ 2+1 có chi phí thấp hơn và dễ triển khai trên thực hành hơn. Phác đồ 3+1 có thể được cân nhắc sử dụng khi có dịch bùng phát.

- Tất cả các đối tượng đều có nguy cơ mắc não mô cầu nhóm B, trong đó có những đối tượng có nguy cơ mắc não mô cầu cao hơn, bao gồm:
  - Trẻ em dưới 5 tuổi, đặc biệt là dưới 6 tháng.
  - Thanh thiếu niên từ 15-24 tuổi và sống ở các khu tập thể như:
    - ✓ Sinh viên ở ký túc xá.
    - ✓ Người sống ở khu dân cư đông đúc.
    - ✓ Người trong doanh trại quân đội.
    - ✓ Người thường xuyên hút thuốc lá, đến các quán bar hay vũ trường.
  - Người bị suy giảm miễn dịch hoặc có bệnh lý mạn tính.
  - Người có tiếp xúc gần với người bị viêm màng não mô cầu hoặc sống trong vùng có dịch não mô cầu.
  - Người đi du lịch đến vùng có dịch não mô cầu nhóm B.
- Do khác nhau về thành phần kháng nguyên trong vắc xin, những người đã hoàn thành lịch tiêm ngừa não mô cầu nhóm B bằng công nghệ OMV có thể tiêm vắc xin 4CMenB để tăng cường khả năng phòng ngừa não mô cầu nhóm B.
- Không cần sử dụng Paracetamol dự phòng trước khi tiêm vắc xin não mô cầu 4CMenB. Dùng Paracetamol khi nhiệt độ  $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ .
- Vắc xin não mô cầu 4CMenB có thể được cân nhắc tiêm đồng thời với các vắc xin khác.

***Khuyến cáo trong thực hành chứng ngừa não mô cầu nhóm ACWY***

Việc tiêm vắc xin phòng bệnh Não mô cầu xâm lấn cho nhóm thanh thiếu niên tại Việt Nam là cần thiết và nên sử dụng vắc xin phòng bệnh não mô cầu bao phủ được nhiều nhóm huyết thanh gây bệnh trong đó có nhóm huyết thanh W, với những lý do sau:

- Do tính chất nguy hiểm, nguy cơ tử vong cao và di chứng lớn ảnh hưởng suốt đời của não mô cầu, gây ra bởi các nhóm huyết thanh A, B, C, W, Y.
- Thanh thiếu niên là nhóm có nguy cơ kép “mang vi khuẩn, lây truyền và nhiễm bệnh” và hậu quả tiềm ẩn là số ca mắc và lây truyền sang các nhóm tuổi khác nên nhóm này cần được ưu tiên phòng bệnh. Số trường hợp mắc não mô cầu xâm lấn ở thanh thiếu niên do nhóm huyết thanh W đã được ghi nhận gia tăng ở nhiều nơi trên thế giới trong nhiều năm gần đây.
- Tổ chức Y tế thế giới khuyến cáo tiêm phòng bảo vệ rộng đủ các nhóm huyết thanh gây bệnh não mô cầu chính A, B, C, W, Y cho các nhóm trẻ em, thanh thiếu niên và người lớn có nguy cơ ở các quốc gia có số ca mắc não mô cầu <2 ca/100.000 dân.
- Dịch tễ học phân bố các nhóm huyết thanh não mô cầu thay đổi theo thời gian, không thể dự báo trước và chưa có dữ liệu đầy đủ về gánh nặng bệnh tật và dịch tễ các nhóm huyết thanh gây bệnh Não mô cầu ở Việt Nam.

**3. Kết luận**

Do gánh nặng bệnh do não mô cầu trên toàn thế giới và tính chất nghiêm trọng của các bệnh do não mô cầu xâm lấn do *Neisseria meningitidis*, việc tiêm vắc xin não mô cầu cho trẻ nhỏ và nhóm đối tượng nguy cơ cao là cấp thiết để ngăn chặn những biến chứng nặng

## ➤ CÁC KHUYẾN CÁO CHỨNG NGỪA BỆNH DO NÃO MÔ CẦU

của bệnh. Tùy thuộc vào tính sẵn có của vắc xin và dịch tễ lưu hành bệnh và nhóm huyết thanh khác nhau tại từng quốc gia, mỗi nước sẽ có những khuyến cáo khác nhau về lịch tiêm vắc xin não mô cầu. Để phòng bệnh do não mô cầu, cần chủ động tiêm vắc xin phòng ngừa sớm, ưu tiên nhóm nguy cơ cao là trẻ em, thanh thiếu niên, người lớn. Tốt nhất là tiêm vắc xin phòng bệnh đủ các nhóm huyết thanh gây bệnh chính là A, B, C, W và Y.

### 4. Câu hỏi

1. Vắc xin não mô cầu hiện nay đang có tại Việt Nam (tháng 3/2024) phòng được những típ nào của *Neisseria meningitidis*?
  - A. Nhóm B và nhóm C
  - B. Nhóm A, B và C
  - C. Nhóm A và nhóm C
  - D. Nhóm A, B, C, Y và W135
2. Biện pháp phòng ngừa bệnh do não mô cầu?
  - A. Vệ sinh cá nhân sạch sẽ
  - B. Chủ động tiêm vắc xin
  - C. Tránh tiếp xúc người có dấu hiệu bệnh
  - D. Tất cả đều đúng
3. Quốc gia KHÔNG khuyến cáo tiêm vắc xin não mô cầu thường quy cho trẻ 2 tháng tuổi?
  - A. Hoa Kỳ
  - B. Việt Nam
  - C. Úc
  - D. Anh
4. Nhóm dân số nguy cơ cần khuyến cáo tiêm vắc xin não mô cầu?  
Chọn câu SAI
  - A. Người cắt lách

- B. Người nhiễm HIV
  - C. Người thường bệnh đường tiêu hóa
  - D. Người di chuyển đến vùng dịch bệnh do não mô cầu
5. Vắc xin não mô cầu hiện nay (đến tháng 3.2024) ở Việt Nam được chỉ định cho trẻ từ 2 tháng tuổi?
- A. VA-Mengoc BC
  - B. Menactra
  - C. Bexsero
  - D. Không có vắc xin nào
6. Phân loại vắc xin não mô cầu hiện nay (đến tháng 3/2024) ở Việt Nam?
- A. Vắc xin toàn bào VA-Mengoc BC
  - B. Vắc xin cộng hợp Menactra
  - C. Vắc xin polysaccharide Bexsero
  - D. Vắc xin DNA Menveo
7. Vắc xin sử dụng công nghệ sản xuất reverse vaccinology?
- A. VA-Mengoc BC
  - B. Menactra
  - C. Bexsero
  - D. Menveo
8. Nhóm huyết thanh có trong các vắc xin não mô cầu Menactra?
- A. Duy nhất nhóm B
  - B. A và C
  - C. B và C
  - D. A, C, W, Y
9. Lịch tiêm vắc xin Bexsero ở Việt Nam có khác biệt gì giữa trẻ em 3 tuổi và người lớn trưởng thành?



## ➤ CÁC KHUYẾN CÁO CHỨNG NGỪA BỆNH DO NÃO MÔ CẦU

- A. Không khác biệt gì, 2 mũi cơ bản cách nhau ít nhất 1 tháng
  - B. Trẻ em 3 tuổi tiêm nhiều hơn người lớn là một mũi tiêm: 3 mũi cơ bản cách nhau ít nhất 1 tháng; người lớn 2 mũi cơ bản cách nhau ít nhất 1 tháng
  - C. Người lớn trưởng thành không cần tiêm vắc xin não mô cầu
  - D. Trẻ em 3 tuổi tiêm 1 mũi duy nhất, Người lớn 2 mũi cơ bản cách nhau ít nhất 1 tháng
10. Chỉ định tiêm vắc xin Menactra ở Việt Nam ở người lớn trưởng thành cần lưu ý gì? Chọn câu SAI:
- A. Không tiêm cho người lớn trên 55 tuổi
  - B. Có thể tiêm một liều nhắc lại cho người từ 15 đến 55 tuổi tiếp tục có nguy cơ mắc bệnh do não mô cầu, nếu liều vắc xin trước đây được tiêm ít nhất đã 4 năm
  - C. Menactra không được chỉ định để chống lại bệnh bạch hầu
  - D. Không được tiêm cùng lúc với vắc xin não mô cầu nhóm B

### 5. Tài liệu tham khảo

1. *World Health Organization. Weekly Epidemiological Record, 2023, vol. 98 (47): 599 - 620*
2. *World Health Organization. Meningococcal vaccines: WHO position paper, November 2011. Truy cập ngày 03/03/2024 <https://www.who.int/publications/i/item/WER8647>*
3. *Pinto Cardoso G et al. 2022 Overview of meningococcal epidemiology and national immunization programs in children and adolescents in 8 Western European countries. Front. Pediatr. 10:1000657. DOI: 10.3389/fped.2022.1000657*
4. *Factsheet about meningococcal disease. European Centre for*

- Disease Prevention and Control. Truy cập ngày 03/03/2024: <https://www.ecdc.europa.eu/en/meningococcal-disease/factsheet>*
5. *Cynthia Burmanet et al. 2023. National and regional differences in meningococcal vaccine recommendations for individuals at an increased risk of meningococcal disease, Expert Review of Vaccines, 22:1, 839-848, DOI: 10.1080/14760584.2023.2245467*
  6. *Crum-Cianflone N, Sullivan E. Meningococcal Vaccinations. Infect Dis Ther. 2016 Jun;5(2):89-112. doi: 10.1007/s40121-016-0107-0. Epub 2016 Apr 16. PMID: 27086142; PMCID: PMC4929086.*
  7. *XU Ying-hua et al. 2022 Current status and challenges of meningococcal vaccines development in China, Chin J Public Health, Jul 2022 Vol.38 No.7*
  8. *Xu Y, Li Y, Wang S, Li M, Xu M, Ye Q. Meningococcal vaccines in China. Hum Vaccin Immunother. 2021 Jul 3;17(7):2197-2204. doi: 10.1080/21645515.2020.1857201*
  9. *Quyết định số 975/QĐ-BYT ngày 29 tháng 3 năm 2012 về việc ban hành Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh nhiễm não mô cầu*
  10. *Quyết định số 3897/QĐ-BYT ngày 12 tháng 10 năm 2012 về việc ban hành Hướng dẫn giám sát và phòng, chống bệnh do não mô cầu*
  11. *Hội Y học dự phòng Việt Nam. Khuyến cáo lịch tiêm chủng vắc xin cho mọi lứa tuổi ở Việt Nam (2023), Nhà xuất bản Y học.*

## ĐÁP ÁN

### Bài 1.

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
E	A	D	D	E	C	E	E	E	A

### Bài 2.

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
B	D	A	B	D	A	C	A	B	D

### Bài 3.

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
B	D	C	D	A	C	D	D	B	D

### Bài 4.

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
C	A	C	E	A	E	D	A	E	E

### Bài 5.

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
B	D	B	A	B	C	B	B	A	C

### Bài 6.

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
B	C	A	C	D	B	A	A	B	D

### Bài 7.

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
D	C	B	A	A	B	A	C	C	B

11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
D	B	D	B	D	D	D	B	D	D

### Bài 8.

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
D	D	A	C	C	B	C	D	A	D

## BÀI 9. HỎI-ĐÁP VỀ BỆNH DO NÃO MÔ CẦU VÀ VẮC XIN DỰ PHÒNG

### PHẦN I. GÁNH NẶNG BỆNH DO NÃO MÔ CẦU

1. Bệnh do não mô cầu là gì? Bệnh do não mô cầu xâm lấn là gì? Có những thể lâm sàng nào? Diễn tiến và các triệu chứng thường thấy của viêm màng não do não mô cầu như thế nào?

#### *Trả lời*

*Bệnh do não mô cầu:* là một nhóm các bệnh nhiễm trùng do vi khuẩn *Neisseria meningitidis* (còn gọi là não mô cầu) gây ra. Não mô cầu được biết đến là tác nhân chính gây viêm màng não, nhưng nó cũng có thể dẫn các tình trạng nguy hiểm như nhiễm trùng huyết. Bệnh có tỉ lệ tử vong cao, có thể lên đến khoảng 50% nếu không điều trị. Trong trường hợp điều trị kháng sinh kịp thời, tỉ lệ này vẫn cao ở mức hơn 10%, đặc biệt cao nhất ở nhóm tuổi nữ nhi.

*Bệnh do não mô cầu xâm lấn (IMD):* là thuật ngữ dùng để chỉ các bệnh nhiễm trùng nghiêm trọng do vi khuẩn gram âm *Neisseria meningitidis* gây ra, bao gồm viêm màng não và nhiễm trùng huyết.

#### *Các thể lâm sàng và triệu chứng thường thấy*

*Viêm màng não do não mô cầu:* Đây là thể lâm sàng phổ biến nhất của bệnh do não mô cầu (50%). Viêm màng não là tình trạng viêm màng não và tủy sống. Các triệu chứng của viêm màng não do NMC bao gồm sốt, đau đầu, cứng cổ, buồn nôn và nôn.

*Nhiễm khuẩn huyết do não mô cầu,* có thể kèm (35 - 40%) hoặc không kèm với tình trạng viêm màng não (10 - 15%): Đây là một bệnh nhiễm trùng nghiêm trọng do vi khuẩn não mô cầu xâm nhập vào máu. Các triệu chứng của nhiễm trùng huyết do NMC bao gồm

sốt, ớn lạnh, nhịp tim nhanh, khó thở và phát ban xuất huyết. Các thể nhiễm khuẩn huyết bao gồm:

- **Nhiễm khuẩn huyết thể cấp tính:** Bệnh thường xảy ra đột ngột. Các triệu chứng ban đầu thường không đặc hiệu, trùng lặp với các triệu chứng giống nhiễm cúm. Tuy nhiên, bệnh sẽ nhanh chóng tiếp tục diễn tiến với các triệu chứng gồm sốt cao đột ngột 39 - 40°C, ớn lạnh, rét run, đau đầu, nôn ói, đau khớp, đau cơ, đặc biệt đau ở sống lưng và hai chân.
- **Nhiễm khuẩn huyết tối cấp:** Thể bệnh này xảy ra ở khoảng 10 - 20% người bệnh nhiễm khuẩn huyết do NMC kèm thêm sốc nội độc tố, nhanh chóng đưa tới các biểu hiện sốc có thể chỉ trong vài giờ với tỉ lệ tử vong cao, người bệnh tử vong nhanh.

*Viêm phổi:* Viêm phổi do não mô cầu là một bệnh lý ít gặp hơn, nhưng cũng có thể dẫn đến tử vong. Viêm phổi là tình trạng viêm phổi do vi khuẩn. Các triệu chứng của viêm phổi do NMC bao gồm sốt, ho, khó thở, và đau ngực.

### **Cơ sở khoa học**

*Bệnh do não mô cầu:* là một nhóm các bệnh nhiễm trùng do vi khuẩn *Neisseria meningitidis* (còn gọi là não mô cầu) gây ra [1]. Não mô cầu được biết đến là tác nhân chính gây viêm màng não, nhưng nó cũng có thể dẫn các tình trạng nguy hiểm hơn như nhiễm trùng huyết. Bệnh có thể dự phòng được bằng vắc xin nhưng tỉ lệ tử vong có thể lên đến khoảng 50% nếu không điều trị và dù đã được điều trị kháng sinh kịp thời, tỉ lệ này là hơn 10% và cao nhất ở nhóm tuổi nữ nhi [2,3,4,5].

Vi khuẩn NMC có thể sống trong đường hô hấp của người khỏe mạnh mà không gây ra triệu chứng. Tuy nhiên, vi khuẩn này có thể lây truyền sang người khác qua đường hô hấp và gây ra các bệnh lý nghiêm trọng.

Bệnh do não mô cầu xâm lấn là nguyên nhân chính gây viêm màng não (37 - 49% trường hợp) và nhiễm trùng huyết (18 - 33% trường hợp) [6]. Một số nghiên cứu cho thấy các yếu tố nguy cơ của mắc bệnh lý não mô cầu xâm lấn bao gồm: Suy giảm miễn dịch bẩm sinh; Suy giảm miễn dịch mắc phải; Suy giảm chức năng lách/vô lách. Các yếu tố nguy cơ khác: bệnh lý tự miễn, nhiễm trùng hô hấp mạn tính, hemophilia, tình trạng kinh tế gia đình kém [7].

### **Tài liệu tham khảo**

1. *Suryadevara M (2021). "19. Meningococcus". In Domachowske J, Suryadevara M (eds.). Vaccines: A Clinical Overview and Practical Guide. Switzerland: Springer. pp. 235–246. ISBN 978-3-030-58416-0*
2. *Durand ML, Calderwood SB, Weber DJ, et al. Acute bacterial meningitis in adults. A review of 493 episodes. N Engl J Med 1993; 328:21.*
3. *Thompson MJ, Ninis N, Perera R, et al. Clinical recognition of meningococcal disease in children and adolescents. Lancet 2006; 367:397*
4. *Taha MK, Weil-Olivier C, Bouée S, et al. Risk factors for invasive meningococcal disease: a retrospective analysis of the French national public health insurance database. Hum Vaccin Immunother 2021; 17:1858*
5. *Bash MC (2022). "6. Infections caused by Neisseria meningitidis". In Jong EC, Stevens DL (eds.). Netter's Infectious Diseases (2nd ed.). Philadelphia: Elsevier. pp. 24-28. ISBN 978-0-323-71159-3*
6. *Brandtzaeg P, van Deuren M. Classification and pathogenesis of meningococcal infections. Methods Mol Biol. 2012; 799:21–35*
7. *Invasive meningococcal disease - Annual Epidemiological Report for 2021 <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/MEN%20AER%202021.pdf>*

## 2. Các biến chứng/di chứng thường gặp của bệnh do não mô cầu xâm lấn là gì?

### *Trả lời*

Bệnh do não mô cầu xâm lấn có thể dẫn đến một loạt các biến chứng và di chứng khác nhau, được phân loại thành 3 nhóm chính: thực thể, thần kinh và tâm lý. Theo các dữ liệu nghiên cứu, khoảng 37% những người sống sót bị mắc các di chứng sau thể bệnh xâm lấn, khoảng hơn 50% nữ nhi sống sót có khả năng bị di chứng sau thể bệnh xâm lấn, 46% mắc chứng lo âu trầm cảm. Một số biến chứng/di chứng được liệt kê như:

- Sẹo da, cùng với biến chứng đoạn chi.
- Khiếm khuyết/di chứng thần kinh: Có thể gặp phải một loạt các khuyết tật như co cứng cơ, tổn thương não, rối loạn hành vi, thay đổi tính tình, co giật, rối loạn học tập, liệt dây thần kinh sọ não, tồn tại dấu thần kinh khu trú, giảm IQ...
- Mất/suy giảm thính lực, thị lực: Giảm/mất thính lực thường xuất hiện ở cả hai tai và có thể thay đổi theo độ tuổi. Giảm thị lực/mù lòa.
- Đau mạn tính: Gây nhiều ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống và hoạt động hàng ngày.
- Rối loạn sang chấn tâm lý sau chấn thương (PTSD) và các vấn đề sức khỏe tâm thần khác: Các vấn đề về cảm xúc và hành vi liên quan môi trường học đường, gia đình, xã hội cũng gia tăng. Tỷ lệ PTSD cũng cao ở người chăm sóc trẻ, đặc biệt là mẹ.
- Tổn thương thận: Suy thận cấp trong giai đoạn tiến triển của bệnh. Chức năng thận có thể không hồi phục, dẫn đến suy thận mạn.

### *Cơ sở khoa học*

- Sẹo da: Cùng với biến chứng đoạn chi là hai biến chứng thường

gặp nhất sau bệnh lý do não mô cầu. Tỷ lệ sẹo da và đoạn chi cao hơn ở trẻ em so với người lớn, cao hơn trong thể nhiễm khuẩn huyết so với thể viêm màng não. Tỷ lệ sẹo da dao động qua các nghiên cứu và có thể lên đến 48-55% ở các trường hợp nhiễm khuẩn huyết do não mô cầu [1-3].

