

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI



TRẦN THỊ THU HƯƠNG

**NGHIÊN CỨU CĂN NGUYÊN, ĐẶC ĐIỂM DỊCH TỄ HỌC
LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG VÀ YẾU TỐ TIÊN LƯỢNG
BỆNH VIÊM NÃO CẤP Ở TRẺ EM VIỆT NAM**

LUẬN ÁN TIẾN SỸ Y HỌC

HÀ NỘI - 2019

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI



TRẦN THỊ THU HƯƠNG

**NGHIÊN CỨU CĂN NGUYÊN, ĐẶC ĐIỂM DỊCH TỄ HỌC
LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG VÀ YẾU TỐ TIÊN LƯỢNG
BỆNH VIÊM NÃO CẤP Ở TRẺ EM VIỆT NAM**

Chuyên ngành : Nhi khoa

Mã số : 62720135

LUẬN ÁN TIẾN SỸ Y HỌC

Người hướng dẫn khoa học:

GS.TS. Phạm Nhật An

HÀ NỘI - 2019

LỜI CẢM ƠN

Trong quá trình học tập, nghiên cứu và hoàn thành luận văn này tôi đã nhận được rất nhiều sự giúp đỡ quý báu của thầy cô, cơ quan, gia đình và các bạn bè, đồng nghiệp.

Lời đầu tiên tôi xin bày tỏ lòng kính trọng và biết ơn sâu sắc tới Giáo sư - Tiến sĩ Phạm Nhật An người thầy đã trực tiếp hướng dẫn, truyền đạt cho tôi kiến thức và kinh nghiệm chuyên môn, giúp đỡ và động viên tôi trong suốt quá trình học tập, nghiên cứu và hoàn thành luận văn này.

Tôi xin bày tỏ lòng biết ơn chân thành đến Ban lãnh đạo, tập thể bác sĩ, điều dưỡng khoa Truyền nhiễm Bệnh viện Nhi Trung ương, nơi tôi công tác và học tập đã tạo mọi điều kiện tốt nhất cho tôi trong suốt quá trình học tập và hoàn thành luận văn.

Tôi cũng xin chân trọng cảm ơn:

- Đảng ủy, Ban Giám hiệu Trường Đại học Y Hà Nội, phòng Quản lý đào tạo sau Đại học và các Thầy Cô Bộ môn Nhi đã tạo điều kiện, giúp đỡ tôi trong quá trình học tập và nghiên cứu.
- Đảng ủy, Ban Giám đốc Bệnh viện Nhi Trung ương nơi tôi đang công tác đã tạo mọi điều kiện và động viên tôi học tập, nghiên cứu.
- Tôi xin ghi nhớ và cảm ơn các gia đình bệnh nhân đã tình nguyện tham gia, cung cấp số liệu để tôi hoàn thành luận văn.

Cuối cùng, tôi xin cảm ơn những tình cảm, lời động viên, những hy sinh của gia đình dành cho tôi trong suốt thời gian tôi học tập và nghiên cứu.

Hà Nội, ngày 20 tháng 02 năm 2019

Tác giả luận án

Trần Thị Thu Hương

LỜI CAM ĐOAN

Tôi tên là Trần Thị Thu Hương, nghiên cứu sinh khóa 32 Trường Đại học Y Hà Nội, chuyên ngành Nhi khoa xin cam đoan:

1. Đây là luận án do bản thân tôi trực tiếp thực hiện dưới sự hướng dẫn của Thầy: GS.TS. Phạm Nhật An.
2. Công trình này không trùng lặp với bất kỳ nghiên cứu nào khác đã được công bố tại Việt Nam.
3. Các số liệu và thông tin trong nghiên cứu là hoàn toàn chính xác, trung thực và khách quan, đã được xác nhận và chấp thuận của cơ sở nơi nghiên cứu.

Tôi xin hoàn toàn chịu trách nhiệm trước pháp luật về những cam kết này.

Hà Nội, ngày 20 tháng 02 năm 2019

NGƯỜI CAM ĐOAN

Trần Thị Thu Hương

CÁC TỪ VIẾT TẮT

CMV	Cytomegalovirus
CRP	C-reactive protein
CT	Cắt lớp vi tính (Computer tomography)
DENV	Dengue virus
DNA	Deoxyribonucleic acid
DNT	Dịch não tủy
EBV	Epstein Barr virus
EEG	Điện não đồ (Electroencephalography)
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay
EV	Enterovirus
HHV	Human Herpes virus
HIV	Human immunodeficiency virus
HSV	Herpes Simplex virus
IgM	Immunoglobulin M
IgG	Immunoglobulin M
KRNN	Không rõ nguyên nhân
MRI	Cộng hưởng từ (Magnetic resonance imaging)
NMDAr	N-methyl-D-aspartate receptor
RSV	Virus hợp bào hô hấp (Respiratory syncytial virus)
PCR	Polymerase chain reaction
VGKC	Kênh điện áp Kali (Voltage gated potassium channel)
VNNB	Viêm não cấp Nhật Bản
VNTM	Viêm não cấp tự miễn

MỤC LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ	1
Chương 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU	3
1.1. Định nghĩa và phân loại viêm não cấp	3
1.1.1. Định nghĩa	3
1.1.2. Phân loại viêm não cấp và một số thuật ngữ liên quan	3
1.2. Dịch tễ học viêm não cấp	5
1.2.1. Dịch tễ học viêm não cấp trên thế giới	5
1.2.2. Dịch tễ học viêm não cấp ở Việt Nam	7
1.3. Căn nguyên viêm não cấp	10
1.3.1. Căn nguyên do nhiễm trùng	10
1.3.2. Căn nguyên không do nhiễm trùng	12
1.4. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của viêm não cấp	12
1.4.1. Đặc điểm lâm sàng	12
1.4.2. Đặc điểm cận lâm sàng	16
1.4.3. Cập nhật chẩn đoán viêm não cấp	24
1.5. Các yếu tố tiên lượng bệnh nhân viêm não cấp	26
1.5.1. Liên quan đến thời điểm chẩn đoán, năng lực kỹ thuật và phương pháp điều trị	26
1.5.2. Liên quan đến nguyên nhân	26
1.5.3. Các yếu tố tiên lượng viêm não cấp khác	28
1.5.4. Yếu tố tiên lượng theo căn nguyên viêm não cấp hay gặp	31
Chương 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	35
2.1. Đối tượng nghiên cứu	35
2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân	35
2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ	38
2.2. Phương pháp nghiên cứu	38
2.2.1. Thiết kế nghiên cứu	38

2.2.2. Cỡ mẫu nghiên cứu	38
2.2.3. Quy trình nghiên cứu.....	39
2.3. Phương pháp thu thập số liệu.....	41
2.3.1. Thăm khám lâm sàng.....	41
2.3.2. Cận lâm sàng.....	43
2.4. Hóa chất, thiết bị và kỹ thuật làm xét nghiệm căn nguyên	45
2.4.1. Kỹ thuật PCR	45
2.4.2. Kỹ thuật nuôi cấy vi khuẩn.....	46
2.4.3. Kỹ thuật xác định kháng nguyên-kháng thể.....	48
2.5. Các biến nghiên cứu và cách đánh giá.....	51
2.5.1. Biến cho mục tiêu 1	51
2.5.2. Biến cho mục tiêu 2.....	51
2.5.3. Biến cho mục tiêu 3.....	54
2.6. Sai số, nhiễu và cách khống chế	55
2.7. Xử lý số liệu.....	55
2.8. Đạo đức trong nghiên cứu	56
Chương 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU.....	57
3.1. Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu	57
3.1.1. Phân bố bệnh nhân viêm não cấp theo tháng	57
3.1.2. Giới tính.....	58
3.1.3. Tuổi.....	58
3.1.4. Địa dư	59
3.2. Căn nguyên viêm não cấp.....	60
3.2.1. Tỷ lệ xác định được căn nguyên	60
3.2.2. Phân bố căn nguyên vi sinh gây viêm não cấp.....	61
3.3. Đặc điểm dịch tễ học lâm sàng của viêm não cấp ở trẻ em theo một số nguyên nhân thường gặp.....	65
3.3.1. Một số đặc điểm dịch tễ theo căn nguyên	65

3.3.2. Đặc điểm lâm sàng viêm não cấp theo căn nguyên.....	67
3.3.3. Triệu chứng cận lâm sàng viêm não cấp theo căn nguyên.....	74
3.4. Yếu tố tiên lượng bệnh viêm não cấp ở trẻ em.....	82
3.4.1. Kết quả điều trị.....	82
3.4.2. Một số yếu tố tiên lượng bệnh nhân viêm não cấp theo căn nguyên ...	85
Chương 4: BÀN LUẬN	93
4.1. Căn nguyên viêm não cấp.....	93
4.1.1. Tỷ lệ xác định căn nguyên	93
4.1.2. Phân bố căn nguyên vi sinh gây viêm não cấp.....	94
4.2. Đặc điểm dịch tễ học lâm sàng của viêm não cấp ở trẻ em theo một số nguyên nhân thường gặp.....	99
4.2.1. Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu	99
4.2.2. Một số đặc điểm dịch tễ theo căn nguyên	104
4.2.3. Đặc điểm lâm sàng viêm não cấp theo căn nguyên.....	108
4.2.4. Triệu chứng cận lâm sàng viêm não cấp theo căn nguyên.....	114
4.3. Yếu tố tiên lượng bệnh viêm não cấp ở trẻ em.....	123
4.3.1. Kết quả điều trị.....	123
4.3.2. Kết quả điều trị theo căn nguyên	124
4.3.3. Yếu tố tiên lượng theo căn nguyên	127
KẾT LUẬN.....	136
KIẾN NGHỊ.....	139
DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH CÔNG BỐ LIÊN QUAN ĐẾN	
LUẬN ÁN	
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC	

DANH MỤC BẢNG

Bảng 1.1:	Tần suất phát hiện các triệu chứng viêm não cấp tính ở trẻ em.....	15
Bảng 1.2:	So sánh xét nghiệm dịch não tủy giữa các căn nguyên gây viêm não cấp.....	16
Bảng 1.3:	Các xét nghiệm vi sinh vật được khuyến cáo ở bệnh nhân viêm não cấp.....	22
Bảng 3.1:	Phân bố bệnh nhân viêm não cấp theo giới tính.....	58
Bảng 3.2:	Phân bố nhóm tuổi bệnh nhân viêm não cấp.....	58
Bảng 3.3:	Phân bố số lượng bệnh nhân viêm não cấp theo địa dư.....	59
Bảng 3.4:	Phân bố căn nguyên gây viêm não cấp.....	60
Bảng 3.5:	Phân bố căn nguyên gây viêm não cấp do virus.....	61
Bảng 3.6:	Phân bố căn nguyên gây viêm não cấp do vi khuẩn.....	62
Bảng 3.7:	Căn nguyên gây viêm não cấp xác định từ DNT.....	63
Bảng 3.8:	Căn nguyên gây viêm não cấp xác định từ bệnh phẩm ngoài DNT.....	64
Bảng 3.9:	Tuổi trung bình bệnh nhân viêm não cấp theo căn nguyên.....	66
Bảng 3.10:	Phân bố nhóm tuổi theo căn nguyên.....	67
Bảng 3.11:	Thời gian từ lúc khởi phát đến khi nhập viện.....	67
Bảng 3.12:	Điểm Glasgow khi vào viện.....	68
Bảng 3.13:	Điểm Glasgow trung bình theo căn nguyên.....	68
Bảng 3.14:	Điểm Glasgow sau 24 giờ nhập viện.....	69
Bảng 3.15:	Triệu chứng sốt theo căn nguyên.....	69
Bảng 3.16:	Tỷ lệ co giật theo căn nguyên.....	70
Bảng 3.17:	Thời gian xuất hiện co giật theo căn nguyên.....	70
Bảng 3.18:	Tính chất co giật theo căn nguyên.....	71
Bảng 3.19:	Triệu chứng rối loạn trương lực cơ theo căn nguyên.....	72
Bảng 3.20:	Triệu chứng liệt dây thần kinh sọ theo căn nguyên.....	73
Bảng 3.21:	Xử trí suy hô hấp theo căn nguyên.....	74

Bảng 3.22: Biến đổi tế bào dịch não tủy theo căn nguyên.....	75
Bảng 3.23: Biến đổi protein dịch não tủy theo căn nguyên.....	76
Bảng 3.24: Xét nghiệm công thức máu theo căn nguyên.....	76
Bảng 3.25: Nồng độ Natri máu theo căn nguyên.....	77
Bảng 3.26: Một số yếu tố sinh hóa khác theo căn nguyên.....	78
Bảng 3.27: Hình ảnh tổn thương trên phim CT sọ não.....	80
Bảng 3.28: Hình ảnh tổn thương trên phim MRI sọ não.....	81
Bảng 3.29: Kết quả điều trị theo căn nguyên.....	83
Bảng 3.30: Kết quả điều trị nhóm căn nguyên ít gặp.....	84
Bảng 3.31: Phân tích hồi quy logistic đơn biến yếu tố tiên lượng viêm não cấp do VNNB.....	85
Bảng 3.32: Phân tích hồi quy logistic đa biến yếu tố tiên lượng viêm não cấp do VNNB.....	86
Bảng 3.33: Phân tích hồi qui logistic đơn biến các yếu tố tiên lượng viêm não cấp do HSV.....	87
Bảng 3.34: Phân tích hồi qui logistic đa biến yếu tố tiên lượng viêm não cấp do HSV.....	88
Bảng 3.35: Phân tích hồi qui logistic đơn biến yếu tố tiên lượng viêm não cấp do phế cầu.....	89
Bảng 3.36: Phân tích hồi quy logistic đa biến yếu tố tiên lượng viêm não cấp do phế cầu.....	90
Bảng 3.37: Phân tích hồi quy logistic đơn biến yếu tố tiên lượng viêm não cấp KRNN.....	91
Bảng 3.38: Phân tích hồi qui logistic đa biến yếu tố tiên lượng viêm não cấp KRNN.....	92

DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 3.1:	Phân bố bệnh nhân viêm não cấp theo tháng.....	57
Biểu đồ 3.2:	Tỉ lệ xác định được căn nguyên viêm não cấp.....	60
Biểu đồ 3.3:	Phân bố căn nguyên viêm não cấp theo tháng.....	65
Biểu đồ 3.4:	Phân bố căn nguyên gây viêm não cấp theo giới tính.....	66
Biểu đồ 3.5:	Triệu chứng cổ cứng theo căn nguyên	72
Biểu đồ 3.6:	Triệu chứng liệt chi theo căn nguyên	73
Biểu đồ 3.7:	Tỉ lệ biến đổi dịch não tủy theo căn nguyên.....	74
Biểu đồ 3.8:	Nồng độ CRP máu theo căn nguyên	77
Biểu đồ 3.9:	Số bệnh nhân được chụp CT hoặc MRI sọ não	79
Biểu đồ 3.10:	Tình trạng bệnh nhân khi ra viện	82

ĐẶT VẤN ĐỀ

Viêm não cấp là một tình trạng viêm cấp tính của nhu mô não, biểu hiện bằng sự rối loạn chức năng thần kinh-tâm thần khu trú hoặc lan tỏa. Bệnh xảy ra khắp nơi trên thế giới, gặp ở mọi lứa tuổi nhưng tỷ lệ mắc cao hơn ở trẻ em. Đây là một tình trạng bệnh lý nặng nề đe dọa tính mạng bệnh nhân và là vấn đề sức khỏe nghiêm trọng của cộng đồng vì tỷ lệ mắc và tử vong còn cao. Trên thế giới tỷ lệ mắc viêm não cấp dao động từ 3,5 đến 7,4 trường hợp trên 100.000 dân mỗi năm [1], Nicolosi và cộng sự năm 1986 thông báo tỷ lệ mắc là 7,4 trường hợp trên 100.000 dân tại Minnesota, Mỹ [2]. Anh là nước có tỷ lệ viêm não cấp thấp nhất thế giới 1,5 trường hợp trên 100.000 dân và tỷ lệ tử vong khoảng 7% số trường hợp mắc [3].

Nguyên nhân gây viêm não đã xác định được hiện nay phần lớn là do virus, sự phân bố virus gây viêm não khác nhau trên thế giới do tính chất địa lý và khí hậu. Ở Châu Á, Đông Nam Á thường gặp viêm não do virus VNNB, tại Châu Âu thường gặp viêm não do tick-borne encephalitis virus, một số loại virus gây viêm não tản phát ở khắp nơi trên thế giới như viêm não do HSV1-2, CMV, EBV... Ngoài ra còn gặp nhiều nguyên nhân gây viêm não cấp như: vi khuẩn, ký sinh trùng, nấm và một số căn nguyên không do nhiễm trùng như: tác dụng phụ của thuốc, bệnh hệ thống, bệnh ung thư, bệnh tự miễn, ngộ độc [4].

Kết quả điều trị viêm não cấp rất khác nhau tùy thuộc vào căn nguyên gây viêm não, mức độ nặng trên lâm sàng, tình trạng miễn dịch của người bệnh cũng như mức độ hiện đại của nền y học. Nhiều nguyên nhân virus gây viêm não cấp có tỉ lệ tử vong và di chứng cao như viêm não do HSV, viêm não do virus Đại...[5]. Tuy nhiên tỷ lệ viêm não cấp xác định được căn nguyên trên thế giới ngay cả ở những nước phát triển cũng còn thấp. Nghiên cứu tại California từ năm 1998 đến năm 2000 có tới 62% trường hợp viêm não cấp là không tìm được căn nguyên [6]. Mặt khác ngày càng nhiều nguyên nhân gây viêm não không do nhiễm trùng được tìm thấy, nghiên cứu tại Anh từ năm 2005 đến năm 2006 trên 203 trường hợp viêm não cấp cho thấy 63%

các trường hợp là xác định được căn nguyên trong đó 42% viêm não cấp được xác định do căn nguyên nhiễm trùng còn 21% trường hợp viêm não cấp được xác định là do yếu tố tự miễn dịch [7].

Tại Việt Nam nghiên cứu về viêm não cấp ở Việt Nam từ năm 1985 đến 1993 ghi nhận tỉ lệ mắc từ 1-8 trường hợp/100.000 dân và trước năm 2007 căn nguyên viêm não chủ yếu là do virus VNNB có tính lên tới 85% [8], [9]. Từ năm 2007 đến nay do vắc xin VNNB đã được đưa vào chương trình tiêm chủng mở rộng tỷ lệ mắc VNNB đã giảm đáng kể tuy nhiên VNNB còn chiếm khoảng 10% trong số các ca viêm não cấp xác định được căn nguyên [10], [11].

Tại Bệnh viện Nhi Trung ương trong những năm gần đây nhờ sự phát triển của các kỹ thuật chẩn đoán hiện đại như kỹ thuật sinh học phân tử và kỹ thuật chẩn đoán hình ảnh mà căn nguyên viêm não cấp ngày càng xác định được nhiều hơn. Tuy nhiên số ca viêm não cấp chưa xác định được căn nguyên vẫn chiếm tỷ lệ khá cao 54% [11]. Việc không xác định được căn nguyên viêm não một mặt do kỹ thuật vi sinh còn hạn chế, mặt khác việc thăm khám lâm sàng chưa định hướng đúng căn nguyên để đưa ra chỉ định phù hợp.

Vì vậy, nghiên cứu căn nguyên, xác định các yếu tố dịch tễ học lâm sàng và các yếu tố tiên lượng bệnh nhân viêm não cấp là điều rất cần thiết giúp cho chẩn đoán sớm, nâng cao hiệu quả điều trị bệnh ngay tại tuyến y tế cơ sở làm giảm tỷ lệ tử vong, di chứng và giảm tải cho bệnh viện tuyến trên, giảm gánh nặng cho gia đình và cho xã hội từ đó làm cơ sở cho những biện pháp can thiệp, giúp cho các nhà hoạch định xây dựng kế hoạch dự phòng hiệu quả hơn.

Do đó, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài này với mục tiêu:

- 1. Xác định căn nguyên vi sinh gây viêm não cấp ở trẻ em ≥ 1 tháng tuổi tại Bệnh viện Nhi Trung ương từ 1/2014 đến 12/2016.**
- 2. Mô tả đặc điểm dịch tễ học lâm sàng của viêm não cấp ở trẻ em theo một số căn nguyên thường gặp.**
- 3. Xác định một số yếu tố tiên lượng nặng của bệnh viêm não cấp do các căn nguyên thường gặp ở trẻ em.**

Chương 1

TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. Định nghĩa và phân loại viêm não cấp

1.1.1. Định nghĩa

Viêm não cấp là một tình trạng bệnh lý do viêm xảy ra ở một phần, nhiều phần hoặc toàn bộ nhu mô não, có thể bao gồm cả tủy sống, màng não và các rễ thần kinh do nhiều nguyên nhân gây nên. Đa phần các trường hợp viêm não cấp đều xảy ra cấp tính, chỉ có số ít trường hợp viêm não cấp mãn tính [12].

Trên phương diện dịch tễ học cũng như sinh lý bệnh, viêm não cấp được phân biệt với viêm màng não thông qua khám xét lâm sàng và cận lâm sàng mặc dù hai thể bệnh này đều có những triệu chứng của tình trạng viêm màng não như sợ ánh sáng, nhức đầu hay cổ cứng. Viêm não cấp hiểu theo nghĩa đen thì đó là “tình trạng viêm của nhu mô não” nghĩa là có thể do nhiều nguyên nhân khác nhau như virus, vi khuẩn, kí sinh trùng, yếu tố tự miễn dịch, bệnh chuyển hoá, nhiễm độc... trong đó viêm não cấp do virus là hay gặp nhất trong số những trường hợp xác định được căn nguyên.

Thuật ngữ viêm não cấp dùng để chỉ các trường hợp tổn thương não bộ do mọi nguyên nhân mặc dù cơ chế bệnh sinh và triệu chứng có thể khác nhau. Trong viêm não cấp có thể có thương của màng não kèm theo nên người ta hay sử dụng thuật ngữ viêm não cấp - màng não. Nếu tổn thương lan toả đến vùng tủy sống sẽ dùng thuật ngữ viêm não cấp - tủy.

1.1.2. Phân loại viêm não cấp và một số thuật ngữ liên quan

1.1.2.1. Phân loại viêm não cấp

Theo tác giả Phạm Nhật An năm 2016 viêm não cấp được chia làm 4 thể sau [13]:

- Viêm não cấp tiên phát: viêm não cấp xuất hiện khi vi sinh vật trực tiếp tấn công não và tủy sống (tủy gai). Bệnh có thể xuất hiện vào bất cứ thời gian nào trong năm (viêm não cấp tản phát) hoặc có thể xuất hiện theo mùa đôi khi thành dịch, nguyên nhân thường gặp nhất là do virút.

- Viêm não cấp thứ phát: viêm não cấp sau nhiễm trùng trước tiên vi sinh vật gây bệnh ở một số cơ quan khác ngoài hệ thần kinh trung ương và sau đó mới biểu hiện ở não hoặc não - tủy.

- Viêm não cấp do yếu tố tự miễn dịch: tình trạng viêm não cấp xảy ra do yếu tố tự miễn dịch tấn công trực tiếp hoặc gián tiếp vào não ví dụ: viêm não cấp tủy rải rác cấp tính (ADEM), ung thư...

- Viêm não cấp mãn tính (hay viêm não cấp bán cấp): tình trạng viêm não cấp phát triển từ từ qua nhiều tháng, ví dụ viêm não cấp do HIV, viêm não cấp sau sỏi...

1.1.2.2. Một số thuật ngữ liên quan

Có một số thuật ngữ thường được dùng cùng với thuật ngữ viêm não cấp như:

- Viêm màng não (meningitis): là tình trạng bệnh lý do viêm lớp màng mỏng bao bọc não và hệ thần kinh cột sống, nguyên nhân phần lớn là do vi khuẩn, tiếp đó là một số virus từ nơi khác trong cơ thể qua máu lan vào dịch não tủy, nhưng một số rất ít cũng có thể do nấm hay ký sinh trùng. Một số rất ít khác có thể viêm màng não do phản ứng với hóa chất hay bệnh tự miễn.

- Viêm não - màng não (meningoencephalitis): là tình trạng viêm cả não và màng não, căn nguyên thường do vi khuẩn, virus, nấm, ký sinh trùng, yếu tố miễn dịch, hóa chất...

- Bệnh não (encephalopathy): là một thuật ngữ chung mô tả các bệnh ảnh hưởng đến cấu trúc và chức năng của não, có rất nhiều thể bệnh được mô tả như: thể dai dẳng, thể thoáng qua, một số thể hiện diện ngay tại thời điểm

sinh và tồn tại suốt đời, một số thể khác mắc phải sau sinh và tiến triển ngày càng nặng.

- Viêm não tủy (encephalomyelitis): là thuật ngữ dùng để chỉ tình trạng viêm cả tổ chức não và tủy sống. Về lâm sàng, ngoài các triệu chứng tổn thương não còn có các dấu hiệu do tổn thương tủy sống gây ra, hay gặp nhất là các dấu hiệu tổn thương ngoại tháp, rối loạn cảm giác, liệt tủy...[13].

1.2. Dịch tễ học viêm não cấp

1.2.1. Dịch tễ học viêm não cấp trên thế giới

Tỉ lệ viêm não cấp trên thế giới rất khó đánh giá do có sự khác nhau về định nghĩa và hệ thống báo cáo. Tuy nhiên các yếu tố địa lý như khí hậu, sự hiện diện của dịch bệnh hoặc các vec tơ truyền bệnh cũng như các chương trình tiêm chủng tại địa phương ảnh hưởng đến tỷ lệ viêm não cấp ở từng nơi trên thế giới. Ở các nước phương Tây, tỷ lệ mắc bệnh viêm não cấp ở trẻ em ước tính khoảng 2-18/100.000 trẻ hàng năm với tỷ lệ cao nhất ở trẻ nhỏ [14], [15], [16], [17]. Nghiên cứu phân tích của Jmor và cộng sự năm 2008 tập hợp 87 nghiên cứu viêm não cấp trên thế giới cho thấy tỉ lệ viêm não cấp ở các nước phương Tây trong những năm gần đây là 10,5 đến 13,8/100.000 trẻ em, tỉ lệ này trên người trưởng thành là khoảng 2,2/100.000 người [18]. Nghiên cứu tại Phần Lan trong 20 năm từ 1968 đến 1987 tại bệnh viện trẻ em thuộc đại học Helsinki tiếp nhận điều trị 401 trẻ bị viêm não cấp nhận thấy tỷ lệ mắc viêm não cấp giai đoạn này là 16,7/100.000 trẻ/ năm với lứa tuổi chủ yếu <10 tuổi, lứa tuổi mắc cao nhất là từ 1 đến 1,9 tuổi [17]. Một nghiên cứu đa trung tâm ở Châu Âu trong thập niên cuối của thế kỷ 20 cho thấy, tỉ lệ viêm não cấp chung ở trẻ em là 10,5 đến 18,4/100.000 cao nhất ở lứa tuổi < 1 tuổi [16]. Tại Mỹ nghiên cứu tỉ lệ viêm não cấp nhập viện trong vòng 10 năm từ năm 2000 đến năm 2010 là 7,3/100.000 dân với tỷ lệ cao nhất gặp ở trẻ dưới 1 tuổi 13,5/100.000 và thấp nhất ở trẻ từ 10 đến 14 tuổi với tỉ lệ là 4,1/100.000, tỉ lệ

xác định được căn nguyên xấp xỉ 50% [19]. Tuy nhiên do thiếu các tiêu chuẩn chẩn đoán đặc hiệu và thống nhất nên ngay tại Mỹ tỷ lệ viêm não cấp và căn nguyên viêm não cấp cũng còn chưa thật rõ ràng và chắc chắn. Trong thập kỷ 90 thế kỷ XX, bệnh viêm não cấp lây truyền qua muỗi đốt ở Mỹ rất ít chỉ dưới 200 trường hợp mỗi năm chủ yếu là do La Cross encephalitis virus. Nhưng tới năm 1999 viêm não cấp do West Nile virus lần đầu tiên được phát hiện và đến năm 2002 đã trở thành dịch ở một số bang vào mùa hè với 4156 trường hợp mắc và 284 trường hợp tử vong với 96% số ca bệnh trên 19 tuổi nhưng vẫn có những trường hợp mắc ở tuổi bú mẹ và 1 trường hợp bẩm sinh [20]. Tại châu Á đặc biệt vùng Đông Nam Á nguyên nhân hàng đầu gây viêm não cấp tính là virus VNNB. Dữ liệu của Tổ chức Y tế Thế giới năm 1966 đến năm 1996 tại khu vực này ước tính có 68.000 trường hợp mắc VNNB và 15.000 ca tử vong mỗi năm, năm 1994 có khoảng 175.000 trường hợp mắc, hơn 43.750 trường hợp chết và 78.750 trẻ em khuyết tật còn sống sót. Hiện nay virus VNNB ảnh hưởng đến hơn 50.000 người mỗi năm với tỷ lệ tử vong từ 8-30% và khuyết tật 50-60%, trẻ em chịu gánh nặng bệnh tật lớn nhất [21]. Điều đáng lưu ý là tỉ lệ viêm não cấp chung ở các nước phương Tây và các nước nhiệt đới khác biệt không đáng kể, thậm chí còn cao hơn so với các nước nhiệt đới (tỉ lệ viêm não cấp ở các nước nhiệt đới là 6,34/100.000) căn nguyên viêm não cấp phần lớn là do virus hoặc tương tự virus nhưng tỉ lệ xác định được căn nguyên chỉ chiếm một nửa số ca bệnh. Một số căn nguyên virus gây viêm não cấp tản phát trên thế giới như HSV, một số gây dịch như dịch viêm não cấp do enterovirus 71 bùng phát tại châu Á, một số khác do yếu tố địa lý như viêm não cấp do arbovirus, viêm não cấp do Tick-borne virus thường gặp ở Châu Âu hoặc VNNB thường gặp ở Châu Á [22], [14], [23], [24]. Trước khi có vắc xin phòng bệnh quai bị, sởi và rubella những virus này gây ra một tỷ lệ không nhỏ các trường hợp mắc bệnh viêm não cấp hàng năm. Thật đặc biệt khi một

ngiên cứu ở Phần Lan chỉ ra rằng tỉ lệ mắc viêm não cấp là không thay đổi sau khi có các chương trình tiêm chủng nhưng nguyên nhân gây viêm não cấp lại thay đổi và một bức tranh tương tự cũng được thấy ở Thụy Điển là tỉ lệ viêm não cấp không hề thay đổi sau khi sử dụng vắc xin phòng sởi, quai bị, rubella trong chương trình tiêm chủng quốc gia [25], [26], [27].