- **Khiếm khuyết/di chứng thần kinh:** Các tổn thương liên quan phát triển thần kinh chiếm tỉ lệ khoảng 7%. Trẻ có thể gặp phải một loạt các khuyết tật như co cứng cơ, tổn thương não, rối loạn hành vi, thay đổi tính tình, co giật, rối loạn học tập, liệt dây thần kinh sọ não, tồn tại dấu thần kinh khu trú... [1-3].
- **Mất/suy giảm thính lực, thị lực:** Trẻ viêm màng não do NMC có thể giảm/mất thính lực và/hoặc thị lực khi xuất viện. Tỷ lệ mất/giảm thính lực dao động khoảng 4-13%. Giảm/mất thính lực thường xuất hiện ở cả hai tai và có thể thay đổi theo độ tuổi [1-3]. Giảm thị lực/ mù lòa [4].
- **Đau mạn tính:** Gây nhiều ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống và hoạt động hàng ngày. Nguyên nhân có thể liên quan nhiều yếu tố bao gồm tổn thương do chính NMC, do các biến chứng như sẹo da, hoặc liên quan điều trị như đoạn chi... Điều trị: thuốc giảm đau, vật lý trị liệu, tâm lý trị liệu [1-3].
- **Rối loạn sang chấn tâm lý sau chấn thương (PTSD) và các vấn đề sức khỏe tâm thần khác:** PTSD thường gặp ở các trường hợp nặng. Trẻ có thể mắc tăng động kém tập trung, rối loạn lo âu chia ly, trầm cảm. Trẻ hồi phục sau đợt bệnh do não mô cầu xâm lấn gia tăng đáng kể các vấn đề về sức khỏe tâm thần. Theo dõi dài hạn 17 năm ghi nhận khoảng 11% các trường hợp mắc tăng động kém tập trung, 7% rối loạn lo âu chia ly, 20% mắc trầm cảm. Các vấn đề về cảm xúc và hành vi liên quan môi trường học đường, gia đình, xã hội cũng gia tăng. Tỷ lệ PTSD cũng cao ở người chăm sóc trẻ, đặc biệt là mẹ [3,5].



- **Tổn thương thận:** Suy thận cấp trong giai đoạn tiến triển của bệnh. Chức năng thận có thể không hồi phục, dẫn đến suy thận mạn. Một số trường hợp cần chạy thận nhân tạo hoặc ghép thận [1-3].

### ***Tài liệu tham khảo***

1. *Marquez L. Meningococcal disease. In: Feigin RD, Cherry JD, Demmler Harrison GJ, Kaplan SL, editors. Feigin & Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases 8<sup>th</sup> ed.; Saunders Elsevier; 2019; 902:907*
2. *Stein-Zamir, C., et al., The clinical features and long-term sequelae of invasive meningococcal disease in children. Pediatr Infect Dis J, 2014. 33(7): p. 777-9.*
3. *Kerstin J. Olbrich, et al., Systematic Review of Invasive Meningococcal Disease: Sequelae and Quality of Life Impact on Patients and Their Caregivers. Infectious Diseases and Therapy, 2018. 2018(7): p. 421–438.*
4. *Olbrich KJ, Müller D, Schumacher S, Beck E, Meszaros K, Koerber F. Systematic Review of Invasive Meningococcal Disease: Sequelae and Quality of Life Impact on Patients and Their Caregivers. Infect Dis Ther. 2018 Dec;7(4):421-438. doi: 10.1007/s40121-018-0213-2*
5. *Algren JT, Lal S, Cutliff SA, Richman BJ. Predictors of outcome in acute meningococcal infection in children. Crit Care Med 1993; 21:447.*

### 3. Đường lây truyền của não mô cầu là gì?

#### *Trả lời*

- Bệnh lây truyền trực tiếp qua đường hô hấp do hít phải các giọt bắn nhỏ chứa vi khuẩn từ người bệnh khi ho, hắt hơi hoặc nói chuyện. Hoặc tiếp xúc trực tiếp với dịch tiết mũi họng của người bệnh như khi hôn.
- Lây gián tiếp qua vật dụng, đồ đạc: Vi khuẩn có thể tồn tại trên bề mặt đồ vật (tay nắm cửa, bàn ghế, khăn mặt...) từ người bệnh. Người lành chạm vào đồ vật rồi đưa tay lên mũi, miệng có thể bị lây bệnh.
- Lây qua đường máu: Ít gặp hơn nhưng nguy hiểm hơn. Xảy ra khi dùng chung kim tiêm, ống thông dụng cụ hoặc truyền máu nhiễm bệnh.

#### *Cơ sở khoa học*

- Vi khuẩn não mô cầu sống ký sinh bình thường ở mũi họng người lành mạnh mà không gây bệnh. Khi bị bệnh, chúng nhân lên nhanh và xâm nhập máu. Người bệnh ho hay hắt hơi sẽ phát tán đàm, dịch mũi họng chứa đầy vi khuẩn. Người lành khi tiếp xúc gần gũi (trong phòng kín, qua hôn, dùng chung đồ dùng cá nhân...) sẽ hít phải các giọt bắn này, vi khuẩn xâm nhập niêm mạc mũi họng rồi máu [1].
- Vi khuẩn não mô cầu có khả năng tồn tại khá lâu ngoài môi trường. Chúng có thể bám dính trên bề mặt đồ vật (tay nắm cửa, bàn ghế, khăn mặt...) từ người bệnh. Người lành chạm vào các bề mặt này rồi đưa lên mũi, miệng sẽ bị nhiễm bệnh. Tuy nhiên, hình thức lây gián tiếp này chưa được chứng minh một cách rõ ràng [1-2].

#### *Tài liệu tham khảo*

1. David L. Heymann and MD, *Control of Communicable Diseases Manual, 21st Edition*. . 2020.
2. *Centers for Disease Control and Prevention. Meningococcal Disease. 2022; Available from: <https://www.cdc.gov/meningococcal/about/causes-transmission.html>.*

#### 4. Môi trường nào dễ lây truyền bệnh do não mô cầu?

##### *Trả lời*

Môi trường sau đây dễ lây truyền bệnh do não mô cầu:

- Môi trường tập trung đông người như nhà trẻ, trường học, khu tập thể, ký túc xá, quân đội,...
- Môi trường thiếu thông thoáng, không khí ô nhiễm;
- Môi trường có nhiều người mắc bệnh như bệnh viện, khu vực đang có dịch.

##### *Cơ sở khoa học*

- Môi trường tập trung đông người: Trẻ em là đối tượng dễ bị lây nhiễm do hệ miễn dịch chưa hoàn thiện [1-3]. Nơi ở, làm việc như ký túc xá, doanh trại, nơi tập trung đông người, vệ sinh kém cũng là yếu tố thuận lợi cho dịch lây lan. Đặc biệt hay xuất hiện trong nhóm sinh viên (thường là năm thứ nhất) ở ký túc xá hoặc tân binh. Trong một vụ dịch não mô cầu tại Hà Nội tháng 11 năm 2016, tại một trung tâm Nhật ngữ tổ chức trong một khu nhà kín, chật chội cho nhóm công nhân chuẩn bị đi xuất khẩu lao động đã bùng phát dịch não mô cầu. Tác nhân được xác định là não mô cầu huyết thanh nhóm B [4].
- Môi trường thiếu thông thoáng, không khí ô nhiễm: Vi khuẩn não mô cầu có thể tồn tại trong không khí một thời gian. Ngoài ra, khói bụi làm giảm khả năng phòng vệ của hệ hô hấp, tạo điều kiện cho vi khuẩn xâm nhập. Bệnh viện, khu vực cách ly, khu vực đang có dịch: Nơi tập trung nhiều người bệnh, nguy cơ lây nhiễm cao [5].

**Tài liệu tham khảo**

1. Pardo de Santayana, C., et al., *Epidemiology of invasive meningococcal disease worldwide from 2010-2019: a literature review. Epidemiol Infect*, 2023. 151: p. e57.
2. Harrison, L.H., *Epidemiological profile of meningococcal disease in the United States. Clin Infect Dis*, 2010. 50 Suppl 2(S2): p. S37-44.
3. Dwilow, R. and S. Fanella, *Invasive meningococcal disease in the 21<sup>st</sup> century-an update for the clinician. Curr Neurol Neurosci Rep*, 2015. 15(3): p. 2.
4. TS. Đào Hữu Thân. Báo cáo điều tra tại Hà Nội. Trung tâm Y tế dự phòng (YTDP) Hà Nội - Báo cáo tại hội nghị não mô cầu 1/12/2023
5. Heymann, D.L., *Control of Communicable Diseases Manual (21<sup>st</sup> Edition). Journal of Environmental Health*, 2023. 85: p. 35.

## 5. Đối tượng nào có nguy cơ cao mắc bệnh do não mô cầu?

### *Trả lời*

Đối tượng có nguy cơ cao mắc bệnh do não mô cầu là:

- Trẻ em dưới 5 tuổi, đặc biệt là trẻ sơ sinh, nữ nhi trong năm đầu đời. Do đó, việc bắt đầu tiêm phòng sớm trong năm đầu đời để tránh giai đoạn có số mắc cao này là rất quan trọng. Có thể triển khai chủng ngừa NMC nhóm B sớm cho trẻ nữ nhi từ 2 tháng sẽ mang lại tác động phòng ngừa của vắc xin trên cộng đồng cao hơn do bảo vệ được trẻ khỏi giai đoạn nguy cơ cao nhất này.
- Thanh thiếu niên, người lớn trẻ tuổi.
- Người có hệ miễn dịch yếu như người mắc bệnh HIV/AIDS, bệnh tim mạch, bệnh thận, giảm chức năng hoặc giải phẫu cắt lách, thiếu hụt thành phần bổ thể (C3, C5-9, properdin, yếu tố H, yếu tố D), người có thay đổi hoặc có vấn đề về miễn dịch, những người dùng eculizumab (Soliris®) để điều trị hội chứng urê huyết tán không điển hình (aHUS) hoặc bệnh tiểu hemoglobin kịch phát về đêm (Paroxysmal nocturnal hemogloninuria).
- Người có tiếp xúc trực tiếp với người bệnh như người nhà, nhân viên y tế,...
- Người làm trong môi trường quân đội, đặc biệt hay gặp ở tân binh.
- Người chưa được tiêm chủng phòng bệnh.

### *Cơ sở khoa học*

- Ở trẻ dưới 1 tuổi, giai đoạn có tỉ lệ mắc não mô cầu cao nhất khoảng từ 5 tháng đến 8 tháng tuổi [1]. Nhóm này dễ bị tổn thương do có sự giảm dần kháng thể bảo vệ từ mẹ và hệ thống miễn dịch chưa hoàn thiện trong giai đoạn đầu đời [2-3]. Vì vậy việc tiêm ngừa não mô cầu cho trẻ trước giai đoạn đỉnh mắc NMC là rất quan trọng.

- Lứa tuổi thanh thiếu niên tỉ lệ mang mầm bệnh cao và thường ở trong điều kiện sống tập trung, đông đúc. Nhiều hành vi nguy cơ cao như hút thuốc hay tham dự các câu lạc bộ [4] và thanh thiếu niên có tỉ lệ xâm lấn vòm họng cao [2-3].
- Người có hệ miễn dịch yếu [4].

### ***Tài liệu tham khảo***

1. *Pardo de Santayana, C., et al., Epidemiology of invasive meningococcal disease worldwide from 2010-2019: a literature review. Epidemiol Infect, 2023. 151: p. e57.*
2. *Harrison, L.H., Epidemiological profile of meningococcal disease in the United States. Clin Infect Dis, 2010. 50 Suppl 2(S2): p. S37-44.*
3. *Dwilow, R. and S. Fanella, Invasive meningococcal disease in the 21st century-an update for the clinician. Curr Neurol Neurosci Rep, 2015. 15(3): p. 2.*
4. *David L. Heymann and MD, Control of Communicable Diseases Manual, 21st Edition. 2020)*

## 6. Thế nào là người lành mang trùng? Nhóm tuổi nào có tỉ lệ người lành mang trùng não mô cầu cao nhất?

### *Trả lời*

Người lành mang trùng vi khuẩn não mô cầu là những người có vi khuẩn não mô cầu cư trú trong họng nhưng không biểu hiện bất kỳ triệu chứng nào của bệnh. Thanh thiếu niên (15-24 tuổi) là nguồn lây truyền mầm bệnh chính cho cộng đồng. Khoảng 10% thanh thiếu niên là người lành mang trùng thoáng qua và không có triệu chứng.

### *Cơ sở khoa học*

- Thanh niên là nguồn lây truyền chính mầm bệnh cho cộng đồng [1]. Tới 10% thanh thiếu niên là người lành mang trùng thoáng qua và không có triệu chứng [2].
- Một nghiên cứu của Triệu Phi Long và cộng sự (2015) tại Bệnh viện Quân y với 946 quân nhân tại miền Bắc từ trong vòng 6 năm (2008-2014) tỉ lệ người lành mang trùng chung trong các vụ dịch ghi nhận trong quân đội lên tới 29% [3].

### *Tài liệu tham khảo*

1. Pelton *Pediatr Infect Dis J.* 2009. 28(4)
2. CDC, *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. 2013: The Pink Book 13th ed.*
3. Triệu Phi Long, Lê Thu Hà, and Lê Hải Yến và cộng sự, *Giám sát dịch tễ học nhiễm não mô cầu tại mô cầu tại một số đơn vị quân đội khu vực miền Bắc (2008 - 2014). Tạp chí truyền nhiễm Việt Nam, 2015. 2(10).*

## 7. Khi nào vi khuẩn não mô cầu thường trú hầu họng chuyển từ thể lành mang trùng sang thể bệnh do não mô cầu xâm lấn?

### *Trả lời*

Điều kiện để chuyển sang thể bệnh IMD là vi khuẩn não mô cầu xâm nhập vùng niêm mạc mũi họng niêm mạc, đi qua lớp niêm mạc và sống sót trong máu. Các quá trình này ảnh hưởng bởi đặc tính của vi khuẩn, khí hậu, tình trạng miễn vi rút trước đó và tình trạng miễn dịch của bệnh nhân. Một số nghiên cứu cho thấy các yếu tố nguy cơ của mắc bệnh lý não mô cầu xâm lấn bao gồm: Suy giảm miễn dịch bẩm sinh; Suy giảm miễn dịch mắc phải; Suy giảm chức năng lách/vô lách. Các yếu tố nguy cơ khác: bệnh lý tự miễn, nhiễm trùng hô hấp mạn tính, hemophilia, tình trạng kinh tế gia đình kém.

### *Cơ sở khoa học*

- Niêm mạc mũi họng là ổ chứa tự nhiên duy nhất của *N. meningitidis*. Vi khuẩn não mô cầu được truyền từ người này sang người khác bằng cách tiếp xúc trực tiếp hoặc qua các giọt bắn nhỏ ở khoảng cách lên tới 1m. Vi khuẩn sống sót trong những giọt bắn này chịu ảnh hưởng của các điều kiện khí hậu như nhiệt độ và độ ẩm. Khoảng 10% dân số mang vi khuẩn não mô cầu ở mũi, tuy nhiên 90% chủng phân lập từ người mang mầm bệnh được coi là không gây bệnh vì không liên quan đến các chủng được nuôi cấy từ các bệnh nhân bị bệnh do não mô cầu xâm lấn. Tốc độ lây truyền của các chủng có độc lực cao hơn và có tính xâm lấn thường xảy ra trong tuần đầu tiên sau khi mắc bệnh trong khi một số người có thể mang mầm bệnh vi khuẩn não mô cầu trong nhiều tháng hoặc nhiều năm mà không bị bệnh [2-4].
- Vi khuẩn não mô cầu xâm nhập vùng niêm mạc mũi họng cả ở bề mặt bên ngoài của tế bào niêm mạc và trong hoặc dưới biểu mô. Biểu mô lông chuyển ở mũi họng bị tổn thương đầu tiên. Nhung mao (pili) của vi khuẩn não mô cầu là chất kết dính chủ yếu gắn kết vi khuẩn với tế bào niêm mạc [3].



- Vi khuẩn trốn tránh hệ thống miễn dịch thông qua sự biến thay đổi kháng nguyên Lipopolysaccharides (LPS) và một số protein màng ngoài cũng như lông mao, trước khi đi qua hàng rào niêm mạc và xâm nhập vào lớp dưới niêm mạc. Khi đến hệ tuần hoàn, vi khuẩn một lần nữa trải qua sự biến đổi cấu trúc bề mặt làm giảm khả năng nhận biết của miễn dịch [1].
- Trong quá trình phát triển và ly giải của vi khuẩn não mô cầu, nội độc tố được giải phóng dưới dạng cấu trúc màng ngoài (blebs) bao gồm LOS, và OMP, lipid và polysaccharides nang. Trong quá trình bệnh xâm lấn, những cấu trúc này có thể được nhìn thấy trong huyết tương hoặc dịch não tủy. Các chủng phân lập từ bệnh nhân sốc nhiễm trùng giải phóng nhiều nội độc tố hơn các chủng phân lập từ bệnh nhân mắc bệnh do não mô cầu lành tính [1].
- Một đặc điểm chính của bệnh do não mô cầu là khả năng vi khuẩn tương tác với nội mô của các mạch máu nhỏ. Sự tương tác này dẫn đến sự hình thành các vi khuẩn trên khắp các mao mạch. Vi khuẩn *N. meningitidis* đã được ghi nhận trên thực nghiệm là khả năng bám dính chặt vào các tế bào nội mô. Sự tương tác này là nguyên nhân gây ra các đặc điểm lâm sàng của bệnh do não mô cầu, tức là khả năng vượt qua hàng rào máu não để gây viêm màng não. Hơn nữa, sự tương tác của vi khuẩn não mô cầu với các tế bào nội mô mạc gây ra hội chứng huyết khối, ở dạng nhẹ gây ra các tổn thương ban xuất huyết, và ở dạng nặng gây ban xuất huyết tối cấp - những đặc trưng của bệnh trên lâm sàng [2-4].

### **Tài liệu tham khảo**

1. R. Gasparini, *How the Knowledge of Interactions between Meningococcus and the Human Immune System Has Been Used to Prepare Effective Neisseria meningitidis Vaccines*, *Journal of Immunology Research*, vol. 2015, Article ID 189153, 2015. <https://doi.org/10.1155/2015/189153>

2. *Feavers et al. (eds.), Handbook of Meningococcal Disease Management, Springer International Publishing Switzerland 2016. DOI 10.1007/978-3-319-28119-3\_1*
3. *N Pathan et al., Pathophysiology of meningococcal meningitis and septicaemia, Arch Dis Child 2003;88:601–607*
4. *Feigin RD (2019). Meningococcal Disease. In: James D. Cherry GJH, William J. Steinbach (eds). Feigin and cherry's textbook of pediatric infectious diseases, 8<sup>th</sup> edition, pp 898-912. Elsevier, Philadelphia.*

**8. Hiện nay có bao nhiêu nhóm huyết thanh gây bệnh do não mô cầu? Nhóm huyết thanh nào có tỉ lệ tử vong cao nhất?**

**Trả lời**Hiện nay, có 13 nhóm huyết thanh vi khuẩn não mô cầu được xác định. Tuy nhiên, chỉ có 6 nhóm huyết thanh thường gây bệnh ở người: A, B, C, W, X và Y. Nhóm huyết thanh W có tỉ lệ tử vong cao nhất.

Tại Việt Nam, hiện vẫn chưa có dữ liệu đầy đủ về tỉ lệ mắc và tỉ lệ tử vong của các nhóm huyết thanh khác nhau. Tuy nhiên, trong các dữ liệu hiện có về não mô cầu xâm lấn, nhóm huyết thanh B là nhóm huyết thanh thường gặp nhất, các nhóm huyết thanh khác chiếm tỉ lệ rất thấp (C là 6% và một số nhóm huyết thanh W).

**Cơ sở khoa học**

- 13 nhóm huyết thanh vi khuẩn não mô cầu được xác định trong đó 6 nhóm huyết thanh thường gây bệnh ở người: A, B, C, W, X và Y [1-9].
- Ở châu Âu, trong số 4 nhóm huyết thanh phổ biến nhất, tỉ lệ tử vong cao nhất trong số các trường hợp thuộc nhóm huyết thanh W (19%) và C (16%), tiếp theo là Y (8%) và B (8%) [10].
- Nghiên cứu ở Hoa Kỳ năm 2018 và 2020 cho thấy, tỉ lệ tử vong cao nhất vẫn là nhóm huyết thanh W (tỉ lệ CFR của nhóm huyết thanh W tại Mỹ là 21,3%), tiếp theo là nhóm mới nổi Y, và nhóm C cũng như nhóm B [11,12].

**Tài liệu tham khảo**

1. Viviani, S., *Efficacy and Effectiveness of the Meningococcal Conjugate Group A Vaccine MenAfriVac® in Preventing Recurrent Meningitis Epidemics in Sub-Saharan Africa.*

- Vaccines*, 2022. 10.
2. Lucy McNamara and A. Blain, *Meningococcal Disease*, in *CDC Yellow Book 2024: Health Information for International Travel*, C. Centers for Disease and Prevention, Editors. 2023, Oxford University Press.
  3. Amanda C. Cohn, et al., *Prevention and control of meningococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)*. *MMWR Recomm Rep*, 2013. 62(RR-2): p. 1-28.
  4. Control, E.C.f.D.P.a., *Invasive meningococcal disease*. In: *ECDC. Annual epidemiological report for 2017*. 2019, ECDC: Stockholm.
  5. Phan, T.V., et al., *Characterizing Neisseria meningitidis in Southern Vietnam between 2012 and 2021: A predominance of the chloramphenicol-resistant ST-1576 lineage*. *IJID Regions*, 2024. 10: p. 52-59.
  6. Organización Panamericana de la, S. and S. Organización Panamericana de la, *Informe regional de SIREVA II, 2012. Datos por país y por grupos de edad sobre las características de los aislamientos de Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae y Neisseria meningitidis, en procesos invasores*. 2012.
  7. Health, A.G.D.o. *Australian Meningococcal Surveillance Programme (AMSP) annual reports. 2023 March 21, 2023*]; Available from: <https://www1.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/cda-pubs-annlrpt-menganrep.htm>.
  8. Health, M.H.M.o., *immunisation-handbook-13-meningococcal-disease-v16*. 2023: NZ health system.
  9. Pardo de Santayana, C., et al., *Epidemiology of invasive meningococcal disease worldwide from 2010-2019: a literature review*. *Epidemiol Infect*, 2023. 151: p. e57.

10. Control, E.C.f.D.P.a., *Invasive meningococcal disease*. In: ECDC. *Annual epidemiological report for 2018*. 2022, ECDC: Stockholm.
11. *Enhanced Meningococcal Disease Surveillance report, 2020 : confirmed and probable cases reported to the National Notifiable Diseases Surveillance System, 2020*, I. National Center for and D. Respiratory Diseases . *Office of Infectious, Editors*. 2021: Atlanta, GA.
12. The Nguyen PN, Hung NT, Mathur G, Pinto TJP, Minh NHL. *Review of the epidemiology, diagnosis and management of invasive meningococcal disease in Vietnam*. *Hum Vaccin Immunother*. 2023 Dec 31;19(1):2172922. doi: 10.1080/21645515.2023.2172922.

**9. Vì sao bệnh do não mô cầu xâm lấn được coi là bệnh nhiễm cấp tính nguy hiểm? Tỷ lệ tử vong do não mô cầu xâm lấn là bao nhiêu?**

*Trả lời*

Bệnh do não mô cầu xâm lấn (IMD) là thuật ngữ dùng để chỉ các bệnh nhiễm trùng nghiêm trọng do vi khuẩn gram âm *Neisseria meningitidis* gây ra, bao gồm viêm màng não và nhiễm trùng huyết.

- Bệnh do não mô cầu xâm lấn được coi là bệnh nhiễm cấp tính nguy hiểm vì bệnh khởi phát đột ngột ở người khỏe mạnh, các triệu chứng ban đầu giống với nhiễm cúm song tiến triển rất nhanh đến sốc và có thể gây tử vong trong 24 giờ kể từ khi có triệu chứng biểu hiện.
- Tỷ lệ tử vong chung vào khoảng 10 - 15%.
- Dù được điều trị kịp thời, có đến 20% những người sống sót có di chứng lâu dài như khuyết tật về thần kinh, mất chi hay ngón chi, mất khả năng nghe.

*Cơ sở khoa học*

- Nội độc tố lipooligosaccharide (LOS) từ vỏ của vi khuẩn não mô cầu được phóng thích vào hệ tuần hoàn ở giai đoạn vi trùng tăng sinh và ly giải gây ra hạ huyết áp, trụy mạch, tử ban, xuất huyết nội tạng trong nhiễm trùng huyết, sốc nhiễm trùng [1].
- Viêm màng não là biểu hiện phổ biến nhất chiếm ~ 50%, nhiễm trùng huyết chiếm 30% và viêm phổi chiếm 15% các trường hợp của bệnh do não mô cầu xâm lấn ở Hoa Kỳ [2].
- Nhiễm trùng huyết tối cấp còn gọi là hội chứng Waterhouse-Friedrichsen xảy ra với tỷ lệ 10 -20% các trường hợp nhiễm trùng

huyết do não mô cầu có diễn tiến rất cấp tính, tình trạng suy tuần hoàn nhanh chóng, sốc và có thể tử vong trong vòng vài giờ khi khởi phát [1,3].

***Tài liệu tham khảo***

1. *Bệnh truyền nhiễm - Trường Đại học Y dược TP Hồ Chí Minh - Bộ môn nhiễm - Nhà xuất bản Y học 2008*
2. *Chapter 14: Meningococcal; Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases 14TH Edition (cdc.gov)*
3. *Sadarangani M và cộng sự, Clin Infect Dis. 2015;60(8):e27-e35.*

## 10. Các phương pháp điều trị viêm màng não do não mô cầu là gì?

### *Trả lời*

Điều trị viêm màng não do não mô cầu bao gồm các phương pháp chính sau:

- Điều trị kháng sinh: Điều trị sớm kháng sinh tĩnh mạch trong vòng 1 giờ phát hiện bệnh.
- Điều trị khởi đầu với cefotaxime, ceftriaxone, penicillin khi có chẩn đoán lâm sàng bệnh nhiễm não mô cầu.
- Kháng sinh phổ rộng cephalosporin thế hệ 3 được khuyến cáo sử dụng đến tận khi có chẩn đoán xác định căn nguyên vi sinh.
- Liệu trình điều trị kháng sinh cephalosporin thế hệ 3 là 5-7 ngày cho cả thể bệnh nhiễm khuẩn huyết và thể viêm màng não.
- Điều trị hồi sức: Các nguyên tắc điều trị hồi sức thể bệnh nhiễm khuẩn huyết và thể viêm màng não được áp dụng cụ thể cho từng nhóm tuổi nữ nhi, trẻ nhỏ và trẻ lớn.
- Các điều trị hỗ trợ khác:
  - Một khi có chẩn đoán xác định thể viêm màng não do NMC, cần ngưng điều trị dexamethasone nếu đã khởi đầu trước đó.
  - Hydrocortisone khi có sốc kháng catecholamine (Hydrocortisone 1-2 mg/kg/lần, 4 lần/ngày, đến khi ổn định huyết động).
  - Điều trị rối loạn đông máu nội mạch lan toả.
  - Điều trị rối loạn điện giải, toan kiềm.
  - Điều trị hoạt tử da, cắt cụt chi.

### *Cơ sở khoa học*

- Điều trị kháng sinh đường tĩnh mạch phù hợp và càng sớm càng tốt, không trì hoãn khi chờ kết quả xét nghiệm [1-3].



## ➤ HỎI-ĐÁP VỀ BỆNH DO NÃO MÔ CẦU & VẮC XIN DỰ PHÒNG

- Điều trị hồi sức là hết sức quan trọng để giảm tỉ lệ tử vong. Ghi nhận sớm và xử trí sốc và/hoặc tăng áp lực nội sọ cần được ưu tiên trong điều trị bệnh nhiễm não mô cầu [1].
- Corticosteroids sử dụng trước hoặc thời điểm liều kháng sinh đầu tiên có hiệu quả giảm các biến chứng thần kinh trong viêm màng não do *H. influenzae type b* và viêm màng não phế cầu. Chính vì thế, điều trị ban đầu khi chưa xác định tác nhân gây bệnh có thể cân nhắc điều trị dexamethasone trong viêm màng não (dexamethasone 0,15mg/kg, 4 lần/ngày, 2-4 ngày). Tuy nhiên, do chưa có bằng chứng chứng tỏ hiệu quả của dexamethasone trong điều trị thể viêm màng não cấp tính do NMC [1,2].

### ***Tài liệu tham khảo***

1. Nadel S. *Treatment of Meningococcal Disease. Journal of Adolescent Health* 2016; 59 S21-S28
2. Nguyen N, Ashong D. *Neisseria Meningitidis. [Updated 2022 Sep 26]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK549849/>*
3. *World Health Organization. Meningococcal meningitis. September 28, 2021. Accessed August 12, 2022. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/meningitis/>*

## 11. Các biện pháp phòng ngừa bệnh viêm não do não mô cầu?

### *Trả lời*

Các biện pháp phòng ngừa bệnh viêm màng não do não mô cầu:

- Các biện pháp phòng ngừa lây lan bệnh qua giọt bắn đường hô hấp hoặc các bề mặt dây nhiễm chất tiết từ đường hô hấp: Đeo khẩu trang; Vệ sinh tay đúng cách và đúng thời điểm; Bảo vệ mắt; Vệ sinh các bề mặt dây nhiễm chất tiết đường hô hấp.
- Phòng ngừa tiếp xúc gần: Chỉ định cho các đối tượng tiếp xúc gần với người bệnh nhiễm não mô cầu, là người có tiếp xúc với người bệnh trong phạm vi 1m và trong khoảng thời gian tối thiểu 8h đồng hồ hoặc người có tiếp xúc trực tiếp với dịch tiết đường hô hấp của người bệnh trong vòng 7 ngày trước khi khởi phát triệu chứng đến 24h sau khi người bệnh được điều trị kháng sinh phù hợp. Các thuốc có thể chọn lựa trong hóa dự phòng bao gồm: ciprofloxacin, ceftriaxone, rifampin. Cũng có thể thay thế bằng azithromycin.
- Phòng ngừa bằng vắc xin: Biện pháp chủ động và hiệu quả nhất để phòng ngừa bệnh do não mô cầu cho cá nhân và giảm lây truyền não mô cầu trong cộng đồng là tiêm phòng vắc xin ngừa não mô cầu.

### *Cơ sở khoa học*

- Dự phòng bệnh lý não mô cầu bao gồm nhiều giải pháp khác nhau: từ xây dựng các khuyến cáo tránh lây lan qua giọt bắn cho đến tiêm vắc xin phòng ngừa; từ kháng sinh cá thể hóa từng ca bệnh cho đến hóa trị liệu cho trường hợp tiếp xúc [1,2].
- Tuy mỗi nước có phương cách quản lý bệnh lý do não mô cầu riêng; nguyên tắc dự phòng đặc hiệu có thể khác nhau giữa các quốc gia; nhưng nguyên tắc dự phòng không đặc hiệu thì tương

tự như nhau dù với chiến lược giám sát chủ động, thụ động hay trọng điểm [3].

***Tài liệu tham khảo***

1. Bộ Y Tế. Quyết định số 3897/QĐ-BYT. Hướng dẫn giám sát và phòng chống bệnh do não mô cầu: ban hành ngày 12/10/2012.
2. Utah Department of Health and Human services. Meningococcal diseases. Disease Plan p.1-25; Utah Department of Health and Human Services (DHHS); 2022; Office of Communicable Diseases (OCD): 801-538-6191.
3. Usa Thisyakorn, Josefina Carlos, Tawee Chotpitayasunondh, Tran M. Dien et al. Invasive meningococcal disease in Malaysia, Philippines, Thailand, and Vietnam: An Asia-Pacific expert group perspective on current epidemiology and vaccination policies. *Human Vaccines and Immunotherapeutic*. 2022; 18(6): 2110759.

## PHẦN II. CHỈ ĐỊNH SỬ DỤNG VẮC XIN NÃO MÔ CẦU

### 12. Đã có những loại vắc xin nào được cấp phép trên thế giới? Việt Nam có những vắc xin nào có thể phòng ngừa não mô cầu?

#### *Trả lời*

Các loại vắc xin não mô cầu cộng hợp hiện nay:

- Vắc xin não mô cầu ngũ giá MenACWY-TT/MenB-FHbp (Penbraya)
- Vắc xin não mô cầu tứ giá cộng hợp (Quadrivalent Meningococcal Conjugate Vaccines)
  - MenACWY-DT (Menactra)
  - MenACWY-CRM (Menevo)
  - MenACWY-TT (MenQuadfi)
- Vắc xin não mô cầu nhóm B (Serogroup B Meningococcal Vaccines)
  - MenB-FHbp (Trumenba)
  - 4CMenB (Bexsero)
  - VA-Mengoc-BC
- Các vắc xin phòng ngừa não mô cầu hiện có tại Việt Nam:
  - MenACWY-DT (Menactra)
  - 4CMenB (Bexsero)
  - VA - Mengoc - BC

Từ 2017, vắc xin não mô cầu polysaccharide đơn thuần đã dần không được sử dụng tại các nước đã phát triển.

#### *Cơ sở khoa học*

- *Vắc xin nhóm huyết thanh não mô cầu tứ giá A, C, Y và W-135:*

- Các loại vắc xin cộng hợp hay có tá dược được FDA và ACIP khuyến cáo gồm: Menactra<sup>R</sup> sử dụng cho trẻ từ 9 tháng tuổi đến 55 tuổi, Menveo<sup>R</sup> được phê duyệt cho trẻ từ 2 tháng tuổi đến 55 tuổi và MenQuadfi<sup>R</sup> hiện được Hoa Kỳ phê duyệt cho trẻ từ 2 tuổi trở lên trong khi Australia, Canada và châu Âu phê duyệt sử dụng cho trẻ từ 12 tháng tuổi trở lên. Riêng Menveo<sup>R</sup> được phát triển trên nền công nghệ chiết xuất nấm men. Vắc xin não mô cầu tứ giá cộng hợp dùng tiêm bắp, thường không chứa tá dược, kháng sinh hay chất bảo quản, ngay cả formaldehyde cũng không sử dụng trong quá trình sản xuất [1,2].

▪ *Vắc xin nhóm huyết thanh não mô cầu B:*

- Hai loại vắc xin não mô cầu nhóm B bằng công nghệ tái tổ hợp, được sử dụng nhiều tại Mỹ và thế giới là: MenB-FHbp (Trumenba<sup>R</sup>) được sử dụng cho trẻ từ 10 - 25 tuổi và 4CMenB (Bexsero<sup>R</sup>) từ 2 tháng tuổi trở lên, tiêm bắp. Mỗi liều vắc xin đều có chứa tá dược nhôm; riêng Bexsero<sup>R</sup> còn chứa kanamycin và có chỉ định để phòng ngừa não mô cầu nhóm B từ 2 tháng tuổi trở lên. Chất bảo quản sử dụng trong cả Trumenba hay Bexsero và chứa trong ống tiêm chuẩn bị sẵn bằng nhựa [3].

***Tài liệu tham khảo***

1. Sarah Mbaeyi, Jonathan Duffy, Lucy A. McNamara. *Meningococcal Disease. Advisory Committee on Immunization Practices Vaccine Recommendations and Guidelines (CDC). 2021. The 14th edition of the “Pink Book” was published August 2021; p.1-18*
2. Helena De Oliveira L, Jauregui B, Carvalho AF, Giglio N. *Impact and effectiveness of meningococcal vaccines: a review. Rev Panam Salud Publica. 2017 Dec 20;41:e158. doi: 10.26633/RPSP.2017.158.*
3. Massignani V, Pizza M, Moxon ER. *The Development of a Vaccine Against Meningococcus B Using Reverse Vaccinology. Front Immunol. 2019 Apr 16;10:751.*

### 13. Để bảo vệ đầy đủ khỏi nhiều nhóm huyết thanh não mô cầu có khả năng gây bệnh, cần tiêm những loại vắc xin nào?

#### *Trả lời*

Tùy vào tình hình dịch tễ lưu hành của nhóm huyết thanh của vi khuẩn não mô cầu gây bệnh tại địa phương hay quốc gia mà các nhà hoạch định chính sách vắc xin sẽ đưa ra khuyến cáo về lựa chọn loại vắc xin phù hợp. Các loại vắc xin ngừa viêm màng não hiện có sẽ bảo vệ chống lại các nhóm gây bệnh phổ biến là A, B, C, W và Y.

Tuy nhiên, để phòng ngừa được bệnh do não mô cầu toàn diện hơn, cần phải chủng ngừa đầy đủ các nhóm huyết thanh A, B, C, W, và Y. Hiện tại các loại vắc xin não mô cầu đang hiện có tại Việt Nam, vui lòng tham khảo câu 12.

#### *Cơ sở khoa học*

- Hiện nay có khoảng 13 nhóm huyết thanh não mô cầu có thể gây bệnh, trong đó các nhóm huyết thanh thường gây bệnh nặng cho người bao gồm các nhóm huyết thanh A, B, C, W, X, Y. Vì vậy, cần chủng ngừa các vắc xin có các nhóm huyết thanh này. Việc tiêm vắc xin nào còn phụ thuộc vào khuyến cáo và khả năng tiếp cận vắc xin của từng quốc gia [1-4].

#### *Tài liệu tham khảo*

1. <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/rr/rr6909a1.htm>
2. <https://www.emro.who.int/health-topics/meningococcal-disease/vaccine-vaccination.html>
3. <https://www.gov.uk/government/publications/meningococcal-the-green-book-chapter-22>
4. Mbaeyi SA, Bozio CH, Duffy J, et al. Meningococcal Vaccination: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, United States, 2020. *MMWR Recomm Rep* 2020; 69:1.

## 14. Đối tượng nào cần tiêm phòng vắc xin não mô cầu?

### *Trả lời*

Đối tượng cần tiêm phòng vắc xin não mô cầu là nhóm người có nguy cơ cao:

- Trẻ em dưới 5 tuổi, đặc biệt là trẻ sơ sinh, nữ nhi trong năm đầu đời. Do đó, việc bắt đầu tiêm phòng sớm trong năm đầu đời để tránh giai đoạn nguy cơ cao là rất quan trọng. Việc chủng ngừa cần hướng đến hiệu quả bảo vệ rộng với các nhóm huyết thanh thường gặp và nguy hiểm (A, B, C, W, Y). Có thể triển khai chủng ngừa NMC nhóm B sớm cho trẻ nữ nhi từ 2 tháng sẽ mang lại tác động phòng ngừa của vắc xin trên cộng đồng cao hơn do bảo vệ được trẻ khỏi giai đoạn nguy cơ cao nhất này.
- Thanh thiếu niên, người lớn trẻ tuổi.
- Người có hệ miễn dịch yếu như người mắc bệnh HIV/AIDS, bệnh tim mạch, bệnh thận, Giảm chức năng hoặc giải phẫu cắt lách, thiếu hụt thành phần bạch cầu (C3, C5-9, properdin, yếu tố H, yếu tố D), người có thay đổi hoặc có vấn đề về miễn dịch, những người dùng eculizumab (Soliris®) để điều trị hội chứng urê huyết tán không điển hình (aHUS) hoặc bệnh tiểu hemoglobin kịch phát về đêm (Paroxysmal nocturnal hemogloninuria).
- Người có tiếp xúc trực tiếp với người bệnh như người nhà, nhân viên y tế,...
- Người làm trong môi trường quân đội, đặc biệt hay gặp ở tân binh.
- Người chưa được tiêm chủng phòng bệnh.

### *Cơ sở khoa học:*

- Dịch tễ học não mô cầu khác nhau từng quốc gia và dựa trên tình hình dịch cụ thể [1,2].

- Chỉ định vắc xin não mô cầu. Ngoài hiệu quả bảo vệ và an toàn, cần chú ý công nghệ chế tạo vắc xin hiện đại và tác động dài hạn [1].

***Tài liệu tham khảo:***

1. WHO. Meningococcal vaccines: WHO position paper on the use of multivalent meningococcal conjugate vaccines in countries of the African meningitis belt. Nos. 1/2, 2024, 99, 1–10. Accessed by: <http://www.who.int/wer>.
2. Bộ Y tế. Quyết định số 3897/QĐ-BYT. Hướng dẫn giám sát và phòng chống bệnh do não mô cầu: ban hành ngày 12/10/2012.



## 15. Lịch tiêm phòng bệnh do não mô cầu?

### Trả lời

Hiện Việt Nam đã có vắc xin Men ACYW-D, vắc xin 4CMenB và vắc xin VA-MENGOC-BC. Khác biệt là 4CMenB có thể tiêm từ 02 tháng tuổi trở lên, còn Men ACYW-D cộng hợp chỉ định từ 9 tháng đến 55 tuổi. Vắc xin VA-MENGOC-BC (Não mô cầu nhóm B dùng công nghệ OMV) chỉ định cho người từ 6 tháng đến 45 tuổi.

Đối với NMC nhóm B, Hội Y học dự phòng Việt Nam có khuyến cáo chủng ngừa sớm nhất có thể từ 2 tháng tuổi [4].