1.2.2. Dịch tễ học viêm não cấp ở Việt Nam

Tại Việt Nam, bệnh viêm não cấp được ghi nhận cả ở trẻ em và người lớn từ trước Cách mạng tháng 8 năm 1945 nhưng không xác định được căn nguyên mà chỉ được chẩn đoán là “hội chứng não cấp” [13].

Sau cách mạng tháng 8 những năm thập niên 60, 70, 80 của thế kỷ 20 đã xảy ra nhiều vụ dịch viêm não cấp chủ yếu là VNNB. Tỷ lệ mắc bệnh tại cộng đồng không có số liệu chính xác, tỷ lệ mắc bệnh ở trẻ em cao hơn nhiều so với người lớn, trẻ nam mắc nhiều hơn trẻ nữ, thường xảy ra các vụ dịch vào mùa hè tập trung từ tháng 4 đến hết tháng 7 với tỷ lệ tử vong và di chứng khá cao [13]. Tại Việt Nam nghiên cứu về viêm não cấp ở Việt Nam từ năm 1985 đến 1993 ghi nhận tỉ lệ mắc từ 1-8 trường hợp/100.000 dân [8]. Một khảo sát khác về tình hình viêm não cấp ở Việt Nam từ năm 1998 đến năm 2007 trên cả nước nhận thấy viêm não cấp xuất hiện ở cả 64 tỉnh thành, với tỉ lệ mắc trung bình ở các tỉnh phía Bắc là 3,0 trường hợp/100.000 dân và phía Nam là 1,9 trường hợp /100.000 dân với căn nguyên chủ yếu là do virus VNNB có tính lên tới 85% [9]. Bệnh VNNB được ghi nhận lần đầu tiên ở Việt Nam vào năm 1952, bệnh lưu hành trong cả nước nhưng nhiều nhất ở các tỉnh đồng bằng và trung du miền Bắc. Các ổ dịch phần lớn tập trung ở những vùng trồng nhiều lúa nước kết hợp với chăn nuôi lợn hoặc vùng trung du bán sơn địa có trồng nhiều hoa quả và nuôi lợn. Vắc xin VNNB đã được đưa vào chương trình tiêm chủng mở rộng từ năm 1997 ban đầu ở một số tỉnh và thành phố nguy cơ cao dần dần mở rộng dần ra các địa phương khác. Đến năm 2013 đã

triển khai tại 580 huyện của 60 tỉnh, thành phố và năm 2014 triển khai tại tất cả các tỉnh, thành phố trên cả nước. Từ năm 1997 đến nay do vắc xin VNNB đã được đưa vào chương trình tiêm chủng mở rộng tỷ lệ mắc VNNB đã giảm đáng kể tuy nhiên trung bình mỗi năm tại Việt Nam ghi nhận khoảng 1.000 ca mắc viêm não cấp virus, trong đó VNNB chiếm khoảng 10% trong tổng số ca mắc. Tỷ lệ mắc viêm não cấp ở Miền Bắc cao hơn Miền Nam với gần 60% trường hợp được ghi nhận tại các tỉnh phía Bắc, các trường hợp mắc bệnh viêm não cấp thường gặp vào mùa hè chủ yếu vì tính chất theo mùa rõ rệt của VNNB [13].

Các nguyên nhân khác gây viêm não cấp đã xác định được như đã được xác định như virus VNNB, HSV, EV, sởi, rubella, CMV, EBV, thủy đậu, quai bị, vi khuẩn, một vài loại ký sinh trùng.... Tuy nhiên số ca viêm não cấp chưa xác định được căn nguyên vẫn chiếm tỷ lệ khá cao gần 54% [10], [11].

Ngoài ra, tác giả Phan Thị Ngà và cộng sự cùng với các đồng nghiệp tại trường đại học Nagasaki, Nhật Bản đã phân lập và xác định được một chủng gen mới thuộc chi virus Arteri, họ Coronaviridae. Virus mới được đặt tên là virus Nam Định (địa phương đã phân lập được virus này từ bệnh phẩm dịch não tủy của một bệnh nhân viêm não cấp năm 2002). Virus Nam Định được chứng minh là Arbovirus, truyền bệnh cho người bởi loài muỗi *Culex tritaeniorhynchus*. Trong các năm từ 2002 – 2004 đã phân lập được 98 trường hợp virus Nam Định từ dịch não tủy của các bệnh nhân có viêm não cấp từ các vùng khác nhau của Miền Bắc Việt Nam và Tây Nguyên. Virus Nam Định có thể gặp vào tất cả các tháng trong năm, nhưng chủ yếu vào các tháng mùa hè chiếm 85% số ca mắc [28]. Năm 2015-2016 tác giả Dương Thị Hiền nghiên cứu 117 trường hợp viêm não cấp ở Bắc Giang phát hiện căn nguyên hàng đầu là virus Banna chiếm 22% [29].

Tại Bệnh viện Nhi Trung ương năm 2011 trong vụ dịch phát ban do rubella virus bùng phát đã ghi nhận 103 trường hợp trẻ mắc Rubella có biểu hiện viêm não cấp, tỉ lệ viêm não cấp liên quan đến virus Rubella chiếm tỉ lệ cao nhất trong năm 2011 với 40,23%, tiếp đến là do các căn nguyên VNNB (27,34%), HSV1 (14,45%), EV (7,8%), quai bị (3,91%), thủy đậu (2,34%). Năm 2014 trong vụ dịch sởi ghi nhận 5 trường hợp mắc sởi có biểu hiện viêm não cấp [30].

Theo nghiên cứu của Phạm Nhật An và cộng sự năm 2012 tỉ lệ xác định được căn nguyên là 39,2% dẫn đầu là VNNB, HSV, EV và một số căn nguyên hiếm gặp như: CMV, EBV, HIV, sởi, quai bị, rubella. Lê tẻ có những trường hợp viêm não cấp được xác định do Rickettsia, trực khuẩn lao, phé cầu, *Haemophilus influenzae*, ký sinh trùng (*Angiostrongylis cantonesis*, *Toxocara*, ấu trùng sán lợn..). Các căn nguyên không nhiễm trùng đã được xác định gồm có: ngộ độc chì, ADEM, viêm não cấp Rasmussen...[10], [11].

Từ năm 2014 tại khoa truyền nhiễm áp dụng tiêu chuẩn chẩn đoán viêm não cấp theo đồng thuận quốc tế năm 2014 từ đó nhiều căn nguyên vi khuẩn gây viêm não cấp được đề ý đến như phé cầu, *H. influenzae*, tụ cầu, *Escherichia coli*, tuy nhiên trong các nghiên cứu của Việt Nam chưa thấy nhắc đến các căn nguyên vi khuẩn gây viêm não hay gặp trên thế giới như: *Mycoplasma pneumoniae*, *Listeria*...[11], [12].

Tại Miền Nam Việt Nam viêm não cấp gặp ít hơn Miền Bắc tuy nhiên theo số liệu nghiên cứu về viêm não cấp ở 17 tỉnh phía Nam từ năm 1976 – 1992 có khoảng vài trăm trường hợp mắc viêm não cấp hàng năm với cao nhất là năm 1980 với 936 trường hợp mắc và 257 trường hợp tử vong trong đó căn nguyên hàng đầu là virus VNNB [31]. Một nghiên cứu 194 trường hợp trẻ dưới 16 tuổi tại bệnh viện Nhi Đồng 1 vào viện vì viêm não cấp kết quả cho thấy 41% nguyên nhân là do virus trong đó hầu hết là do virus VNNB

gặp 50 trường hợp chiếm 26%, EV 9,3%, DENV 4,6%, HSV1, CMV và virus cúm A gặp 1 trường [32]. Từ đầu năm 2003 tại bệnh viện nhi đồng 1 đã xuất hiện những trường hợp viêm não cấp ở trẻ nhỏ (<37 tháng) và tử vong nhanh và đến năm 2004 đã xác định tác nhân này là EV 71. Cũng tại bệnh viện Nhi đồng 1 thành phố Hồ chí Minh trong năm này ghi nhận 14 trường hợp (10 nam, 4 nữ) nhiễm DENV có biểu hiện thần kinh trung ương với tuổi trung bình là từ $61,91 \pm 49,73$ tháng [32], [33]. Một nghiên cứu hồi cứu về căn nguyên nhiễm trùng thần kinh trung ương trên 1241 bệnh nhân ở 13 tỉnh phía Nam cho thấy tỉ lệ xác định được căn nguyên là 52% trong đó căn nguyên hay gặp ở người lớn là *Streptococcus suis* (24%) và căn nguyên hay gặp ở trẻ em là VNNB (23%) [34].

1.3. Căn nguyên viêm não cấp

Ngày nay trên thế giới cũng như tại Việt Nam đã có hàng trăm căn nguyên gây viêm não cấp được xác định [12], [13], [25], [5], [4].

1.3.1. Căn nguyên do nhiễm trùng

1.3.1.1. Các virus gây viêm não cấp

Nhiễm virus là nguyên nhân thường gặp nhất và quan trọng nhất gây viêm não cấp trên thế giới cũng như tại Việt Nam ước tính có khoảng 100 loài virus gây viêm não cấp trên thế giới bao gồm:

- Nhóm *Arboviruses*: VNNB, *Saint Louis encephalitis virus*, *West Nile encephalitis virus*, *Eastern equine encephalitis virus*, *Western equine encephalomyelitis virus*, *Venezuelan equine encephalitis virus*, *Tick borne encephalitis virus*...
- Nhóm *Herpesviruses*: HSV-1, HSV-2, thủy đậu, CMV, EBV, HHV 6.
- *Adenoviruses*
- Cúm A-B, RSV
- EV, *Poliovirus*

- Sởi, quai bị, *rubella*
- Đại
- *Parvovirus*
- *Rotavirus*
- HIV, *B virus*
- *Lymphocytic choriomeningitis virus*
- *Vesicular stomatitis virus*

1.3.1.2. Căn nguyên do vi khuẩn

- Não mô cầu
- Phế cầu
- *H. influenzae*
- Tụ cầu
- *M. pneumonia*
- Liên cầu nhóm A
- *L. monocytogenes*
- Nhóm *Rickettsioses*
- Nhóm *Actinomyces*
- Nhóm *Nocardia*
- Xoắn khuẩn: *Treponema pallidum*, *Leptospira*, *Borrelia* ...

1.3.1.3. Căn nguyên do nấm

- *Histoplasma capsulatum*
- *Cryptococcus neoformans*
- *Coccidioides immitis*

1.3.1.4. Căn nguyên do đơn bào, nguyên sinh

- *Toxoplasmosis*
- *Trypanosoma*
- *Naegleria fowleri*

- *Balamuthia mandrillaris*
- Sốt rét
- *Acanthamoeba*

1.3.1.5. Căn nguyên do ký sinh trùng

- *A. cantonensis*
- *Cysticercosis*
- *Baylisascaris procyonis*
- *Schistosoma*
- *Strongyloides stercoralis*
- *Trichinella spiralis*

1.3.2. Căn nguyên không do nhiễm trùng

- Viêm não cấp tủy rải rác cấp tính – ADEM
- Viêm não cấp do kháng thể kháng receptor NMDA

1.4. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của viêm não cấp

1.4.1. Đặc điểm lâm sàng

Nhiều bệnh nhân được chẩn đoán viêm não cấp có dấu hiệu tiền triệu của viêm nhiễm đường hô hấp trên hoặc đường tiêu hóa trước khi có triệu chứng của nhiễm trùng thần kinh trung ương ví dụ viêm não cấp do EV hoặc viêm não cấp do tick-borne virus, theo nghiên cứu của tác giả Wang 54% trẻ có kèm dấu hiệu nhiễm trùng đường hô hấp và 21% có dấu hiệu đường tiêu hóa [35].

Sốt là triệu chứng thường gặp của phần lớn trẻ em nghi ngờ mắc viêm não cấp nhưng không phải tất cả các trường hợp đều có sốt nếu tại thời điểm vào viện, những bệnh nhân không sốt thì thường các dấu hiệu về nhiễm trùng sẽ bị bỏ sót nếu không khai thác tiền sử và bệnh sử một cách tỉ mỉ...[14].

Co giật là triệu chứng thường thấy trong giai đoạn toàn phát và giai đoạn di chứng ở viêm não cấp trẻ em, co giật thường gặp ở các bệnh nhân viêm não

cấp có tổn thương vỏ não mà căn nguyên thường gặp là do nhiễm trùng trái ngược với các tổn thương dưới vỏ và chất trắng do các yếu tố điều hòa miễn dịch, tuy nhiên co giật và rối loạn di chuyển cũng thường gặp ở bệnh nhân viêm não cấp do yếu tố tự miễn, theo một nghiên cứu ở trẻ nhỏ bị viêm não cấp do HSV tuổi từ 2 tháng đến 23 tháng thấy rằng tất cả các trẻ đều bị co giật trong giai đoạn cấp, tuy nhiên một số căn nguyên viêm não cấp khác như tick-borne virus thì triệu chứng co giật thường hiếm gặp [14].

Theo nghiên cứu viêm não cấp tính trên 50 trẻ em ở Toronto năm 1994-1995 các triệu chứng thường gặp là: sốt (80%), co giật (78%), dấu hiệu thần kinh khu trú (78%) và giảm tri giác (47%) [36]. Tác giả Wang nghiên cứu 101 trẻ bị viêm não cấp tính của tại Đài Loan (năm 1999-2000) các triệu chứng hay gặp là: thay đổi nhân cách hoặc giảm tri giác (40%), co giật(33%), dấu hiệu thần kinh mới xuất hiện (36%) và hội chứng màng não (22%) [35]. Gần đây tại Liverpool nghiên cứu trên 51 trẻ viêm não cấp triệu chứng thường gặp nhất là: lẫn lộn, kích thích hoặc thay đổi hành vi (76%), sốt (67%), co giật (61%), nôn (57%) và dấu hiệu thần kinh khu trú (37%) [4].

Triệu chứng của viêm não cấp tính thường phụ thuộc vào lứa tuổi, trẻ càng nhỏ triệu chứng càng không đặc hiệu, cùng với sốt thì các triệu chứng khác thường thấy ở hệ thống thần kinh trung ương như đau đầu, buồn nôn có thể gặp ở cả căn nguyên vi khuẩn và virus, cả viêm não cấp cũng như viêm màng não. Dấu hiệu gáy cứng, tăng nhạy cảm với ánh sáng và tiếng động là những dấu hiệu tương đối đặc hiệu ở bệnh nhân nhiễm trùng thần kinh trung ương tuy nhiên nếu bệnh nhân không có những dấu hiệu này cũng không thể loại trừ hoàn toàn bệnh. Ở trẻ bé triệu chứng thóp phồng và căng thường thường gợi ý dấu hiệu tăng áp lực nội sọ tuy nhiên đây cũng không phải là dấu hiệu đặc hiệu [14], [25], [35], [37].

Để chẩn đoán phân biệt viêm não cấp và viêm màng não ngay từ những đánh giá lâm sàng ban đầu là rất khó khăn, trường hợp viêm não cấp những triệu chứng liên quan đến tổn thương nhu mô não thường rõ rệt hơn so với viêm màng não, ngoài ra các dấu hiệu thần kinh khu trú thường thấy như: liệt nửa người, thất điều, rối loạn trương lực cơ, run, khó nói cũng có thể gặp ở những bệnh não do tổn thương mạch máu nội sọ hoặc u tiểu não.

Triệu chứng viêm não cấp ở trẻ nhỏ thường không đặc hiệu vì vậy việc hỏi tử mĩ tiền sử bệnh và thăm khám cẩn thận lâm sàng là yếu tố quyết định góp phần vào chẩn đoán. Ở trẻ bé triệu chứng gợi ý viêm não cấp thường khó khăn hơn ví dụ các triệu chứng như li bì, kích thích, ăn kém có thể là triệu chứng gợi ý viêm não cấp nhưng cũng là triệu chứng quan trọng gợi ý các bệnh như mất nước, hạ đường máu, sốt cao...Điều này chứng minh rằng ngay cả những trường hợp viêm não cấp nặng triệu chứng khởi đầu có thể hoàn toàn không đặc hiệu và dịch não tủy có thể bình thường, rất nhiều nghiên cứu chỉ ra rằng triệu chứng ban đầu của bệnh nhân không xác định được bệnh nhân bị viêm não cấp nhưng có thể là triệu chứng để chỉ định bệnh nhân nhập viện.

Bức tranh lâm sàng của viêm não cấp thay đổi theo mức độ nặng nhẹ của bệnh nhưng cũng có thể thay đổi do căn nguyên. Một số loại virus có ái tính đặc biệt với một vùng giải phẫu của hệ thần kinh trung ương thì triệu chứng lâm sàng thường gợi ý vùng tổn thương ví dụ triệu chứng liên quan đến tổn thương tiểu não (thất điều, giảm trương lực cơ), tổn thương liên quan đến vỏ não (liệt nửa người đối bên), viêm não cấp limpic (rối loạn tâm thần, vấn đề về trí nhớ và co giật), tổn thương thân não (thay đổi nhịp tim, huyết áp, rối loạn nhịp thở).

Bảng 1.1: Tần suất phát hiện các triệu chứng viêm não cấp tính ở trẻ em

STT	Triệu chứng	Tần suất	Tài liệu tham khảo
1	Sốt	56-100%	Le VT và cộng sự 2010 [23] Galanakis E và cộng sự 2009 [37] Iff T và cộng sự 1998 [38] Granerod J và cộng sự 2010 [7]
2	Đau đầu	45-60%	Iff T và cộng sự 1998 [38] Granerod J và cộng sự 2010 [7]
3	Co giật	14-74%	Iff T và cộng sự 1998 [38] Wang IJ và cộng sự 2007 [35] Le VT và cộng sự 2010 [23] Galanakis E và cộng sự 2009 [37] Granerod và cộng sự 2010 [7]
4	Gáy cứng	23-29%	Wang IJ và cộng sự 2007 [35] Le VT và cộng sự 2010 [23] Granerod J và cộng sự 2010 [7]
5	Thay đổi ý thức	34-76%	Iff T và cộng sự 1998 [38] Wang IJ và cộng sự 2007 [35] Galanakis E và cộng sự 2009 [37]
6	Gáy cứng	23-29%	Wang IJ và cộng sự 2007 [35] Le VT và cộng sự 2010 [23] Granerod J và cộng sự 2010 [7]
7	Dấu hiệu thần kinh khur trú (cả thất điều)	25-35%	Galanakis E và cộng sự 2009 [37] Wang IJ và cộng sự 2007 [35] Le VT và cộng sự 2010 [23] Granerod J và cộng sự 2010 [7]
8	Triệu chứng tiêu hóa	21-48%	Iff T và cộng sự 1998 [38] Wang IJ và cộng sự 2007 [35] Galanakis E và cộng sự 2009 [37] Granerod J và cộng sự 2010 [7]
9	Triệu chứng hô hấp	20-50%	Galanakis E và cộng sự 2009 [37] Wang IJ và cộng sự 2007 [35] Granerod J và cộng sự 2010 [7]

1.4.2. Đặc điểm cận lâm sàng

1.4.2.1. Dịch não tủy

Tất cả các bệnh nhân nghi ngờ bị viêm não cấp nên được chọc DNT càng sớm càng tốt ngay khi nhập viện (trừ khi có chống chỉ định).

Ở những bệnh nhân bị viêm não cấp do virus xét nghiệm DNT thường cho thấy tăng nhẹ lympho bào, mặc dù trong giai đoạn đầu có thể thấy bạch cầu đa nhân chiếm ưu thế, bệnh nhân viêm não cấp do *West Nile virus* có thể thấy tăng bạch cầu đa nhân thường xuyên. Nồng độ protein trong DNT nói chung là tăng nhẹ hoặc vừa phải, một số thể viêm não cấp xuất huyết có thể một số lượng đáng kể hồng cầu trong DNT. Sự hiện diện của bạch cầu ái toan trong DNT có thể gợi ý các tác nhân gây bệnh như giun, sán nhưng cũng có thể gặp ở viêm não cấp do *T. pallidum*, *M. pneumoniae*, *R. rickettsii*, *C. immitis*, và *T. gondii*. Nồng độ glucose trong DNT giảm gợi ý căn nguyên gây bệnh do vi khuẩn gây ra (ví dụ: *L. monocytogenes* và *M. tuberculosis*), nấm hoặc các loài sinh vật đơn bào (ví dụ như các loài *Naegleria*). Bệnh nhân ADEM thường DNT ít gặp tăng bạch cầu lympho hơn viêm não cấp virus, nồng độ protein và nồng độ glucose biến đổi tương tự viêm não cấp do virus. Khoảng 10% bệnh nhân viêm não cấp do virus có thể có kết quả xét nghiệm DNT bình thường [5], [4].

Bảng 1.2: So sánh xét nghiệm dịch não tủy giữa các căn nguyên gây viêm não cấp

Xét nghiệm DNT	Bình thường	Vi khuẩn	Virus	Lao	Nấm
Áp lực	10-20cm	Cao	Bình thường /cao	Cao	Cao
Màu sắc	Trong	Đục	Trong	Đục/vàng	Trong/đục
Tế bào/mm ³	<5	100-50000	5-1000	<500	0-1000
Thành phần tế bào	Lympho	Trung tính	Lympho	Lympho	Lympho
Glucose DNT/máu	50-60%	Thấp <40%	Bình thường	Thấp <30%	Bình thường /thấp
Protein(g/l)	<0.45	>1,0	< 1,0	1,0-5,0	0,2-5,0

Xét nghiệm tìm căn nguyên trong DNT

- *Nuôi cấy vi sinh vật*

Cấy DNT vẫn giữ vai trò quan trọng trong việc chẩn đoán các nguyên nhân viêm não cấp không phải virus đặc biệt là viêm não cấp do vi khuẩn và nấm, mặc dù một phần lớn các nguyên nhân viêm não cấp do vi khuẩn như *M.pneumoniae*, *Bartonella*, *Ehrlichia*, *Rickettsiae* và *T. pallidum* không thể phân lập được từ nuôi cấy.

- *Phát hiện kháng thể đặc hiệu*

Phát hiện kháng thể trong DNT là một công cụ chẩn đoán hữu ích ở một số bệnh nhân bị viêm não cấp. Sự hiện diện của IgM đặc hiệu của virus trong DNT thường là dấu hiệu của bệnh nhiễm trùng thần kinh trung ương bởi vì các kháng thể IgM không dễ lan truyền qua hàng rào máu-não. Ví dụ, việc phát hiện các kháng thể IgM bằng phương pháp Elisa trong mẫu DNT thu được từ bệnh nhân có bệnh viêm não cấp do *Flavivirus* được coi là chẩn đoán xác định. Kháng thể IgM trong DNT của bệnh nhân viêm não cấp do virus thủy đậu cũng có thể có mặt ở những bệnh nhân có kết quả PCR virus thủy đậu âm tính trong DNT [4].

Theo khuyến cáo của các chuyên gia vi sinh ở bệnh nhân nghi ngờ viêm não cấp HSV ở nơi PCR trong DNT không được thực hiện rộng rãi, mẫu DNT nên được lấy sau 10-14 ngày khởi bệnh để làm xét nghiệm kháng thể IgG đặc hiệu với HSV. Tổng hợp kháng thể đặc hiệu IgG trong DNT của HSV thường phát hiện sau 10 ngày đến 14 ngày bị bệnh, đỉnh sau một tháng và có thể tồn tại trong nhiều năm [39]. Việc phát hiện các kháng thể IgG của HSV trong DNT giúp chẩn đoán viêm não cấp do HSV điều này giúp cho những bệnh nhân không được lấy DNT trước đó hoặc không làm được xét nghiệm PCR. Một hội nghị đồng thuận ở Châu Âu khuyến cáo nên xét nghiệm cả PCR của HSV và kháng thể, nếu PCR trong giai đoạn sớm âm tính

và kháng thể sau 10-14 ngày trong DNT âm tính có thể loại trừ viêm não cấp HSV, tuy nhiên kháng thể trong DNT có thể xuất hiện muộn hoặc không xuất hiện nếu bệnh nhân được điều trị sớm [40], [41].

Việc phát hiện IgM đặc hiệu của virus trong DNT là dấu hiệu của đáp ứng miễn dịch kháng virus trong DNT. Điều này đặc biệt hữu ích đối với các viêm não cấp tiên phát do *Flavivirus* và các virus RNA khác, nhưng không có nhiều ý nghĩa đối với viêm não cấp do virus DNA tái hoạt động [4].

Kỹ thuật PCR

Sự phát triển của PCR để khuếch đại axit nucleic của vi sinh vật đã làm tăng đáng kể khả năng chẩn đoán nhiễm trùng của hệ thần kinh trung ương, đặc biệt là nhiễm virus do HSV và EV [42], [43], [44], [45]. Các tiện ích của các xét nghiệm PCR cho chẩn đoán viêm não cấp do HSV ở người lớn đã được chứng minh với báo cáo độ nhạy và độ đặc hiệu 96% -98% và 95-99% [46]. Kết quả PCR của DNT dương tính trong giai đoạn đầu của bệnh và trong tuần đầu tiên điều trị, mặc dù kết quả âm tính giả có thể xảy ra nếu hemoglobin hoặc các chất ức chế khác có mặt trong DNT. Độ nhạy và độ đặc hiệu của PCR trong DNT đối với bệnh viêm não cấp do HSV ở trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ có thể thay đổi từ 75% -100% [47]. Kết quả PCR trong DNT ban đầu có thể âm tính đối với HSV có thể trở nên dương tính nếu xét nghiệm được lặp lại từ 1-3 ngày sau khi điều trị trong các trường hợp chưa có chẩn đoán xác định nhưng bệnh nhân có các đặc điểm lâm sàng của bệnh viêm não cấp do HSV hoặc tổn thương thùy thái dương trên phim chụp sọ não thì cần xem xét lặp lại PCR cho virus HSV lần 2 từ 3-7 ngày nếu kết quả PCR âm tính có thể cho phép dừng điều trị acyclovir.