Bệnh	Vắc xin	Sơ sinh	1 tháng	2 tháng	3 tháng	4 tháng	5 tháng	6 tháng	8 tháng	9 tháng	12 tháng	15 tháng	18 tháng	2 tuổi	4-6 tuổi	7 tuổi	9 tuổi	10-15 tuổi	16-18 tuổi	50 tuổi	55 tuổi	
Bệnh não mô cầu (NMC)	MenACWY-DT									2 mũi cách nhau ít nhất 3 tháng				Từ 2 tuổi trở lên: 1 mũi								
	4CMenB			Mũi 1	Mũi 2					Mũi 3											15 - 55 tuổi: 1 liều nhắc *	
	NMC OMV							Mũi 1	Mũi 2													

Ghi chú: \*, MenACWY-DT: có thể tiêm một liều nhắc lại cho người từ 15 - 55 tuổi tiếp tục có nguy cơ mắc bệnh do não mô cầu, nếu liều vắc xin trước đây được tiêm ít nhất đã 4 năm

### Cơ sở khoa học

Tùy loại vắc xin và công nghệ chế tạo mà vắc xin não mô cầu sẽ được phê duyệt và chỉ định khác nhau. Cần chú ý cơ sở khoa học của Bộ Y tế nước sở tại và tình hình dịch tễ học nhóm huyết thanh (A, B, C, Y, W...) để xây dựng lịch tiêm phòng [1-3].

### Tài liệu tham khảo

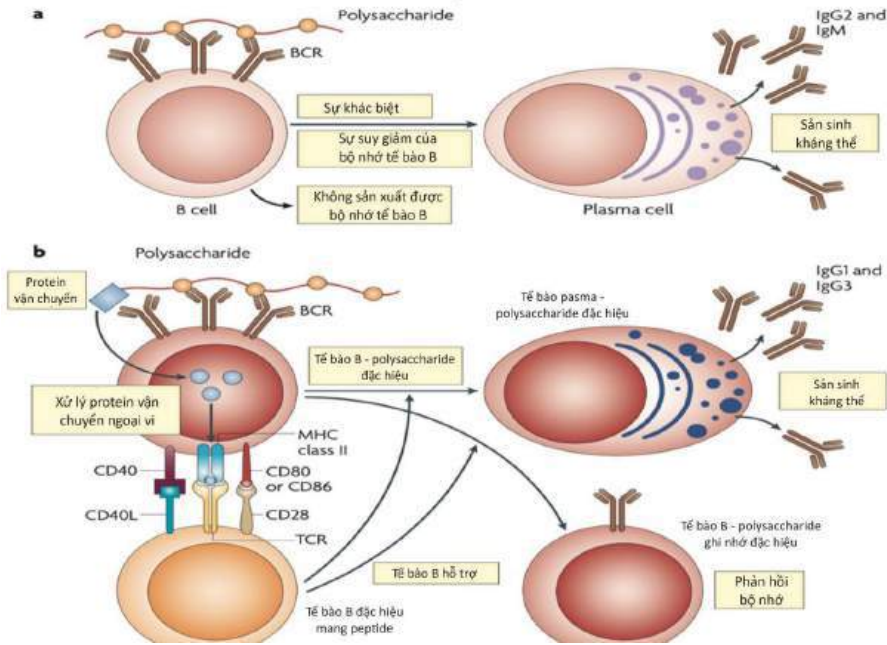
1. <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/menquadfi/>;
2. <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/vaccines/bexsero/>;
3. <https://dav.gov.vn/file/2017/HO%20SO%20THONG%20TIN%202017/0212.17.pdf>.
4. <https://hoiyhocduphong.vn/khuyen-cao-ve-thuc-hanh-chung-ngua-nao-mo-cau-nhom-b/>

## 16. Những đặc điểm khác nhau giữa vắc xin polysaccharide cộng hợp so với vắc xin polysaccharide đơn thuần?

*Trả lời*

	<b>Polysaccharide đơn thuần</b>	<b>Polysaccharide cộng hợp</b>
Định nghĩa	Là vắc xin chỉ chứa polysaccharide tự do làm kháng nguyên để kích thích đáp ứng miễn dịch	Là vắc xin chứa polysaccharide có cộng hợp với phân tử protein để kích thích đáp ứng miễn dịch
Thành phần kháng nguyên	Chỉ có đường từ vi khuẩn	Đường + Protein mang từ vi khuẩn
Đáp ứng miễn dịch	Đáp ứng miễn dịch yếu đặc biệt ở trẻ < 2 tuổi	Đáp ứng miễn dịch mạnh mẽ kể cả ở trẻ < 2 tuổi.
Tạo miễn dịch lâu dài	Không	Có
Đáp ứng độc lập tế bào T	Tạo ra phản ứng miễn dịch độc lập tế bào T	Tạo phản ứng miễn dịch phụ thuộc tế bào T
Tế bào B nhớ	Không tạo được tế bào B nhớ	Tạo được tế bào B nhớ
Ái lực kháng thể	Thấp	Cao
Kháng thể lưu hành	Thấp	Cao
Khả năng diệt khuẩn	Thấp	Cao
Đáp ứng với liều nhắc	Nghèo nàn	Cao
Cảm ứng giảm đáp ứng	Rất có thể	Không chắc
Giảm người lành mang trùng	Không	Có
Thúc đẩy khả năng miễn dịch cộng đồng	Ngăn ngừa, tạm thời hoặc hoàn toàn không	Có khả năng

### Cơ sở khoa học



Cơ chế đáp ứng miễn dịch của vắc xin polysaccharide và vắc xin polysaccharide cộng hợp protein [1-6].

### Tài liệu tham khảo

1. WHO position papers on Meningococcal vaccines 2011. [https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/241846/WER8647\\_521-539.PDF?sequence=1](https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/241846/WER8647_521-539.PDF?sequence=1)
2. Helena De Oliveira L, Jauregui B, Carvalho AF, Giglio N. Impact and effectiveness of meningococcal vaccines: a review. *Rev Panam Salud Publica.* 2017 Dec 20;41:e158. doi: 10.26633/RPSP.2017.158.
3. Cohn AC, et al. *Pediatrics.* 2017;139(2):e20162193
4. Nikhil Shaligram, Sudeep Kothari, Keunhoe Koo, et al. Membrane-Based Clarification of Polysaccharide Vaccines. *BioProcess*

*International https://bioprocessintl.com/manufacturing/vaccines/membrane-based-clarification-polysaccharide-vaccines/*

5. *Varsha S. Joshi, et al. Meningococcal polysaccharide vaccines: A review. Carbohydrate Polymers. Volume 75, Issue 4, 2009. pp 553-565.*
6. *Michael Bröker, Francesco Berti, Joerg Schneider. Polysaccharide conjugate vaccine protein carriers as a “neglected valency” – Potential and limitations. Vaccine. Volume 35, Issue 25, 2017, Pages 3286-3294*

**17. Công nghệ vắc xin đảo ngược (reverse vaccinology) của vắc xin não mô cầu nhóm B là gì? Sự khác nhau của các công nghệ phát triển vắc xin não mô cầu nhóm huyết thanh B?**

*Trả lời*

- Công nghệ vắc xin đảo ngược (reverse vaccinology) của vắc xin não mô cầu nhóm B là công nghệ tìm những kháng nguyên vắc xin là thành phần protein, có gen ít đột biến và biểu hiện trên nhiều chủng não mô cầu nhóm B nhất có thể từ hệ gen của não mô cầu nhóm B.
- Sự khác nhau giữa các công nghệ:
  - Vắc xin não mô cầu nhóm B dựa vào công nghệ túi màng ngoài (OMV) có chứa các protein màng ngoài như PorA đã được phát triển và cho thấy có hiệu quả trong các thử nghiệm lâm sàng. Đáp ứng miễn dịch của các vắc xin OMV chủ yếu dựa vào đáp ứng miễn dịch của PorA. Tuy nhiên, PorA lại có tính đột biến cao nên khả năng bảo vệ chỉ được tạo ra đối với chủng não mô cầu đang lưu hành có thành phần PorA tương tự như PorA của chủng trong vắc xin. Mà PorA là thành phần kháng nguyên rất dễ đột biến của não mô cầu nhóm B.
  - Vắc xin não mô cầu nhóm B dựa vào công nghệ reverse vaccinology: có 4 kháng nguyên protein trong thành phần, có đặc điểm ít đột biến và biểu hiện trên hầu hết các chủng não mô cầu nhóm B, nên kháng thể tạo ra từ vắc xin này có thể bao phủ rộng lên đến 80% các chủng não mô cầu nhóm B.

*Cơ sở khoa học*

- Vắc xin não mô cầu nhóm B đa kháng nguyên là trường hợp đầu tiên áp dụng thành công công nghệ vắc xin đảo ngược (reverse vaccinology). Ban đầu, 2.158 gen của não mô cầu nhóm B được sàng lọc bằng các phần mềm phân tích trên máy tính và cho phép dự đoán khoảng 600 các đoạn gen có thể tổng hợp được các protein tiềm năng có thể dùng làm kháng nguyên cho vắc xin não

mô cầu nhóm B (biểu hiện ở bề mặt, có thể tạo kháng thể có tính diệt khuẩn, không tiết độc tố có hại cho con người,...). Các đoạn gen này được nhân bản và tổng hợp thành công 350 protein bằng vi khuẩn *Escherichia coli*. Sau đó, 350 protein này được tinh chế và được tiêm vào chuột để đánh giá về khả năng gây miễn dịch thực tế. Huyết thanh chuột sau đó được sử dụng để tìm kiếm các protein có biểu hiện bề mặt trên vi khuẩn não mô cầu nhóm B bằng xét nghiệm ELISA và phương pháp FACS và tiếp tục được kiểm tra khả năng tạo ra sự tiêu diệt vi khuẩn qua trung gian bổ thể trong phòng thí nghiệm. Sau các quá trình này, 91 protein biểu hiện bề mặt đã được phát hiện và 28 trong số này được chứng minh là có khả năng tạo ra kháng thể có tính diệt khuẩn.

- Những protein mới này là cơ sở tối ưu cho việc phát triển một loại vắc xin não mô cầu nhóm B mới và hiệu quả. Sau cùng của công nghệ vắc xin đảo ngược (reverse vaccinology), có 3 protein được chọn lựa là fhbp, NadA, NHBA, được kết hợp với PorA trong OMV của chủng não mô cầu nhóm B đang gây dịch ở New Zealand, tạo thành vắc xin não mô cầu nhóm B có 4 kháng nguyên protein (gọi tắt là vắc xin 4CMenB). Theo các dữ liệu nghiên cứu, vắc xin 4CMenB có thể bao phủ được hơn 80% các chủng não mô cầu nhóm B đang lưu hành trên thế giới [1-3].

### **Tài liệu tham khảo**

1. *Masignani V, Rappuoli R, Pizza M. Reverse vaccinology: a genome-based approach for vaccine development. Expert Opin Biol Ther. 2002 Dec;2(8):895-905.*
2. *Masignani V, Pizza M, Moxon ER. The Development of a Vaccine Against Meningococcus B Using Reverse Vaccinology. Front Immunol. 2019 Apr 16;10:751.*
3. *Alessandro Muzzi et al, Genetic Meningococcal Antigen Typing System (gMATS): A genotyping tool that predicts 4CMenB strain coverage worldwide, Vaccine, Volume 37, Issue 7, 2019, Pages 991-1000.*

**18. Các vắc xin ngừa não mô cầu nhóm B có phòng ngừa được tất cả các chủng vi khuẩn não mô cầu nhóm B đang lưu hành không?**

*Trả lời*

Các vắc xin ngừa não mô cầu nhóm B có hiệu quả phòng ngừa trên các chủng B khác nhau đang lưu hành toàn cầu. Tùy theo công nghệ sản xuất vắc xin mà độ bao phủ các chủng của các vắc xin NMC nhóm B có thể khác nhau, từ đó dẫn đến hiệu quả phòng ngừa khác nhau, đặc biệt là hiệu quả phòng ngừa ở trẻ nhỏ. Hiệu quả vắc xin nhóm B vẫn được giám sát sau lưu hành.

*Cơ sở khoa học*

- Thử nghiệm lâm sàng cho thấy 4CMenB hiệu quả ở nhiều nhóm tuổi khác nhau (trẻ nhũ nhi, trẻ nhỏ, thanh thiếu niên, người lớn,...), nhiều vùng địa lý/quốc gia khác nhau [1].
- Các theo dõi hậu cấp phép (Cannada-BMC 2015) và (Mỹ-NEJM 2023) cho thấy 4CMenB vẫn hiệu quả đối với các chủng B khác nhau mà ta biết [2].

*Tài liệu tham khảo*

1. <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2206433?articleTools=true>;
2. Law et al. *BMC Microbiology* (2015) 15:143. DOI 10.1186/s12866-015-0469-6

## 19. Người đã từng chẩn đoán và điều trị não mô cầu có cần tiêm phòng vắc xin não mô cầu nữa hay không?

### *Trả lời*

CÓ. Mặc dù hiếm gặp nhưng một người có thể mắc bệnh do não mô cầu nhiều lần. Nhiễm vi khuẩn não mô cầu trước đó sẽ không cung cấp sự bảo vệ suốt đời khỏi nhiễm trong tương lai. Do đó, CDC Hoa Kỳ khuyến nghị tiêm vắc xin não mô cầu cho tất cả trẻ vị thành niên và thanh thiếu niên. Trong một số trường hợp nhất định, trẻ em và người lớn cũng nên tiêm ngừa.

### *Cơ sở khoa học*

Não mô cầu được phân loại khoảng 12 nhóm huyết thanh dựa vào lớp nang polysaccharide, trong đó các nhóm thường gây bệnh nặng trên người là A, B, C, X, Y, W. Do đó, nếu một bệnh nhân đã từng mắc não mô cầu nhóm huyết thanh nào thì trong tương lai vẫn có thể mắc não mô cầu các nhóm huyết thanh khác [1].

### *Tài liệu tham khảo*

1. <https://www.cdc.gov/meningococcal/about/prevention.html>



## 20. Chúng ngừa vắc xin não mô cầu có nguy cơ mắc bệnh do não mô cầu không?

### *Trả lời*

Người tiêm vắc xin não mô cầu có thể mắc bệnh do não mô cầu, bởi vì vắc xin não mô cầu không bảo vệ khỏi tất cả các chủng não cầu khuẩn, hoặc dùng thuốc ức chế bổ thể.

### *Cơ sở khoa học*

- Có khoảng 12 nhóm huyết thanh não mô cầu, trong đó có 6 nhóm đại diện cho các thể gây bệnh cho người bao gồm A, B, C, W, X, Y. Vắc xin não mô cầu không bảo vệ khỏi tất cả các chủng bệnh viêm màng não cầu khuẩn nên tất cả mọi người vẫn phải cảnh giác với các triệu chứng và dấu hiệu của bệnh cầu khuẩn, ngay cả khi họ đã được tiêm phòng [1,2].
- Hoặc khả năng khác là người dùng thuốc ức chế bổ thể sẽ làm tăng nguy cơ mắc bệnh viêm màng não mô cầu. Ngay cả khi đã được tiêm vắc xin ngừa viêm màng não cầu khuẩn, người dùng thuốc ức chế bổ thể vẫn có thể mắc bệnh viêm màng não mô cầu [1,2].

### *Tài liệu tham khảo*

1. [https://www.health.nsw.gov.au/Infectious/factsheets/Pages/meningococcal\\_disease.aspx](https://www.health.nsw.gov.au/Infectious/factsheets/Pages/meningococcal_disease.aspx)
2. <https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/mening/public/index.html>

## 21. Kháng thể não mô cầu có thể truyền từ mẹ sang con không?

### *Trả lời*

Kháng thể não mô cầu có thể truyền từ mẹ sang con, nhưng rất thấp và giảm nhanh sau 4 tháng.

### *Cơ sở khoa học*

Trong một nghiên cứu ở Gambia, những người mẹ được tiêm vắc xin polysaccharide nhóm A và C. Mục đích chính của nghiên cứu là xác định xem mức độ miễn dịch hiệu quả đối với nhiễm trùng não mô cầu nhóm A và nhóm C có thể được tạo ra ở trẻ sơ sinh trong vài tháng đầu đời bằng cách chủng ngừa cho mẹ của chúng trong thời kỳ mang thai hay không. Nồng độ trong máu dây rốn thấp hơn nhiều so với nồng độ trong máu mẹ vào thời điểm sinh nở và nồng độ kháng thể giảm nhanh chóng trong vài tháng đầu đời nên đến 4 tháng tuổi, nồng độ kháng thể ít khác biệt so với ở trẻ sơ sinh trong nhóm chứng cùng tuổi. Những phát hiện này phù hợp với kết quả của hai nghiên cứu trước đây về việc chủng ngừa cho bà mẹ bằng vắc xin polysaccharide viêm não mô cầu được thực hiện ở Brazil [1].

### *Tài liệu tham khảo*

1. O'Dempsey TJ et al. Meningococcal antibody titres in infants of women immunised with meningococcal polysaccharide vaccine during pregnancy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1996 Jan; 74(1):F43-6. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2528317/>

**22. Những đối tượng có nguy cơ cao mắc não mô cầu có cần liều tiêm nhắc vắc xin ACWY? Nếu có, tiêm nhắc ACWY khi nào?**

*Trả lời*

Tại Mỹ, tất cả trẻ em từ 11 đến 12 tuổi được chủng ngừa vắc xin não mô cầu cộng hợp ACWY và một liều tăng cường MenACWY cho những người có nguy cơ cao mắc bệnh do não mô cầu và thanh thiếu niên ở tuổi 16.

*Cơ sở khoa học*

- Trong ba nghiên cứu riêng biệt, phản ứng kháng thể diệt khuẩn sau một liều nhắc tăng cường MenACWY-DT đã được đánh giá ở thanh thiếu niên 3 năm sau khi nhận được liều chính MenACWY-DT (dùng ở tuổi 11 đến 18 tuổi), ở trẻ em 5 năm sau khi nhận được một MenACWY-DT liều cơ bản (lúc 2 đến 10 tuổi) và sau liều tăng cường MenACWY-CRM ở thanh thiếu niên 3 năm sau liều cơ bản với vắc xin MenACWY-CRM ( dùng ở tuổi 11 đến 18 tuổi) [1].
- Tại thời điểm cả 3 và 5 năm sau khi tiêm vắc xin liên hợp MenACWY đầu tiên, sau khi được tiêm nhắc với cùng một loại vắc xin liên hợp MenACWY mức GMT đạt được cao hơn đáng kể so với mức độ đạt được sau một liều tiêm cơ bản. Một liều nhắc 5 năm sau liều đầu tiên (tiêm ở tuổi 2 đến 10 năm) tạo ra GMT cho nhóm huyết thanh C là 23.613 so với 9.045 ở nhóm đối tượng chưa tiêm vắc xin não mô cầu từ 7 đến 15 tuổi được nhận được một liều duy nhất [2].
- Một liều nhắc tăng cường MenACWY-DT ở trẻ em ban đầu được tiêm vắc xin MenACWY-DT lúc 9 tháng tuổi và sau đó ở tuổi 12

hoặc 15 tháng được đánh giá 3 năm sau liều thứ hai. Sau khi tiêm liều nhắc tăng cường, ít nhất 98% trẻ đạt hiệu giá hSBA  $\geq 1:8$  cho mỗi nhóm huyết thanh [3].

***Tài liệu tham khảo***

1. *Meningococcal Disease Risk Factors | CDC*
2. *CDC-MMWR \_ 2013rr6202.pdf (cdc.gov)*
3. *Thông tin kê toa Menactra tại VN - 2018*

**23. Nhóm đối tượng nguy cơ nào cần tiêm nhắc não mô cầu nhóm B đa kháng nguyên (4CMenB) sau khi đã hoàn thành phác đồ cơ bản?**

*Trả lời*

Trong thông tin kê toa được cấp phép tại Việt Nam, 4CMenB được khuyến cáo liều nhắc lại cho những đối tượng người lớn vẫn có nguy cơ mắc bệnh do não mô cầu.

Theo hướng dẫn chủng ngừa quốc gia Úc, những người suy giảm miễn dịch, thiếu hụt bổ thể, người sống hoặc sắp di cư đến vùng đang có dịch não mô cầu, cần tiêm nhắc vắc xin não mô cầu nhóm B đa kháng nguyên.

*Cơ sở khoa học*

- Theo Úc và châu Âu, những người lớn có yếu tố nguy cơ cao mắc não mô cầu bao gồm [1]:
  - Mắc một loại rối loạn miễn dịch hiếm gặp gọi là thiếu hụt thành phần bổ thể.
  - Đang dùng một loại thuốc được gọi là chất ức chế bổ thể.
  - Có lá lách bị tổn thương hoặc bệnh hồng cầu hình liềm hoặc lá lách của họ đã bị cắt bỏ.
  - Cán bộ xét nghiệm thường xuyên tiếp xúc với *Neisseria meningitidis*.
  - Quần thể được xác định là có nguy cơ cao hơn nhiễm não mô cầu nhóm huyết thanh B.
- Theo thông tin kê toa của 4CMenB, người lớn trưởng thành có các yếu tố nguy cơ cao mắc não mô cầu nhóm B cần được tiêm nhắc liều 4CMenB sau khi đã hoàn thành phác đồ cơ bản [2].