PCR có thể phát hiện DNA của virus thủy đậu, mặc dù kết quả xét nghiệm âm tính không loại trừ chẩn đoán bệnh viêm não cấp do virus thủy đậu. PCR cũng có giá trị để phát hiện ra CMV với độ nhạy và độ đặc hiệu cao

đôi ở bệnh nhân nhiễm trùng hệ thần kinh trung ương. EBV cũng được phát hiện bằng PCR, mặc dù một kết quả xét nghiệm dương tính không cho chẩn đoán chắc chắn nhiễm EBV hệ thần kinh trung ương bởi vì các tế bào đơn nhân bị nhiễm tiềm ẩn có thể gây ra kết quả dương tính giả vì vậy cần đánh giá tương quan giữa lâm sàng và kết quả xét nghiệm huyết thanh học để đưa ra chẩn đoán. Xét nghiệm PCR cho *West Nile virus* chỉ dương tính trong 60% các trường hợp khẳng định huyết thanh bằng huyết thanh. Đo nồng độ DNA của *JC virus* trong các mẫu DNT có thể là dấu hiệu hữu ích cho hoạt động của virus ở bệnh viêm não cấp chất trắng đa ổ tiến triển trên bệnh nhân nhiễm HIV đang điều trị thuốc kháng virus vì nó có thể chỉ ra phản ứng của điều trị [48]. PCR trong DNT có thể phát hiện bằng chứng về *M. pneumoniae* ở trẻ bị viêm não cấp tuy nhiên tỉ lệ dương tính rất thấp chỉ 2%, trong những nghiên cứu gần đây gợi ý rằng nên tìm bằng chứng nghi ngờ nhiễm vi sinh vật này định bằng xét nghiệm huyết thanh học hoặc PCR của dịch tiết đường hô hấp. Mặc dù kết quả PCR dương tính trong dịch não tủy rất hữu ích cho chẩn đoán căn nguyên gây bệnh nhưng kết quả PCR âm tính không thể sử dụng để chẩn đoán âm tính [49], [50].

1.4.2.2. Chẩn đoán hình ảnh

Chụp CT ở bệnh nhân nghi ngờ viêm não cấp với hai mục đích một là gợi ý căn nguyên, hai là chẩn đoán phân biệt với nguyên nhân khác, tuy nhiên CT chỉ phát hiện được khoảng 50% tổn thương so với cộng hưởng từ nên chỉ được lựa chọn khi không chụp được cộng hưởng từ [5].

MRI sọ não nên được thực hiện càng sớm càng tốt trên tất cả các bệnh nhân nghi ngờ viêm não cấp lý tưởng nhất trong vòng 24 giờ kể từ khi nhập viện nếu không nên chụp trong vòng 48 giờ sau khi nhập viện do MRI nhạy cảm hơn CT trong việc phát hiện những thay đổi sớm của viêm não cấp virus. Trong bệnh viêm não cấp do HSV, chỉ một phần tư số bệnh nhân có bất

thường về chụp CT ban đầu. Ngược lại, chụp MRI trong vòng 48 giờ nhập viện phát hiện được khoảng 90% bất thường. Sự thay đổi MRI sớm xảy ra ở hồi đại và thùy thái dương, phù nề hệ viền trên ảnh T1, tăng tín hiệu trên T2 và T2-flair, giai đoạn sau có thể có hình ảnh xuất huyết não. MRI khuếch tán đặc biệt nhạy cảm với những thay đổi ở giai đoạn đầu của viêm não cấp HSV. Những thay đổi trên MRI được báo cáo là đặc hiệu tới 87,5% đối với bệnh viêm não cấp HSV có PCR dương tính đồng thời cũng xác định được những chẩn đoán thay thế trong trường hợp PCR âm tính [51], [52], [53], [54].

Trong viêm não cấp do virus thủy đậu ở trẻ có miễn dịch bình thường cơ chế của bệnh thường là do viêm các mạch máu lớn gây ra vì vậy thường nhìn thấy hình ảnh nhồi máu hoặc xuất huyết trên phim MRI và chụp mạch não. Ở trẻ em suy giảm miễn dịch, virus thủy đậu có thể gây ra viêm não cấp chất trắng đa ổ tiến triển có thể được nhìn thấy rõ ràng trên phim chụp thì động mạch [55], [56].

Những căn nguyên khác thường không điển hình trên phim chụp MRI như *M. pneumoniae* có thể hiển thị tổn thương vỏ não, chất trắng hoặc hiện tượng giáng hóa myelin diện rộng [49]. VNNB thường thấy tổn thương đồi thị và nhân xám trung ương với tăng tín hiệu trên T2. Viêm não cấp do EV có thể có hình ảnh phá hủy toàn bộ nhu mô não hoặc tổn thương thân não đôi khi lan đến hố sau vùng nhân răng cưa ở tiểu não hoặc phía trên vùng đồi thị và các nhân xám trung ương. Ở trẻ nhỏ tổn thương chất trắng rất khó phân biệt với hiện tượng chưa myelin hóa ở chất trắng nhất là chụp không tiêm thuốc cản quang thì kết quả thường không chính xác [5], [4].

1.4.2.3. Điện não đồ

Điện não đồ ít hữu ích trong việc xác định một căn nguyên gây bệnh vì vậy không có khuyến cáo thực hiện rộng rãi ở bệnh nhân viêm não cấp. Điện não đồ là một chỉ số tương đối nhạy cảm của các rối loạn chức năng não và có

thể chứng minh sự liên quan đến não trong thời gian đầu của viêm não cấp [57]. Kết quả của điện não đồ nói chung không đặc hiệu nhưng có thể giúp gợi ý một số căn nguyên viêm não cấp đặc biệt ví dụ hơn 80% bệnh nhân viêm não cấp do HSV thấy trên điện não đồ có sóng kịch phát từng đợt dạng động kinh tập trung ở thùy thái dương 1 hoặc 2 bên điển hình là phức hợp sóng nhọn chậm cách nhau 2-3 giây được nhìn thấy từ ngày thứ 2 đến ngày thứ 4 sau khi có triệu chứng khởi bệnh [58].

1.4.2.4. Sinh thiết não

Trước đây trong rất nhiều năm sinh thiết não là phương pháp tin cậy được ưa thích để chẩn đoán bệnh viêm não cấp do HSV do cơ hội nuôi cấy virus từ DNT thấp và trên lâm sàng có nhiều chẩn đoán nhầm với viêm não cấp HSV mặc dù độ nhạy của nó thấp nhưng độ đặc hiệu cao. Sau khi phương pháp PCR chẩn đoán HSV đã phát triển và chứng minh đây là một xét nghiệm chẩn đoán nhanh chóng với độ nhạy và độ đặc hiệu cao thay thế sinh não. Vì vậy sinh thiết não không được khuyến cáo sử dụng rộng rãi ở bệnh nhân viêm não cấp. Tuy nhiên sinh thiết não có thể được xem xét trên những bệnh nhân viêm não cấp có tổn thương khur trú trên phim chụp nếu sau 1 tuần bị bệnh mà chưa có chẩn đoán và việc sinh thiết có thể làm thay đổi kết quả điều trị cho bệnh nhi. Trước đây sinh thiết não được coi là thủ thuật xâm lấn nguy hiểm với tỷ lệ tử vong và di chứng cao (xuất huyết nội sọ, phù nề nơi sinh thiết), hiện nay với phương pháp tiếp cận hiện đại, tỷ lệ tác dụng phụ thấp phương pháp này được coi là tương đối an toàn [59], [60].

1.4.2.5. Xét nghiệm tìm căn nguyên ngoài DNT

- Nuôi cấy và phân lập vi khuẩn: các mẫu bệnh phẩm ngoài DNT có thể hữu ích trong việc xác định căn nguyên gây bệnh. Tất cả các bệnh nhân viêm não cấp nên được cấy máu để xác định nguyên nhân gây bệnh do vi khuẩn và nấm mặc dù kết quả nuôi cấy dương tính có thể là dấu hiệu của bệnh não thứ

phát do nhiễm trùng hệ thống hơn là viêm não cấp. Các triệu chứng lâm sàng cụ thể gợi ý vị trí lấy các mẫu bệnh phẩm nuôi cấy khác như phân, mũi họng và đờm.

- Nuôi cấy và phân lập virus: từ các dịch khác của cơ thể như dịch ty hầu, phân, đờm, máu, dịch nốt phỏng có thể xác định được căn nguyên gây viêm não cấp thứ phát.

- Phản ứng huyết thanh: Xác định IgM đặc hiệu virus trong máu, tìm kháng thể đặc hiệu trong viêm não cấp tự miễn.

- Sinh thiết: một số tổ chức đặc biệt kết hợp với nuôi cấy, tìm kháng nguyên, PCR, hình ảnh mô bệnh học để tìm căn nguyên.

**Bảng 1.3: Các xét nghiệm vi sinh vật được khuyến cáo
ở bệnh nhân viêm não cấp**

Xét nghiệm PCR trong DNT

1. Tất cả các bệnh nhân
 - HSV-1, HSV-2, thủy đậu
 - EV, *Parechovirus*
 2. Nếu có dấu hiệu gợi ý
 - EBV/CMV (đặc biệt ở bệnh nhân suy giảm miễn dịch)
 - HHV 6,7 (đặc biệt ở bệnh nhân suy giảm miễn dịch, hoặc trẻ em)
 - Adenovirus, virus cúm A và B, rotavirus (trẻ em)
 - Sởi, quai bị
 - *Erythrovirus B19*
 - Chlamydia
 3. Các trường hợp đặc biệt
 - Đại, *West Nile virus*, *Tick-borne encephalitis virus* (nếu có phơi nhiễm)
-

Xét nghiệm kháng thể

1. Virus: IgM và IgG trong DNT và huyết tương (giai đoạn cấp và giai đoạn hồi phục) cho các kháng thể của HSV-1 và 2, thủy đậu, CMV, HHV6, HHV7, EV, Erythrovirus B19, Adenovirus, cúm A và B, RSV
2. Nếu liên quan đến viêm phổi không điển hình làm xét nghiệm huyết thanh cho
 - Mycoplasma huyết tương
 - Chlamydomphila huyết tương

Lưu ý: Phát hiện kháng thể trong huyết thanh để xác định tình trạng nhiễm trùng trước hoặc gần đây tùy thuộc vào loại kháng thể) nhưng không có nghĩa là virus đó gây ra bệnh nhiễm trùng thần kinh trung ương.

Các xét nghiệm hỗ trợ (khi có chỉ định)

Ngoáy họng, hút dịch mũi họng, ngoáy hậu môn, phân, nước tiểu

- PCR/Cấy dịch ngoáy họng, ngoáy hậu môn, phân cho enteroviruses
- PCR dịch ngoáy họng cho mycoplasma, chlamydomphila
- PCR/phát hiện kháng thể ở mũi họng hoặc dịch tỵ hầu với virus hợp bào hô hấp, adenovirus, cúm A, B (đặc biệt ở trẻ em)
- PCR/cấy dịch ống tuyến mang tai hoặc niêm mạc má cho virus quai bị
- PCR/cấy nước tiểu: sởi, quai bị và rubella

Soi kính hiển vi, PCR và cấy dịch nốt phỏng

- Bệnh nhân có tổn thương Herpes (HSV, virus thủy đậu)
- Trẻ em bị tay chân miệng (EV)

Sinh thiết não

- Nuôi cấy, soi kính hiển vi điện tử, PCR và hóa mô miễn dịch

(Theo Solomon T và cộng sự năm 2007) [61]

1.4.2.6. Các xét nghiệm khác

- Xét nghiệm máu: Số lượng bạch cầu tăng nhẹ hoặc bình thường, điện giải đồ và đường huyết thường thường trong giới hạn bình thường.

- Nước tiểu: tìm độc chất (trong viêm não cấp nghi do ngộ độc) và có thể gợi ý một vài loại viêm não cấp hiếm gặp và bệnh kèm theo.

- Soi đáy mắt: có thể góp phần chẩn đoán nguyên nhân như tìm thấy tổn thương võng mạc trên trẻ viêm não cấp do CMV...và cũng có thể xác định tình trạng tăng áp lực nội sọ với hình ảnh phù gai thị.

- Chụp X quang tim phổi: có thể có ý nghĩa trong một vài trường hợp (góp phần chẩn đoán lao).

- Siêu âm bụng: trong trường hợp nghi ngờ viêm não cấp tự miễn.

1.4.3. Cập nhật chẩn đoán viêm não cấp

Viêm não cấp gây ra tỷ lệ mắc bệnh và tử vong đáng kể trên toàn thế giới. Các nguyên nhân cụ thể được xác định trong <50% các trường hợp. Các tiêu chuẩn chẩn đoán viêm não cấp ở các nơi trên thế giới trước năm 2013 còn khác nhau thiếu sự đồng thuận về các định nghĩa ca bệnh và phương pháp chẩn đoán chuẩn. Vì vậy những tiến bộ trong bệnh viêm não cấp bị cản trở do thiếu sự đồng thuận trong chẩn đoán cũng như cách tiếp cận hợp tác quốc tế và chia sẻ khoa học.

Vào tháng 3 năm 2012, tổ chức Viêm não Quốc tế bao gồm các thành viên đến từ Châu Mỹ, Châu Âu, Australia, Châu Phi, và châu Á đã tổ chức một cuộc họp ở Atlanta để thảo luận về những vấn đề của viêm não mục đích là nâng cao hiểu biết về nguyên nhân, các chiến lược chẩn đoán, và kết quả điều trị của viêm não, và để thực hiện các biện pháp can thiệp. Các chủ đề thảo luận tại cuộc họp bao gồm: (1) chuẩn hóa định nghĩa ca bệnh cho bệnh viêm não, (2) phát triển các thuật toán để đánh giá bệnh nhân, (3) vai trò của di truyền vật chủ trong viêm não, và (4) các ưu tiên cho nghiên cứu một số bệnh truyền nhiễm mới nổi. Ở đây chúng tôi trình bày định nghĩa ca bệnh cho viêm não tại hội nghị này [12].

1.4.3.1. Chẩn đoán ca bệnh viêm não cấp

Tiêu chuẩn chẩn đoán ca bệnh viêm não cấp và bệnh não nghi ngờ do nhiễm trùng.

- Tiêu chuẩn chính:

Bệnh nhân có rối loạn tri giác kéo dài >24 giờ từ nhẹ đến nặng bao gồm: ngủ gà, li bì, kích thích, lú lẫn, hôn mê hoặc thay đổi hành vi và nhân cách (không có bất kỳ nguyên nhân khác được xác định).

- Tiêu chuẩn phụ:

- Sốt hoặc tiền sử có sốt $\geq 38^{\circ}\text{C}$ trong vòng 72 giờ trước sau khi bị bệnh
- Co giật toàn thân hoặc co giật cục bộ (loại trừ sốt cao co giật).
- Có dấu hiệu thần kinh khu trú
- DNT có hiện tượng tăng bạch cầu lympho (>5 bạch cầu/ μl)
- Điện não đồ: Có bằng chứng viêm não
- Chụp CT hoặc MRI: nghi ngờ viêm não

- Chẩn đoán có thể viêm não: Một tiêu chuẩn chính + hai tiêu chuẩn phụ

- Chẩn đoán ca bệnh lâm sàng viêm não: Một tiêu chuẩn chính + ≥ 3 tiêu chuẩn phụ.

- Chẩn đoán khẳng định: Khi bệnh nhân có 1 trong 2 trường hợp trên + có xét nghiệm xác định được căn nguyên.

1.4.3.2. Chẩn đoán căn nguyên viêm não cấp

a./ Nhóm xác định được căn nguyên chắc chắn

Dựa theo kết quả xét nghiệm PCR hoặc ELISA IgM dương tính đặc hiệu với từng virus trong DNT, kháng thể đặc hiệu trong DNT dương tính bao gồm:

+ Xét nghiệm PCR: gồm các căn nguyên nhóm herpes, EV, *M.pneumonia*.

+ Xét nghiệm ELISA IgM (+): đa phần căn nguyên do Arbovirus, ký sinh trùng.

- + Nuôi cấy xác định căn nguyên vi khuẩn, nấm.
- + Xét nghiệm tìm kháng thể kháng NMDAr dương tính trong DNT.

b./Nhóm căn nguyên có thể

Các ca bệnh dựa theo chẩn đoán lâm sàng kèm theo xác định được tác nhân gây bệnh trong máu và một số dịch khác gồm có các căn nguyên gây viêm não như: rubella, quai bị, thủy đậu, sởi, DENV, ký sinh trùng, nhiễm độc...

c./Nhóm không xác định được căn nguyên

Đủ tiêu chuẩn chẩn đoán viêm não nhưng không tìm được căn nguyên

1.5. Các yếu tố tiên lượng bệnh nhân viêm não cấp

1.5.1. Liên quan đến thời điểm chẩn đoán, năng lực kỹ thuật và phương pháp điều trị

Kết quả điều trị viêm não cấp rất khác nhau tùy thuộc vào căn nguyên gây viêm não cấp, tình trạng miễn dịch ở người, mức độ hiện đại của nền y học. Một bài đánh giá gần đây tập hợp dữ liệu từ các nghiên cứu về viêm não cấp ở Châu Âu, Bắc Mỹ và Châu Á trong 24 năm ước tính tử vong dao động từ 0 đến 29% và các di chứng thần kinh từ 10 đến 67% [62]. Theo một nghiên cứu ở Ấn Độ trên 24 bệnh nhân bị viêm não cấp có 45,83% bệnh nhân có di chứng thần kinh tại thời điểm xuất viện, trong khi 29,16% đã tử vong tại bệnh viện [63]. Trong các nước phát triển, 50-60% bệnh nhân viêm não cấp do virus sởi sống sót có tiên lượng xấu sau thời gian dài theo dõi [64]. Kết quả nghiên cứu của Fowler và cộng sự cho biết tỷ lệ di chứng là 60% bệnh nhân tại thời điểm ra viện [65].

1.5.2. Liên quan đến nguyên nhân

Kết quả điều trị phụ thuộc rất nhiều vào căn nguyên gây bệnh. Viêm não cấp do đại tử vong 100% đặc biệt do chó cắn, y văn chỉ ghi nhận một vài trường hợp viêm não cấp do đại sống sót do dơi cắn [5]. Đối với viêm não cấp HSV tỷ lệ tử vong nếu không được điều trị là 70%, nếu điều trị acyclovir

ngay khi vào viện cho tất cả bệnh nhân nghi ngờ viêm não cấp do virus tỷ lệ tử vong giảm còn 30% và 38% bệnh nhân hồi phục hoàn toàn. Sau khi dùng acyclovir trong điều trị viêm não cấp HSV tỷ lệ tử vong đã thay đổi đáng kể từ 70% đến khoảng 20-30%. Mặc dù vậy, một tỷ lệ lớn trẻ em bị di chứng thần kinh nặng sau viêm não cấp HSV bao gồm những khó khăn trong học tập, ngôn ngữ và thính giác và động kinh. Viêm não cấp do *M. pneumoniae* có tỷ lệ di chứng thần kinh khoảng 48-64%. Viêm não cấp do *Saint Louis encephalitis virus* có thể gây tử vong trong 30% trường hợp. VNNB có thể gây ra tỷ lệ tử vong từ 0,3% đến 60% số người bị nhiễm bệnh, thường là trong tuần đầu tiên của bệnh. Bệnh nhân viêm não cấp do HIV hoặc do hóa chất thường có tiên lượng xấu. Trong thập kỷ qua đã có nhiều đợt viêm não cấp bùng phát chủ yếu ở châu Á, viêm não cấp nặng ở trẻ em do EV 71, virus VNNB và cúm với tỷ lệ tử vong và di chứng cao ở những người sống sót [23], [66], [67]. Viêm não cấp do các nguyên nhân khác hoặc nguyên nhân không rõ được mô tả có một kết quả tốt hơn với tỷ lệ tử vong thấp hơn và ít số di chứng trầm trọng thần kinh [15], [37], [68]. Viêm não cấp do nhiễm sởi cấp tính ở người không có miễn dịch có tỷ lệ tử vong 10-15% và tỷ lệ di chứng thần kinh khoảng 25% trường hợp. Tiên lượng đối với bệnh nhân ADEM là tương đối tốt 57-94% bệnh nhân phục hồi hoàn toàn với liệu pháp corticosteroid tiêm tĩnh mạch, nếu không được điều trị tỉ lệ tử vong vẫn thấp ngoại trừ những trường hợp tối cấp như viêm não cấp tủy cấp tính xuất huyết (AHLE) [69], [70], [71]. Viêm não cấp do Tick-borne virus ở trẻ em có tiên lượng tốt bệnh nhân gần như hồi phục hoàn toàn và không để lại di chứng tuy nhiên đối với người trưởng thành người ta thấy khoảng một phần ba số ca bệnh sẽ không hồi phục hoàn toàn. Các vấn đề chính bao gồm mệt mỏi, nhức đầu, giảm nhận thức và liệt không hồi phục [72].

1.5.3. Các yếu tố tiên lượng viêm não cấp khác

Rất nhiều yếu tố tiên lượng của trẻ bị viêm não cấp được nghiên cứu như tuổi nhỏ, điểm Glasgow thấp, tình trạng co giật lúc vào viện, bệnh nhân có shock hoặc suy hô hấp, dấu hiệu mất búp bê, giảm natri máu, hình ảnh điện não đồ nặng, tổn thương lớn trên chẩn đoán hình ảnh được gọi ý liên quan đến tiên lượng xấu của trẻ nhưng kết quả khác nhau giữa các nghiên cứu [15], [73], [66], [74], [75].

1.5.3.1. Tuổi mắc bệnh

Các nghiên cứu trước đây đã cho thấy những quan điểm trái ngược về mức độ nặng của viêm não cấp liên quan đến tuổi. Nghiên cứu của tác giả Bhutto và cộng sự cho rằng tuổi không có liên quan với đến kết quả điều trị [76]. Điều này phù hợp với tác giả Klern, nhưng khác với tác giả Rautonen và Kennedy người đã tìm ra yếu tố tiên lượng xấu hơn ở những bệnh nhân <3 tuổi và <1 tuổi và nguy cơ tử vong và bệnh nặng ở trẻ em dưới một năm tuổi lớn gấp 5 lần so với trẻ lớn hơn. Một tổng kết ở Đài Loan trên trẻ viêm não cấp tới cấp nhận thấy 80% xảy ra ở trẻ dưới 8 tuổi [77], [78], [79], [80].

1.5.3.2. Mùa và khí hậu

Sự biến đổi theo mùa đã được nhìn thấy có quan hệ mật thiết với khởi phát bệnh viêm não cấp do virus đặc biệt là viêm não cấp do Arbovirrus tuy nhiên, không có mối tương quan nào với tiên lượng nặng được tìm thấy trong nghiên cứu [81].

1.5.3.3. Triệu chứng lâm sàng

Theo Rautonen và cộng sự các triệu chứng lâm sàng phổ biến nhất là sốt, suy giảm ý thức, động kinh, nôn mửa, thay đổi hành vi, phát ban và tiền sử sốt cao co giật cũng không có mối liên quan đến tiên lượng nặng, cũng trong nghiên cứu này yếu tố tiền sử khởi bệnh kéo dài trên 3 ngày, cho thấy có mối liên quan với kết quả điều trị kém [77]. Điểm Glasgow là một trong

những yếu tố liên quan đến tiên lượng nặng của bệnh nhân. Trong nghiên cứu của tác giả Bhutto những bệnh nhân có điểm số Glasgow < 5 có tiên lượng xấu hơn nhiều so với những bệnh nhân có điểm số cao hơn. Điều này phù hợp với các nghiên cứu trước đây, đặc biệt là các nghiên cứu của tác giả Kennedy và Klerm [78], [79]. Tuy nhiên, trong nghiên cứu của Bhutto cũng nhấn mạnh tiên lượng là xấu với những bệnh nhân có điểm số Glasgow 6-10 nhưng giảm nhanh xuống mức dự báo tiên lượng xấu, tuy nhiên giữa các nghiên cứu không có sự thống nhất về mốc điểm Glasgow tại thời điểm vào viện [76]. Nghiên cứu ở Ấn Độ và Ooi thấy điểm Glasgow dưới 8 là dấu hiệu tiên lượng nặng, một số nghiên cứu cho rằng Glasgow dưới 6 điểm mới có giá trị tiên lượng nặng nếu không thì không có ý nghĩa. Vì vậy trẻ em có điểm Glasgow < 8 nên được đặt nội khí quản để cung cấp thông khí cơ học trong trường hợp các nỗ lực thở không đầy đủ [63], [68].

Phản xạ mắt búp bê thường có tương quan mạnh mẽ với kết quả bất lợi [77], [78]. Thật không may do thiếu các tài liệu thích hợp chúng tôi không thể đánh giá được tham số này. Các đặc điểm lâm sàng khác có liên quan đến tiên lượng xấu cũng được nêu lên trong các nghiên cứu như bệnh nhân cần hô hấp nhân tạo, suy tuần hoàn, cần sự hỗ trợ của thuốc vận mạch, co giật tái diễn nhiều lần [68]. Trong một nghiên cứu trên 462 trẻ em viêm não cấp ở Phần Lan, những bệnh nhân có triệu chứng mất định hướng khi vào viện có nguy cơ tử vong và bệnh nặng cao hơn 3,9% bệnh nhân không có triệu chứng này [27]. Trong một nghiên cứu nhi khoa khác bệnh nhân có dấu hiệu thần kinh khu trú và bất thường trên phim chụp não là hai yếu tố dự đoán tiên lượng gần của bệnh nhân viêm não cấp [63].

1.5.3.4. Yếu tố cận lâm sàng

Giảm natri máu không được phát hiện có bất kỳ mối quan hệ nào với kết quả điều trị trong một số nghiên cứu, tuy nhiên cũng có nhiều nghiên cứu

kết luận giảm natri máu là yếu tố tiên lượng nặng. Các nghiên cứu trước đây đã đề cập đến mối quan hệ giữa các kết quả DNT và kết quả điều trị tuy nhiên không một báo cáo nào cho ý nghĩa. Mặc dù sự bất thường của điện não đồ là hiện diện trong 96,6% trường hợp viêm não cấp được kiểm tra nhưng không có liên quan đáng kể với kết quả điều trị. Hình ảnh bất thường trên phim CT sọ não gặp ở 54% bệnh nhân viêm não cấp nhưng cũng không thể hiện sự liên quan với kết quả điều trị tuy nhiên trong một số nghiên cứu có nhắc đến tổn thương nặng trên MRI sọ não có liên quan đến yếu tố tiên lượng nặng [65], [76], [78], [79].