- Theo Úc, phác đồ dùng liều tiêm nhắc cho các đối tượng đã hoàn thành phác đồ cơ bản nhưng có các yếu tố nguy cơ cao mắc não mô cầu như sau [3]:
- Nếu phác đồ cơ bản hoàn thành trước 6 tuổi, một liều tăng cường được tiêm mỗi 3 năm sau khi hoàn thành lịch cơ bản.
- Nếu phác đồ cơ bản hoàn thành từ 7 tuổi trở lên, một liều tăng cường mỗi 5 năm sau khi hoàn thành lịch cơ bản.

### ***Tài liệu tham khảo***

1. *Sharma K, Chiu C, Wood N. Meningococcal vaccines in Australia: a 2019 update. Aust Prescr. 2019 Aug;42(4):131-135: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6698237/>*
2. *Hướng dẫn sử dụng của nhà sản xuất vắc xin Bexsero (GSK). [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/bexsero-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/bexsero-epar-product-information_en.pdf)*
3. *<https://immunisationhandbook.health.gov.au/contents/vaccine-preventable-diseases/meningococcal-disease>*

## 24. Lịch tiêm MenACWY-DT ở Việt Nam thế nào?

### *Trả lời*

Lịch tiêm MenACWY-DT cụ thể như sau:

- Lịch tiêm cơ bản:
  - Trẻ từ 9 tháng đến dưới 24 tháng tuổi: Tiêm 2 mũi cách nhau ít nhất 3 tháng.
  - Trẻ từ 24 tháng đến 55 tuổi: Tiêm 1 mũi.
- Lịch tiêm nhắc lại:
  - Một liều nhắc lại cho người từ 15 - 55 tuổi tiếp tục có nguy cơ mắc bệnh do não mô cầu, nếu liều vắc xin trước đây được tiêm ít nhất đã 4 năm.

### *Cơ sở khoa học*

- Cục Quản lý dược - Bộ Y tế phê duyệt vắc xin MENACTRA ngày 03/10/2018. MEMACTRA được chỉ định để tạo miễn dịch chủ động cơ bản và nhắc lại phòng bệnh xâm lấn do *N. meningitidis* (Não mô cầu) các nhóm huyết thanh A, C, Y và W-135 gây ra. MENACTRA được chỉ định để sử dụng ở người từ 9 tháng đến 55 tuổi [1].
- Tất cả các loại vắc xin não mô cầu được cấp phép đều là vắc xin bất hoạt. Có các loại vắc xin cộng hợp và vắc xin polysaccharide dựa trên các típ huyết thanh A, C, Y và W. Ưu điểm của vắc xin cộng hợp là khả năng tạo ra trí nhớ miễn dịch [1,3].
- WHO khuyến cáo các quốc gia có tỉ lệ lưu hành bệnh viêm màng não mô cầu xâm lấn cao (>10 trường hợp/100.000 dân/năm) hoặc trung bình (2-10 trường hợp/100.000 dân số/năm) và các quốc gia thường xuyên xảy ra dịch bệnh nên triển khai các chương trình

tiêm chủng vắc xin não mô cầu quy mô rộng. Ở những quốc gia nơi bệnh xảy ra ít hơn (<2 trường hợp trên 100.000 dân/năm) nên tiêm vắc xin ngừa viêm màng não cầu khuẩn cho các nhóm nguy cơ đã xác định, chẳng hạn như trẻ em và thanh niên sống trong cộng đồng khép kín như trường nội trú hoặc trại quân sự. Nhân viên phòng thí nghiệm có nguy cơ tiếp xúc với vi khuẩn não mô cầu cũng nên được tiêm phòng. Những người du lịch đến các vùng có dịch bệnh lưu hành cao nên được chủng ngừa vắc xin não mô cầu với nhóm huyết thanh phổ biến. Ngoài ra, tất cả bệnh nhân bị suy giảm miễn dịch bao gồm mất lách, thiếu hụt bổ thể giai đoạn cuối hoặc nhiễm HIV tiến triển đều cần được tiêm vắc xin [2].

### ***Tài liệu tham khảo***

1. Cục quản lý dược - Bộ Y tế phê duyệt vắc xin MENACTRA ngày 03.10.2018
2. WHO position paper, Meningococcal A conjugate vaccine: Updated guidance, February 2015. Vaccine (2017), <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.07.063>
3. Hội Y học dự phòng Việt Nam. Khuyến cáo Lịch tiêm chủng vắc xin cho mọi lứa tuổi ở Việt Nam (2023), Nhà xuất bản Y học.



**25. Sau khi tiêm vắc xin 4CMenB bao lâu thì có kháng thể bảo vệ?**

***Trả lời***

Đối với các vắc xin nói chung và vắc xin não mô cầu nói riêng, thời gian trung bình để vắc xin có thể sinh kháng thể và tạo đáp ứng miễn dịch là 4 tuần.

***Cơ sở khoa học***

- Trong các xét nghiệm đo khả năng đáp ứng miễn dịch của não mô cầu, thời gian khảo sát khả năng đáp ứng miễn dịch của vắc xin tối thiểu là 4 tuần [1].
- Trong các thử nghiệm lâm sàng, khi trẻ được tiêm vắc xin 4CMenB, mẫu huyết thanh được lấy từ những đối tượng được tiêm thấy có tính diệt khuẩn của huyết thanh tăng trên ngưỡng dương tính sau 4 tuần [1,2].

***Tài liệu tham khảo***

1. Mercedes Macias Parra et al. Immunogenicity and safety of the 4CMenB and MenACWY-CRM meningococcal vaccines administered concomitantly in infants: A phase 3b, randomized controlled trial, *Vaccine, Volume 36, Issue 50, 2018, Pages 7609-7617, ISSN 0264-410X. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30414782/>*
2. Vesikari T et al. *Lancet* 2013;381:825–835; [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(12\)61961-8/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(12)61961-8/fulltext)

## 26. Bệnh nhân có tiền sử sốc phản vệ với các vắc xin 6 trong 1 có được sử dụng vắc xin cộng hợp MenACWY không?

### *Trả lời*

Không. Không tiêm vắc xin não mô cầu cho người đã từng bị phản ứng dị ứng nghiêm trọng (ví dụ: sốc phản vệ) sau liều trước đó hoặc người bị dị ứng nặng với bất kỳ thành phần nào của vắc xin. Chống chỉ định tiêm vắc xin MenACW cho những người có phản ứng dị ứng nghiêm trọng với bất kỳ vắc xin giải độc tổ bạch hầu hoặc với vắc xin chứa giải độc tổ uốn ván.

### *Cơ sở khoa học*

- Nếu một người đã từng bị phản ứng dị ứng đe dọa tính mạng sau khi tiêm một liều vắc xin MenACWY, MenB hoặc MenABCWY trước đó, thì không được tiêm thêm liều vắc xin loại đó nữa. Không được tiêm vắc xin phòng ngừa não mô cầu nếu bạn bị dị ứng nặng với bất kỳ thành phần nào của vắc xin đó [1].
- Đối với tất cả các loại vắc xin não mô cầu, phản ứng dị ứng nghiêm trọng với liều trước đó hoặc bất kỳ thành phần nào của vắc xin đều là chống chỉ định tiêm chủng. Đối với MenACWY-DT và MenACWY-CRM, phản ứng dị ứng nghiêm trọng với bất kỳ vắc xin nào chứa toxoid bạch hầu hoặc CRM197 cũng là chống chỉ định. Đối với MenACWY-TT, phản ứng dị ứng nghiêm trọng với vắc xin chứa toxoid uốn ván cũng là chống chỉ định [2].

### *Tài liệu tham khảo*

1. <https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/mening/public/index.html>
2. ACIP. Meningococcal Vaccination: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, United States, 2020 MMWR, September 25, 2020, Vol 69(9);1–41

## 27. Sử dụng vắc xin MenACWY trên các đối tượng suy giảm miễn dịch như thế nào?

### *Trả lời*

Vắc xin MenACWY không có chống chỉ định tiêm chủng cho các đối tượng suy giảm miễn dịch như những người bị suy lách hoặc nhiễm HIV.

### *Cơ sở khoa học*

- Mặc dù dữ liệu còn hạn chế, việc tiêm chủng cho những người bị suy lách hoặc nhiễm HIV dường như an toàn và dung nạp tốt, với các loại tác dụng phụ tương tự được báo cáo ở nhóm đối chứng khỏe mạnh hoặc trong các thử nghiệm lâm sàng
- Trong số trẻ em và thanh thiếu niên nhiễm HIV được tiêm vắc xin MenACWY-DT, tỉ lệ tác dụng phụ thường thấp hơn so với báo cáo trong các thử nghiệm lâm sàng ở trẻ em và thanh thiếu niên khỏe mạnh, mặc dù tỉ lệ tác dụng phụ thấp hơn này không được quan sát nhất quán ở những người được tiêm vắc xin viêm màng não nhóm huyết thanh C. vắc xin cộng hợp.
- Trong số trẻ bị suy lách được tiêm vắc xin MenACWY-TT cộng hợp được cấp phép bên ngoài Hoa Kỳ, hồ sơ về độ an toàn có thể chấp nhận được ở tất cả các nhóm tuổi, mặc dù tỉ lệ tác dụng phụ cao hơn đã được báo cáo so với nhóm đối chứng khỏe mạnh; tuy nhiên, quy mô nghiên cứu nhỏ hạn chế việc giải thích phát hiện này [1].

### *Tài liệu tham khảo*

1. ACIP. *Meningococcal Vaccination: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, United States, 2020 MMWR, September 25, 2020, Vol 69(9);1-41*

**28. Thành phần C trong vắc xin MenBC có gì khác với thành phần C trong vắc xin MenACWY-DT? Khoảng cách tiêm giữa vắc xin MenACWY và MenBC?**

***Trả lời***

Thành phần C trong vắc xin MenBC có bản chất là polysaccharide khác với thành phần C trong vắc xin MenACWY-DT có bản chất là polysaccharide cộng hợp với protein mang là giải độc tố bạch hầu.

Không có khoảng cách tiêm giữa vắc xin MenACWY và MenBC. Hai vắc xin này có thể tiêm cùng thời điểm hay cách nhau tùy trường hợp.

***Cơ sở khoa học***

- Thành phần C trong vắc xin MenBC có bản chất là polysaccharide khác với thành phần C trong vắc xin MenACWY-DT có bản chất là polysaccharide cộng hợp với protein mang là giải độc tố bạch hầu [1,2,3].
- Theo nguyên tắc chung về tiêm giữa các vắc xin bất hoạt và khuyến cáo nhiều quốc gia trên thế giới cũng như Hội Y học dự phòng Việt Nam về việc tiêm đồng thời MenACWY và MenBC, có thể tiêm không cần khoảng cách tiêm giữa vắc xin MenACWY và MenBC [4].

***Tài liệu tham khảo***

1. Harris.HP (2018) *Impact of meningococcal group B OMV vaccines, beyond their brief, Human Vaccines & Immunotherapeutics, 14:5, 1058 – 1063.*
2. *Thông tin kê toa VA - Mengoc -BC*
3. *Thông tin kê toa Menactra*
4. *Hội Y học dự phòng Việt Nam 2023. Bệnh viêm màng não do não mô cầu. Khuyến cáo Lịch tiêm chủng vắc xin cho mọi lứa tuổi ở Việt Nam. Nhà xuất bản Y học, trang 76.*

**29. Trong thành phần của MenACWY-DT có giải độc tố bạch hầu, vậy MenACWY-DT có giúp phòng bệnh bạch hầu không?**

***Trả lời***

Chưa có bằng chứng khoa học đáng tin cậy chứng minh MenACWY-DT có giúp phòng bệnh bạch hầu.

***Cơ sở khoa học***

MenACWY-DT là loại vắc xin được thiết kế chủ yếu để bảo vệ chống lại bốn chủng vi khuẩn khác nhau: *Neisseria meningitidis* nhóm huyết thanh A, C, W và Y. Những vi khuẩn này là nguyên nhân gây ra bệnh viêm màng não cầu khuẩn, có thể dẫn đến viêm màng não và nhiễm trùng máu [1].

Phản ứng miễn dịch đặc hiệu của chất mang đi kèm với việc đánh giá các phản ứng miễn dịch đặc hiệu với polysaccharide chỉ được thực hiện bằng các phương pháp (như ELISA, xét nghiệm liên kết độc tố hoặc xét nghiệm trung hòa độc tố nuôi cấy tế bào) trên động vật (trương ứng là chuột hoặc chuột lang) theo Dược điển Châu Âu (Ph. Eur.) về khả năng bảo vệ chống lại bệnh này. Khả năng bảo vệ tiềm năng chưa được chứng minh trên cá thể người [2].

***Tài liệu tham khảo***

1. Thông tin kê toa Menactra.
2. Bröker M. Potential protective immunogenicity of tetanus toxoid, diphtheria toxoid and Cross Reacting Material 197 (CRM197) when used as carrier proteins in glycoconjugates. *Hum Vaccin Immunother.* 2016 Mar 3;12(3):664-7. doi: 10.1080/21645515.2015.1086048. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4964734/>

### **30. Vắc xin MenACWY-DT có dữ liệu hiệu quả thực tiễn không? Khả năng bảo vệ bao lâu?**

#### ***Trả lời***

Hiệu quả bảo vệ thực tiễn trên nhóm thiếu niên 11-18 tuổi từ 3-4 năm sau tiêm ngừa là 80-85%, và 69% sau 3-8 năm.

#### ***Cơ sở khoa học***

Nghiên cứu tại Mỹ cho thấy hiệu quả bảo vệ thực tiễn trên nhóm thiếu niên 11-18 tuổi từ 3-4 năm sau tiêm ngừa là 80-85% [1], và 69% sau 3-8 năm [2].

#### ***Tài liệu tham khảo***

1. MacNeil et al. *Pediatr Infect Dis J* 2011;30(6): 1-5, [https://journals.lww.com/pidj/abstract/2011/06000/early\\_estimate\\_of\\_the\\_effectiveness\\_of.2.aspx](https://journals.lww.com/pidj/abstract/2011/06000/early_estimate_of_the_effectiveness_of.2.aspx)
2. Cohn et al. *Paediatrics*. 2017;139(2):e20162193. <https://publications.aap.org/pediatrics/articleabstract/139/2/e20162193/60323/Effectiveness-and-Duration-of-Protection-of-One?redirectedFrom=fulltext>

### PHẦN III. LỊCH TIÊM VÀ CÁCH DÙNG VẮC XIN NÃO MÔ CẦU

**31. Vì sao MenACWY-DT có chỉ định từ 9 tháng tuổi đến 55 tuổi? tiêm sớm hơn 9 tháng tuổi hoặc sau 55 tuổi được không?**

#### *Trả lời*

Theo thông tin kê toa được Bộ Y tế Việt Nam cấp phép, vắc xin ACWY-D được chỉ định cho đối tượng từ 9 tháng tuổi trở lên và trước 55 tuổi. Đây là nhóm tuổi được tiến hành trong thử nghiệm lâm sàng, làm cơ sở cấp phép tại Việt Nam. Vì vậy, không nên tiêm vắc xin ACWY-D cho đối tượng ngoài nhóm tuổi này.

#### *Cơ sở khoa học*

Nhóm tuổi từ 9 tháng tuổi đến 55 tuổi là nhóm tuổi được nghiên cứu trong các thử nghiệm lâm sàng trước khi cấp phép, cho thấy đáp ứng miễn dịch và an toàn cho các đối tượng được tiêm [1].

#### *Tài liệu tham khảo*

1. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10467517/#:~:text=A%20phase%20b%20study%20of,of%20infants%20with%20all%20schedules>

### 32. Tại sao nên chủng ngừa não mô cầu nhóm B sớm nhất có thể từ 2 tháng ở trẻ nhỏ?

#### *Trả lời*

Các khảo sát dịch tễ học cho thấy, tại nhiều quốc gia, nhiều vùng địa lý khác nhau từ châu Âu, châu Úc, châu Mỹ Latinh và châu Á, nhóm huyết thanh gây bệnh do não mô cầu phổ biến là nhóm huyết thanh B. Bất cứ nhóm tuổi nào trong cộng đồng đều có nguy cơ mắc não mô cầu, nhưng nhóm dưới 5 tuổi và nhóm thanh thiếu niên là 2 nhóm có tỉ lệ mắc não mô cầu cao nhất trong cộng đồng. Đặc biệt ở nhóm dưới 1 tuổi, tỉ lệ mắc cao nhất vào giai đoạn 5-7 tháng tuổi, do đó trẻ nên được tiêm ngừa não mô cầu nhóm B sớm nhất có thể trước giai đoạn này để phòng ngừa sớm não mô cầu nhóm B. Hiện nay, vắc xin chủng ngừa não mô cầu nhóm B tại Việt Nam và thế giới (vắc xin 4CMenB) có thể tiêm sớm nhất từ 2 tháng tuổi.

#### *Cơ sở khoa học*

- Trong báo cáo toàn cầu và trong báo cáo của Việt Nam đều cho thấy đa phần các trường hợp não mô cầu xâm lấn hiện nay là chủng B và C [1-4].
- Trong một nghiên cứu khác, nhóm tuổi < 6 tháng tuổi và nhóm 7-11 tháng tuổi là hai nhóm có tỉ lệ mắc não mô cầu cao nhất trong nhóm trẻ dưới 5 tuổi [5]. Do gánh nặng bệnh não mô cầu lớn, trẻ nên được tiêm ngừa NMC nhóm B sớm nhất có thể từ 2 tháng.

#### *Tài liệu tham khảo*

1. <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2206433?articleTools=true>;
2. Law et al. *BMC Microbiology* (2015) 15:143 DOI 10.1186/s12866-015-0469-6; <https://bmcmicrobiol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12866-015-0583-5>
3. [https://www.thelancet.com/journals/laneur/article/PIIS1474-4422\(23\)00195-3/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laneur/article/PIIS1474-4422(23)00195-3/fulltext)
4. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10072114/>
5. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23164061/>



**33. Khi nào thì dùng phác đồ 3+1 ở nhóm trẻ từ 2 tháng đến 5 tháng tuổi của vắc xin não mô cầu nhóm B đa kháng nguyên?**

***Trả lời***

Trên thông tin kê toa được cấp phép trên thế giới, nhóm trẻ từ 2-5 tháng có thể được sử dụng phác đồ 2+1 hoặc 3+1. Tuy nhiên, khi triển khai, hầu hết các quốc gia đều sử dụng phác đồ 2 +1 và một số ít quốc gia dùng phác đồ 3+1. Theo khuyến cáo của Hội Y học dự phòng Việt Nam, ở nhóm tuổi từ 2 đến 5 tháng tuổi, phác đồ 2+1 là phác đồ nên triển khai tại Việt Nam và phác đồ 3+1 có thể sử dụng khi có dịch bệnh do não mô cầu.

***Cơ sở khoa học***

Trong các thử nghiệm lâm sàng, đáp ứng miễn dịch của phác đồ 2+1 và 3+1 ở trẻ từ 2 tháng là tương tự nhau [1,2].

Tại Anh, khi thử nghiệm phác đồ 2+1 ở trẻ từ 2 tháng, tác động vắc xin trên nhóm trẻ này có tác động cao đối với phòng ngừa bệnh do não mô cầu [2,3].

***Tài liệu tham khảo***

1. Sohn WY et al. *Expert Rev Vaccines* 2022;21:325–335. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35068299/>;
2. <https://hoiyhocduphong.vn/khuyen-cao-ve-thuc-hanh-chung-ngua-nao-mo-cau-nhom-b/>, accessed on Apr-24
3. Federico Martínón-Torres et al, *Reduced schedules of 4CMenB vaccine in infants and catch-up series in children: Immunogenicity and safety results from a randomised open-label phase 3b trial*, Volume 35, Issue 28, 16 June 2017, Pages 3548-3555 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28533054/>
4. Ladhani SN et al. *Vaccination of Infants with Meningococcal Group B Vaccine (4CMenB) in England*. *N Engl J Med*. 2020 Jan 23;382(4):309-317. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31971676/>

### 34. Phác đồ tiêm não mô cầu nhóm B đa kháng nguyên (4CMenB) cho những người bị trễ lịch tiêm như thế nào?

#### *Trả lời*

Đối với trẻ em bị trễ lịch tiêm, cần hoàn thành các liều còn thiếu để trẻ được bảo vệ tối ưu đối với não mô cầu và số lượng liều và khoảng cách giữa các liều phụ thuộc vào độ tuổi tiêm vắc xin não mô cầu đầu tiên.

#### *Cơ sở khoa học*

Trong thông tin kê toa của nhà sản xuất không có đề cập vấn đề này [1]. Tuy nhiên, theo một số hướng dẫn tiêm chủng từ các quốc gia trên thế giới, đa số dùng phác đồ trong những trường hợp tiêm trễ là các số liều còn lại dựa vào khoảng cách các liều tiêm và phác đồ của liều được tiêm đầu tiên [2,3].

Tuổi nhận liều đầu	Liều hai	Liều nhắc
2-5 tháng	Bất cứ khi trẻ quay lại	Tối thiểu 6 tháng sau liều thứ hai và vào năm tuổi thứ hai
6-11 tháng	Bất cứ khi trẻ quay lại	Tối thiểu 2 tháng sau liều thứ hai nhưng không trước năm tuổi thứ hai, không có giới hạn trên
12-23 tháng	Bất cứ khi trẻ quay lại	Tối thiểu 12 tháng sau liều thứ hai và (nếu có thể) không quá 24 tháng kể từ liều thứ 2, không có giới hạn trên
2 tuổi trở lên	Bất cứ khi trẻ quay lại	Không cần liều bổ sung

***Tài liệu tham khảo***

1. *Hướng dẫn sử dụng của nhà sản xuất vắc xin Bexsero (GSK).*  
[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/bexsero-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/bexsero-epar-product-information_en.pdf)
2. <https://www.immune.org.nz/factsheets/catch-up-vaccinations-for-those-with-unknown-or-incomplete-immunisation-history>
3. <https://www.health.gov.au/sites/default/files/documents/2020/06/national-immunisation-program-meningococcal-vaccination-schedule-from-1-july-2020-clinical-advice-for-vaccination-providers.pdf>

### **35. Những người đã mắc bệnh do não mô cầu nhóm B có cần tiêm ngừa vắc xin não mô cầu nhóm B?**

#### ***Trả lời***

Người đã từng mắc bệnh do não mô cầu nhóm B cũng nên tiêm ngừa não mô cầu nhóm B có 4 kháng nguyên (4CMenB).

#### ***Cơ sở khoa học***

Não mô cầu nhóm A, C, W, Y đã có vắc xin polysaccharide cộng hợp protein, có hiệu quả não mô cầu 4 nhóm A, C, W, Y. Các chủng của các nhóm huyết thanh này tương đối ít biến thể. Tuy nhiên, đối với não mô cầu nhóm B, do các protein màng ngoài, đặc biệt là PorA, rất dễ đột biến trong cấu trúc gen, nên tạo ra đa dạng các chủng não mô cầu nhóm huyết thanh B trong tự nhiên. Do đó, nếu đã mắc não mô cầu nhóm B với biến thể chủng nào, thì cơ thể có kháng thể bảo vệ khỏi chủng đó, tuy nhiên thời gian tồn tại kháng thể vẫn chưa rõ. Tuy nhiên, người khỏi bệnh vẫn có nguy cơ nhiễm các chủng nhóm B khác. Vì vậy, để phòng ngừa đa dạng chủng của não mô cầu nhóm B, người đã mắc não mô cầu nên được tiêm ngừa vắc xin não mô cầu nhóm B đa kháng nguyên [1,2].

#### ***Tài liệu tham khảo***

1. *Rosenstein NE, et al. N Eng J Med. 2001;344:1378-1388; <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM200105033441807>*
2. *Harrison OB, et al. Emerg Infect Dis. 2013;19:566-73; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3647402/>*

### 36. Các vắc xin não mô cầu cộng hợp tứ giá có thay thế cho nhau được không?

#### *Trả lời*

Có. Menactra, Menveo và MenQuadfi có thể hoán đổi cho nhau miễn là chúng được sử dụng trong độ tuổi được cấp phép.

Nếu có thể, hãy hoàn thành liệu trình tiêm chủng MenACWY của cùng nhà sản xuất vắc xin. Nếu điều này là không thể, hãy sử dụng một vắc xin của nhà sản xuất khác thay thế theo khuyến nghị liều lượng theo độ tuổi.

Mọi người có thể nhận liều tăng cường bằng cách sử dụng bất kỳ nhà sản xuất vắc xin MenACWY nào.

#### *Cơ sở khoa học*

- Menactra, Menveo và MenQuadfi có thể hoán đổi cho nhau miễn là chúng được sử dụng trong độ tuổi được cấp phép [1].
- Nên hoàn thành liệu trình tiêm chủng MenACWY của cùng nhà sản xuất vắc xin. Nếu không, hãy sử dụng một vắc xin của nhà sản xuất khác thay thế theo khuyến nghị liều lượng theo độ tuổi [2].
- Khuyến cáo về việc hoán đổi vắc xin ngừa NMC ACWY cộng hợp trong pink book 2020 tại Mỹ [3].
- Dữ liệu hạn chế cho thấy các sản phẩm vắc xin liên hợp khác nhau có thể được sử dụng thay thế cho nhau. Bất cứ khi nào khả thi, nên sử dụng vắc xin của cùng một nhà sản xuất cho tất cả các liều của loạt tiêm chủng. Nếu các nhà cung cấp dịch vụ tiêm chủng không biết hoặc không có sẵn loại sản phẩm vắc xin đã được tiêm trước đó, bất kỳ sản phẩm nào cũng nên được sử dụng để tiếp tục hoặc hoàn thành loạt tiêm.
- Theo kết quả báo cáo tổng hợp và phân tích từ 16 nghiên cứu ngẫu nhiên, đa trung tâm trên 20 nghìn cá thể có kết luận [4]

- Các vắc xin não mô cầu tứ giá cộng hợp ACWY đều chứa 4 kháng nguyên vỏ polysaccharide A, C, W, Y của não mô cầu và khác nhau ở thành phần protein cộng hợp (ACWY-D, ACWY-CRM, ACWY-TT). Đánh giá của chúng tôi cũng cho thấy rằng tất cả các loại vắc xin Men ACWY đều có đảm bảo hồ sơ an toàn, với ít hoặc không có sự khác biệt giữa các loại khác nhau.
- Chính sách tiêm chủng của hầu hết các nước phát triển hiện không khuyến cáo một loại vắc xin não mô cầu tứ giá cộng hợp cụ thể và nhấn mạnh tầm quan trọng của cách tiếp cận toàn diện trong việc kiểm soát tất cả các nhóm huyết thanh, cùng với việc thực hiện dựa trên bằng chứng chiến lược tiêm chủng. Việc áp dụng vắc xin não mô cầu tứ giá có thể giúp giảm thiểu đáng kể tỉ lệ mắc IMD.

### ***Tài liệu tham khảo***

1. *Meningococcal Vaccine Q & A for Healthcare Providers (ny.gov)*
2. *Meningococcal disease | The Australian Immunisation Handbook (health.gov.au)*
3. *EpiVacPink Book Web-on-Demand Series Meningococcal 2020 (cdc.gov)*
4. *Efficacy and Safety of Quadrivalent Conjugate Meningococcal Vaccines: A Systematic Review and Meta-Analysis (nih.gov)*

**37. Khoảng cách khi tiêm 2 vắc xin não mô cầu MenACWY và 4CMenB là bao lâu và có thể được tiêm cùng một lần không?**

***Trả lời***

Không cần khoảng cách khi tiêm 2 vắc xin não mô cầu MenACWY và 4CMenB. Vắc xin MenACWY và 4CMenB có thể tiêm cùng một lần.

***Cơ sở khoa học***

- Đã có thông tin kê toa thể hiện khả năng tiêm cùng 2 loại vắc xin mà không ảnh hưởng gì đến tính an toàn cũng như tính sinh miễn dịch của cả hai [1].
- Có thể tiêm Bexsero đồng thời với các kháng nguyên vắc xin dưới dạng vắc xin đơn giá hoặc vắc xin phối hợp sau đây: bạch hầu, uốn ván, ho gà vô bào, *Haemophilus influenzae type b*, bại liệt bất hoạt, viêm gan B, phế cầu cộng hợp, sởi, quai bị, rubella, thủy đậu và não mô cầu cộng hợp nhóm A, C, W, Y. Các nghiên cứu lâm sàng đã chứng minh rằng đáp ứng miễn dịch của các vắc xin được sử dụng thường quy không bị ảnh hưởng khi sử dụng cùng lúc với Bexsero. Hồ sơ an toàn của các vắc xin dùng chung không bị ảnh hưởng khi sử dụng đồng thời với Bexsero, ngoại trừ các tác dụng thường gặp như sốt, đau tại vị trí tiêm, thay đổi thói quen ăn uống và quấy khóc [2-5].

***Tài liệu tham khảo***

1. Thông tin kê toa Menactra
2. Bexsero® [packageinsert]. Research Triangle Park, NC: GlaxoSmithKline; October 2019; <https://www.fda.gov/media/90996/download>
3. Thông tin kê toa Bexsero

4. Hội Y học dự phòng Việt Nam. Khuyến cáo Lịch tiêm chủng vắc xin cho mọi lứa tuổi ở Việt Nam. Nhà xuất bản Y học Hà Nội, 2023. Tr 71-76.
5. WHO position paper, Meningococcal A conjugate vaccine: Updated guidance, February 2015. Vaccine (2017), <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.07.063>



**38. Có 3 loại vắc xin não mô cầu tại Việt Nam có chỉ định ở trẻ em dưới 2 tuổi đó là MenBC, 4CMenB và ACWY-D. Vậy lịch tiêm nên như thế nào để đảm bảo bảo vệ rộng đủ 5 nhóm huyết thanh gây bệnh do não mô cầu xâm lấn?**

### *Trả lời*

Vắc xin MenBC hoặc 4CMenB có thể tiêm cùng thời điểm với ACWY-D tuy nhiên hai loại vắc xin có thành phần B sử dụng lịch tiêm khác với ACWY-D. Vì vậy, có thể thực hiện tiêm vắc xin có thành phần B trước theo lịch (sớm nhất là 2 tháng tuổi với 4CMenB hoặc 6 tháng với MenBC) và sau đó tiêm vắc xin não mô cầu tứ giá ACWY sau (lịch tiêm sớm nhất là 9 tháng tuổi).

### *Cơ sở khoa học*

Vắc xin có thành phần MenB và vắc xin ACWY-D sử dụng công nghệ khác nhau nhưng đều xếp trong nhóm vắc xin bất hoạt (không phải vắc xin sống) nên có thể dùng cùng lúc mà không ảnh hưởng chất lượng cũng như đáp ứng miễn dịch. Các nghiên cứu đã thực hiện cho thấy việc phối hợp MenB và MenACWY-DT không ảnh hưởng đến chất lượng từng loại [1-4].

- Theo khuyến cáo của WHO, căn cứ trên các nghiên cứu về vắc xin NMC cộng hợp cho thấy hoàn toàn có thể phối hợp vắc xin 4 giá với vắc xin thành phần B và có thể dùng lịch tiêm linh hoạt tùy vào đối tượng và thời điểm đến tiêm chủng cũng như sự sẵn có của vắc xin [5-6].

### *Tài liệu tham khảo*

1. Thông tin kê toa Menactra
2. Thông tin kê toa Mengoc BC

3. *Bexsero*<sup>®</sup> [package insert]. Research Triangle Park, NC: GlaxoSmithKline; October 2019; <https://www.fda.gov/media/90996/download>
4. Thông tin kê toa *Bexsero*
5. Hội Y học dự phòng Việt Nam. Khuyến cáo Lịch tiêm chủng vắc xin cho mọi lứa tuổi ở Việt Nam. Nhà xuất bản Y học Hà Nội, 2023. Tr 71-76.
6. WHO position paper, Meningococcal A conjugate vaccine: Updated guidance, February 2015. *Vaccine* (2017), <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.07.063>

**39. Dữ liệu dịch tễ và gánh nặng bệnh tật của não mô cầu tại Việt Nam chưa được báo cáo đầy đủ, vậy thời gian phù hợp nhất để tiêm ngừa vắc xin NMC cho trẻ là khi nào?**

*Trả lời*

Hiện nay, vắc xin NMC chưa được đưa vào chương trình tiêm chủng quốc gia.

Thời gian tiêm vắc xin NMC phù hợp nhất phụ thuộc vào nhiều yếu tố, bao gồm:

- Độ tuổi của trẻ. Vắc xin NMC tứ giá ACWY có thể tiêm cho trẻ từ 9 tháng tuổi trở lên. Vắc xin có thành phần B có thể tiêm sớm nhất lúc 2 tháng với 4CMenB hoặc 6 tháng với MenBC. Lịch tiêm cụ thể sẽ khác nhau tùy thuộc vào loại vắc xin và độ tuổi của trẻ và sự có sẵn của vắc xin tại điểm tiêm. Tuy nhiên, tiêm sớm hơn sẽ được bảo vệ sớm hơn.
- Tình trạng sức khỏe của trẻ. Trẻ có sức khỏe tốt có thể tiêm vắc xin NMC. Trẻ có bệnh nền cần được bác sĩ tư vấn trước khi tiêm. Hai nhóm tuổi nguy cơ nhất cần sớm nhất tiếp cận vắc xin là nhóm dưới 5 tuổi và nhóm vị thành niên 11-12 tuổi.
- Mức độ nguy cơ mắc NMC: Người sống trong khu vực có nguy cơ cao mắc NMC nên được tiêm vắc xin sớm hơn.

*Cơ sở khoa học*

- Với đặc điểm tiến triển nhanh và kết cục nặng của não mô cầu xâm lấn, chỉ một trường hợp đã là nhiều [1].
- Mặc dù kết quả từ hệ thống giám sát chưa phản ánh được thực trạng não mô cầu tại Việt Nam, việc chủ động dự phòng vẫn rất cần thiết trong đó biện pháp dự phòng chủ động bằng vắc xin được đánh giá là hiệu quả hơn cả [2].

- Với kinh nghiệm triển khai vắc xin từ các quốc gia trên thế giới, việc khuyến cáo lịch tiêm chủng đã được Hội Y học dự phòng Việt Nam tổng kết trong cuốn “Khuyến cáo lịch tiêm chủng vắc xin cho mọi lứa tuổi ở Việt Nam” trong đó khuyến cáo lịch tiêm chủng cho não mô cầu: “Nên thực hiện lịch tiêm cơ bản hay một liều tiêm nhắc theo quy định ở tuổi 11-12 tuổi, nếu có nguy cơ cao, nhiễm vi khuẩn não mô cầu” [3].
- Trong trường hợp tiếp cận tốt với vắc xin, việc cân bằng giữa bảo vệ sớm nhất và hiệu quả cao nhất cần được cân nhắc để có thể tiêm sớm cho trẻ nhất là nhóm dưới 5 tuổi [4].

### ***Tài liệu tham khảo***

1. David L. Heymann, & MD. (2020). *Control of Communicable Diseases Manual, 21<sup>st</sup> Edition*.
2. Hoàng Đình Cảnh, Nguyễn Quang Thiều và Phạm Quang Thái. (2023). *Dịch tễ học bệnh truyền nhiễm*. In (pp. 8). Nhà xuất bản Y học.
3. Hội Y học dự phòng Việt Nam. *Khuyến cáo Lịch tiêm chủng vắc xin cho mọi lứa tuổi ở Việt Nam*. Nhà xuất bản Y học Hà Nội, 2023. Tr 71-76.
4. WHO position paper, *Meningococcal A conjugate vaccine: Updated guidance, February 2015*. *Vaccine* (2017), <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.07.063>

#### 40. Nhóm người nào từ 2 tuổi trở lên được khuyến cáo sử dụng lịch tiêm 2 liều MenACWY?

##### *Trả lời*

Với đối tượng từ 2 tuổi trở lên, MenACWY được khuyến cáo sử dụng với lịch tiêm 2 liều ở những nhóm sau:

- Vô lách giải phẫu hoặc chức năng;
- Nhiễm HIV;
- Thiếu hụt bổ thể kéo dài (thiếu hụt yếu tố D, yếu tố H, properdin, C3, C5-C9);
- Đang sử dụng thuốc ức chế hoạt động bổ thể (eculizumab, ravulizumab).

##### *Cơ sở khoa học*

- Đối tượng có thiếu hụt bổ thể kéo dài (VD: do di truyền) sẽ gia tăng nguy cơ mắc bệnh do não mô cầu gấp 10.000 lần [1].
- Đối tượng đang điều trị thuốc ức chế hoạt động bổ thể (VD: eculizumab) gia tăng mắc bệnh lý do não mô cầu gấp khoảng 2.000 lần [2].
- Đối tượng vô lách giải phẫu hoặc chức năng (bao gồm cả bệnh lý hồng cầu hình liềm) gia tăng nguy cơ mắc bệnh lý do não mô cầu, đồng thời có tỉ lệ tử vong cao hơn một khi mắc bệnh (40% - 70%) [3,4].
- Các nghiên cứu tại Hoa Kỳ, Anh, Nam Phi cho thấy bệnh nhân HIV hoặc mắc hội chứng suy giảm miễn dịch mắc phải sẽ tăng nguy cơ mắc bệnh do não mô cầu từ 11 - 24 lần [5-8]. Số lượng CD4 thấp và tải lượng siêu vi cao có liên quan với nguy cơ cao hơn [7].

**Tài liệu tham khảo**

1. Figueroa JE, Densen P. Infectious diseases associated with complement deficiencies. *Clin Microbiol Rev* 1991;4:359–95. <https://doi.org/10.1128/CMR.4.3.359> [35]
2. Food and Drug Administration. Alexion briefing information for the November 18, 2014, meeting of the Drug Safety and Risk Management Advisory Committee. Silver Spring, MD: Food and Drug Administration; 2014
3. Bisharat N, Omari H, Lavi I, Raz R. Risk of infection and death among post-splenectomy patients. *J Infect* 2001;43:182–6. <https://doi.org/10.1053/jinf.2001.0904>
4. Francke EL, Neu HC. Postsplenectomy infection. *Surg Clin North Am* 1981;61:135–55.
5. Cohen C, Singh E, Wu HM, et al; Group for Enteric, Respiratory and Meningeal disease Surveillance in South Africa (GERMS-SA). Increased incidence of meningococcal disease in HIV-infected individuals associated with higher case-fatality ratios in South Africa. *AIDS* 2010;24:1351–60.
6. Harris CM, Wu HM, Li J, et al. Meningococcal disease in patients with human immunodeficiency virus infection: a review of cases reported through active surveillance in the United States, 2000–2008. *Open Forum Infect Dis* 2016;3:ofw226.
7. Miller L, Arakaki L, Ramautar A, et al. Elevated risk for invasive meningococcal disease among persons with HIV. *Ann Intern Med* 2014;160:30–7.
8. Simmons RD, Kirwan P, Beebeejaun K, et al. Risk of invasive meningococcal disease in children and adults with HIV in England: a population-based cohort study. *BMC Med* 2015;13:297.

#### 41. Tại sao khuyến cáo một liều tiêm nhắc thường quy vắc xin MenACWY đối với thanh thiếu niên từ 16 tuổi trở lên?

##### *Trả lời*

Người ta khuyến cáo rằng nên tiêm một liều tiêm nhắc thường quy vắc xin MenACWY đối với thanh thiếu niên từ 16 tuổi trở lên bởi vì các nghiên cứu cho thấy sự bảo vệ do MenACWY cung cấp giảm đi trong vòng 5 năm sau tiêm chủng. Do đó việc tiêm nhắc lại là hoàn toàn cần thiết để cung cấp sự bảo vệ liên tục trong khoảng tuổi nguy cơ 16-21 tuổi.

##### *Cơ sở khoa học*

- Năm 2005, ACIP đã khuyến cáo tiêm chủng MenACWY định kỳ cho tất cả trẻ thanh thiếu niên ở độ tuổi 11 hoặc 12 để bảo vệ trẻ khỏi bệnh do não mô cầu, nhất là trong độ tuổi từ 16 tuổi đến 21 tuổi, một trong các đỉnh mắc đối với bệnh lý do não mô cầu. Các nghiên cứu sau đó cho thấy sự bảo vệ do MenACWY cung cấp giảm đi trong vòng 5 năm sau tiêm chủng. Vì lý do này, vào năm 2010, ACIP khuyến nghị một liều tiêm nhắc MenACWY khi trẻ 16 tuổi để cung cấp sự bảo vệ liên tục trong khoảng tuổi nguy cơ 16-21 tuổi [1].
- Lượng kháng thể bảo vệ và hiệu quả của MenACWY giảm đi sau mũi vắc xin MenACWY đầu tiên ở độ tuổi 11-12 tuổi [2-4].