1.5.3.5. Đặc tính di truyền

Câu hỏi đặt ra là tại sao một vài người lại có những biến chứng nặng, như viêm não cấp sau khi bị nhiễm một số loại virus thông thường hiện còn chưa được rõ. Tuy nhiên, có những nghiên cứu cho thấy sự khác nhau về gen trong đáp ứng của hệ thống miễn dịch đối với nhiễm virus làm tăng tính nhạy cảm để phát triển thành nhiễm trùng hệ thần kinh trung ương. Suy giảm chức năng truyền tín hiệu của interferon đã cho thấy có nguy cơ phát triển viêm não cấp do HSV. Tác giả Casrouge và cộng sự đã mô tả sự thiếu hụt gen lặn trên nhiễm sắc thể thường protein UNC-93B ở hai đứa trẻ có viêm não cấp HSV, dẫn đến đáp ứng interferon tế bào suy giảm đối với nhiễm virus [82]. Hơn nữa, đột biến trong thụ thể Toll-like 3 (TLR3) đã được tìm thấy ở trẻ em có viêm não cấp HSV trong các nghiên cứu khác [83], [84]. TLR3 là một thụ thể nội bào kích thích sản xuất các cytokine viêm và interferon type 1, một chức năng quan trọng của hệ miễn dịch bẩm sinh. Ngược lại, một trong những chức năng của TLR3 là liên quan đến tăng nguy cơ nhiễm trùng nặng ở người lớn nhiễm Tick-borne encephalitis virus [85]. Sự mâu thuẫn này có thể là cơ chế phát triển viêm não cấp của các virus. Hơn nữa, đột biến trong thụ thể chemokine type 5 (CCR5), một thụ thể điều hòa việc vận chuyển leukocyte

cũng như các đột biến trong protein tổng hợp 2'-5'oligoadenylate synthetase (OAS), một protein kháng virus được tạo ra bởi interferon type1, đã được tìm thấy ở bệnh nhân tick-borne encephalitis và nhiễm *West Nile virus* [86], [87]. Thật vậy, sự khác biệt về gen trong việc điều hòa đáp ứng miễn dịch đối với nhiễm trùng đường như đóng một vai trò quan trọng trong sự nhạy cảm để phát triển bệnh viêm não cấp. Điều này được minh họa thêm bởi sự khác biệt trong kết quả sau khi viêm não cấp giữa trẻ em ở Nhật Bản và Châu Âu. Tại Nhật Bản, tỷ lệ tử vong ở bệnh viêm não cấp là 30% do virus cúm gây ra, trong khi tử vong ở viêm não cấp do cúm ở trẻ em ở Bắc Âu và Hoa Kỳ là rất hiếm [67], [88].

1.5.4. Yếu tố tiên lượng theo căn nguyên viêm não cấp hay gặp

1.5.4.1. Viêm não cấp do VNNB

Theo báo cáo của tổ chức Y tế Thế giới năm 2011 ước tính gần 68.000 trường hợp mắc VNNB trên toàn cầu trong đó 24 quốc gia thuộc khu vực Đông Nam Á và khu vực Tây Thái Bình Dương nằm trong vùng dịch tễ của VNNB, gần 3 tỷ người có nguy cơ lây nhiễm. Tại Châu Á khoảng 50.000 ca mắc hàng năm, tỉ lệ tử vong ở các nơi có khả năng chăm sóc đặc biệt là 5% - 10%. Ở các khu vực kém phát triển, tỷ lệ tử vong có thể vượt quá 35%. Trên toàn thế giới, có hơn 10.000 ca tử vong do viêm não cấp Nhật Bản được báo cáo mỗi năm. Nguyên nhân chính gây tử vong do VNNB bao gồm sặc, co giật, tăng áp lực nội sọ, và hạ đường huyết [21], [89]. Hầu hết các trường hợp cải thiện từ 6 tháng (55%) đến 12 tháng (78%), khoảng 33% -50% số người sống sót của bệnh triệu chứng có di chứng thần kinh nặng tại thời điểm 1 năm sau khi ra viện, bao gồm chứng động kinh, liệt thần kinh vận động và thần kinh sọ, rối loạn vận động, sau 5 năm, vẫn còn gần 75% số bệnh nhân chưa đạt được mức độ chuẩn so với tuổi.

Các yếu tố tiên đoán tiên lượng tốt bao gồm:

- Nồng độ cao các kháng thể trung hòa trong DNT
- Nồng độ cao của globulin G miễn dịch virus (IgG) ở DNT

Các yếu tố tiên lượng xấu bao gồm:

- Tuổi < 10
- Điểm Glasgow thấp
- Giảm natri máu
- Sốc
- Sự hiện diện của các phức hợp miễn dịch trong dịch não tủy
- Kháng thể kháng sợi thần kinh tăng cao
- Tăng nồng độ yếu tố hoại tử u
- Đồng nhiễm ấu trùng sán lợn
- Nồng độ virus trong dịch não tủy cao
- Mức IgG/IgM trong DNT hoặc huyết thanh thấp

Ngoài ra tiền sử nhiễm sốt xuất huyết trước đây có thể liên quan đến giảm tỷ lệ bệnh tật và tỷ lệ tử vong có thể do phản ứng chéo của kháng thể [89], [90], [91].

1.5.4.2. Viêm não cấp do HSV

Viêm não cấp do HSV không điều trị sẽ tiến triển và thường gây tử vong trong 7-14 ngày. Một nghiên cứu của Whitley và cộng sự năm 1977 đã cho thấy tỷ lệ tử vong 70% ở những bệnh nhân không được điều trị và di chứng thần kinh nặng ở phần lớn những bệnh nhân sống sót [92].

Tỷ lệ tử vong ở bệnh nhân điều trị với acyclovir là 19% trong các nghiên cứu trước đây. Các thử nghiệm lâm sàng tiếp theo cho thấy tỷ lệ tử vong thấp hơn (6-11%), bởi vì bệnh nhân được chẩn đoán bằng phương pháp PCR hơn là sinh thiết não và do đó có thể đã được xác định được cả những thể bệnh nhẹ [46], [92]. Tử vong viêm não cấp do HSV ở trẻ sơ sinh tương đối cao 6% ở bệnh nhân bị viêm não cấp tử vong ngay cả khi điều trị và 31% ở bệnh nhân

có nhiễm trùng lan tỏa. Bệnh nhân sống sót được điều trị bằng acyclovir có tỷ lệ di chứng đáng kể như sau: không có thiếu sót thần kinh hoặc thiếu sót mức độ nhẹ 38%, thiếu sót mức độ trung bình 9% và thiếu sót nặng 53%. Mức độ di chứng phụ thuộc vào tuổi của bệnh nhân và tình trạng thần kinh tại thời điểm chẩn đoán. Bệnh nhân có hôn mê tại thời điểm chẩn đoán có tiên lượng xấu bất kể ở lứa tuổi nào. Ở bệnh nhân không hôn mê, tiên lượng có liên quan đến tuổi với kết quả tốt hơn ở bệnh nhân dưới 30 tuổi. Tác giả Elbers và các đồng nghiệp đã theo dõi trẻ được điều trị phù hợp sau 12 năm bị viêm não cấp HSV họ phát hiện ra con động kinh ở 44% trẻ em và chậm phát triển ở 25% trẻ em [71]. Shelley và các đồng nghiệp đã báo cáo một trường hợp xuất huyết nội sọ xảy ra ở một bệnh nhân được điều trị thành công với một đợt acyclovir và đã loại trừ hoàn toàn virus [93].

Các yếu tố dự báo về kết quả điều trị tởi ở bệnh nhân bao gồm tuổi bệnh nhân (>30 tuổi), điểm Glasgow < 6) và thời gian từ khi có triệu chứng đến khi bắt đầu điều trị acyclovir (>4 ngày). Tỷ lệ tử vong giảm xuống 8% nếu điều trị < 4 ngày sau khi xuất hiện các triệu chứng lâm sàng. Trong một nghiên cứu hồi cứu đa trung tâm ở 93 bệnh nhân người lớn sử dụng thang điểm SAPS để đánh giá độ nặng và tiên lượng tử vong của bệnh nhân thấy rằng $SAPS \geq 27$ tại thời điểm vào viện và trì hoãn >2 ngày kể từ lúc nhập viện đến khi điều trị acyclovir là những yếu tố tiên lượng kết quả điều trị kém [94]. Các yếu tố dự đoán về tiên lượng viêm não cấp do HSV trong một nghiên cứu khác bao gồm thời gian bắt đầu điều trị acyclovir, mức độ nặng của bệnh trong giai đoạn cấp tính, tuổi, dấu hiệu thần kinh khu trú và các dấu hiệu bất thường trên phim chụp MRI [69].

1.5.4.3. Viêm não cấp do Enterovirus 71

Trong những năm gần đây EV 71 một dưới tuýp gây xâm nhập thần kinh trung ương của EV đã được công nhận là căn nguyên gây ra tử vong nhanh

chóng do viêm thân não ở các nước Đông Nam Á. Trường hợp nhiễm EV 71 lần đầu tiên được mô tả và phân lập từ một trường hợp bệnh nhân bị viêm não cấp California vào năm 1969 [91]. Bên cạnh đó EV 71 đã được công nhận là một căn nguyên gây dịch bệnh tay chân miệng có liên quan với viêm não cấp [95]. Trong đợt dịch lớn nặng nhất liên quan đến EV71 xảy ra ở Đài Loan vào năm 1998, 405 trẻ em bị biến chứng thần kinh nặng, phù phổi hoặc cả hai có 78 trẻ em đã chết [96]. Hầu hết các trường hợp tử vong của EV 71 xảy ra ở trẻ em < 3 tuổi [97], vị trí tấn công chính của virus là hệ thần kinh trung ương đặc biệt là thân não làm tăng phản ứng của hệ thần kinh tự động gây phù phổi (PE) và/hoặc xuất huyết phổi, suy tim, phù phổi cấp nặng là nguyên nhân đầu gây tử vong ở những bệnh nhân này [97]. Các chất trung gian gây viêm hệ thống tăng ở bệnh nhân phù phổi đường như được kích hoạt bởi hệ thần kinh tự động do hậu quả của việc phá hủy thân não trực tiếp bởi virus [97].

Một nghiên cứu ở Việt Nam kết luận rằng sự xuất hiện co giật khi nhập viện, yếu chi, điểm Glasgow thấp và tuổi là các yếu tố liên quan đến tiên lượng tử vong, trong khi thời gian bị bệnh, tiền sử co giật và giới tính không liên quan đến tiên lượng [68]. Một nghiên cứu tiến cứu gần 1500 trẻ em tại một bệnh viện trong ba đợt dịch EV 71 ở Sarawak trong 7 năm cho thấy các yếu tố dự đoán biến chứng thần kinh bao gồm sốt $\geq 38,50C$, sốt ≥ 3 ngày, tiền sử có li bì [98]. Chưa phát hiện ra rằng trẻ bị suy tim phổi sau khi tổn thương thần kinh trung ương có chỉ số thông minh thấp hơn trẻ có tổn thương thần kinh trung ương đơn thuần [99]. Viêm não cấp do EV 71 có liên quan đến các di chứng thần kinh lâu dài như chậm phát triển tinh thần vận động [71], những di chứng khác bao gồm liệt, teo chi, khó nuốt, suy hô hấp do trung tâm, liệt mặt, co giật. Các dấu hiệu liên quan đến hội chứng tiểu não gặp ở khoảng 10% bệnh nhân sau khi viêm thân não cấp tính mức độ vừa bao gồm bệnh thần kinh sọ, giật cơ, run và thất điều [99].

Chương 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu là tất cả các bệnh nhi trên 1 tháng tuổi có nghi ngờ mắc bệnh viêm não cấp vào Bệnh viện Nhi Trung Ương từ tháng 1 năm 2014 đến hết tháng 12 năm 2016.

2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân

Bệnh nhân trên 1 tháng tuổi được chẩn đoán viêm não cấp dựa trên tiêu chuẩn chẩn đoán của “đồng thuận viêm não cấp quốc tế” năm 2013 [12].

2.1.1.1. Tiêu chuẩn chẩn đoán viêm não cấp

Tiêu chuẩn chính

Bệnh nhân có rối loạn tri giác kéo dài >24 giờ từ nhẹ đến nặng bao gồm: ngủ gà, li bì, kích thích, lú lẫn, hôn mê hoặc thay đổi hành vi và nhân cách (không có bất kỳ nguyên nhân nào khác được xác định).

Tiêu chuẩn phụ

- Sốt hoặc tiền sử có sốt $\geq 38^{\circ}\text{C}$ trong vòng 72 giờ trước và /hoặc sau khi bị bệnh.
- Co giật toàn thân hoặc co giật cục bộ (loại trừ sốt cao co giật).
- Có dấu hiệu thần kinh khu trú.
- DNT có hiện tượng tăng bạch cầu lympho (>5 bạch cầu/ μl).
- Chụp CT hoặc MRI: Có các tổn thương nghi ngờ viêm não cấp.

* Chẩn đoán viêm não cấp theo 3 tình huống sau

- Chẩn đoán “viêm não cấp có thể - possible encephalitis” khi bệnh nhân có một tiêu chuẩn chính và 2 tiêu chuẩn phụ.

* Chẩn đoán “viêm não cấp nhiều khả năng / viêm não cấp lâm sàng – probable encephalitis” khi bệnh nhân có một tiêu chuẩn chính và ≥ 3 tiêu chuẩn phụ.

* Chẩn đoán “viêm não cấp chắc chắn/viêm não cấp khẳng định - confirm encephalitis” khi bệnh nhân thuộc một trong hai chẩn đoán trên mà xác định được căn nguyên gây bệnh.

=> Bệnh nhân viêm não cấp được chọn vào nghiên cứu của chúng tôi bao gồm cả ba tình huống trên.

(Lưu ý: Tại Bệnh viện Nhi Trung ương do chưa có tiêu chuẩn xác định biến đổi điện não theo hướng chẩn đoán viêm não cấp và điện não đồ không được làm rộng rãi ở bệnh nhân viêm não cấp nên trong nghiên cứu của chúng tôi không sử dụng được tiêu chuẩn điện não đồ làm tiêu chuẩn phụ).

2.1.1.2. Tiêu chuẩn xác định căn nguyên viêm não cấp

Nhóm xác định được chắc chắn căn nguyên gây viêm não cấp

a./ Có bằng chứng của virus, vi khuẩn, các yếu tố miễn dịch dựa theo kết quả xét nghiệm PCR hoặc ELISA IgM dương tính đặc hiệu với từng virus, vi khuẩn và các kháng thể đặc hiệu trong DNT dương tính bao gồm:

- Nuôi cấy xác định căn nguyên vi sinh gây bệnh
- Xét nghiệm PCR dương tính đặc hiệu cho vi sinh gây bệnh
- Xét nghiệm ELISA IgM dương tính đặc hiệu
- Xét nghiệm tìm thấy các kháng thể tự miễn trong DNT

b./ Một số trường hợp không tìm được căn nguyên gây bệnh trong DNT, cho phép chẩn đoán xác định căn nguyên viêm não cấp mà căn nguyên không phải được xác định từ DNT [5].

Viêm não cấp Nhật Bản:

- Nếu IgM VNNB trong DNT âm tính và trong huyết thanh mẫu 1 âm tính nhưng mẫu 2 trong huyết thanh dương tính hoặc hiệu giá mẫu 2 trong huyết thanh gấp 4 lần mẫu 1.
- *Viêm não cấp do Đại:*
- Và/hoặc PCR đại trong nước bọt (+)

- Và/hoặc PCR đại nước bọt con vật cắn (+)
- Và/hoặc sinh thiết da gáy tìm thấy virus đại và/hoặc kháng nguyên đại

Nhóm căn nguyên có thể:

- Xác định căn nguyên gây bệnh dựa trên các bệnh phẩm ngoài DNT bằng các phương pháp: nuôi cấy, PCR, ELISA, tìm kháng nguyên và các kháng thể tự miễn tại các dịch cơ thể: máu, dịch tỵ hầu, dịch nội khí quản, phân, nước tiểu..

Tiêu chuẩn chẩn đoán viêm não cấp tự miễn:

Chẩn đoán có thể đưa ra khi có đủ ba tiêu chuẩn sau [100]

- Khởi phát đột ngột (dưới 3 tháng) của ít nhất bốn trong sáu nhóm triệu chứng sau:

- ✓ Hành vi bất thường hoặc rối loạn nhận thức
- ✓ Rối loạn chức năng nói (nói đôn dập, giảm lời nói, câm)
- ✓ Co giật
- ✓ Vận động bất thường, loạn động, tư thế cứng/bất thường
- ✓ Giảm tri giác
- ✓ Rối loạn chức năng thần kinh thực vật hoặc giảm thông khí do trung ương

- Ít nhất một trong các kết quả thăm dò sau:

- ✓ Bất thường điện não đồ (sóng chậm lan tỏa hoặc cục bộ, sóng dạng động kinh, hoặc sóng extreme delta brush).
- ✓ DNT có tăng tế bào lympho (>5 bạch cầu/ μ l)

- Đã chẩn đoán loại trừ hợp lý các bệnh lý khác

(Lưu ý: do Bệnh viện Nhi Trung ương chưa làm được xét nghiệm khẳng định chẩn đoán VNTM vì vậy chúng tôi dựa vào tiêu chuẩn lâm sàng để chẩn đoán).

Nhóm không xác định được căn nguyên

Bệnh nhân đủ tiêu chuẩn chẩn đoán viêm não cấp nhiều khả năng, nhưng không tìm được căn nguyên gây bệnh.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

a/ Bệnh nhân có biểu hiện viêm não cấp được xác định mắc một trong các bệnh sau đây được loại khỏi nghiên cứu

- Viêm não cấp do ngộ độc
- Viêm não cấp do rối loạn chuyển hóa
- Tổn thương não ở bệnh nhân suy thận
- Tổn thương não ở bệnh nhân hôn mê gan

b/ Ca bệnh không đủ dữ liệu để đưa vào nghiên cứu

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu tiến cứu mô tả cắt ngang tất cả các bệnh nhi viêm não cấp từ lúc vào viện cho đến khi ra viện.

2.2.2. Cỡ mẫu nghiên cứu: Theo mẫu thuận tiện

Áp dụng công thức tính cỡ mẫu cho nghiên cứu tiến cứu ước lượng một tỉ lệ sai số tuyệt đối:

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

Trong đó:

n: số bệnh nhân viêm não cấp cần nghiên cứu

p: tỉ lệ bệnh nhân xác định được căn nguyên (Theo nghiên cứu tại bệnh viện nhi trung ương tỉ lệ này là 46% [11]).

d : Sai số tuyệt đối = 0,05.

$Z_{(1-\alpha/2)}$: hệ số tin cậy, α : mức ý nghĩa thống kê. Với mức xác suất 95%, chỉ số này là 1,96.

$$\text{Cỡ mẫu nghiên cứu: } n = 1,96^2 \times \frac{0,46(1-0,46)}{0,05^2} = 382$$

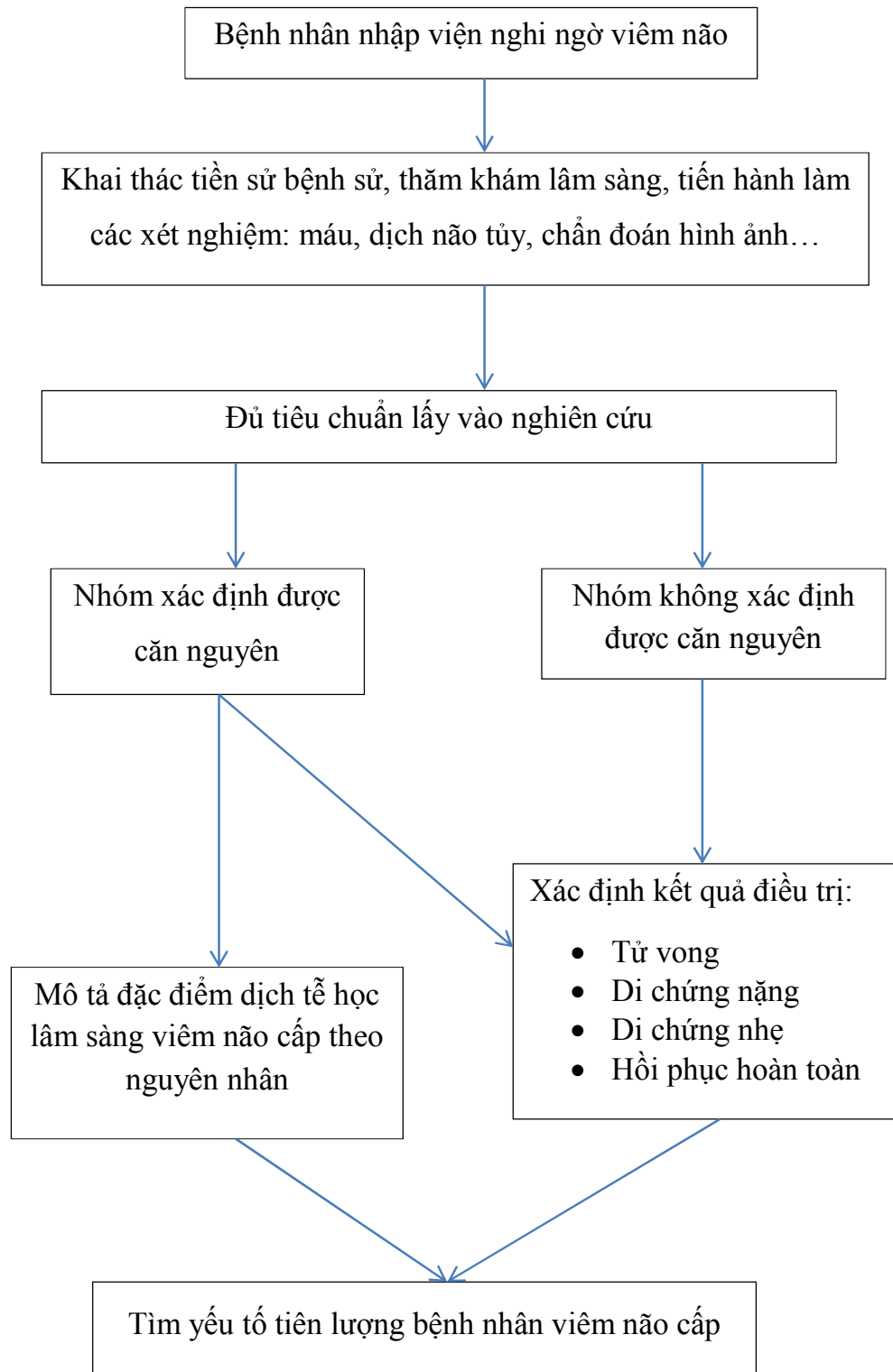
Vậy cỡ mẫu cần thiết cho nghiên cứu là 382 bệnh nhân. Tuy nhiên trong nghiên cứu này chúng tôi lấy mẫu thuận tiện, tất cả các bệnh nhân đủ tiêu chuẩn viêm não cấp nhập viện từ tháng 1 năm 2014 đến tháng 12 năm 2016 đều được đưa vào nghiên cứu.

2.2.3. Quy trình nghiên cứu

Bệnh nhân > 1 tháng tuổi nghi ngờ viêm não cấp nhập viện sẽ được đưa vào theo dõi trước khi xác định có đủ tiêu chuẩn để đưa vào nghiên cứu hay không.

Bệnh nhân được hỏi bệnh, khai thác tiền sử, bệnh sử, thăm khám lâm sàng và tiến hành làm xét nghiệm, xác định chẩn đoán theo "đồng thuận viêm não cấp quốc tế 2013". Nếu đủ tiêu chuẩn chẩn đoán, bệnh nhân sẽ được và theo dõi từ khi nhập viện đến khi ra viện (hoặc tử vong) theo một mẫu bệnh án thống nhất.

Những bệnh nhân không đủ tiêu chuẩn chẩn đoán hoặc đủ tiêu chuẩn loại trừ bệnh nhân sẽ được loại khỏi nghiên cứu.

SƠ ĐỒ NGHIÊN CỨU

2.3. Phương pháp thu thập số liệu

2.3.1. Thăm khám lâm sàng

Trực tiếp hỏi bệnh, khai thác bệnh sử, tiền sử, thăm khám lâm sàng và lựa chọn bệnh nhân vào nhóm nghiên cứu thỏa mãn các tiêu chí lựa chọn. Thu thập số liệu nghiên cứu vào bệnh án nghiên cứu theo mẫu thống nhất.

Hỏi bệnh:

Hành chính: tên, tuổi, giới, địa chỉ

Tiền sử gia đình và bản thân

Gia đình:

- Anh chị em ruột có bị bệnh não, bệnh rối loạn chuyển hóa, rối loạn tâm thần hay bệnh truyền nhiễm.
- Bố, mẹ, ông bà nội ngoại có bị bệnh não, bệnh rối loạn chuyển hóa, rối loạn tâm thần hay bệnh truyền nhiễm.

Bản thân:

- Tiền sử phát triển tinh thần và vận động
- Các bệnh đã mắc trước khi vào viện
- Tiền sử tiêm chủng: lao, cúm, VNNB, *H.influenzae*, phế cầu...
- Tiền sử dùng thuốc
- Tiền sử tiếp xúc với bệnh nhân mắc các bệnh truyền nhiễm như herpes, thủy đậu, cúm, lao...

Bệnh sử: khai thác tỉ mỉ

- Triệu chứng xuất hiện đầu tiên
- Các triệu chứng kèm theo
- Diễn biến các triệu chứng theo thời gian
- Các thuốc đã dùng và đáp ứng với thuốc trong suốt quá trình bị bệnh.

Khám bệnh:

Khám đầy đủ các dấu hiệu lâm sàng để đảm bảo đánh giá chính xác và phân loại đúng bệnh nhân. Ghi chép bệnh án đầy đủ với sự giúp đỡ của các bác sỹ khoa Truyền nhiễm và khoa Hồi sức cấp cứu.

Thăm khám bệnh nhân lúc vào viện

Triệu chứng toàn thân:

- Mạch, nhiệt độ, nhịp thở, huyết áp
- Tri giác của bệnh nhân dựa theo thang điểm Glasgow
- Đo chiều cao, cân nặng của bệnh nhân

Triệu chứng thần kinh

- Co giật cục bộ hay co giật toàn thân
- Dấu hiệu liệt thần kinh khư trú: toàn thân, nửa người, chi trên hay chi dưới
- Khám và phát hiện liệt 12 đôi dây thần kinh sọ
- Trương lực cơ: tăng, giảm hay bình thường
- Phản xạ gân xương: tăng, giảm hay bình thường
- Phản xạ bệnh lý: Babinski, Hoffman...
- Hội chứng màng não: Đánh giá dấu hiệu cứng gáy, vạch màng não, dấu hiệu Kernig, Bruzinski..
- Dấu hiệu rối loạn ngôn ngữ, rối loạn vận động
- Hội chứng tiểu não: thất điều, loạng choạng, nói khó
- Rối loạn thị lực

Triệu chứng ở cơ quan khác

- Hô hấp: mức độ suy hô hấp, ran phổi
- Tuần hoàn: mức độ suy tuần hoàn
- Tổn thương da: ban, phỏng nước, nốt loét trên da, viêm tuyến mang tai...
- Tìm các dấu hiệu ở các cơ quan khác: thiếu máu, gan to, rối loạn tiêu hóa

Đánh giá bệnh nhân tại thời điểm ra viện

- Đánh giá tình trạng ra viện: theo kết quả thang đo Glasgow

2.3.2. Cận lâm sàng

2.3.2.1. Xét nghiệm dịch não tủy

Tất cả bệnh nhân nghi ngờ viêm não cấp sẽ được tiến hành chọc DNT càng sớm càng tốt trừ khi có chống chỉ định.

Đánh giá màu sắc và áp lực DNT sau khi chọc.

Làm xét nghiệm thường qui bao gồm: protein, đường, đếm và phân loại tế bào, nuôi cấy nhuộm Gram tìm vi khuẩn.

Tiến hành làm xét nghiệm PCR đặc hiệu đối với một số vi sinh vật gây bệnh và ELISA IgM VNNB trong DNT.

- Nếu DNT đục: Làm thường qui PCR *H.influenzae* và phế cầu.

- Nếu DNT trong:

- Làm xét nghiệm PCR *H.influenzae*, phế cầu, HSV, EV, CMV, EBV và ELISA IgM VNNB.
- Nếu bệnh nhân có triệu chứng về đường hô hấp trước khi nhập viện làm thêm PCR *M. pneumoniae*.
- Bệnh nhân nghi ngờ lao: PCR lao và nuôi cấy lao bằng phương pháp Mods.
- Bệnh nhân có phát ban dạng sởi: PCR HHV6, sởi, rubella.
- Bệnh nhân có phỏng nước hiện tại hoặc tiền sử trong vòng 1 tháng: PCR thủy đậu.

- Bệnh nhân có thể được làm xét nghiệm DNT nhiều lần để tìm căn nguyên.

2.3.2.2. Xét nghiệm máu

- Công thức máu

- Sinh hóa: Điện giải đồ, calci, calci ion, đường, ure, creatinin, GOT, GPT CRP, procalcitonin.

- ELISA HIV: nếu lâm sàng nghi ngờ

- ELISA: IgM VNNB, Quai bị, DENV, *M.pneumoniae*, sởi, thủy đậu, CMV, EBV, HSV nếu lâm sàng nghi ngờ.

- Nếu nghi ngờ do ký sinh trùng: IgM *Toxocara*, *A.cantonensis*, ấu trùng sán lợn.
- Cây máu: nếu nghi ngờ căn nguyên là vi khuẩn và lao.
- Các xét nghiệm PCR tìm căn nguyên virus trong máu bao gồm: CMV, EBV, EV, HHV6, thủy đậu, Rickettsia.

2.3.2.3. Xét nghiệm khác

- Dịch tỵ hầu:
 - o Xét nghiệm khi bệnh nhân có triệu chứng đường hô hấp: test nhanh cúm A,B và RSV.
 - o Cây tìm vi khuẩn gây bệnh.
- Dịch nội khí quản: Nếu bệnh nhân phải đặt nội khí quản xét nghiệm cây tìm vi khuẩn gây bệnh, PCR lao và CMV nếu có dấu hiệu lâm sàng gợi ý.
- Bệnh nhân nghi ngờ đại: xét nghiệm tìm PCR virus đại trong nước bọt.

2.3.2.4. Chẩn đoán hình ảnh

Bệnh nhân ít nhất được chụp 1 lần CT scanner hoặc MRI sọ não tại khoa chẩn đoán hình ảnh bệnh viện nhi trung ương để đánh giá các tổn thương viêm não cấp trên phim chụp (nếu bệnh nhân chưa có phim chụp sọ não tại tuyến dưới). Nếu bệnh nhân được chụp nhiều phim trong quá trình điều trị chúng tôi sẽ đánh giá phim chụp có nhiều tổn thương nhất.

Đánh giá kết quả chẩn đoán hình ảnh: bác sỹ chuyên chẩn đoán hình ảnh cùng bác sỹ khoa truyền nhiễm Bệnh viện Nhi Trung ương đánh giá và mô tả một số đặc điểm tổn thương trên phim chụp CT và MRI sọ não.

2.3.2.5. Xét nghiệm khác

Việc chỉ định chụp X quang tim phổi và ổ bụng phụ thuộc vào các triệu chứng hô hấp, ổ bụng của bệnh nhân và yêu cầu của bác sỹ khoa Truyền nhiễm.

Phân: cấy phân, test nhanh tìm Rotavirus nếu bệnh nhân có tiêu chảy.

Nước tiểu: tổng phân tích nước tiểu và cấy nước tiểu nếu có triệu chứng về đường tiết niệu.

2.4. Hóa chất, thiết bị và kỹ thuật làm xét nghiệm căn nguyên

2.4.1. Kỹ thuật PCR

- Bệnh phẩm: dịch não tủy, dịch nốt phỏng, dịch ty hầu, dịch ngoáy họng, dịch nội khí quản, máu.

- Nguyên lý - kỹ thuật PCR: PCR là một thử nghiệm nhằm khuếch đại chuỗi nucleic acid đích thành nhiều bản sao để sau đó có thể phát hiện được.

Trang thiết bị

- Máy tách chiết DNA/RNA: Hệ thống máy tách chiết tự động MagNA Pure 2.0 (Roche), được trang bị cánh tay robot và thực hiện thao tác tự động nên tránh được hiện tượng nhiễm chéo.
- Máy realtime PCR-ABI 7500 hoặc máy realtime PCR-ABI fast 7500 có block nhiệt cho 96 giếng phản ứng.
- Tủ lạnh thường, tủ lạnh -800C bảo quản bệnh phẩm và -200C bảo quản sinh phẩm.

Hóa chất

- Hóa chất tách chiết: Kit hóa chất tách chiết (MagNA Pure LC Total Nucleic Acid Isolation Kit – High Performance) được cung cấp bởi Roche và được cung cấp theo máy.
- Hóa chất chạy phản ứng realtime PCR: RT-PCR Master Mix 2X concentration của hãng Invitrogen.
- Mẫu dò (Taqman probe): sử dụng một trình tự oligonucleotide đặc hiệu, gắn chất huỳnh quang), cùng với các primer.
- Nước cất sử dụng cho phản ứng realtime PCR.
- Thời gian ước tính cho việc chạy mẫu nằm trong khoảng 100-140 phút tùy thuộc vào từng loại máy realtime PCR.

Đọc kết quả xét nghiệm

Kết quả được đọc trực tiếp trên máy realtime PCR

- Dương tính: nếu tín hiệu phát sinh Ct < chu kỳ 38
- Âm tính: nếu tín hiệu phát sinh Ct > chu kỳ 38

Giám sát

Các bước thực hiện được tiến hành theo qui trình và có sự giám sát của Trưởng khoa Sinh học phân tử các bệnh Nhiễm trùng, khoa Vi sinh Bệnh viện Nhi Trung ương.

Kiểm định

Phòng xét nghiệm hàng năm có tham gia chương trình ngoại kiểm của NRL EQAS của Australia.

Tiêu chuẩn phòng xét nghiệm

Phòng xét nghiệm Nghiên cứu sinh học phân tử đã đạt tiêu chuẩn ISO 15189 từ năm 2014.

2.4.2. Kỹ thuật nuôi cấy vi khuẩn**2.4.2.1. Cấy dịch não tủy**

Chỉ định: khi bệnh nhi có biểu hiện nhiễm trùng thần kinh trung ương nghi do VK.

Trang thiết bị: Hóa chất; Sinh phẩm; Kỹ thuật cấy và xác định kết quả giống như cấy máu.

Qui trình thực hiện có thể có 2 điểm khác cấy máu:

- Trước khi nuôi cấy thì có thể ly tâm bệnh phẩm, lấy cặn nhuộm soi Gram và nuôi cấy.
- Duy trì nuôi cấy 3 đến 5 ngày mà vẫn âm tính thì sẽ trả lời âm tính.

Giám sát

Các bước thực hiện được tiến hành theo qui trình và có sự giám sát của Trưởng khoa Vi Sinh, Bệnh viện Nhi Trung ương.

2.4.2.2. Cây máu

Chỉ định: khi bệnh nhi có biểu hiện nhiễm trùng toàn thân.

Trang thiết bị:

- Hệ thống tủ cấy tự động: loại BacT/ALERT 3D hoặc BACTEC 9240.
- Tủ ẩm CO₂: MEMMERT
- Hệ thống máy định danh vi khuẩn và kháng sinh đồ tự động: VITEK 2 Compact.

Hóa chất, sinh phẩm:

- Chai chứa môi trường nuôi cấy: chai nhỏ có chứa môi trường nuôi cấy được sản xuất bởi công ty cung cấp máy.
- Môi trường nuôi cấy Thạch máu, CHO do hãng Oxoid – Anh cung cấp.
- Card định danh và kháng sinh đồ tự động phù hợp vi khuẩn (GN, GP)

Kỹ thuật cấy và xác định kết quả:

- Đưa chai chứa bệnh phẩm vào Hệ thống máy cấy tự động.
- Kết quả của quá trình này nếu có vi khuẩn mọc trong vòng 5 ngày thì máy sẽ tự động báo và sẽ lấy vi khuẩn nuôi cấy trong môi trường Thạch máu hoặc CHO, đưa vào tủ ẩm 37°C, theo dõi trong 24 giờ.
- Chuyển vào máy định danh vi khuẩn và làm kháng sinh đồ tự động. Máy sẽ cho định danh vi khuẩn và kháng sinh đồ phù hợp vi khuẩn.
- Nếu kết quả ở máy cấy tự động chưa mọc vi khuẩn thì tiếp tục duy trì nuôi cấy đến 5 ngày mà vẫn âm tính thì sẽ trả lời âm tính.

Giám sát: Các bước thực hiện được tiến hành theo qui trình và có sự giám sát của Trưởng khoa Vi Sinh, Bệnh viện Nhi Trung ương.

2.4.2.3. Cấy vi khuẩn lao

- Hóa chất: MGIT lỏng
- Thiết bị: Memmert, máy ly tâm lạnh ependorf, máy đo quang phổ bactec
- Phương pháp: Định tính

2.4.3. Kỹ thuật xác định kháng nguyên-kháng thể

ELISA VNNB

- Hóa chất: Sinh phẩm chẩn đoán VNNB của viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương.
- Thiết bị: Dialab
- Phương pháp: Miễn dịch enzyme phát hiện IgM
- Độ nhạy và độ đặc hiệu: gần 100%

ELISA CMV (IgM, IgG)

- Hóa chất: Kit 96 test chẩn đoán CMV IgM và IgG của Ý (Diapro)
- Thiết bị: Dialab
- Phương pháp: Miễn dịch enzyme bán định lượng
- Độ nhạy và độ đặc hiệu: độ nhạy IgM > 98 %, IgG > 98%, độ đặc hiệu IgM > 98% và IgG >98%

ELISA EBV (IgM, IgG)

- Hóa chất: Kit 96 test chẩn đoán EBV IgM và IgG của Ý (Diapro), Vidas EBV IgM, IgG của Đức (Serion/virion)
- Thiết bị: Dialab
- Phương pháp: Miễn dịch enzyme bán định lượng
- Độ nhạy và độ đặc hiệu: độ nhạy IgM > 99 %, IgG > 99%, độ đặc hiệu IgM > 94,2% và IgG >99%

ELISA HSV (IgM, IgG)

- Hóa chất: Kit 96 test chẩn đoán HSV1+2 IgM và IgG của Ý (Diapro)
- Thiết bị: Dialab
- Phương pháp: Miễn dịch enzyme bán định lượng
- Độ nhạy và độ đặc hiệu: độ nhạy IgM > 98 %, IgG > 98%, độ đặc hiệu IgM > 98% và IgG >98%.

ELISA THỦY ĐẬU (IgM, IgG)

- Hóa chất: Kit 96 test chẩn đoán THỦY ĐẬU IgM và IgG của Ý (Diapro)

- Thiết bị: Dialab
- Phương pháp: Miễn dịch enzyme bán định lượng
- Độ nhạy và độ đặc hiệu: độ nhạy IgM > 98 %, IgG > 98%, độ đặc hiệu IgM > 98% và IgG >98%.

ELISA *M.pneumonia* (IgM, IgG)

- Hóa chất: Kit 96 test chẩn đoán *M.pneumonia* IgM và IgG của Ý (Diapro)
- Thiết bị: Dialab
- Phương pháp: Miễn dịch enzyme bán định lượng
- Độ nhạy và độ đặc hiệu: độ nhạy IgM > 96,4 %, IgG > 99%, độ đặc hiệu IgM > 92,9% và IgG >88,9%

ELISA Quai bị (IgM, IgG)

- Hóa chất: Kit 96 test chẩn đoán Quai bị IgM và IgG của Ý (Diapro)
- Thiết bị: Dialab
- Phương pháp: Miễn dịch enzyme bán định lượng
- Độ nhạy và độ đặc hiệu: độ nhạy IgM > 96,3 %, IgG > 99%, độ đặc hiệu IgM > 97,8% và IgG >93,7%

ELISA Sởi (IgM, IgG)

- Hóa chất: Kit 96 test chẩn đoán Sởi IgM và IgG của Ý (Diapro)
- Thiết bị: Dialab
- Phương pháp: Miễn dịch enzyme bán định lượng
- Độ nhạy và độ đặc hiệu: độ nhạy IgM > 96,3 %, IgG > 98%, độ đặc hiệu IgM > 97,8% và IgG >93,3%

ELISA DENV (IgM, IgG)

- Hóa chất: Kit 96 test chẩn đoán DENV IgM và IgG của Ý (Diapro)
- Thiết bị: Dialab
- Phương pháp: Miễn dịch enzyme bán tự động

- Độ nhạy và độ đặc hiệu: độ nhạy IgM > 98 %, IgG > 98%, độ đặc hiệu IgM > 98% và IgG >98%.

Test nhanh RSV

- Hóa chất: SD RSV
- Phương pháp: Sắc ký giấy
- Độ nhạy và độ đặc hiệu: độ nhạy 92,3 %, độ đặc hiệu 93,3%

Test nhanh cúm A, B

- Hóa chất: SD Influenzae antigen
- Phương pháp: Sắc ký giấy
- Độ nhạy và độ đặc hiệu: độ nhạy 91,8 %, độ đặc hiệu 98,9%

Test nhanh Rotavirus

- Hóa chất: Bio line SD Rotavirus
- Phương pháp: Sắc ký giấy
- Độ nhạy và độ đặc hiệu: độ nhạy 95,3 %, độ đặc hiệu 97,3%

Toxocara

- Hóa chất: Toxocara canis IgG IBL (Đức)
- Thiết bị: Dialab
- Phương pháp: Miễn dịch enzyme bán tự động định tính
- Độ nhạy > 95 %, độ đặc hiệu > 95%

A.cantonensis

- Hóa chất: Angiostrongylis cantonesis IgG IBL (Đức)
- Thiết bị: Dialab
- Phương pháp: Miễn dịch enzyme bán tự động định tính
- Độ nhạy > 98%, độ đặc hiệu > 98%

Ấu trùng sán lợn

- Hóa chất: Accu Diag TM Cysticercosis IgG, ELISA kit 96 test
- Thiết bị: Dialab

- Phương pháp: Miễn dịch enzyme bán tự động định tính
- Độ nhạy > 98,4%, độ đặc hiệu > 100%

2.5. Các biến nghiên cứu và cách đánh giá

2.5.1. Biến cho mục tiêu 1

2.5.1.1. Đặc điểm dịch tễ

a./Tuổi

- Tuổi chia thành 4 nhóm: Từ > 1 tháng đến ≤ 1 tuổi, >1 tuổi đến ≤ 5 tuổi, > 5 tuổi đến ≤ 10 tuổi và > 10 tuổi
- Cách tính tuổi:
 - Số tuổi (tháng) = tháng năm nhập viện – tháng năm sinh
 - Số tuổi (năm) = số tháng tuổi của bệnh nhân/12

b./Cách biến dịch tễ khác

- Giới: nam, nữ
- Thời gian nhập viện: tháng năm nhập viện
- Địa dư: Thành thị (thành phố, thị xã), nông thôn
- Tiền sử bản thân: Tiền sử tiêm chủng và tiền sử mắc bệnh
- Tiền sử gia đình: khai thác tiền sử bệnh tật của mọi người trong gia đình trẻ, đặc biệt là bệnh lý não – màng não

2.5.1.2. Căn nguyên viêm não cấp

- Căn nguyên chắc chắn
- Căn nguyên có thể
- Không xác định được căn nguyên
- Căn nguyên viêm não cấp theo tuổi
- Căn nguyên viêm não cấp theo giới
- Căn nguyên viêm não cấp theo tháng

2.5.2. Biến cho mục tiêu 2

2.5.2.1. Triệu chứng lâm sàng

- Thời gian từ khi có triệu chứng đầu tiên đến khi vào viện

- Triệu chứng trước khi vào viện: sốt, nôn, buồn nôn, đau đầu, co giật khu trú hay toàn thân, ho, tiêu chảy, phát ban, viêm tuyến mang tai
 - o Phân độ sốt (nhiệt độ nách): nhẹ $37,5^{\circ}\text{C} - 38^{\circ}\text{C}$, vừa: $38^{\circ}\text{C} - 39^{\circ}\text{C}$, cao: $>39^{\circ}\text{C}$
- Thời gian xuất hiện cơn giật đầu tiên
- Thời gian xuất hiện rối loạn tri giác
- Triệu chứng khi thăm khám vào viện
- Rối loạn tri giác: đánh giá theo thang điểm Glasgow và được chia 2 làm mức độ: > 8 điểm và ≤ 8 điểm
 - o Cách đánh giá thang điểm Glasgow [101].

Dấu hiệu		Điểm
Mở mắt	Tự nhiên	4
	Khi gọi hỏi	3
	Kích thích đau	2
	Không đáp ứng	1
Vận động	Bảo làm đúng theo yêu cầu	6
	Kích thích đau gạt đúng chỗ	5
	Gạt không đúng chỗ	4
	Duỗi cứng chi trên (mắt võ)	3
	Duỗi cứng chi dưới (mắt nã)	2
	Không đáp ứng	1
Lời nói	Đúng nhanh (khóc cười đúng lúc với trẻ < 2 tuổi)	5
	Đúng chậm (khóc với trẻ < 2 tuổi)	4
	Không phù hợp (kêu khóc vô cơ với trẻ < 2 tuổi)	3
	Dùng từ không hiểu được (kêu rên)	2
	Không đáp ứng	1

- Hội chứng màng não
- Dấu hiệu tăng hoặc giảm trương lực cơ.
- Liệt vận động: khu trú, toàn thân.
- Liệt thần kinh sọ.
- Triệu chứng khác: Suy hô hấp, suy tuần hoàn.

2.5.2.2. Triệu chứng cận lâm sàng

* Dịch não tủy

- Màu sắc, áp lực
- Phân loại số lượng tế bào gồm 4 mức độ: bình thường, từ 5 – 100 tế bào/mm³, từ >100 – 500 tế bào/mm³ và > 500 tế bào/mm³
- Phân loại biến đổi protein dịch não tủy gồm 4 mức độ: bình thường <0,45g/l, từ 0,45 – 1g/l, từ > 1 – 5g/l và >5g/l
- Nồng độ đường chia 2 mức độ: < 2,5mmol/l và ≥ 2,5mmol/l.
- Xác định căn nguyên: vi khuẩn, virus bằng phương pháp nuôi cấy hoặc PCR.

* Xét nghiệm CTM:

- Đánh giá các chỉ số huyết học ở trẻ em dựa trên đặc điểm máu ở trẻ em [102]
- Công thức bạch cầu: Bạch cầu máu tăng > 10 G/l, giảm < 4 G/l
 - Huyết sắc tố: thiếu máu khi Hb < 100 g/l
 - Tiểu cầu: Giảm < 150 G/l, tăng > 450 G/l

* Xét nghiệm sinh hoá máu:

- Nồng độ Natri máu được chia làm 5 mức độ: bình thường (từ 135-145mmol/l), >145mmol/l, giảm từ 130 – 135mmol/l, 129 – 120mmol/l, < 120mmol/l.
- SGOT: bình thường < 40 UI/l, SGPT bình thường < 40 UI/l.
- Đường máu bình thường: 3,4 – 6,4 mmol/l.

* Xét nghiệm tìm căn nguyên trong máu và các dịch khác trong cơ thể

* Nghiên cứu hình ảnh sọ não

Kết quả đọc phim chụp sọ não do các bác sỹ chuyên khoa chẩn đoán hình ảnh-Bệnh viện Nhi Trung ương

+ Chụp CT sọ não: Các hình ảnh tổn thương

- Phù não, giảm tỷ trọng
- Xuất huyết não, xuất huyết hoại tử kết hợp với giảm tỷ trọng
- Mất myeline dạng thoái hoá
- Mức độ tổn thương: khu trú, lan toả.
- Vị trí tổn thương: thùy thái dương, thùy trán, đồi thị, cuộn não...

+ Chụp MRI sọ não

Hình thái tổn thương:

- Phù não
- Xuất huyết
- Giảm tỷ trọng
- Teo não
- Vị trí tổn thương:
 - o Thùy thái dương một bên, hai bên, thùy chẩm, thùy trán
 - o Cuộn não, rãnh Sylvius, hai bán cầu
 - o Đồi thị, nhân bèo, nhân xám trung ương, não giữa.
 - o Mức độ tổn thương: lan toả hay khu trú

2.5.3. Biện cho mục tiêu 3

2.5.3.1. Đánh giá khi ra viện

Chia 4 mức độ của bệnh nhân khi ra viện

- Hồi phục tốt: Bệnh nhân khởi hoàn toàn hoặc hồi phục gần hoàn toàn
- Di chứng nhẹ: Bệnh nhân có khuyết tật nhưng có thể làm việc độc lập
- Di chứng nặng: Bệnh nhân có ý thức nhưng hoàn toàn phụ thuộc vào người khác hoặc tình trạng thực vật (bệnh nhân có đáp ứng tối thiểu)
- Bệnh nhân tử vong.

2.5.3.2. *Xác định yếu tố tiên lượng*

a./ Dựa vào kết quả điều trị

- Xác định mối liên quan giữa kết quả điều trị và căn nguyên viêm não cấp

b./ Xác định yếu tố tiên lượng theo căn nguyên viêm não cấp hay gặp

Bệnh nhân được chia thành 2 nhóm theo tình trạng ra viện

- Nhóm bệnh nhân nhẹ: bệnh nhân ra viện trong tình trạng hồi phục tốt hoặc di chứng nhẹ.
- Nhóm bệnh nhân nặng: bệnh nhân ra viện trong tình trạng di chứng nặng, tình trạng thực vật hoặc bệnh nhân tử vong.

2.6. Sai số, nhiễu và cách khống chế

- Sai sót do người chăm sóc bệnh nhi không nhớ đầy đủ tiền sử bệnh, các yếu tố khác khi được hỏi. Do đó, sẽ có nhiều bác sỹ có kinh nghiệm tham gia hỏi bệnh nhiều lần và đưa ra các loại câu hỏi giúp trí nhớ.

- Sai số khi thực hiện các xét nghiệm: Các xét nghiệm được thực hiện với qui trình thống nhất trên máy móc tự động rất cao và có sự giám sát của trưởng đơn vị, hạn chế ảnh hưởng của người làm xét nghiệm nên kết quả có độ tin cậy cao. Nếu bác sỹ lâm sàng thấy kết quả xét nghiệm không phù hợp thì có thể cho kiểm tra bằng mẫu bệnh phẩm khác hoặc làm lại bệnh phẩm đã có.

2.7. Xử lý số liệu

- Số liệu sau khi thu thập sẽ được mã hóa theo mẫu.
- Phân tích các chỉ số theo nhóm chung và chia nhóm bệnh nhân theo từng căn nguyên xác định được.
- Số liệu được phân tích và xử lý theo các thuật toán thống kê y sinh với sự hỗ trợ bằng phần mềm SPSS 22.0.
- Sử dụng kiểm định Kolmogorov-Smirnov để kiểm định biến chuẩn.
- Tính các tham số thống kê cho biến đã chọn bao gồm trung bình, trung vị, số Mode, độ lệch chuẩn, số lớn nhất, số bé nhất...

- Sử dụng các thuật toán: Kiểm định khi bình phương, kiểm định ANOVA, so sánh trung bình của nhiều biến định lượng.

- Sử dụng phương pháp hồi quy logistic đơn biến và đa biến tìm mối liên quan giữa các yếu tố nguy cơ và kết quả điều trị.

2.8. Đạo đức trong nghiên cứu

- Nghiên cứu được thực hiện thông qua theo dõi các triệu chứng của bệnh, thực hiện các xét nghiệm, điều trị theo phác đồ thống nhất, không có sự can thiệp nào vào quá trình chẩn đoán và điều trị bệnh của các đối tượng nghiên cứu. Do vậy, không gây nguy hại hay ảnh hưởng đến sức khỏe, chất lượng điều trị và quyền lợi của người bệnh và cộng đồng.

- Nghiên cứu của chúng tôi góp phần vào việc chẩn đoán sớm, tiên lượng và điều trị cho bệnh nhi được tốt hơn, không gây nguy hiểm cho bệnh nhi.

- Việc tiến hành nghiên cứu có sự đồng ý của Ban giám đốc Bệnh viện Nhi Trung ương, Bộ môn Nhi Trường Đại học Y Hà Nội và khoa sau đại học Trường Đại học Y Hà Nội.

- Khách quan, trung thực trong đánh giá và xử lý số liệu.

Chương 3

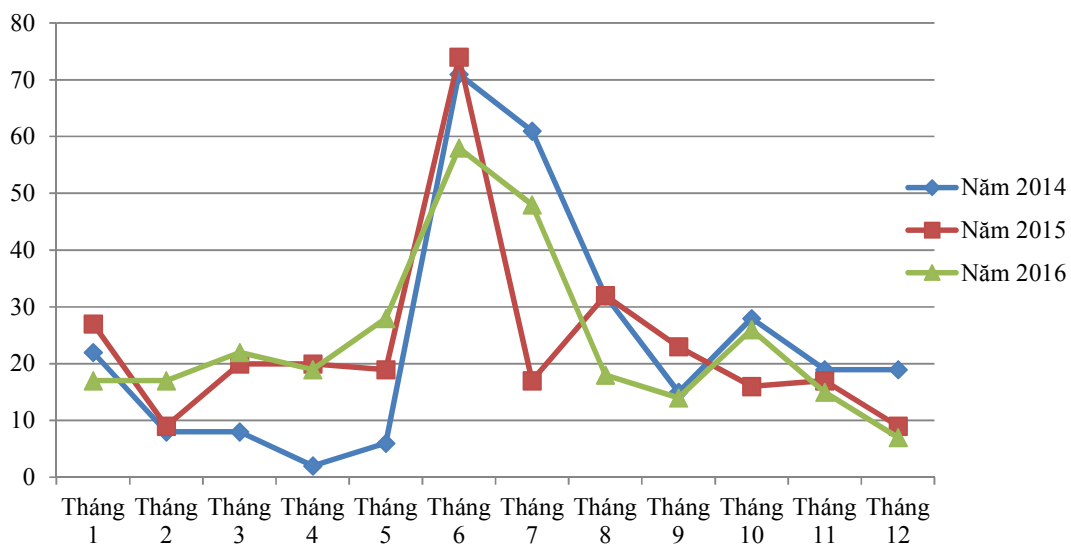
KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu

Có 861 bệnh nhân đủ tiêu chuẩn tham gia nghiên cứu từ tháng 1 năm 2014 đến hết tháng 12 năm 2016 trong đó:

- Số lượng bệnh nhân từ năm 2014 đến năm 2016 theo từng năm lần lượt là 284 (33%), 288 (33,4%) và 289 (33,6%) bệnh nhân /năm.
- Bệnh nhân được làm xét nghiệm chẩn đoán tại các khoa xét nghiệm của Bệnh viện Nhi Trung ương.

3.1.1. Phân bố bệnh nhân viêm não cấp theo tháng



Biểu đồ 3.1: Phân bố bệnh nhân viêm não cấp theo tháng

Nhận xét:

- Tháng 6, tháng 7 và tháng 8 là những tháng có số lượng bệnh nhân viêm não cấp nhập viện cao nhất trong năm.
- Tháng 12 và tháng 2 là những tháng có số bệnh nhân nhập viện thấp nhất trong năm.

3.1.2. Giới tính

Bảng 3.1: Phân bố bệnh nhân viêm não cấp theo giới tính

Năm	Nam		Nữ		Tỉ lệ Nam/Nữ	p
	n	%	n	%		
2014 (n=284)	178	62,7	106	37,3	1,7/1	< 0,001
2015 (n= 288)	173	60,1	115	39,9	1,5/1	< 0,001
2016 (n= 289)	190	65,7	99	34,3	1,9/1	< 0,001
Tổng (n= 861)	541	62,8	320	37,2	1,7/1	< 0,001

Nhận xét:

- Tỉ lệ mắc bệnh ở giới nam nhiều hơn nữ qua các năm với tỉ lệ mắc chung của nam/nữ là 1,7/1 (nam: 62,8% và nữ: 37,2%) sự khác biệt về giới có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

3.1.3. Tuổi

Bảng 3.2: Phân bố nhóm tuổi bệnh nhân viêm não cấp

Nhóm tuổi	n	%	$\bar{X} \pm SD$
>1 tháng - ≤ 1 tuổi	200	23,2	4,7 ± 3,95 (0,13 – 15,75) (tuổi)
>1 tuổi - ≤ 5 tuổi	299	34,7	
>5 tuổi - ≤ 10 tuổi	254	29,5	
>10 tuổi	108	12,5	
Tổng	861	100	

Nhận xét:

- Nhóm tuổi >1 tuổi đến ≤ 5 tuổi gặp nhiều nhất là chiếm tỉ lệ 34,7%.
- Tiếp theo là nhóm tuổi từ > 5 tuổi đến ≤ 10 tuổi và >1 tháng đến ≤ 1 tuổi và với tỉ lệ lần lượt là 29,5% và 23,2%.
- Chỉ gặp 12,5% bệnh nhân viêm não cấp >10 tuổi.
- Tuổi trung bình của bệnh nhân mắc viêm não cấp là $4,7 \pm 3,95$ tuổi, nhỏ nhất là 0,13 tuổi và lớn nhất là 15,75 tuổi.