##### *Tài liệu tham khảo*

1. ACIP. *Meningococcal Vaccination: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, United States, 2020.* <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/rr/rr6909a1.htm>
2. Cohn AC, MacNeil JR, Harrison LH, Lynfield R, Reingold A, Schaffner W, et al. *Effectiveness and duration of protection of one dose of a meningococcal conjugate vaccine. Pediatrics 2017;139.*

3. *Keyserling H, Papa T, Koranyi K, Ryall R, Bassily E, Bybel MJ, et al. Safety, immunogenicity, and immune memory of a novel meningococcal (groups A, C, Y, and W-135) polysaccharide diphtheria toxoid conjugate vaccine (MCV-4) in healthy adolescents. Arch Pediatr Adolesc Med 2005;159:907–13.*
4. *Granoff DM, Morgan A, Welsch JA. Immunogenicity of an investigational quadrivalent Neisseria meningitidis-diphtheria toxoid conjugate vaccine in 2- year old children. Vaccine 2005;23:4307–14.*



**42. Nếu một người trưởng thành ở trong tình trạng nguy cơ nhiễm bệnh MNC cao (ví dụ như du lịch đến vùng cận Sahara châu Phi) và không biết trước đây họ đã tiêm MenACWY hay MPSV4, chúng ta có nên tiêm vắc xin cho họ không?**

***Trả lời***

Nếu đối tượng có nguy cơ cao và không có thông tin xác thực về tiền sử chủng ngừa não mô cầu trước đây, nên giả định đối tượng chưa được chủng ngừa và cho họ được chủng ngừa theo lịch khuyến cáo.

***Cơ sở khoa học***

- Cần ưu tiên tiêm chủng định kỳ vắc xin phòng bệnh do não mô cầu cho đối tượng  $\geq 2$  tháng tuổi có nguy cơ cao mắc bệnh do não mô cầu [1,2].
- Chưa có bằng chứng nào cho thấy một liều dư vắc xin phòng ngừa bệnh do não mô cầu sẽ gây hại cho đối tượng tiêm chủng [1].
- Các khuyến cáo hiện tại đồng thuận về việc nếu không có thông tin xác thực về tiền căn chủng ngừa, nên giả định đối tượng chưa được chủng ngừa vắc xin phòng bệnh [2,3].

***Tài liệu tham khảo***

1. Mbaeyi SA, Bozio CH, Duffy J, et al. Meningococcal Vaccination: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, United States, 2020. *MMWR Recomm Rep* 2020;69(No. RR-9):1–41
2. Ask the experts: Meningococcal ACWY, 2023. (Access in 20 Mar 2024: <https://www.immunize.org/ask-experts/topic/menacwy/>)
3. Australian Government, Department of Health and Aged Care. Catch-up vaccination. In: *Australian Immunisation Handbook*. (Access in 20 Mar 2024: <https://immunisationhandbook.health.gov.au/contents/catch-up-vaccination>)

**43. Thành phần nhóm huyết thanh B trong vắc xin MenBC có gì khác với thành phần nhóm huyết thanh B trong vắc xin 4CMenB?**

***Trả lời***

Có sự khác biệt về thành phần nhóm huyết thanh B trong vắc xin MenBC và thành phần nhóm huyết thanh B trong vắc xin 4CMenB. Cụ thể như sau:

- Vắc xin MenBC chứa protein màng ngoại vi (OMVs) từ nhóm huyết thanh B của vi khuẩn não mô cầu.
- Vắc xin 4CMenB chứa:
  - Protein tổng hợp (fusion protein);
  - Protein NadA vi khuẩn não mô cầu nhóm B tái tổ hợp;
  - Protein tổng hợp fHbp vi khuẩn não mô cầu nhóm B tái tổ hợp;
  - Túi màng ngoài (Outer membrane vesicles - OMV) từ vi khuẩn não mô cầu nhóm B chủng NZ98/254.
- Vắc xin 4CMenB bao phủ được khoảng 80% các chủng não mô cầu nhóm B đang lưu hành trên thế giới.

***Cơ sở khoa học***

- Mỗi liều vắc xin MenBC chứa: 50 µg vesicles màng ngoại vi (OMVs) từ serogroup B meningococcus (chủng B:4:P1.19,15:L3,7,9) [1]
- Mỗi liều vắc xin 4CMenB chứa [2]:
  - Protein tổng hợp (fusion protein) NHBA Neisseria meningitidis nhóm B tái tổ hợp → 50 microgram
  - Protein NadA Neisseria meningitidis nhóm B tái tổ hợp → 50 microgram

## ➤ HỎI-ĐÁP VỀ BỆNH DO NÃO MÔ CẦU & VẮC XIN DỰ PHÒNG

- Protein tổng hợp fHbp *Neisseria meningitidis* nhóm B tái tổ hợp → 50 microgram
- Túi màng ngoài (Outer membrane vesicles - OMV) từ vi khuẩn *Neisseria meningitidis* nhóm B chủng NZ98/254 được đo bằng tổng lượng protein có chứa PorA P1.42 → 25 microgram.
- Vắc xin MenBC sản xuất theo công nghệ OMV chứa protein PorA và đáp ứng miễn dịch dựa vào chủ yếu protein này. Mà protein PorA rất dễ đột biến và có nhiều biến thể [3].
- Vắc xin 4CMenB dùng công nghệ reverse vaccinology, tìm ra các protein ít đột biến, biểu hiện trên nhiều chủng não mô cầu nhóm B. Theo các dữ liệu, Vắc xin 4CMenB bao phủ được hơn 80% các chủng não mô cầu nhóm B đang lưu hành trên thế giới [3].

### ***Tài liệu tham khảo***

1. Thông tin kê toa của VA-Mengoc BC
2. Thông tin kê toa của Bexsero
3. Muzzi A et al. Genetic Meningococcal Antigen Typing System (gMATS): A genotyping tool that predicts 4CMenB strain coverage worldwide. *Vaccine*. 2019 Feb 8;37(7):991-1000

**44. Các thành phần kháng nguyên của vắc xin não mô cầu nhóm B công nghệ OMV và công nghệ reverse vaccinology là gì? Hai vắc xin não mô cầu công nghệ OMV và công nghệ reverse vaccinoly có thể dùng thay thế cho nhau không?**

*Trả lời*

Thành phần kháng nguyên của vắc xin ngừa não mô cầu nhóm B công nghệ OMV là kháng nguyên PorA. Ví dụ MenBC dùng túi màng ngoài có protein là PorA của chủng lưu hành tại Cuba (chủng B:4:P1.19,15).

Thành phần kháng nguyên của vắc xin ngừa não mô cầu nhóm B công nghệ reverse vaccinology gồm 3 protein được chọn lựa là fHbp, NadA, NHBA, được kết hợp với PorA trong OMV của chủng não mô cầu nhóm B (PorA P1.42) đang gây dịch ở New Zealand.

Trong thông tin kê toa của vắc xin 4CMenB cấp phép tại Việt Nam có ghi rõ: các vắc xin não mô cầu nhóm B không thể thay thế cho nhau.

*Cơ sở khoa học*

- Công nghệ vắc xin sử dụng túi màng ngoài OMV là công nghệ dùng túi màng ngoài có protein là PorA của chủng lưu hành tại quốc gia sản xuất vắc xin [1].
- Công nghệ reverse vaccinology là giải pháp cho công nghệ OMV vì PorA có nhiều biến thể (khoảng >600 biến thể) nên vắc xin OMV có hiệu quả hạn chế đối với các chủng dị chủng (các chủng lưu hành không phải là chủng làm vắc xin), và hiệu quả hạn chế trên nhóm nữ nhi, nhóm tuổi có nguy cơ mắc não mô cầu nhóm B cao nhất [2-4].
- Không có dữ liệu về tính an toàn và hiệu quả của việc chuyển đổi qua lại giữa Bexsero và các vắc xin não mô cầu nhóm B khác để

hoàn thành các liệu trình chủng ngừa. Do đó, khuyến cáo những đối tượng đã tiêm Bexsero liều đầu tiên nên đảm bảo hoàn thành đầy đủ các liều chủng ngừa Bexsero tiếp theo [5].

### ***Tài liệu tham khảo***

1. *Finne J, Leinonen M, Mäkelä PH. Antigenic similarities between brain components and bacteria causing meningitis. Implications for vaccine development and pathogenesis. Lancet. 1983 Aug 13;2(8346):355-7. doi: 10.1016/s0140-6736(83)90340-9. PMID: 6135869. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6135869/>*
2. *Wang NY, Pollard AJ. The next chapter for group B meningococcal vaccines. Crit Rev Microbiol. 2018 Feb;44(1):95-111. doi: 10.1080/1040841X.2017.1329276. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28557577/>*
3. *Masignani V, Rappuoli R, Pizza M. Reverse vaccinology: a genome-based approach for vaccine development. Expert Opin Biol Ther. 2002 Dec;2(8):895-905. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12517268/>*
4. *Masignani V, Pizza M, Moxon ER. The Development of a Vaccine Against Meningococcus B Using Reverse Vaccinology. Front Immunol. 2019 Apr 16;10:751. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6477034/pdf/fimmu-10-00751.pdf>*
5. *Bexsero® [package insert]. Research Triangle Park, NC: GlaxoSmithKline; October 2019; <https://www.fda.gov/media/90996/download>*

**45. Người đã hoàn thành phác đồ chủng ngừa não mô cầu nhóm B bằng vắc xin công nghệ OMV có thể tiêm vắc xin não mô cầu nhóm B đa kháng nguyên với công nghệ vắc xin đảo ngược (reverse vaccinology)? Khoảng cách là bao lâu?**

*Trả lời*

- Người đã hoàn thành phác đồ chủng ngừa não mô cầu nhóm B bằng vắc xin công nghệ OMV có thể tiêm vắc xin não mô cầu nhóm B đa kháng nguyên (4CMenB) với công nghệ reverse vaccinology để tăng cường khả năng bao phủ các chủng trên não mô cầu nhóm B.
- Không cần khoảng cách giữa liều 4CMenB với liều vắc xin OMV gần nhất.

*Cơ sở khoa học*

- Vắc xin OMV sử dụng lớp màng ngoài của vi khuẩn não mô cầu nhóm B có thành phần chủ yếu là PorA từ chủng não mô cầu nhóm B đang lưu hành tại quốc gia sản xuất vắc xin và đây cũng là thành phần gây đáp ứng miễn dịch chính. Đáp ứng miễn dịch chính của vắc xin OMV dựa vào đáp ứng miễn dịch PorA các chủng nhóm B đang lưu hành tại quốc gia sản xuất vắc xin, đáp ứng miễn dịch kém hơn trên các chủng nhóm B đang lưu hành ngoài quốc gia sản xuất vắc xin. Điều này là do PorA là protein rất dễ đột biến tạo ra các dị chủng khác nhau ở các quốc gia trên thế giới và dễ tạo ra các chủng kháng vắc xin [1,3,4].
- Vắc xin 4CMenB sử dụng công nghệ reverse vaccinology (công nghệ tìm kháng nguyên từ giải trình tự gen) có 3 protein có tính diệt khuẩn mạnh và 1 thành phần lớp màng ngoài OMV từ chủng New Zealand. Bao phủ trên 80% trên các chủng nhóm B đang lưu hành toàn cầu [2,5].

- Vì vậy, người đã tiêm vắc xin não mô cầu nhóm B công nghệ OMV nên được tiêm vắc xin 4CMenB để mở rộng độ bao phủ chủng của não mô cầu nhóm B [6].
- Vì thành phần chính của vắc xin công nghệ OMV và vắc xin 4CMenB là khác nhau và đều là vắc xin bất hoạt, nên có thể tiêm 4CMenB bất kì lúc nào sau liều gần nhất của OMV mà không cần khoảng cách [6].

### **Tài liệu tham khảo**

1. Ruiz García, Y., Sohn, WY., Seib, K.L. et al. Looking beyond meningococcal B with the 4CMenB vaccine: the *Neisseria* effect. *npj Vaccines* 6, 130 (2021)
2. Seib KL, Zhao X, Rappuoli R. Developing vaccines in the era of genomics: a decade of reverse vaccinology. *Clin Microbiol Infect.* 2012 Oct;18 Suppl 5:109-16
3. Ruiz García, Y., Sohn, WY., Seib, K.L. et al. Looking beyond meningococcal B with the 4CMenB vaccine: the *Neisseria* effect. *npj Vaccines* 6, 130 (2021).
4. Panatto D et al. New versus old meningococcal group B vaccines: how the new ones may benefit infants & toddlers. *Indian J Med Res.* 2013 Dec;138(6):835-46
5. Muzzi A et al. Genetic Meningococcal Antigen Typing System (gMATS): A genotyping tool that predicts 4CMenB strain coverage worldwide. *Vaccine.* 2019 Feb 8;37(7):991-1000
6. <https://hoiyhocduphong.vn/khuyen-cao-ve-thuc-hanh-chung-ngua-nao-mo-cau-nhom-b/>, accessed on Apr-24

#### 46. Lịch tiêm phòng ngừa não mô cầu nhóm B ở trẻ em là như thế nào?

##### *Trả lời*

Lịch tiêm phòng ngừa não mô cầu nhóm B (vắc xin Bexsero – GSK (Bi)) cho trẻ em cụ thể như sau:

- Trẻ em từ 2 tháng đến 5 tháng:
  - Liệu trình ba mũi cơ bản:
    - ✓ Mũi 1: lúc trẻ được 2 tháng tuổi.
    - ✓ Mũi 2: 1 tháng sau mũi đầu tiên.
    - ✓ Mũi 3: 1 tháng sau mũi thứ hai.
    - ✓ Mũi nhắc lại: một liều trong năm thứ hai cuộc đời với thời gian giãn cách ít nhất 6 tháng so với mũi 3.
  - Liệu trình hai mũi cơ bản:
    - ✓ Mũi 1: Lúc trẻ được 2 tháng tuổi.
    - ✓ Mũi 2: 2 tháng sau mũi đầu tiên.
    - ✓ Mũi nhắc lại: một liều trong năm thứ hai cuộc đời với thời gian giãn cách ít nhất 6 tháng so với mũi 2.
  - Theo khuyến cáo của Hội Y học dự phòng Việt Nam, ở độ tuổi này tại Việt Nam có thể triển khai liệu trình 2 mũi cơ bản.
- Trẻ trên 6 tháng chưa tiêm vắc xin:
  - 6-11 tháng tuổi: 2 mũi tiêm cơ bản, các mũi cách nhau ít nhất 2 tháng. Mũi nhắc lại được dùng một liều trong năm thứ hai với thời gian giãn cách ít nhất 2 tháng so với mũi thứ hai.
  - 12-23 tháng tuổi: 2 mũi tiêm cơ bản, các mũi cách nhau ít nhất 2 tháng. Mũi nhắc lại được dùng với thời gian giãn cách 12-23 tháng so với mũi thứ hai.



- Trẻ nhỏ từ 24 tháng, thanh thiếu niên, người trưởng thành đến 50 tuổi chưa tiêm vắc xin: 2 mũi tiêm, các mũi cách nhau ít nhất 1 tháng.

### ***Cơ sở khoa học***

- Theo thông tin kê toa [1].
- Phác đồ của 4CMenB ở các lứa tuổi dựa vào các thử nghiệm lâm sàng về đáp ứng miễn dịch của vắc 4CMenB [2,3,4,5].
- Theo khuyến cáo của Hội Y học dự phòng Việt Nam, ở độ tuổi này tại Việt Nam có thể triển khai liệu trình 2 mũi cơ bản[6].

### ***Tài liệu tham khảo***

1. *Hướng dẫn sử dụng của nhà sản xuất vắc xin Bexsero (GSK).*  
[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/bexsero-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/bexsero-epar-product-information_en.pdf)
2. *Vesikari T et al. Lancet 2013;381:825–835; https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(12)61961-8/fulltext*
3. *Martinón-Torres F et al. J Infect 2018;76:258–269; https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31246520/*
4. *Nolan T et al. Vaccine 2015;33:4437–4445; https://core.ac.uk/download/pdf/81981438.pdf*
5. *O’Ryan M et al. Drugs 2014;74:15–30; https://link.springer.com/article/10.1007/s40265-013-0155-7.*
6. <https://hoiyhocduphong.vn/khuyen-cao-ve-thuc-hanh-chung-ngua-nao-mo-cau-nhom-b/>

#### 47. Vắc xin não mô cầu nhóm B đa kháng nguyên có thể tiêm cùng với các vắc xin khác không?

##### *Trả lời*

CÓ. Có thể tiêm cùng các vắc xin cho trẻ nhỏ, như: DTaP, RTV, PCV, HepB...và ngay cả với MMRV, MenC...

##### *Cơ sở khoa học*

Các chương trình tiêm chủng quốc gia (TCQG) của các nước đã áp dụng: Pháp, Ý, Anh Úc, NewZealand; thậm chí là với liều khởi đầu từ 2 tháng tuổi. Cần nhớ: 4CMenB là vắc xin với công nghệ vắc xin đảo ngược (reverse vaccinology) nên mang tính chất “bất hoạt” [1,2].

##### *Tài liệu tham khảo*

1. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10467517/#:~:text=A%20phase%20b%20study%20of,%20infants%20with%20all%20schedules>
2. Thông tin kê toa của Bexsero.

## 48. Vắc xin Men ACWY có thể tiêm đồng thời với các vắc xin khác hay không?

### *Trả lời*

CÓ. Có thể tiêm cùng các vắc xin dành cho trẻ em và thanh niên. Một nghiên cứu cho thấy việc sử dụng đồng thời vắc xin 9vHPV với MCV4 (Men ACWY) và Tdap nhìn chung được dung nạp tốt và không ảnh hưởng đến phản ứng kháng thể đối với bất kỳ loại vắc xin nào trong số này.

### *Cơ sở khoa học*

Một nghiên cứu gần đây về sử dụng đồng thời vắc xin HPV giá với vắc xin viêm màng não và vắc xin Tdap chỉ thấy hiệu giá trung bình hình học của tất cả các loại HPV trong vắc xin 9vHPV 4 tuần sau liều thứ 3, tỉ lệ đối tượng có hiệu giá tăng gấp 4 lần hoặc cao hơn đối với các kiểu huyết thanh *N.meningitidis* 4 tuần sau khi tiêm MCV4, tỉ lệ đối tượng có hiệu giá kháng thể đối với bệnh bạch hầu và uốn ván  $\geq 0,1$  IU/mL, và hiệu giá trung bình nhân của kháng nguyên ho gà 4 tuần sau khi tiêm Tdap đều không thua kém ở nhóm dùng đồng thời so với nhóm không dùng đồng thời. Sung tại chỗ tiêm xảy ra thường xuyên hơn ở nhóm dùng đồng thời. Không có biến chứng nghiêm trọng nào liên quan đến vắc xin [1].

### *Tài liệu tham khảo*

1. Andrea Schilling et al. Coadministration of a 9-Valent Human Papillomavirus Vaccine With Meningococcal and Tdap Vaccines. *Pediatrics*. 2015 Sep;136(3):e563-72. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26240207/>

#### 49. Vắc xin ngừa não mô cầu nhóm B với công nghệ OMV là gì? Hiệu quả thế nào?

##### *Trả lời*

Vắc xin não mô cầu nhóm B công nghệ OMV là công nghệ màng ngoài của vi khuẩn *Neisseria meningitides*. Công nghệ OMV phát triển qua nhiều thế hệ với thành phần protein, thành phần lipid... đây là các vắc xin não mô cầu nhóm B công nghệ OMV thời kỳ đầu. Sử dụng lớp màng ngoài của vi khuẩn não mô cầu nhóm B có thành phần chủ yếu là PorA từ chủng Cuba và đây cũng là thành phần gây đáp ứng miễn dịch chính. Đáp ứng miễn dịch tốt trên các chủng nhóm B có PorA là chủng đang lưu hành tại quốc gia sản xuất vắc xin, đáp ứng miễn dịch kém hơn và thời gian bảo vệ giảm nhanh trên các chủng nhóm B đang lưu hành ngoài quốc gia sản xuất vắc xin. Điều này là do protein PorA ở lớp màng ngoài vi khuẩn não mô cầu nhóm B rất dễ đột biến, tạo ra các dị chủng khác nhau ở các quốc gia trên thế giới và dễ tạo ra các chủng kháng vắc xin.

Hiệu quả bảo vệ của vắc xin não mô cầu nhóm B với công nghệ OMV (theo nghiên cứu tại Brazil) là:

- Không hiệu quả ở trẻ em dưới 2 tuổi.
- Từ 2-4 tuổi: 53%.
- Hiệu quả ở người trên 4 tuổi: 74%.

##### *Cơ sở khoa học*

- Vắc xin công nghệ OMV sử dụng lớp màng ngoài của vi khuẩn não mô cầu nhóm B có thành phần chủ yếu là protein PorA từ chủng của quốc gia sản xuất vắc xin và đây cũng là thành phần gây đáp ứng miễn dịch chính [1].
- Tuy nhiên PorA rất dễ đột biến và tạo ra rất nhiều biến thể, từ đó xuất hiện các chủng kháng vắc xin [2].