3.1.4. Địa dư

Bảng 3.3: Phân bố số lượng bệnh nhân viêm não cấp theo địa dư

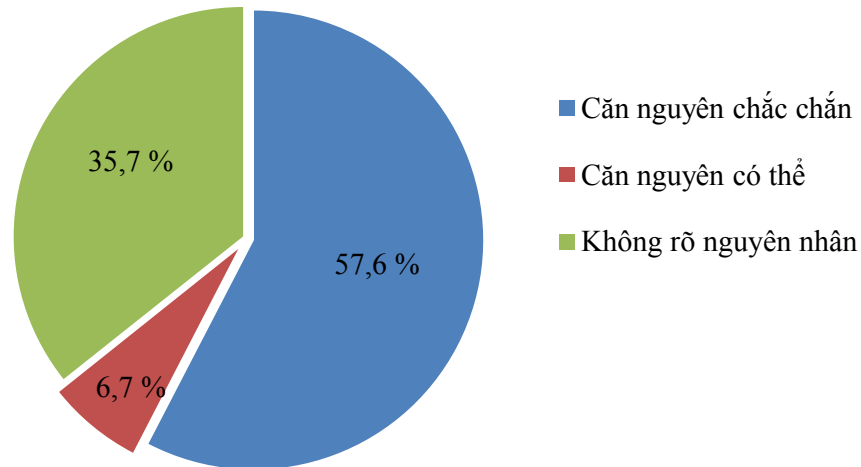
Địa dư	Số lượng bệnh nhân		Địa dư	Số lượng bệnh nhân	
	n	%		n	%
Hà Nội	143	16,6	Vĩnh Phúc	26	3,0
Hải Dương	50	5,8	Hà Nam	25	2,9
Bắc Giang	49	5,7	Yên Bái	25	2,9
Nghệ An	47	5,5	Lạng Sơn	21	2,4
Hưng Yên	45	5,2	Ninh Bình	17	2,0
Nam Định	41	4,8	Tuyên Quang	14	1,6
Hòa Bình	36	4,2	Cao Bằng	11	1,3
Bắc Ninh	34	3,9	Lào Cai	10	1,1
Phú Thọ	34	3,9	Hà Giang	7	0,8
Thái Bình	33	3,8	Bắc Cạn	4	0,5
Thái Nguyên	33	3,8	Điện Biên	4	0,5
Sơn La	33	3,8	Lai Châu	1	0,1
Hải Phòng	32	3,7	Lâm Đồng	1	0,1
Thanh Hóa	29	3,4	Quảng Bình	1	0,1
Hà Tĩnh	27	3,1	Vũng Tàu	1	0,1
Quảng Ninh	27	3,1			
Tổng	n=861				

Nhận xét:

- Hà Nội là địa phương có số lượng bệnh nhân viêm não cấp cao nhất chiếm tỉ lệ cao nhất 16,6%.
- Tiếp theo là các tỉnh lân cận Hà Nội như Hải Dương, Bắc Giang, Hưng Yên có số lượng bệnh nhân chiếm 5,2% - 5,8% tổng số bệnh nhân viêm não cấp.

3.2. Căn nguyên viêm não cấp

3.2.1. Tỷ lệ xác định được căn nguyên



Biểu đồ 3.2: Tỷ lệ xác định được căn nguyên viêm não cấp

Nhận xét:

- 496 (57,6 %) bệnh nhân xác định chắc chắn căn nguyên gây viêm não cấp.
- 58 (6,7%) bệnh nhân xác định được căn nguyên có thể gây viêm não cấp.
- 307 (35,7 %) bệnh nhân không rõ nguyên nhân (KRNN) gây viêm não cấp.

Bảng 3.4: Phân bố căn nguyên gây viêm não cấp

Căn nguyên	Chắc chắn		Có thể		Tổng	
	n	%	n	%	n	%
Virus	403	81,3	26	44,8	429	77,5
Vi khuẩn	89	17,9	16	27,6	105	18,9
Ký sinh trùng	4	0,8	0	0	4	0,7
VNTM	0	0	16	27,6	16	2,9
Tổng	496	100	58	100	554	100

Nhận xét:

- Căn nguyên virus gây viêm não cấp chiếm tỉ lệ cao nhất 77,5% trong đó nhóm căn nguyên chắc chắn gây viêm não cấp do virus là 81,3%.
- Căn nguyên gây viêm não cấp do vi khuẩn chiếm 18,9% với 17,9% xác định chắc chắn và 27,6 % là căn nguyên có thể.

3.2.2. Phân bố căn nguyên vi sinh gây viêm não cấp

Bảng 3.5: Phân bố căn nguyên gây viêm não cấp do virus

Căn nguyên	Chắc chắn (n=403)		Có thể (n=26)		Tổng (n=429)	
	n	%	n	%	n	%
VNNB	312	77,4	0	0	312	72,7
HSV	75	18,6	2	7,7	77	17,9
EV	5	1,2	1	3,8	6	1,4
Thủy đậu	1	0,2	5	19,2	6	1,4
EBV	3	0,7	1	3,8	4	0,9
Quai bị	0	0	4	15,4	4	0,9
Dại	3	0,7	0	0	3	0,7
CMV	0	0	3	11,5	3	0,7
Rota	0	0	3	11,5	3	0,7
Sởi	1	0,2	1	3,8	2	0,5
RSV	0	0	2	7,7	2	0,5
HIV	0	0	2	7,7	2	0,5
Dengue	0	0	1	3,8	1	0,2
HHV6	1	0,2	0	0	1	0,2
Cúm B	0	0	1	3,8	1	0,2
VNNB/thủy đậu	1	0,2	0	0	1	0,2
VNNB/EV	1	0,2	0	0	1	0,2

Nhận xét:

- Virus VNNB là căn nguyên gây viêm não cấp hay gặp nhất trong số các căn nguyên virus gây viêm não cấp chiếm 72,7%.
- Virus HSV là căn nguyên virus thứ hai gây viêm não cấp chiếm tỉ lệ 17,9%.

Bảng 3.6: Phân bố căn nguyên gây viêm não cấp do vi khuẩn

Căn nguyên	Chắc chắn (n=89)		Có thể (n=16)		Tổng (n=105)	
	n	%	n	%	n	%
Phế cầu	56	62,9	1	6,2	57	54,3
Lao	23	25,9	8	50	31	29,5
Tụ cầu	4	4,5	2	12,5	6	5,7
<i>H.influenzae</i>	3	3,4	1	6,2	4	3,8
<i>Rickettsia</i>	1	1,1	1	6,2	2	1,9
<i>M.pneumoniae</i>	0	0	2	12,5	2	1,9
Giang mai	1	1,1	0	0	1	0,9
<i>E.coli</i>	1	1,1	0	0	1	0,9
<i>M.catahalis</i>	0	0	1	6,2	1	0,9

Nhận xét:

- Phế cầu là căn nguyên vi khuẩn gây viêm não cấp hay gặp nhất với tỉ lệ là 54,3%.
- Lao là căn nguyên vi khuẩn thứ hai gây viêm não cấp với tỉ lệ 29,5%.
- Các căn nguyên ít gặp như giang mai, *E.coli* chỉ gặp 1 trường hợp với tỉ lệ 0,9%.

Bảng 3.7: Căn nguyên gây viêm não cấp xác định từ DNT

Căn nguyên		n	%
Virus	VNNB	294	34,1
	HSV	75	8,7
	EV	6	0,7
	EBV	4	0,5
	CMV	3	0,3
	Thủy đậu	1	0,1
	HHV6	1	0,1
	Sởi	1	0,1
	VNNB/thủy đậu	1	0,1
	VNNB/EV	1	0,1
Vi khuẩn	Phế cầu	57	6,6
	Lao	23	2,7
	Tụ cầu	4	0,5
	<i>H.influenzae</i>	3	0,3
	<i>Rickettsia</i>	1	0,1
	<i>E.coli</i>	1	0,1
	Giang mai	1	0,1
Tổng	477	55,4	

Nhận xét:

- 477 bệnh nhân xác định được căn nguyên gây viêm não cấp từ dịch não tủy chiếm 55,4% trong đó căn nguyên hàng đầu là VNNB chiếm 34,1%.

Bảng 3.8: Căn nguyên gây viêm não cấp xác định từ bệnh phẩm ngoài DNT

Vị trí xét nghiệm	Căn nguyên	n	%
Máu	VNNB	18	2,1
	Thủy đậu	5	0,6
	Quai bị	4	0,4
	HSV	2	0,2
	Tụ cầu	2	0,2
	<i>Toxocara</i>	2	0,2
	<i>A.cantonensis</i>	2	0,2
	<i>M.pneumoniae</i>	2	0,2
	HIV	2	0,2
	<i>Rickettsia</i>	1	0,1
	DENV	1	0,1
Dịch nội khí quản	Phế cầu	1	0,1
Dịch dạ dày	Lao	8	0,9
Dịch tỵ hầu	RSV	2	0,2
	<i>M.catahalis</i>	1	0,1
	<i>H.influenzae</i>	1	0,1
	Cúm B	1	0,1
Phân	<i>Rotavirus</i>	3	0,3
Nước bọt	Dại	3	0,3
	Tổng	61	7,1

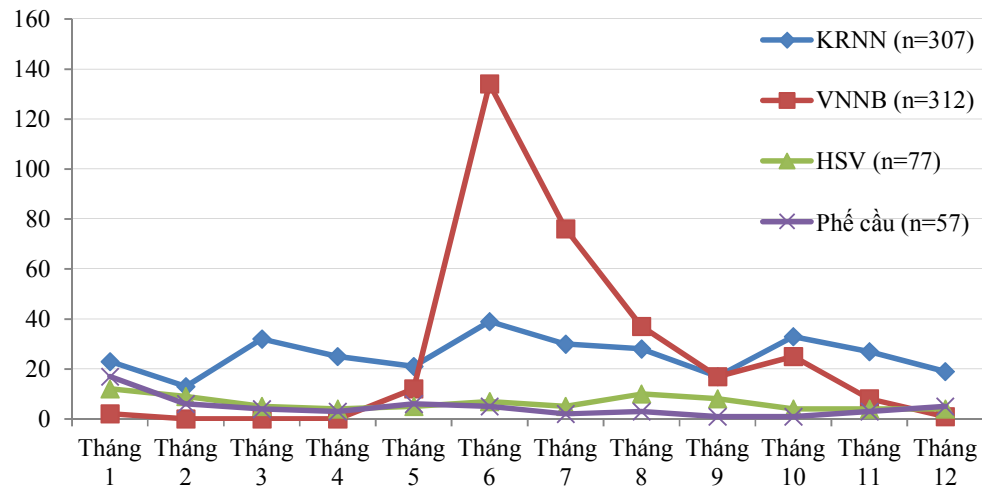
Nhận xét:

- Có 61 trường hợp xác định căn nguyên gây bệnh từ các bệnh phẩm ngoài dịch não tủy chiếm 7,1% tổng số bệnh nhân viêm não cấp.

3.3. Đặc điểm dịch tễ học lâm sàng của viêm não cấp ở trẻ em theo một số nguyên nhân thường gặp

3.3.1. Một số đặc điểm dịch tễ theo căn nguyên

3.3.1.1. Phân bố căn nguyên viêm não cấp theo tháng

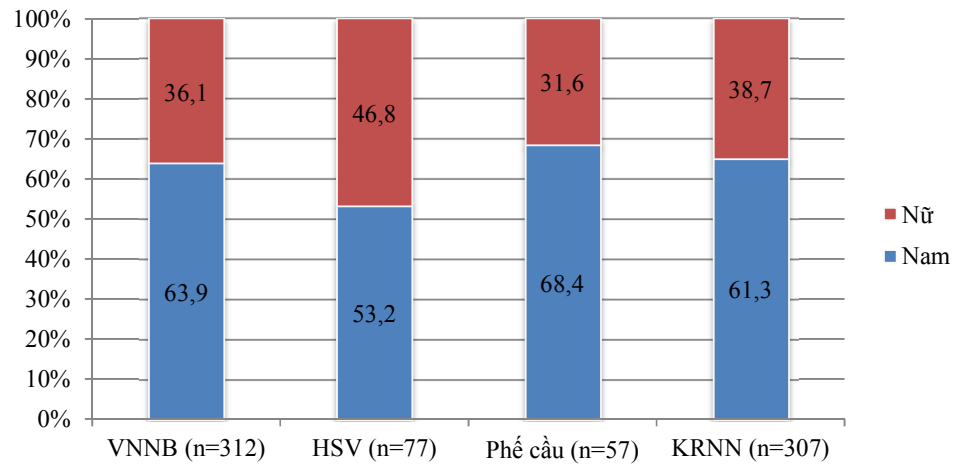


Biểu đồ 3.3: Phân bố căn nguyên viêm não cấp theo tháng

Nhận xét:

- Viêm não cấp do virus VNNB gây bệnh theo mùa rõ rệt với số lượng bệnh nhân cao nhất vào tháng 6, tháng 7, tháng 8 đặc biệt là tháng 6 hàng năm.
- Các căn nguyên viêm não cấp khác như HSV, phế cầu và các trườn hợp viêm não cấp không rõ căn nguyên gây bệnh tản phát tất cả các tháng quanh năm.
- Tháng 12 là tháng tìm được số căn nguyên viêm não cấp ít nhất trong năm.

3.3.1.2. Phân bố căn nguyên gây viêm não cấp theo giới tính



Biểu đồ 3.4: Phân bố căn nguyên gây viêm não cấp theo giới tính

Nhận xét:

- Các căn nguyên gây viêm não cấp do VNNB, phế cầu và nhóm KRNN gặp ở nam nhiều hơn nữ với tỉ lệ lần lượt là 63,9%, 68,4%, 61,3% so với 36,1%, 31,6% và 38,7%.
- Viêm não cấp do HSV có tỉ lệ nam 53,2% và nữ 46,8%.

3.3.1.3. Phân bố lứa tuổi các căn nguyên gây viêm não cấp

Bảng 3.9: Tuổi trung bình bệnh nhân viêm não cấp theo căn nguyên

Tuổi trung bình Căn nguyên	n	Trung vị (năm)	Min-Max (năm)
VNNB	312	5,7	0,13-15,75
HSV	77	1,3	0,29-9,58
Phế cầu	57	0,7	0,21-11,25
KRNN	307	4,0	0,13-15,29
Tất cả các bệnh nhân	861	3,5	0,13-15,75

Nhận xét:

- Bệnh nhân VNNB có tuổi trung vị cao nhất là 5,7 tuổi với min là 0,13 tuổi và max là 15,75 tuổi.

- Viêm não cấp do phế cầu và HSV có tuổi trung vị thấp nhất là 0,7 tuổi và 1,3 tuổi.
- Tuổi trung vị của tất cả các bệnh nhân viêm não cấp là 3,5 tuổi với min là 0,13 tuổi và max là 15,75 tuổi.

Bảng 3.10: Phân bố nhóm tuổi theo căn nguyên

Lứa tuổi	VNNB		HSV		Phế cầu		KRNN	
	n	%	n	%	n	%	n	%
>1 tháng - ≤ 1 tuổi	40	12,8	35	45,5	38	66,7	61	19,9
> 1 tuổi - ≤ 5 tuổi	94	30,1	36	46,8	17	29,8	109	35,5
> 5 tuổi - ≤ 10 tuổi	130	41,7	6	7,8	1	1,8	87	28,3
> 10 tuổi	48	15,4	0	0	1	1,8	50	16,3
Tổng	312	100	77	100	57	100	307	100

Nhận xét:

- 41,7% VNNB gặp ở nhóm tuổi >5 tuổi - ≤ 10 tuổi.
- 45,5% viêm não cấp do HSV gặp ở nhóm tuổi > 1 tháng - ≤ 1 tuổi và 46,8% gặp ở lứa tuổi > 1 tuổi - ≤ 5 tuổi.
- 66,7% viêm não cấp do phế cầu gặp ở lứa tuổi > 1 tháng - ≤ 1 tuổi.

3.3.2. Đặc điểm lâm sàng viêm não cấp theo căn nguyên

3.3.2.1. Thời gian từ lúc khởi phát đến khi nhập viện

Bảng 3.11: Thời gian từ lúc khởi phát đến khi nhập viện

Thời gian khởi phát Nguyên nhân	n	Trung vị	Min-Max
VNNB	312	4 ngày	1 - 22 ngày
HSV	77	5 ngày	1 – 18 ngày
Phế cầu	57	4 ngày	1 – 13 ngày
KRNN	307	4 ngày	1 – 30 ngày

Nhận xét:

- Thời gian từ lúc khởi phát đến khi nhập viện của viêm não cấp do các căn nguyên VNNB, phế cầu, nhóm KRNN và tất cả các bệnh nhân viêm não cấp có trung vị bằng nhau là 4 ngày.
- Thời gian từ lúc khởi phát đến khi nhập viện của viêm não cấp do HSV có trung vị là 5 ngày.

3.3.2.2. Điểm Glasgow theo căn nguyên

Bảng 3.12: Điểm Glasgow khi vào viện

Căn nguyên \ Glasgow	> 8 điểm		≤ 8 điểm	
	n	%	n	%
VNNB (n=312)	262	84	50	16
HSV (n=77)	67	87	10	13
Phế cầu (n=57)	47	82,5	10	17,5
KRNN (n=307)	253	82,4	54	17,6
p	>0,05		>0,05	

Nhận xét:

- Số bệnh nhân có điểm Glasgow ≤ 8 điểm và >8 điểm của bệnh nhân viêm não cấp giữa các nhóm căn nguyên khác nhau là không có sự khác biệt với $p > 0,05$.

Bảng 3.13: Điểm Glasgow trung bình theo căn nguyên

Căn nguyên	n	Điểm Glasgow trung bình
VNNB (n=312)	312	10,12 ± 1,64
HSV (n=77)	77	10,25 ± 1,51
Phế cầu (n=57)	57	9,39 ± 1,64
KRNN (n=307)	307	10,01 ± 2,07

Nhận xét:

- Bệnh nhân viêm não cấp do phế cầu có điểm Glasgow trung bình khi vào viện thấp nhất là 9,39 ± 1,64 điểm.

Bảng 3.14: Điểm Glasgow sau 24 giờ nhập viện

Điểm Glasgow Căn nguyên	Không thay đổi		Tăng		Giảm	
	n	%	n	%	n	%
VNNB (n=312)	198	63,5	35	11,2	79	25,3
HSV (n=77)	49	63,6	8	10,4	20	26
Phế cầu (n=57)	32	56,1	1	1,8	24	42,1
KRNN (n=307)	186	60,6	33	10,7	88	28,7
p	< 0,05		< 0,05		< 0,05	

Nhận xét:

- 42,1% bệnh nhân viêm não cấp do phế cầu có giảm điểm Glasgow sau 24 giờ nhập viện.
- Thay đổi điểm Glasgow sau 24 giờ nhập viện giữa các nhóm căn nguyên viêm não cấp khác nhau là khác nhau có sự khác biệt với $p < 0,05$.

3.3.2.3. Triệu chứng sốt theo căn nguyên

Bảng 3.15: Triệu chứng sốt theo căn nguyên

Căn nguyên	Không sốt		Có sốt		Sốt > 39°C	
	n	%	n	%	n	%
VNNB (n=312)	0	0	312	100	280	89,7
HSV (n=77)	1	1,3	76	98,7	51	66,2
Phế cầu (n=57)	0	0	57	100	52	91,2
KRNN (n=307)	5	1,6	302	98,4	216	70,4

Nhận xét:

- Tất cả các bệnh nhân viêm não cấp do VNNB và phế cầu đều có sốt trong thời gian bị bệnh trong đó 89,7% bệnh nhân VNNB và 91,2% bệnh nhân viêm não cấp do phế cầu sốt >39°C.
- Chỉ 1 bệnh nhân viêm não cấp do HSV (chiếm 1,3%) và 5 bệnh nhân viêm não cấp KRNN (1,6%) không ghi nhận sốt trong thời gian bị bệnh

3.3.2.4. Triệu chứng co giật theo căn nguyên

Bảng 3.16: Tỷ lệ co giật theo căn nguyên

Căn nguyên	Co giật	
	n	%
VNNB (n=312)	222	71,2
HSV (n=77)	76	98,7
Phế cầu (n=57)	43	75,4
KRNN (n=307)	226	72,4
p	<0,001	

Nhận xét:

- 98,7% bệnh nhân viêm não cấp HSV có co giật, tiếp theo là viêm não cấp do phế cầu 75,4%, KRNN 72,4%, VNNB 71,2%.
- Sự khác biệt về triệu chứng co giật giữa các nhóm căn nguyên khác nhau là khác nhau có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

Bảng 3.17: Thời gian xuất hiện co giật theo căn nguyên

Căn nguyên	n	Thời gian xuất hiện co giật
VNNB	312	3,33 ± 1,21
HSV	77	3,71 ± 1,99
Phế cầu	57	4,23 ± 2,07
KRNN	307	3,54 ± 1,89
p	<0,001	

Nhận xét:

- Thời gian trung bình xuất hiện tính từ lúc có triệu chứng khởi phát đến khi bệnh nhân có giật ngắn nhất là nhóm VNNB với 3,33 ± 1,21 ngày và dài nhất là nhóm viêm não cấp do phế cầu là 4,23 ± 2,07 ngày.
- Thời gian trung bình xuất hiện co giật giữa các nhóm căn nguyên khác nhau là khác nhau có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

Bảng 3.18: Tính chất co giật theo căn nguyên

Căn nguyên \ Co giật	Toàn thân		Khư trú		Co giật >5l/ngày	
	n	%	n	%	n	%
VNNB (n=222)	162	51,9	60	19,2	28	8,9
HSV (n=76)	21	27,3	55	71,5	35	45,5
Phế cầu (n=43)	15	26,3	28	49,1	3	5,3
KRNN (n=226)	149	48,5	77	25,1	53	17,3
p	<0,001		<0,001		<0,001	

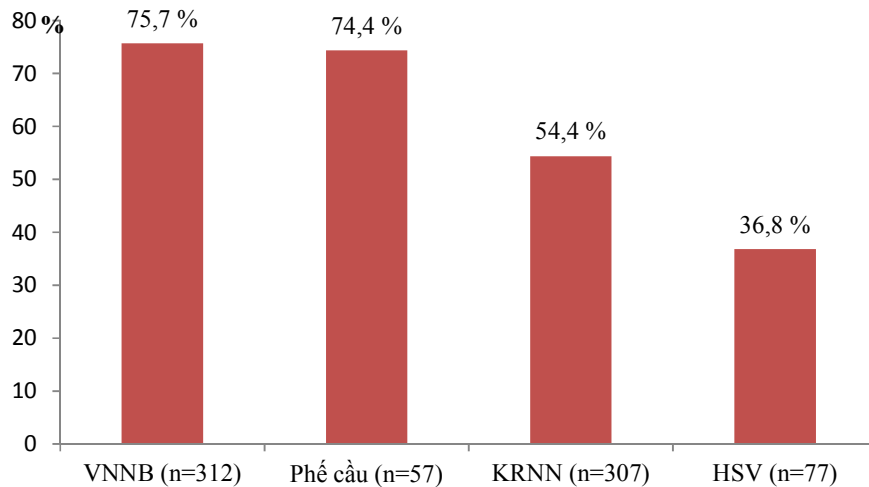
Nhận xét:

- Co giật toàn thân chiếm tỉ lệ cao nhất ở nhóm VNNB chiếm 51,9%, tiếp đến là nhóm KRNN chiếm 48,5%.

- Co giật cục bộ gặp nhiều nhất ở nhóm viêm não cấp do HSV chiếm 71,5% tiếp đến là viêm não cấp do phế cầu chiếm 49,1%.

- Sự khác biệt về triệu chứng co giật, co giật toàn thân, co giật khư trú và co giật > 5 lần/ngày ở các nhóm căn nguyên là khác nhau, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

3.3.2.5. Triệu chứng thần kinh khác



Biểu đồ 3.5: Triệu chứng cổ cứng theo căn nguyên

Nhận xét:

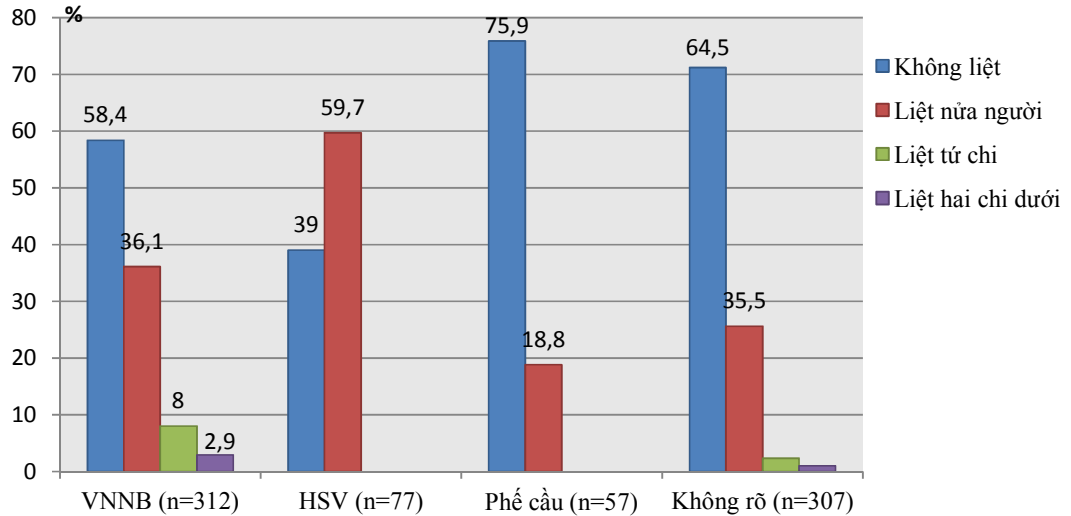
- 75,7% VNNB và 74,4% viêm não cấp do phế cầu có dấu hiệu cổ cứng
- Chỉ có 36,8% bệnh nhân viêm não cấp HSV có dấu hiệu cổ cứng.

Bảng 3.19: Triệu chứng rối loạn trương lực cơ theo căn nguyên

Triệu chứng Căn nguyên	Trương lực cơ bình thường		Tăng trương lực cơ		Giảm trương lực cơ	
	n	%	n	%	n	%
VNNB (n=312)	158	50,6	134	42,9	20	6,4
HSV (n=77)	26	33,8	42	54,5	9	11,7
Phế cầu (n=57)	21	36,8	32	54,3	5	8,8
KRNN (n=307)	150	48,9	134	43,6	23	7,5
p	<0,05		<0,05		<0,05	

Nhận xét:

- Triệu chứng tăng trương lực cơ gặp nhiều nhất ở nhóm bệnh nhân viêm não cấp do HSV, phế cầu với tỉ lệ lần lượt là 54,5% và 54,3%.
- Nhóm KRNN và VNNB gặp 43,6% và 42,9% bệnh nhân có tăng trương lực cơ.
- Giảm trương lực cơ gặp nhiều nhất ở bệnh nhân viêm não cấp do HSV 11,7%.



Biểu đồ 3.6: Triệu chứng liệt chi theo căn nguyên

Nhận xét:

- Dấu hiệu liệt nửa người gặp nhiều nhất ở nhóm viêm não cấp do HSV với tỉ lệ 59,7%, VNNB là 36,1%.
- Triệu chứng liệt tứ chi gặp nhiều ở hai nhóm VNNB và nhóm KRNN với tỉ lệ 8% và 2,3%.

Bảng 3.20: Triệu chứng liệt dây thần kinh sọ theo căn nguyên

Dây thần kinh \ Căn nguyên	Dây số 3		Dây số 4		Dây số 6		Dây số 7		Tổng	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
VNNB	9	2,9	0	0	2	0,6	31	9,9	42	13,4
HSV	3	3,9	1	1,3	3	3,9	7	9,1	14	18,2
Phế cầu	6	10,5	0	0	3	5,3	0	0	9	15,8
KRNN	10	3,3	1	0,3	4	1,3	16	5,2	31	10,1

Nhận xét:

- 9,9% bệnh nhân viêm não cấp do VNNB và 9,1% do HSV có liệt dây thần kinh sọ số 7.
- 10,5% bệnh nhân viêm não cấp do phế cầu có liệt dây thần kinh số 3.

3.3.2.6. Xử trí suy hô hấp theo căn nguyên

Bảng 3.21: Xử trí suy hô hấp theo căn nguyên

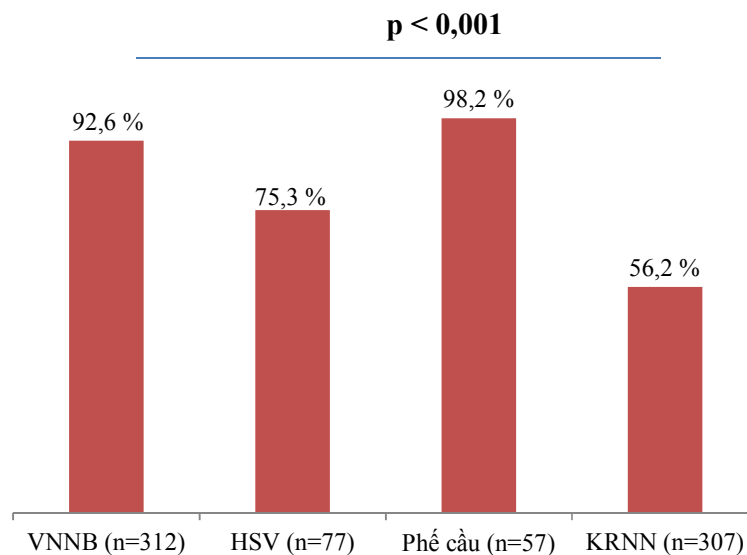
Căn nguyên	Thở máy		Thở oxy		Tổng	
	n	%	n	%	n	%
VNNB (n=312)	57	18,3	46	14,7	103	33
HSV (n=77)	15	19,5	21	27,3	36	46,8
Phế cầu (n=57)	21	36,8	22	38,6	43	75,4
KRNN (n=307)	88	28,7	39	12,7	127	41,4
p	< 0,001		< 0,001		<0,001	

Nhận xét:

- 75,4% bệnh nhân viêm não cấp do phế cầu có suy hô hấp trong đó 36,8% cần thở máy và 38,6% thở oxy.
- 33% bệnh nhân viêm não cấp do VNNB có suy hô hấp với 18,3% cần thở máy và 14,7% thở oxy.
- Sự khác nhau giữa tỉ lệ suy hô hấp cần thở máy và thở oxy giữa các nhóm căn nguyên viêm não cấp là khác nhau, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

3.3.3. Triệu chứng cận lâm sàng viêm não cấp theo căn nguyên

3.3.3.1. Tỉ lệ biến đổi dịch não tủy theo căn nguyên



Biểu đồ 3.7: Tỉ lệ biến đổi dịch não tủy theo căn nguyên

Nhận xét:

- 98,2% bệnh nhân viêm não cấp do phế cầu và 92,6% VNNB có biến đổi DNT.
- 56,2% bệnh nhân viêm não cấp nhóm KRNN có biến đổi DNT.

Bảng 3.22: Biến đổi tế bào dịch não tủy theo căn nguyên

Tế bào DNT (tế bào/mm ³) Căn nguyên	Bình thường		5-100		>100-500		>500	
	n	%	n	%	n	%	n	%
VNNB (n=312)	68	21,8	208	66,7	35	11,2	1	0,3
HSV (n=77)	25	32,5	50	64,9	2	2,6	0	0
Phế cầu (n=57)	5	8,8	21	36,8	16	28,1	15	26,3
KRNN (n=307)	185	60,3	106	34,5	12	3,9	4	1,3
p	<0,001		<0,001		<0,001		<0,001	

Nhận xét:

- 60,3% bệnh nhân viêm não cấp KRNN không có biến đổi số lượng tế bào trong dịch não tủy.
- Tế bào dịch não tủy tăng từ 5 đến 100 tế bào/mm³ gặp ở 66,7% bệnh nhân VNNB và 64,9% HSV.
- Tế bào dịch não tủy tăng > 500 tế bào/mm³ gặp chủ yếu ở bệnh nhân viêm não cấp do phế cầu với tỉ lệ 26,3%.
- Biến đổi tế bào trong dịch não tủy ở các nhóm căn nguyên khác nhau là khác nhau, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

Bảng 3.23: Biến đổi protein dịch não tủy theo căn nguyên

Protein DNT (g/l)	Bình thường		>0,45 – 1		>1 – 5 g/l		> 5g/l	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Căn nguyên								
VNNB (n=310)	78	25,2	200	64,5	32	10,3	0	0
HSV (n=77)	41	53,2	26	33,8	10	13	0	0
Phế cầu (n=57)	1	1,8	3	5,3	39	68,4	14	24,6
KRNN (n=298)	176	59,1	82	27,5	37	12,4	3	1
p	<0,001		<0,001		<0,001		<0,001	

Nhận xét:

- 59,1% bệnh nhân viêm não cấp KRNN không có biến đổi protein trong dịch não tủy.

- Protein dịch não tủy tăng > 5g/hay gặp nhất ở nhóm viêm não cấp do phế cầu và với tỉ lệ 24,6%.

- Biến đổi protein trong dịch não tủy ở các nhóm căn nguyên khác nhau là khác nhau, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

3.3.3.2. Xét nghiệm máu tại thời điểm vào viện theo căn nguyên

Bảng 3.24: Xét nghiệm công thức máu theo căn nguyên

Căn nguyên	Bạch cầu (G/l)	Hemoglobin (g/l)	Tiểu cầu (G/l)
VNNB (n=312)	15,30 ± 6,35	113,74 ± 14,43	301,39 ± 110,95
HSV (n=77)	12,50 ± 4,49	105,09 ± 12,53	304,26 ± 112,01
Phế cầu (n=57)	14,90 ± 9,53	90,69 ± 14,88	314,76 ± 197,48
Không rõ (n=307)	12,70 ± 6,35	114,78 ± 15,84	314,66 ± 136,04
P	< 0,001	< 0,001	<0,001

Nhận xét:

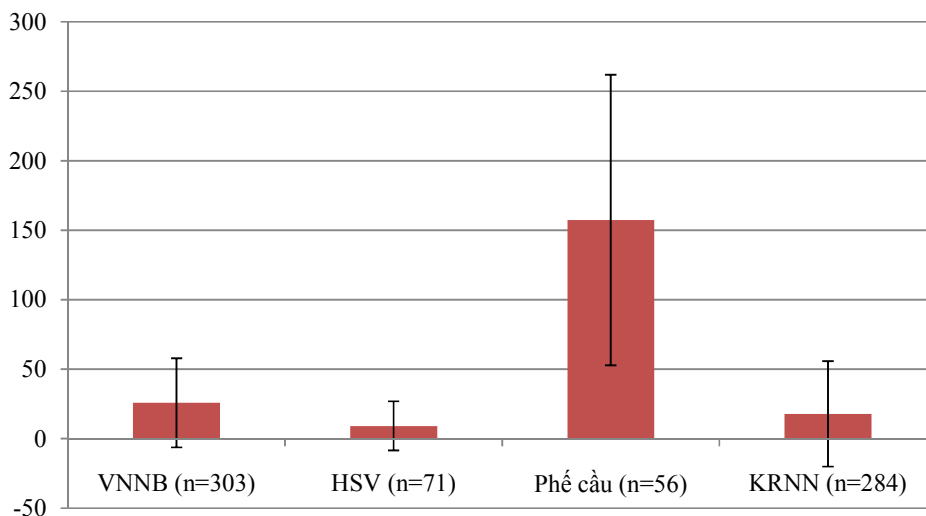
- Số lượng bạch cầu trong máu tăng cao nhất là nhóm VNNB và viêm não cấp do phế cầu và nồng độ hemoglobin thấp nhất ở nhóm viêm não cấp do phế cầu.
- Sự khác nhau về số lượng bạch cầu, nồng độ hemoglobin và số lượng tiểu cầu ở các nhóm là có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

Bảng 3.25: Nồng độ Natri máu theo căn nguyên

Căn nguyên \ Natri (mmol/l)	<120		120 -129		130 - 135		>145		Bình thường	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
VNNB (n=308)	1	0,3	71	23,1	172	55,8	1	0,3	63	20,5
HSV (n=75)	2	2,7	27	36	29	38,7	0	0	17	22,8
Phế cầu (n=57)	3	5,3	23	40,4	19	33,3	2	3,5	10	17,5
KRNN (n=303)	4	1,3	50	16,5	156	51,5	4	1,3	89	29,4
P			< 0,001		< 0,001				<0,001	

Nhận xét:

- Nồng độ natri máu giảm nhẹ từ 130-134 mmol/l trong viêm não cấp thường gặp nhóm căn nguyên VNNB, nhóm KRNN với tỉ lệ 55,8%, 51,5%.
- Natri máu giảm từ 120-129 mmol/l gặp nhiều ở nhóm viêm não cấp do phế cầu và HSV với tỉ lệ 40,4% và 36%.
- Biến đổi nồng độ natri có sự khác biệt giữa các căn nguyên viêm não cấp khác nhau có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

**Biểu đồ 3.8: Nồng độ CRP máu theo căn nguyên**

Nhận xét:

- Nồng độ CRP trong máu ở bệnh nhân viêm não cấp cao nhất là do phế cầu trung bình $157,38 \pm 104,65$ mmol/l và thấp nhất là nhóm viêm não cấp do HSV với trung bình là $9,17 \pm 17,57$ mmol/l.

Bảng 3.26: Một số yếu tố sinh hóa khác theo căn nguyên

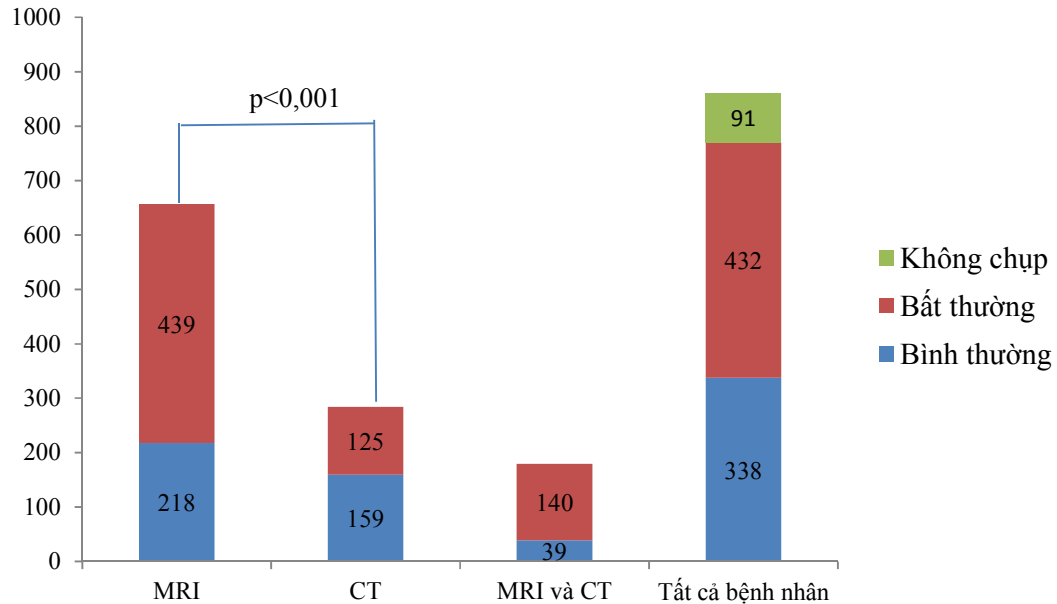
Căn nguyên	Glucose (mmol/l)		GOT (UI/l)		GPT (UI/L)	
	n	$\bar{x} \pm SD$	n	$\bar{x} \pm SD$	n	$\bar{x} \pm SD$
VNNB	267	$5,83 \pm 1,65$	256	$46,95 \pm 32,65$	261	$27,60 \pm 24,42$
HSV	71	$5,46 \pm 1,38$	69	$72,00 \pm 48,49$	70	$29,05 \pm 30,91$
Phế cầu	50	$5,86 \pm 1,88$	49	$158,78 \pm 306,73$	50	$84,29 \pm 175,04$
KRNN	266	$6,05 \pm 2,49$	259	$158,89 \pm 949,53$	262	$118,59 \pm 781,01$
p	< 0,05		< 0,05		< 0,05	

Nhận xét:

- Nồng độ đường máu trung bình ở nhóm viêm não cấp KRNN là cao nhất $6,05 \pm 2,49$ mmol/l.
- Men gan tăng cao nhất là nhóm viêm não cấp do phế cầu và KRNN với trung bình GOT là $158,78 \pm 306,73$ UI/l và $158,89 \pm 949,53$ UI/l và GPT là $84,29 \pm 175,04$ UI/l và $118,59 \pm 781,01$ UI/l.
- Các nhóm căn nguyên khác nhau có sự khác nhau về nồng độ đường máu và men gan, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

3.3.3.3. Một số hình ảnh CT và MRI sọ não theo căn nguyên

a./ Số bệnh nhân được chụp CT hoặc MRI sọ não trong nghiên cứu



Biểu đồ 3.9: Số bệnh nhân được chụp CT hoặc MRI sọ não

Nhận xét:

- Trong 861 bệnh nhân có 770 bệnh nhân được chụp phim CT hoặc MRI sọ não trong đó có 338 bệnh nhân không phát hiện được bất thường trên phim.
- 657 bệnh nhân được chụp MRI sọ não có 439 (66,8%) bệnh nhân có bất thường và 218 (33,2%) bệnh nhân không phát hiện bất thường.
- 284 bệnh nhân chụp CT có 125 (44%) bệnh nhân phát hiện bất thường và 159 (55,9%) bệnh nhân không phát hiện được bất thường.
- Tỷ lệ phát hiện bất thường trên phim chụp MRI cao hơn phim chụp CT khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

b./ Hình ảnh tổn thương trên phim CT sọ não theo căn nguyên

Bảng 3.27: Hình ảnh tổn thương trên phim CT sọ não

Hình ảnh tổn thương	Căn nguyên		VNNB n=92		HSV n=24		Phế cầu n=25		KRNN n=108		p
	n	%	n	%	n	%	n	%			
Bất thường (1 hoặc nhiều vị trí)	27	29,3	20	83,3	13	52	39	36,1	<0,001		
Phù não	15	16,3	6	25	1	4	16	14,8	<0,05		
Tổn thương thùy thái dương	2	2,2	10	41,7	0	0	2	1,9	<0,05		
Tổn thương thùy đỉnh	1	1,1	2	8,3	0	0	1	0,9	>0,05		
Tổn thương thùy trán	1	1,1	2	8,3	4	16	1	0,9	>0,05		
Tổn thương thùy chẩm	0	0	1	4,2	0	0	2	1,9	>0,05		
Tổn thương nhân bèo/đuôi	2	2,2	0	0	1	4	4	3,7	>0,05		
Tổn thương đồi thị	6	6,5	1	4,2	1	4	4	3,7	>0,05		
Tổn thương thân não	1	1,1	0	0	0	0	1	0,9	>0,05		
Ap xe	0	0	0	0	1	4	0	0	>0,05		
Giãn NT và/hoặc chất trắng	0	0	0	0	4	16	7	6,5	>0,05		
Nhồi máu	1	1,1	0	0	1	4	0	0	>0,05		
Xuất huyết	0	0	3	12,5	0	0	2	1,9	>0,05		

Nhận xét:

- 83,3% bệnh nhân viêm não cấp HSV và 52% bệnh nhân viêm não cấp do phế cầu phát hiện được bất thường trên phim CT.
- Hình ảnh phù não gặp nhiều nhất ở bệnh nhân viêm não cấp HSV và VNNB với tỉ lệ 25% và 16,3%.
- Tổn thương thùy thái dương, thùy đỉnh, thùy trán và thùy chẩm gặp chủ yếu ở bệnh viêm não cấp HSV: 41,7%, 8,3%, 8,3% và 4,2%.
- Hình ảnh phù não và tổn thương thùy thái dương trên phim chụp CT sọ não giữa các nhóm căn nguyên viêm não cấp khác nhau có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

c./ Hình ảnh tổn thương trên phim MRI sọ não theo căn nguyên

Bảng 3.28: Hình ảnh tổn thương trên phim MRI sọ não

Hình ảnh tổn thương	Căn nguyên		VNNB n=235		HSV1 n=72		Phế cầu n=42		KRNN n=225		p
	n	%	n	%	n	%	n	%			
Bất thường (1 hoặc nhiều vị trí)	153	65,1	70	97,2	24	57,1	138	61,3	<0,001		
Tổn thương thùy thái dương	29	12,3	51	70,8	3	7,1	45	20	<0,001		
Tổn thương thùy đỉnh	20	8,5	21	29,2	3	7,1	24	10,7	<0,001		
Tổn thương thùy trán	12	12	10	13,9	11	26,2	15	6,7	<0,001		
Tổn thương thùy chẩm	10	4,3	10	13,9	0	0	12	5,3	>0,005		
Tổn thương thân não	5	2,1	0	0	0	0	6	2,7	>0,005		
Tổn thương tiểu não	0	0	0	0	0	0	8	3,6	<0,001		
Tổn thương nhân bèo/đuôi	32	13,6	1	1,4	3	7,1	31	13,8	<0,05		
Tổn thương đồi thị	114	48,5	17	23,6	2	4,8	37	16,4	<0,001		
Tổn thương chất trắng	4	1,7	2	2,8	5	11,9	14	6,2	<0,001		
Tổn thương chất xám	1	4	0	0	1	2,4	0	0	<0,001		
Tổn thương Vô/Dưới vỏ	22	9,4	8	11,1	1	2,4	31	13,8	>0,05		

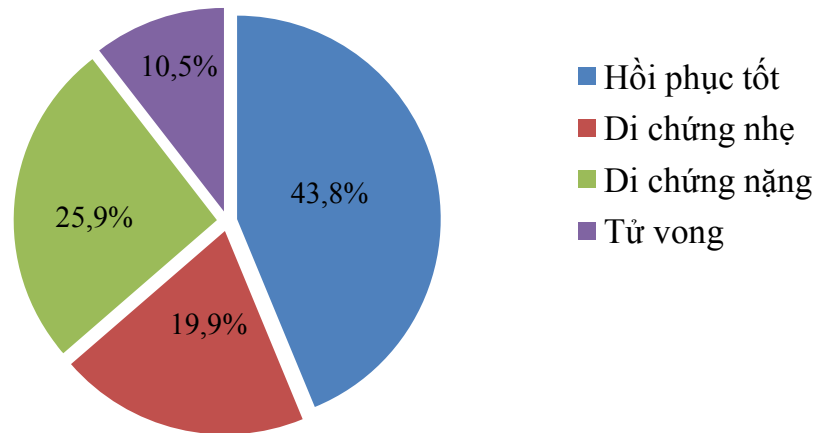
Nhận xét:

- Tổn thương thùy thái dương và thùy đỉnh hay gặp ở bệnh nhân viêm não cấp HSV với tỉ lệ là 70,8% và 29,2%.
- Tổn thương ở thùy trán hay gặp ở bệnh nhân viêm não cấp do phế cầu 26,2%.
- Tổn thương đồi thị gặp nhiều nhất ở nhóm VNNB với tỉ lệ 48,5%.
- Tổn thương thùy thái dương, thùy đỉnh, thùy trán, tiểu não, nhân xám trung ương, đồi thị và chất trắng giữa có sự khác biệt giữa các nhóm căn nguyên khác nhau với $p < 0,05$ và $p < 0,001$.

3.4. Yếu tố tiên lượng bệnh viêm não cấp ở trẻ em

3.4.1. Kết quả điều trị

3.4.1.1. Tình trạng bệnh nhân khi ra viện



Biểu đồ 3.10: Tình trạng bệnh nhân khi ra viện

Nhận xét:

- 43,8% bệnh nhân viêm não cấp hồi phục tốt
- 19,9% bệnh nhân ra viện trong tình trạng di chứng nhẹ
- 25,9% bệnh nhân di chứng nặng
- 10,5% bệnh nhân tử vong.

3.4.1.2. Kết quả điều trị theo căn nguyên

Bảng 3.29: Kết quả điều trị theo căn nguyên

Kết quả điều trị Căn nguyên	Tử vong		Di chứng nặng		Di chứng nhẹ		Hồi phục tốt	
	n	%	n	%	n	%	n	%
VNNB (n=312)	10	3,2	78	25	70	22,4	154	49,4
HSV (n=77)	3	3,9	36	46,8	18	23,4	20	26
Phế cầu (n=57)	8	14,0	17	29,8	5	8,8	27	47,4
KRNN (n=307)	48	15,6	59	19,2	60	19,5	140	45,6
p	< 0,001							

Nhận xét:

- Nhóm viêm não cấp KRNN, phế cầu có tỉ lệ tử vong lần lượt là cao nhất lần lượt là 15,6% và 14,0%.
- Viêm não cấp HSV có tỉ lệ di chứng cao nhất 46,8%.
- Tỉ lệ tử vong, di chứng và hồi phục giữa các nhóm căn nguyên là khác nhau có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

Bảng 3.30: Kết quả điều trị nhóm căn nguyên ít gặp

Kết quả điều trị Căn nguyên	Tử vong		Di chứng nặng		Di chứng nhẹ		Hồi phục tốt	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Lao	10	32,2	19	61,3	2	6,5	0	0
VNTM	0	0	2	12,4	7	43,8	7	43,8
Tụ cầu	0	0	4	66,6	1	16,7	1	16,7
H.influenzae	0	0	1	25	1	25	2	50
E.coli	0	0	1	100	0	0	0	0
EV	2	33,3	0	0	0	0	4	66,7
Thủy đậu	1	16,7	0	0	0	0	5	83,3
CMV	1	33,3	0	0	0	0	2	66,7
EBV	1	25	0	0	3	75	0	0
M.catahalis	1	100	0	0	0	0	0	0
Quai bị	0	0	0	0	0	0	4	100
Rotavirus	0	0	1	33,3	1	33,3	1	33,3
Toxocara	0	0	1	50	0	0	1	50
A.cantonesis	0	0	0	0	0	0	2	100
HIV	2	100	0	0	0	0	0	0
Sởi	0	0	1	50	0	0	1	50
Giang mai	0	0	0	0	1	100	0	0
Dengue	0	0	1	100	0	0	0	0
Cúm B	0	0	0	0	0	0	1	100
RSV	0	0	1	50	0	0	1	50
Rickettsia	0	0	1	50	1	50	0	0
M.pneumoniae	0	0	0	0	1	50	1	50
HHV6	0	0	0	0	0	0	1	100
Dại	3	100	0	0	0	0	0	0
VNNB/thủy đậu	0	0	0	0	0	0	1	100
VNNB/EV	0	0	0	0	0	0	1	100

Nhận xét:

- Viêm não cấp do Dại, HIV và *M.catahalis* có tỉ lệ tử vong là 100%.
- Các căn nguyên *A.cantonesis*, cúm B, HHV6, Quai bị, VNNB/thủy đậu và VNNB/EV có tỉ lệ hồi phục 100%.

3.4.2. Một số yếu tố tiên lượng bệnh nhân viêm não cấp theo căn nguyên

3.4.2.1. Yếu tố tiên lượng bệnh nhân viêm não cấp do VNNB

Bảng 3.31: Phân tích hồi quy logistic đơn biến yếu tố tiên lượng viêm não cấp do VNNB

Các yếu tố		Nhẹ	Nặng	OR	95%CI	p
Giới (Nam)		139/224	61/88	1,38	0,82 - 2,34	0,23
Lứa tuổi	> 1 tháng - ≤ 1 tuổi	32/224	8/88	0,6	0,26 - 1,36	0,22
	> 1 tuổi - ≤ 5 tuổi	66/224	28/88	1,12	0,66 - 1,90	0,68
	> 5 tuổi - ≤ 10 tuổi	90/224	40/88	1,24	0,75 - 2,04	0,39
	> 10 tuổi	36/224	12/88	0,82	0,41 - 1,67	0,59
Thời gian khởi phát đến khi nhập viện ≤ 3 ngày		78/224	27/88	0,83	0,49 – 1,41	0,49
Sốt ≥ 39 ⁰ C		175/224	71/88	1,17	0,63 – 2,17	0,62
Thở máy		12/224	45/88	18,49	9,03 – 37,84	< 0,0001
Glasgow khi vào viện ≤ 8 điểm		20/224	30/88	5,27	2,79 – 9,97	< 0,0001
Glasgow giảm sau 24 giờ		30/224	49/88	8,12	4,59 – 14,37	< 0,0001
Co giật		154/224	68/88	1,54	0,87 – 2,74	0,14
Co giật ≥ 5 lần/ngày		17/224	11/88	1,74	0,78 – 3,88	0,18
Liệt chi		86/224	42/88	1,47	0,89 – 2,41	0,13
Tăng/giảm trương lực cơ		76/224	78/88	15,19	7,44 – 31,02	< 0,0001
Natri vào viện < 130 mmol/l		49/119	23/88	0,51	0,28 – 0,92	0,02
Dịch não tủy có biến đổi		205/224	79/88	0,81	0,35 – 1,87	0,63
Bất thường trên CT		15/224	14/88	2,28	0,92 – 5,68	0,07
Bất thường trên MRI		97/224	54/88	3,29	1,64 – 6,61	0,0008

Nhận xét:

- Bệnh nhân viêm não cấp do VNNB phải thở máy tăng nguy cơ tử vong và di chứng nặng tăng gấp 18,49 so với bệnh nhân không phải thở máy với khoảng tin cậy 95% và p < 0,0001.

- Bệnh nhân có điểm Glasgow khi vào viện ≤ 8 điểm và điểm Glasgow giảm sau 24 giờ nhập viện có nguy cơ tử vong tăng và di chứng nặng gấp 5,27 và 8,12 lần so với bệnh nhân khác với khoảng tin cậy 95% và $p < 0,0001$.
- Bệnh nhân VNNB có tăng/giảm trương lực cơ có nguy cơ tử vong gấp 15,19 lần so với bệnh nhân có trương lực cơ bình thường với khoảng tin cậy 95% và $p < 0,0001$.
- Bệnh nhân có hình ảnh bất thường trên phim MRI có nguy cơ tử vong cao và di chứng nặng gấp 3,29 lần so với bệnh nhân không có hình ảnh bất thường trên phim MRI với khoảng tin cậy 95% và $p=0,0008$.

Bảng 3.32: Phân tích hồi quy logistic đa biến yếu tố tiên lượng viêm não cấp do VNNB

Các yếu tố	OR	95%CI	p
Thở máy	0,38	0,01 – 8,02	0,54
Glasgow khi vào viện ≤ 8 điểm	0,52	0,19 – 1,40	0,19
Glasgow giảm sau 24 giờ	0,11	0,10 – 1,29	0,07
Co giật	1,58	0,13 – 18,60	0,72
Co giật ≥ 5 lần/ngày	0,92	0,68 – 1,25	0,60
Liệt chi	3,04	0,41 – 22,43	0,28
Tăng/giảm trương lực cơ	0,22	0,02 – 2,01	0,18
Natri vào viện < 130 mmol/l	1,20	0,90 – 1,60	0,21
Bất thường trên CT	0,13	0,01 – 1,14	0,06
Bất thường trên MRI	0,28	0,04 – 1,95	0,19

Nhận xét:

- Phân tích hồi quy logistic đa biến cho thấy không có yếu tố nào là yếu tố độc lập có ý nghĩa tiên lượng bệnh viêm não cấp do VNNB.