## ➤ HỎI-ĐÁP VỀ BỆNH DO NÃO MÔ CẦU & VẮC XIN DỰ PHÒNG

- Tại Chile [3]: Chứng lưu hành khi bùng phát dịch ở Chile tương tự chứng lưu hành ở một quốc gia sản xuất vắc xin công nghệ OMV, nên Chile đã sử dụng vắc xin công nghệ OMV. Kết quả nghiên cứu:
  - Không có dữ liệu hiệu lực ở trẻ dưới 1 tuổi
  - Hiệu lực từ 1-4 tuổi: sau 6 tháng có hiệu quả -39%, sau 30 tháng hiệu lực là -23%
  - Hiệu lực vắc xin ở nhóm 1-21 tuổi: sau 6 tháng là 80%, sau 30 tháng hiệu lực giảm nhanh còn 53%. Điều này cho thấy khả năng bảo vệ của vắc xin MenBC giảm nhanh sau 30 tháng khi sử dụng tại Chile.
- Brazil [4]: do chứng não mô cầu ở Brazil tương tự chứng não mô cầu đang lưu hành tại một quốc gia sản xuất vắc xin OMV, trong nỗ lực kiểm soát dịch bệnh viêm màng não mô cầu nhóm huyết thanh B ở Sao Paulo, Brazil, trong năm 1989 và 1990, vắc xin công nghệ OMV được tiêm cho khoảng 2,4 triệu trẻ em từ 3 tháng tuổi đến 6 tuổi. Một nghiên cứu bệnh chứng để ước tính hiệu quả của vắc xin ở Sao Paulo. Từ tháng 6/1990 đến tháng 6/1991, 112 bệnh nhân và 409 đối chứng phù hợp có tình trạng vắc xin đã được xác nhận rõ ràng, đã được thu nhận vào nghiên cứu. Kết quả:
  - Không hiệu quả ở trẻ em dưới 2 tuổi (-37%).
  - Từ 2-4 tuổi: 53%.
  - Hiệu quả ở người trên 4 tuổi: 74%.

### ***Tài liệu tham khảo***

1. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4768646/>;
2. <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/21645515.2017.1381810>

3. <https://naviva.com.vn/vn/va-mengoc-bc-vacxin-phong-benh-nao-mo-cau-type-b.html>
4. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4768646/>
5. <https://mediccreview.org/cuban-meningococcal-vaccine-va-mengoc-bc-30-years-of-use-and-future-potential/>

**50. Chỉ định của vắc xin não mô cầu MenBC? có cần tiêm nhắc lại không?**

*Trả lời*

- Chỉ định vắc xin não mô cầu MenBC (VA-Mengoc-BC):
  - Vắc xin VA-MENGOCC-BC được chỉ định nhằm tạo miễn dịch chủ động phòng bệnh viêm màng não do não mô cầu nhóm huyết thanh B và C.
  - Chỉ định: Vắc xin được tiêm cho đối tượng trẻ từ 6 tháng tuổi đến 45 tuổi và các đối tượng sống trong vùng dịch hay phải đi đến vùng dịch.
  - Đối tượng có nguy cơ cao: các trung tâm chăm sóc trẻ em, trường nội trú, doanh trại quân đội, nhà tù, các vùng có mật độ dân cư cao hoặc các cộng đồng da đen - nơi thường có báo cáo về các trường hợp nhiễm não mô cầu nhóm huyết thanh B và C.
  - Liều dùng: 0,5mL.
  - Đường dùng: Tiêm bắp.
  - Lịch tiêm:
    - ✓ Mũi 1: lần đầu tiêm trong độ tuổi.
    - ✓ Mũi 2: Cách mũi 1 45 ngày (tối thiểu 42 ngày).
- Không cần thiết tiêm nhắc lại sau khi đã tiêm đủ 2 liều cơ bản.

*Cơ sở khoa học*

- Vắc xin VA-Mengoc BC đã được sử dụng trong một chiến dịch tiêm chủng đại trà và sau đó được đưa vào Chương trình Tiêm chủng Quốc gia của Cuba, với tác động tích lũy đến tỉ lệ mắc bệnh viêm màng não mô cầu nhóm huyết thanh B lớn hơn 95% (93%-98%) tại Cuba. [1,2].

- Theo kinh nghiệm của nhà sản xuất, không cần thiết phải tiêm nhắc lại sau khi đã tiêm đủ 2 liều cơ bản [1].

***Tài liệu tham khảo***

1. *Hướng dẫn sử dụng của nhà sản xuất vắc xin VA-Mengoc-BC*
2. <https://mediccreview.org/cuban-meningococcal-vaccine-va-mengoc-bc-30-years-of-use-and-future-potential/>



## PHẦN IV. CÁC CHỐNG CHỈ ĐỊNH VÀ THẬN TRỌNG KHI SỬ DỤNG VẮC XIN NÃO MÔ CẦU

### 51. Vắc xin não mô cầu nhóm B đa kháng nguyên có an toàn không?

#### *Trả lời*

Vắc xin não mô cầu nhóm B đa kháng nguyên (4CMenB) đã chứng minh được tính an toàn với những dữ liệu đầy đủ thông qua các nghiên cứu và trên triển khai thực tế. Phần lớn các phản ứng sau tiêm là nhẹ đến trung bình và trong thời gian ngắn.

- Ở trẻ nhũ nhi và trẻ nhỏ dưới 2 tuổi: Phản ứng bất lợi thường gặp là đau tại vị trí tiêm, sốt và quấy khóc.
- Ở thanh thiếu niên và người trưởng thành: thường gặp là đau tại vị trí tiêm, khó chịu, đau đầu.
- Vắc xin 4CMenB đã được chứng minh là an toàn qua đánh giá từ 17 nghiên cứu, bao gồm 10 thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng, bao gồm khi tiêm riêng lẻ 4CMenB hay tiêm 4CMenB cùng các vắc xin thường qui khác. Khi chỉ tiêm Bexsero, tần suất sốt cũng tương tự như khi dùng các vắc xin thường quy cho trẻ nhũ nhi trong các thử nghiệm lâm sàng, đa phần sốt có thể kiểm soát được và sẽ khỏi trong vòng 24 giờ sau tiêm. Khi tiêm vắc xin 4CMenB cùng với các vắc-xin 6:1, phế cầu và vắc xin ngừa rotavirus, tỷ lệ phản ứng sau tiêm tổng thể là tương tự hoặc giảm so với tiêm riêng 4CMenB với các vắc xin thường qui [4].

#### *Cơ sở khoa học*

- Vắc xin đã được chứng minh tính an toàn từ 13 nghiên cứu bao gồm 9 thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có nhóm chứng và các nghiên cứu tiếp theo sau đó cho thấy [1].

- Vắc xin 4CMenB - hơn 15 năm nghiên cứu và 10 năm kinh nghiệm triển khai đã chứng minh được tính an toàn và hiệu quả [2].
- Không gia tăng mức độ về tần suất gặp cũng như mức độ nghiêm trọng ở các mũi tiếp theo [1,3].
- Khi chỉ tiêm Bexsero, tần suất sốt cũng tương tự như khi dùng các vắc xin thường quy cho trẻ nhũ nhi trong các thử nghiệm lâm sàng, đa phần sốt có thể kiểm soát được và sẽ khỏi trong vòng 24 giờ sau tiêm [1]. Việc sử dụng đồng thời 4CMenB làm giảm nguy cơ tích lũy của phản ứng sau tiêm từ 4-49% và mức độ nghiêm trọng của phản ứng sau tiêm không tăng lên khi tiêm đồng thời 4CMenB với vắc-xin thường qui, so với khi tiêm riêng 4CMenB [4].

### ***Tài liệu tham khảo***

1. *Hướng dẫn sử dụng của nhà sản xuất vắc xin Bexsero (GSK)*
2. *GSK. 4CMenB EU SmPC. EMA, 2020. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/4CMenB-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/4CMenB-epar-product-information_en.pdf)*
3. *<https://bmjopen.bmj.com/content/9/5/e026953>*
4. *Bonanni et al (2024). Available evidence on the co-administration of the four-component meningococcal B vaccine (4CMenB) with three vaccines at the same visit among pediatric individuals. Human Vaccines & Immunotherapeutics, 20(1). Available evidence on the co-administration of the four-component meningococcal B vaccine (4CMenB) with three vaccines at the same visit among pediatric individuals (tandfonline.com)*

## 52. Có nên dùng thuốc Paracetamol dự phòng khi chủng ngừa các vắc xin não mô cầu nhóm B?

### *Trả lời*

Có thể sử dụng thuốc hạ sốt Paracetamol dự phòng. Tuy nhiên việc sử dụng Paracetamol dự phòng là không bắt buộc và không tự ý dùng mà nên tham khảo ý kiến của bác sĩ.

### *Cơ sở khoa học*

- Sử dụng dự phòng thuốc hạ sốt tại thời điểm tiêm hay trong khoảng thời gian ngắn ngay sau khi tiêm có thể giúp giảm tần suất và cường độ của các phản ứng sốt sau tiêm chủng. Nên sử dụng thuốc hạ sốt cho trẻ nhũ nhi và trẻ nhỏ (dưới 2 tuổi) theo hướng dẫn của cơ quan y tế địa phương [1].
- Paracetamol nên được sử dụng cho tất cả trẻ nhũ nhi tiêm Bexsero trong buổi tiêm chủng và việc này không làm giảm hiệu quả của các loại vắc xin khác đã được tiêm [2].
- Một nghiên cứu gần đây cho thấy rằng việc cho một liều Paracetamol vào khoảng thời gian tiêm chủng sau đó tiêm thêm hai liều nữa vào lúc Khoảng thời gian 6-8 giờ, giảm đáng kể tỉ lệ sốt liên quan đến tiêm chủng mà không ảnh hưởng đến khả năng miễn dịch của Bexsero® hoặc các loại vắc xin thông thường khác dành cho trẻ sơ sinh [3].

### *Tài liệu tham khảo*

1. Hướng dẫn sử dụng của nhà sản xuất vắc xin Bexsero (GSK)
2. <https://www.immune.org.nz/factsheets/paracetamol-use-with-bexsero-r#:~:text=Paracetamol%20should%20be%20used%20for,4%E2%80%93months%20and%2012%20months>.
3. [https://www.publichealth.hscni.net/sites/default/files/Men%20B%20Factsheet%202017\\_1.pdf](https://www.publichealth.hscni.net/sites/default/files/Men%20B%20Factsheet%202017_1.pdf).

### 53. Có nên trì hoãn tiêm ngừa vắc xin não mô cầu nhóm B ở trẻ sinh non?

#### *Trả lời*

Không nên trì hoãn việc tiêm vắc xin não mô cầu ở nhóm trẻ sinh non bởi đây là nhóm đối tượng dễ bị tổn thương do sự tấn công của vi khuẩn não mô cầu. Lợi ích của việc tiêm ngừa ở đối tượng này cao hơn so với những nguy cơ tiềm tàng mang lại.

#### *Cơ sở khoa học*

- Việc tiêm chủng ở trẻ sinh non cần thận trọng để tránh những bệnh lý trùng hợp cũng như cần có sự theo dõi và thận trọng trong quá trình chăm sóc và theo dõi sau tiêm ngừa (theo dõi nguy cơ ngưng thở, chức năng hô hấp...) [1].
- Trẻ sinh non là đối tượng có hệ miễn dịch non yếu, dễ mắc bệnh. Dịch tễ cho thấy trẻ dưới 1 tuổi, đặc biệt là trẻ dưới 5 tháng tuổi là đối tượng nguy cơ mắc não mô cầu cao nhất [2,3].
- Trẻ nữ nhi có nguy cơ mắc bệnh MenB cao hơn khoảng 25 lần so với phần còn lại của dân số nói chung ở châu Âu [4,5].
- Trẻ sơ sinh rất dễ bị mắc viêm màng não do hệ thống miễn dịch kém phát triển. Đặc biệt, trẻ sinh non có nguy cơ cao nhất vì globulin miễn dịch không qua được nhau thai của người mẹ trước 32 tuần tuổi thai [6].

#### *Tài liệu tham khảo*

1. *Hướng dẫn sử dụng của nhà sản xuất vắc xin Bexsero (GSK)*
2. *European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of invasive bacterial diseases in Europe, 2012. Stockholm: ECDC;*

2015.

3. Calvert A, Campbell H, Heath PT, Jones CE, Le Doare K, Mensah A, Ladhani S. Risk of Invasive Meningococcal Disease in Preterm Infants. *Open Forum Infect Dis.* 2024 Apr 15;11(4):ofae1644; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11045171/>
4. Goldschneider I, et al. *J Exp Med.* 1969;129:1307-1326; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4977280/>
5. European Centre for Disease Prevention and Control. *Surveillance of invasive bacterial diseases in Europe, 2012;*
6. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/surveillance-invasive-bacterial-diseases-europe-2012> Accessed Sep-19-2024
7. Eurostat. <http://ec.europa.eu/eurostat/web/population-demography-migration-projections/population-data/database>. Accessed 6Apr2016;
8. <https://emedicine.medscape.com/article/1176960-clinical?form=fpf>

**54. Tại sao CDC Hoa Kỳ khuyến cáo chủng ngừa não mô cầu nhóm B chỉ trên đối tượng từ 10-25 tuổi, trong khi đó các quốc gia khác khuyến cáo chủng ngừa não mô cầu nhóm B từ 2 tháng tuổi?**

*Trả lời*

- Hoa Kỳ khuyến cáo cho đối tượng từ 10-25 tuổi, trong khi các quốc gia khác (châu Âu, châu Mỹ, châu Á,...) khuyến cáo chủng ngừa từ 2 tháng tuổi vì ở Hoa Kỳ não mô cầu nhóm B xảy ra ở mọi độ tuổi, tuy nhiên dịch lại bùng phát chủ yếu ở độ tuổi thanh thiếu niên. Vào năm 2015, nhằm đáp ứng khẩn cấp một đợt bùng phát Men B ở thanh thiếu niên và người trẻ tuổi trên khắp nước Mỹ, FDA đã cấp phép lưu hành cho 4CMenB theo quy trình “phê duyệt nhanh (accelerated approval)” có điều kiện cho người từ 10 đến 25 tuổi. Quy trình phê duyệt nhanh này yêu cầu nhà sản xuất phải bổ sung các dữ liệu lâm sàng sau hậu mãi theo quy định để xác nhận các lợi ích lâm sàng của vắc xin. Các vắc xin NMC nhóm B bao gồm 4CMenB được phê duyệt khẩn cấp, cung cấp miễn phí và các vắc xin NMC nhóm B có chi phí hiệu quả cao trên đối tượng thanh thiếu niên. Các nghiên cứu hậu mãi của vắc xin 4CMenB đã được hoàn thành vào ngày 19 tháng 8 năm 2024 và FDA Hoa Kỳ đã cấp phép phê duyệt hoàn chỉnh cho 4CMenB để tiêm chủng chủ động nhằm ngăn ngừa bệnh xâm lấn do Neisseria meningitidis nhóm B gây ra ở các cá nhân từ 10 đến 25 tuổi.
- Chỉ định từ 2 tháng tại Hoa Kỳ chưa được đưa vào chương trình chủng ngừa quốc gia của Hoa Kỳ (được chính phủ tài trợ chi phí vắc xin) vì chưa hoàn thành thử nghiệm lâm sàng trên đối tượng này. GSK có kế hoạch nộp hồ sơ bổ sung với FDA vào năm 2025 để xin phê duyệt.

*Cơ sở khoa học*

- Bẫy đột bùng phát bệnh viêm màng não mô cầu nhóm huyết thanh B đã xảy ra tại các trường đại học kể từ năm 2009-2013, dẫn đến 41 trường hợp mắc bệnh và 3 trường hợp tử vong. Sau khi bùng phát bệnh do não mô cầu nhóm huyết thanh B tại hai trường đại học vào năm 2013, cả hai loại vắc xin MenB đều được cấp chỉ định Liệu pháp Đột phá, giúp thúc đẩy quá trình phát triển và xem xét thuốc của FDA và được cấp phép dựa trên các quy định phê duyệt cấp tốc. Cơ quan Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ (FDA) đã cấp phép cho vắc xin não mô cầu nhóm huyết thanh B (4MenB) đầu tiên (MenB-FHbp) dưới dạng một loạt 3 liều và vắc xin MenB thứ hai (4CMenB) dưới dạng loạt 2 liều. Cả hai loại vắc xin này đều đã được phê duyệt để sử dụng cho người từ 10 – 25 tuổi [1].
- Điều này cho phép FDA phê duyệt vắc xin MenB cho các bệnh nghiêm trọng hoặc đe dọa tính mạng dựa trên sự an toàn và chứng minh rằng hiệu quả của vắc xin, được đo bằng phản ứng kháng thể diệt khuẩn. Người ta ước tính rằng khoảng 15 - 29 trường hợp mắc mới và 2-5 trường hợp tử vong có thể được ngăn ngừa hàng năm bằng chương trình tiêm chủng MenB định kỳ dành cho thanh thiếu niên được thực hiện ở độ tuổi 11, 16 hoặc 18. Sau khi xem xét dữ liệu có sẵn, vào ngày 26 tháng 2 năm 2015, Ủy ban Tư vấn về Thực hành Tiêm chủng (ACIP) đã ủng hộ việc xem xét tiêm chủng cho tất cả thanh thiếu niên thay vì chỉ sinh viên đại học, chủ yếu vì một số lượng lớn các trường hợp mắc bệnh do não mô cầu nhóm huyết thanh B xảy ra ở những người không theo học đại học và đã khuyến nghị sử dụng vắc xin MenB cho một số nhóm người  $\geq 10$  tuổi có nguy cơ mắc bệnh viêm màng não cầu khuẩn nhóm huyết thanh B. Theo yêu cầu để nhanh chóng phê duyệt, các nghiên cứu khẳng định trong giai đoạn hậu mãi sẽ được tiến hành để xác minh và mô tả thêm về hiệu quả của vắc

xin chống lại một số lượng lớn các chủng MenB [2,3]. Đối với vắc xin 4CMenB, các nghiên cứu hậu mãi đã được hoàn thành vào ngày 19 tháng 8 năm 2024 và FDA Hoa Kỳ đã cấp phép phê duyệt hoàn chỉnh cho 4CMenB để tiêm chủng chủ động nhằm ngăn ngừa bệnh xâm lấn do *Neisseria meningitidis* serogroup B gây ra ở các cá nhân từ 10 đến 25 tuổi [4].

- Cho nhóm tuổi dưới 10, GSK đã có kế hoạch nộp hồ sơ bổ sung với FDA vào năm 2025 để xin phê duyệt.

***Tài liệu tham khảo***

1. <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6422a3.htm>
2. <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6422a3.htm>
3. MacNeil JR et al. *Epidemiology of infant meningococcal disease in the United States, 2006-2012. Pediatrics. 2015 Feb;135(2): e305-11.*
4. *August 19, 2024 Approval Letter - BEXSERO (fda.gov)*



# DỰ PHÒNG BỆNH DO NÃO MÔ CẦU Ở VIỆT NAM

*Chịu trách nhiệm xuất bản*  
GIÁM ĐỐC - TỔNG BIÊN TẬP  
BÙI MINH CƯỜNG

*Chịu trách nhiệm nội dung*  
TS. NGUYỄN HUY TIẾN

*Biên tập và Sửa bản in:* ThS. NGUYỄN THU TRANG  
*Thiết kế bìa:* LƯƠNG ĐÌNH KHÁNH

## NHÀ XUẤT BẢN KHOA HỌC VÀ KỸ THUẬT

70 Trần Hưng Đạo, Hoàn Kiếm, Hà Nội

ĐT: Ban Biên tập: 024 3942 1132 - 024 3942 3171

P. TH-QLXB: 024 3942 3172; TT. Phát hành: 024 3822 0686

Fax: 024 3822 0658 - Email: [nxbkhkt@hn.vnn.vn](mailto:nxbkhkt@hn.vnn.vn)

Website: <http://www.nxbkhkt.com.vn>

## CHI NHÁNH NHÀ XUẤT BẢN KHOA HỌC VÀ KỸ THUẬT

28 Đồng Khởi - Quận 1 - TP. Hồ Chí Minh

ĐT: 028 3822 5062

ISBN: 978-604-67-2995-2

In: 5.000 cuốn, khổ 16x24 cm, tại Công ty TNHH MTV in Tạp chí Cộng sản.

Địa chỉ: Số 38, đường Bà Triệu, P. Hàng Bài, Q. Hoàn Kiếm, Hà Nội.

Số xác nhận ĐKXB: 2714-2024/CXBIPH/02-136/KHKT.

Quyết định XB số: 138/QĐXB-NXBKHKT, ngày 06/9/2024.

In xong và nộp lưu chiểu năm 2024.