3.4.2.2. Yếu tố tiên lượng bệnh nhân viêm não cấp do HSV

Bảng 3.33: Phân tích hồi qui logistic đơn biến các yếu tố tiên lượng viêm não cấp do HSV

Các yếu tố		Nhẹ	Nặng	OR	95%CI	p
Giới (Nam)		17/38	24/39	1,97	0,79-4,90	0,14
Lứa tuổi	> 1 tháng - ≤ 1 tuổi	17/38	18/39	0,59	0,43-2,59	0,90
	> 1 tuổi - ≤ 5 tuổi	17/38	19/39	1,17	0,48-2,88	0,73
Sốt ≥ 39°C		23/38	25/39	1,16	0,46-2,93	0,75
Thở máy		1/38	14/39	20,72	2,56-167,74	0,0045
Glasgow khi vào viện ≤ 8 điểm		1/38	9/39	11,10	1,33-92,60	0,02
Glasgow giảm sau 24 giờ		3/38	17/39	2,08	0,85-5,11	0,11
Co giật		37/38	39/39	3,16	0,12-80,02	0,49
Co giật >5 lần/ngày		11/38	24/39	3,93	1,51-10,18	0,0049
Liệt chi		23/38	24/39	1,04	0,42-2,61	0,93
Tăng/giảm trương lực cơ		17/38	34/39	8,4	2,69-26,17	0,0002
Natri vào viện < 130 mmol/l		14/36	15/39	0,98	0,39-2,49	0,96
Dịch não tủy có biến đổi		26/38	30/39	1,54	0,56-4,23	0,40
Bất thường trên MRI		34/38	36/39	1,06	0,064-17,61	0,97
Điều trị Acyclovir ≥ 4 ngày		31/38	33/39	1,24	0,38-4,11	0,72

Nhận xét:

- Bệnh nhân viêm não cấp do HSV phải thở máy tăng nguy cơ tử vong và di chứng nặng gấp 20,72 so với bệnh nhân không phải thở máy với khoảng tin cậy 95% và p = 0,0045.
- Bệnh nhân có điểm Glasgow khi vào viện ≤ 8 điểm có nguy cơ tử vong tăng và di chứng nặng gấp 11,1 lần so với bệnh nhân khác với khoảng tin cậy 95% và p = 0,02.

- Bệnh nhân có số lần co giật > 5 lần/ngày có nguy cơ tử vong và di chứng nặng gấp 3,93 lần với khoảng tin cậy 95% và p=0,0049.
- Bệnh nhân có tăng hoặc giảm trương lực cơ có nguy cơ tử vong và di chứng nặng gấp 8,4 lần so với bệnh nhân có trương lực cơ bình thường với khoảng tin cậy 95% và p=0,0002.

Bảng 3.34: Phân tích hồi qui logistic đa biến yếu tố tiên lượng viêm não cấp do HSV

Các biến số	OR	95%CI	p
Thở máy	0,26	0,13-5,13	0,38
Glasgow khi vào viện \leq 8 điểm	0,62	0,36-1,05	0,07
Glasgow giảm sau 24 giờ	0,25	0,27-2,24	0,21
Co giật > 5 lần/ngày	1,36	1,12-1,67	0,003
Tăng/giảm trương lực cơ	0,15	0,04-0,64	0,01

Nhận xét:

- Phân tích hồi quy logistic đa biến cho thấy chỉ có yếu tố co giật > 5 lần/ngày là yếu tố tiên lượng độc lập tiên lượng mức độ nặng ở bệnh nhân viêm não cấp HSV.

3.4.2.3. Yếu tố tiên lượng bệnh nhân viêm não cấp do phế cầu

Bảng 3.35: Phân tích hồi qui logistic đơn biến yếu tố tiên lượng viêm não cấp do phế cầu

Các yếu tố	Nhẹ	Nặng	OR	95%CI	p	
Giới (Nam)	26/32	14/25	0,29	0,09 – 0,96	0,04	
Lứa tuổi	> 1 tháng - ≤ 1 tuổi	22/32	16/25	0,81	0,27 – 2,45	0,71
	> 1 tuổi - ≤ 5 tuổi	9/32	8/25	1,20	0,38 – 3,76	0,75
Thời gian khởi phát đến khi nhập viện > 3 ngày	19/32	13/25	0,74	0,26 – 2,13	0,58	
Sốt ≥ 39°C	26/32	23/25	2,65	0,49 – 14,47	0,26	
Thở máy	4/32	17/25	14,88	3,88 – 56,98	0,0001	
Glasgow khi vào viện ≤ 8 điểm	1/32	9/25	17,44	2,03 – 150,05	0,0092	
Glasgow giảm sau 24 giờ	10/32	14/25	2,80	0,94 – 8,31	0,06	
Co giật	24/32	19/25	1,06	0,31 – 3,57	0,93	
Co giật ≥ 5 lần/ngày	5/32	3/25	0,74	0,19 – 3,43	0,69	
Liệt chi	10/32	4/25	0,42	0,11 – 1,54	0,19	
Tăng/giảm trương lực cơ	16/32	20/25	6,5	2,04 – 20,76	0,0016	
Natri vào viện < 130 mmol/l	16/32	16/25	0,67	0,23 – 1,92	0,45	
CRP máu > 100mg/l	24/32	16/24	0,67	0,21 – 2,14	0,49	
Tiểu cầu máu < 150 (G/l)	1/32	7/25	12,06	1,37 – 106,05	0,02	
Tế bào DNT > 500 tb/mm ³	8/32	7/25	1,17	0,36 – 3,81	0,79	
Protein DNT > 5g/l	3/32	10/25	6,44	1,54 – 27,01	0,01	
Bất thường trên CT	8/12	9/12	1,50	0,25 – 8,84	0,65	
Bất thường trên MRI	11/26	10/15	2,73	0,72 – 10,27	0,14	

Nhận xét:

- Bệnh nhân viêm não cấp do phế cầu phải thở máy tăng nguy cơ tử vong và di chứng nặng tăng gấp 14,88 lần so với bệnh nhân không phải thở máy với khoảng tin cậy 95% và $p < 0,0001$.
- Bệnh nhân có điểm Glasgow khi vào viện ≤ 8 điểm có nguy cơ tử vong tăng và di chứng nặng gấp 17,44 lần so với bệnh nhân khác với khoảng tin cậy 95% và $p = 0,0092$.
- Bệnh nhân có tăng hoặc giảm trương lực cơ có nguy cơ tử vong và di chứng nặng gấp 6,5 lần so với bệnh nhân có trương lực cơ bình thường với khoảng tin cậy 95% và $p=0,0016$.

Bảng 3.36: Phân tích hồi quy logistic đa biến yếu tố tiên lượng viêm não cấp do phế cầu

Các yếu tố	OR	95%CI	p
Nam	0,11	0,008 – 1,50	0,98
Thở máy	0,80	0,003 – 2,08	0,13
Glasgow khi vào viện ≤ 8 điểm	0,98	0,53 – 1,79	0,94
Glasgow giảm sau 24 giờ	6,18	0,24 – 160,54	0,27
Liệt chi	1,23	0,86 – 3,51	0,13
Tăng/giảm trương lực cơ	0,50	0,002 – 1,11	0,06
Tiểu cầu máu < 150	1,00	0,99 – 1,01	0,31
Protein DNT $> 5g/l$	1,73	0,86 – 3,51	0,13
Bất thường trên MRI	0,19	0,009 – 1,79	1,27

Nhận xét:

- Phân tích hồi quy logistic đa biến cho thấy không có yếu tố nào là yếu tố độc lập có ý nghĩa tiên lượng bệnh viêm não cấp do phế cầu.

3.4.2.4. Yếu tố tiên lượng nhóm viêm não cấp không rõ nguyên nhân

Bảng 3.37: Phân tích hồi quy logistic đơn biến yếu tố tiên lượng viêm não cấp KRNN

Các yếu tố		Nhẹ	Nặng	OR	95%CI	p
Giới (Nam)		134/200	67/107	0,83	0,51 – 1,35	0,44
Lứa tuổi	> 1 tháng - ≤ 1 tuổi	35/200	26/107	1,51	0,85 – 2,68	0,16
	> 1 tuổi - ≤ 5 tuổi	65/200	44/107	1,45	0,89 – 2,36	0,13
	> 5 tuổi - ≤ 10 tuổi	61/200	26/107	0,73	0,43 – 1,25	0,25
	> 10 tuổi	39/200	11/107	0,47	0,23 – 0,97	0,04
Thời gian khởi phát đến khi nhập viện ≤ 3 ngày		85/200	46/107	1,02	0,63 – 1,64	0,93
Sốt ≥ 39°C		105/200	60/107	1,16	0,72 – 1,85	0,55
Thở máy		18/200	70/107	19,13	10,22 – 35,81	<0,0001
Glasgow khi vào viện ≤ 8 điểm		14/200	40/107	7,93	4,06 – 15,49	< 0,0001
Glasgow giảm sau 24 giờ		33/200	55/107	5,35	3,14 – 9,11	< 0,0001
Co giật		142/200	84/107	1,49	0,86 – 2,59	0,16
Co giật ≥ 5 lần/ngày		23/200	30/107	2,99	1,64 – 5,49	0,0004
Liệt chi		62/200	27/107	0,75	0,44 – 1,28	0,29
Tăng/giảm trương lực cơ		75/200	82/107	5,47	3,21 – 9,30	< 0,0001
Natri vào viện < 130 mmol/l		33/195	21/106	1,21	0,66 – 2,23	0,53
Dịch não tủy có biến đổi		113/200	59/107	0,91	0,59 – 1,52	0,82
Bất thường trên CT		16/66	23/44	3,42	1,51 – 7,74	0,003
Bất thường trên MRI		88/154	46/70	1,44	0,79 - 2,58	0,22

Nhận xét:

- Bệnh nhân viêm não cấp KRNN phải thở máy tăng nguy cơ tử vong và di chứng nặng tăng gấp 19,13 so với bệnh nhân không phải thở máy với khoảng tin cậy 95% và $p < 0,0001$.

- Bệnh nhân có điểm Glasgow khi vào viện ≤ 8 điểm và điểm Glasgow giảm sau 24 giờ vào viện có nguy cơ tử vong tăng và di chứng nặng gấp 7,93 lần và 5,35 lần so với bệnh nhân khác với khoảng tin cậy 95% và $p < 0,0001$.
- Bệnh nhân có số lần co giật > 5 lần/ngày có nguy cơ tử vong và di chứng nặng gấp 2,99 lần với khoảng tin cậy 95% và $p=0,0004$.
- Bệnh nhân có tăng hoặc giảm trương lực cơ có nguy cơ tử vong và di chứng nặng gấp 5,47 lần so với bệnh nhân có trương lực cơ bình thường với khoảng tin cậy 95% và $p<0,0001$.
- Bệnh nhân có bất thường trên phim CT có nguy cơ tử vong cao gấp 3,42 lần so với bệnh nhân không có bất thường trên phim CT với khoảng tin cậy 95% và $p=0,003$.

Bảng 3.38: Phân tích hồi qui logistic đa biến yếu tố tiên lượng viêm não cấp KRNN

Các yếu tố	OR	95%CI	p
Tuổi	0,99	0,98 – 1,01	0,20
Thở máy	0,05	0,01 – 0,27	0,0001
Glasgow vào viện ≤ 8 điểm	0,84	0,57 – 1,23	0,37
Glasgow giảm sau 24 giờ	1,41	0,29 – 6,68	0,67
Co giật	0,73	0,14 – 3,82	0,71
Co giật ≥ 5 lần/ngày	1,17	0,97 – 1,41	0,09
Tăng/giảm trương lực cơ	0,16	0,04 – 0,62	0,008
Bất thường trên CT	1,25	0,35 – 4,48	0,73

Nhận xét:

- Phân tích hồi qui logistic đa biến cho thấy không có yếu tố nào là yếu tố độc lập có ý nghĩa tiên lượng bệnh viêm não cấp ở nhóm không rõ căn nguyên.

Chương 4

BÀN LUẬN

4.1. Căn nguyên viêm não cấp

4.1.1. Tỷ lệ xác định căn nguyên

Nghiên cứu 861 bệnh nhi trong thời gian từ tháng 1 năm 2014 đến hết tháng 12 năm 2016 chúng tôi đã xác định được chắc chắn căn nguyên viêm não cấp ở 496 bệnh nhân (57,6 %) và 58 bệnh nhân (6,7%) xác định được căn nguyên có thể gây viêm não cấp và 307 (35,7%) bệnh nhân không xác định được căn nguyên gây viêm não cấp. Tỷ lệ xác định được căn nguyên trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn hẳn các nghiên cứu trước đây tại bệnh viện Nhi Trung ương, theo nghiên cứu của tác giả Phạm Nhật An và cộng sự năm 2012 và 2013 tỷ lệ xác định được căn nguyên viêm não cấp là 29,9% và 46% [10], [11]. Nguyên nhân tỷ lệ xác định được căn nguyên viêm não cấp trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn các nghiên cứu trước đây có thể là do tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân viêm não cấp của chúng tôi chặt chẽ hơn, việc thu thập bệnh phẩm và tiến hành xét nghiệm kịp thời hơn đồng thời việc theo dõi chặt chẽ về mặt lâm sàng để đưa ra những yêu cầu xét nghiệm phù hợp để tìm ra căn nguyên. Mặt khác chất lượng và năng lực của các phòng xét nghiệm ngày càng được cập nhật cải tiến, nhiều căn nguyên gây viêm não cấp được chú trọng hơn trong các nghiên cứu trước đây như viêm não cấp do phế cầu, *M.pneumoniae*... Ngoài ra trong nghiên cứu của chúng tôi còn có sự hỗ trợ của viện Pasteur Paris trong việc xác định căn nguyên ở 138 bệnh nhân.

So sánh với các nước khác tỷ lệ xác định căn nguyên trong nghiên cứu của chúng tôi đã đạt tương đương với các nước phát triển, theo tác giả Granerod (Anh) nghiên cứu năm 2010 tỷ lệ xác định được căn nguyên là 63%

[7]. Tác giả Ai (Trung Quốc) nghiên cứu 261 bệnh nhi viêm não cấp tỉ lệ xác định được căn nguyên do virus là 52,5% [103].

Việc không xác định được nguyên nhân viêm não cấp một mặt do kỹ thuật phát hiện vi sinh vật còn nhiều hạn chế, việc thăm khám lâm sàng chưa định hướng đúng được căn nguyên để đưa ra chỉ định phù hợp, mặt khác việc phát hiện ngày càng nhiều những trường hợp viêm não cấp do tự miễn trên thế giới cho thấy nguyên nhân viêm não cấp do căn nguyên không nhiễm trùng ngày càng nhiều vì vậy các nhà y học cần có nhiều nỗ lực hơn để tìm ra ngày càng nhiều căn nguyên viêm não cấp, góp phần chẩn đoán và điều trị kịp thời cho bệnh nhân.

4.1.2. Phân bố căn nguyên vi sinh gây viêm não cấp

Nghiên cứu của chúng tôi xác định được 57,6% căn nguyên gây viêm não cấp chắc chắn và 6,7% căn nguyên có thể gây viêm não cấp.

Trong các căn nguyên gây viêm não cấp virus chiếm 77,5%, vi khuẩn chiếm 18,9%, VNTM 2,9% và chỉ 0,7% viêm não cấp do ký sinh trùng.

Căn nguyên virus gây viêm não cấp VNNB vẫn là căn nguyên hàng đầu chiếm 72,7% tổng số bệnh nhân trong đó 294 bệnh nhân được xác định bằng IgM VNNB dương tính trong dịch não tủy và 18 bệnh nhân xác định bằng xét nghiệm IgM VNNB trong máu. VNNB cũng là nguyên nhân hàng đầu gây viêm não cấp ở các nước nhiệt đới như Campuchia chiếm 19%, Thái Lan 39%, Ấn Độ 16,2% tổng số bệnh nhân viêm não cấp bất chấp việc vắc xin VNNB đã lưu hành từ lâu tại các quốc gia này. Tại Thái Lan và Việt Nam vắc xin VNNB được đưa vào chương trình tiêm chủng mở rộng từ năm 2001, Ấn Độ năm 2016 và Campuchia năm 2016. Thói quen trồng lúa nước và nuôi lợn là điều kiện thuận lợi cho việc phát triển của virus VNNB đồng thời chi phí tiêm vắc xin và việc đảm bảo đủ các mũi tiêm nhắc lại là rào cản lớn để có thể khống chế hoàn toàn VNNB ở các nước này [104], [105], [106].

Viêm não cấp do HSV chiếm 17,9 % căn nguyên viêm não cấp do virus trong nghiên cứu của chúng tôi. HSV gây viêm não cấp tản phát và được ghi nhận là căn nguyên gây viêm não cấp khắp nơi trên thế giới, tại khu vực Đông Nam Á HSV là căn nguyên gây viêm não cấp thứ 2 sau VNNB, tại các nước Châu Âu HSV là căn nguyên hàng đầu trong nhóm căn nguyên do nhiễm trùng với tỉ lệ 19% tổng số bệnh nhân viêm não cấp theo Granerod ở Anh và 42% theo Mailles ở Pháp [7], [104], [107].

Viêm não cấp do EV trong nghiên cứu của chúng tôi có 6 bệnh nhân trong đó 5 bệnh nhân có PCR EV dương tính trong dịch não tủy và 1 bệnh nhân có kết quả EV dương tính trong dịch tỵ hầu chỉ chiếm 1,4% tổng số bệnh nhân viêm não cấp do virus, tỉ lệ này thấp hơn rất nhiều so với các nghiên cứu trước đây trước đây tại Bệnh viện Nhi Trung Ương viêm não cấp do EV là căn nguyên viêm não cấp hay gặp chỉ sau VNNB và HSV chiếm khoảng 17,6% tổng số các trường hợp xác định được căn nguyên [11]. Nguyên nhân là do những bệnh nhân có kết quả PCR EV dương tính trong dịch não tủy nhưng không đủ tiêu chuẩn lâm sàng viêm não cấp chúng tôi đều loại khỏi nghiên cứu. Theo Turner (Campuchia) cho thấy EV là căn nguyên hàng đầu gây nhiễm trùng thần kinh trung ương chiếm 38,1% tổng số bệnh nhân xác định được căn nguyên [104]. Theo Ai (Trung Quốc) nghiên cứu năm 2017 trên 261 trẻ viêm não cấp cũng ghi nhận căn nguyên hàng đầu gây viêm não cấp và viêm màng não là EV(27,7%) [103]. Tuy nhiên trong các nghiên cứu ở Châu Âu viêm não cấp EV là căn nguyên ít gặp chỉ 1% theo Granerod nghiên cứu ở Anh và 1,5% theo Mailles ở Pháp [7], [107].

Viêm não cấp do thủy đậu trong nghiên cứu của chúng tôi có 6 (1,4%) bệnh nhân trong đó chỉ có 1 bệnh nhân có kết quả PCR thủy đậu dương tính trong dịch não tủy, 5 bệnh nhân còn lại có kết quả IgM thủy đậu dương tính trong máu kèm theo phát ban phỏng nước trên da và triệu chứng lâm sàng của

viêm não cấp. Viêm não cấp do thủy đậu được nhắc rất nhiều trong các y văn trên thế giới và là căn nguyên xác định gây viêm não cấp trước cả HSV với rất nhiều hình thái viêm não cấp khác nhau như viêm não cấp, viêm màng não, viêm dây thần kinh thị giác, viêm tiểu não... bệnh nhân có thể bị viêm não cấp thủy đậu có thể có hoặc không có phỏng nước trên da. Viêm não cấp do thủy đậu chiếm 15,2% theo Mailles (Pháp) và 5% theo Granerod (Anh) và theo Ai (Trung Quốc) tỉ lệ viêm não cấp thủy đậu là 11,5% chỉ sau EV và HSV [7], [103], [107]. Tại Việt Nam viêm não cấp do thủy đậu còn chưa được chú ý nhiều nếu bệnh nhân không có phỏng nước trên da. Trong nghiên cứu của Phạm Nhật An và Lê Văn Tấn không có trường hợp viêm não cấp do thủy đậu nào được ghi nhận. Vì vậy trong tương lai chúng ta cần quan tâm đến căn nguyên này để đưa ra các xét nghiệm chẩn đoán phù hợp [11], [23].

Viêm não cấp do DENV là một biến chứng lâm sàng hiếm gặp của sốt xuất huyết nhưng được báo cáo với tần số ngày càng tăng ở các khu vực lưu hành. DENV được tìm thấy ở 4% trong số 378 bệnh nhi bị nghi ngờ viêm não cấp ở miền Nam Việt Nam. Tương tự, DENV gây viêm não cấp đã được xác định ở gần 5% bệnh nhân trong nghiên cứu của tác giả Lê Văn Tấn, trong nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận 1 trường hợp sốt xuất huyết ngày thứ 5 có biểu hiện viêm não cấp. Sinh bệnh học chính xác của các biểu hiện thần kinh liên quan đến sốt xuất huyết vẫn chưa rõ ràng. Tuy nhiên, việc phát hiện virus và kháng thể đặc hiệu trong dịch não tủy cho thấy sự xâm nhập và sao chép virus trong hệ thống thần kinh trung ương có thể đóng vai gây viêm não cấp ở những bệnh nhân có các triệu chứng thần kinh liên quan [23], [64], [108].

Ngoài những căn nguyên virus ít gặp gây viêm não cấp đã được nhắc nhiều đến trong các nghiên cứu trước đây như EBV, CMV, quai bị, toxocara, sởi... Một số căn nguyên virus gây viêm não cấp lần đầu tiên được chúng tôi

phát hiện tại Bệnh viện Nhi Trung ương như 2 trường hợp viêm não cấp rickettsia (1 trường hợp xác định bằng kỹ thuật PCR đa môi trong dịch não tủy và 1 trường hợp PCR dương tính trong máu), 1 trường hợp viêm não cấp do HHV6 được tìm thấy trong nghiên cứu của chúng tôi.

Căn nguyên viêm não cấp do vi khuẩn đã được đề cập tại Việt Nam năm 2010 tại Bệnh viện Nhi Đồng 1, trong nghiên cứu này ghi nhận 12 trường hợp bệnh nhân viêm não cấp do phế cầu và *H.influenzae* mà tác giả cho rằng lâm sàng của những bệnh nhân này không phân biệt được với bệnh nhân viêm não cấp khác [23]. Trong nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận nhiều căn nguyên viêm não cấp do vi khuẩn trong đó có những căn nguyên chắc chắn gây viêm não cấp được xác định từ DNT như: phế cầu, lao, tụ cầu, *H.influenzae*, *Rickettsia*, giang mai và E.coli và 2 căn nguyên có thể là 2 trường hợp do *M.pneumoniae* được xác định bằng xét nghiệm Elisa trong máu và 1 trường hợp nghi do *M.catahalis* chúng tôi xác định bằng phương pháp nuôi cấy từ dịch tỵ hầu. Căn nguyên viêm não cấp do phế cầu là căn nguyên vi khuẩn hay gặp nhất gây viêm não cấp chiếm 54,3% tổng số căn nguyên do vi khuẩn. Phế cầu là căn nguyên được ghi nhận ở nhiều nghiên cứu khác trên thế giới và cũng là căn nguyên gây viêm não cấp thứ 3 sau EV và VNNB theo Turner (Campuchia) năm 2017 và là căn nguyên viêm não cấp được ghi nhận trong nghiên cứu của Granerod (Anh). Các căn nguyên vi khuẩn này từ trước đến nay vẫn được nhắc đến là căn nguyên chính gây viêm màng não ở trẻ em, tổn thương não ở những bệnh nhân này còn chưa được chú ý nhiều, cơ chế gây viêm não cấp của các căn nguyên này thường do hiện tượng tắc vi mạch hoặc nhồi máu não gây tổn thương thực sự nhu mô não. Phần lớn các bệnh nhân viêm não cấp do vi khuẩn đều kết hợp với tổn thương màng não và não với biểu hiện lâm sàng đặc trưng của viêm não cấp như rối loạn tri giác, co giật... Viêm não cấp do vi khuẩn đặc biệt do phế cầu được ghi

nhận ở nhiều nghiên cứu khác nhau trên thế giới cả các nước Châu Á và Châu Âu [7], [104].

Viêm não cấp do lao chiếm 29,5% tổng số bệnh nhân viêm não cấp do vi khuẩn trong nghiên cứu của chúng tôi. Trong nghiên cứu này chúng tôi chỉ chẩn đoán viêm não cấp do lao khi bệnh nhân có bằng chứng về sự có mặt của vi khuẩn lao tại dịch não tủy hoặc dịch dạ dày với 23 bệnh nhân chúng tôi xác định được vi khuẩn lao trong dịch não tủy bằng phương pháp PCR và 8 bệnh nhân tìm thấy vi khuẩn lao ở dạ dày. Trên thực tế việc tìm kiếm bằng chứng của lao là rất khó khăn nhất là lao ở trẻ em đôi khi phải kết hợp yếu tố lâm sàng và dịch tễ để quyết định điều trị vì vậy có thể số các mắc lao thực tế còn cao hơn nhiều so với số liệu trong nghiên cứu này. Mặt khác so với các nghiên cứu trước tỉ lệ mắc lao trong nghiên cứu của chúng tôi đã cao hơn nhiều, theo Phạm Nhật An tỉ lệ viêm não cấp do lao là 0,4% [11]. Nguyên nhân có thể do phương pháp chẩn đoán lao tại phòng xét nghiệm ngày càng được nâng cao, cách lấy mẫu xét nghiệm đúng quy trình vì vậy kết quả dương tính ngày càng nhiều hơn. Nghiên cứu của Mailles (Pháp) lao là căn nguyên gây viêm não cấp chỉ sau HSV, theo glaser (Mỹ) viêm não cấp do lao thường gặp ở những người nhập cư bị nhiễm HIV [107], [109].

Viêm não cấp tự miễn một nhóm bệnh mà tình trạng viêm não cấp xảy ra khi hệ thống miễn dịch của cơ thể tấn công nhầm lẫn các tế bào não khỏe mạnh, dẫn đến tình trạng viêm não cấp. Đây là một trong những căn nguyên viêm não cấp mới được đề cập rất nhiều hiện nay như ADEM, viêm não cấp do kháng thể kháng receptor NMDA, kháng thể VGKC, bệnh xơ hóa củ hay hội chứng cận u. Căn nguyên này chiếm 21% trong nghiên cứu căn nguyên viêm não ở Anh [7]. Hiện nay tại Bệnh viện Nhi Trung Ương chúng tôi chưa làm được xét nghiệm khẳng định nhưng 16 bệnh nhân (2,9%) chẩn đoán theo dõi VNTM của chúng tôi dựa vào các triệu chứng lâm sàng của bệnh nhân

như bệnh nhân có suy giảm trí nhớ và nhận thức, các chuyển động bất thường, co giật,... và chúng tôi điều trị theo phác đồ dùng thuốc ức chế miễn dịch cho kết quả tốt.

Trong nghiên cứu này chúng tôi cũng muốn nhấn mạnh đến một số căn nguyên có thể gây viêm não cấp đường hô hấp như RSV, *M.pneumoniae*, cúm B, *M.catahalis* và đường tiêu hóa là rotavirus những căn nguyên này chúng tôi tìm thấy tại các bệnh phẩm khác ngoài dịch não tủy do bệnh nhân có những dấu hiệu lâm sàng gợi ý ngoài triệu chứng viêm não cấp. Tuy nhiên, bệnh nhân có thể không có triệu chứng hô hấp hay tiêu hóa trước khi viêm não cấp. Những căn nguyên này được ghi nhận ở nhiều nghiên cứu trên thế giới [4], [88], [110], [111].

Nghiên cứu của chúng tôi còn ghi nhận hai trường hợp viêm não cấp có sự hiện diện của hai căn nguyên trong dịch não tủy. Một bệnh nhân xác định có IgM VNNB và PCR thủy đậu trong dịch não tủy dương tính, bệnh nhân này vừa bị thủy đậu cách vào viện 2 tuần sau đó xuất hiện các triệu chứng của viêm não cấp. Một bệnh nhân có IgM VNNB và PCR EV dương tính trong dịch não tủy. Việc phát hiện đồng nhiễm nhiều căn nguyên trong dịch não tủy cũng được nhắc đến trong nhiều nghiên cứu, trong nghiên cứu của Lê Văn Tấn phát hiện 14 trường hợp đồng nhiễm virus trong đó cũng có 8 trường hợp đồng nhiễm VNNB và EV. Đây cũng là một gợi ý nên tìm kiếm thêm các căn nguyên gây viêm não cấp mặc dù đã có chẩn đoán khẳng định [23].

4.2. Đặc điểm dịch tễ học lâm sàng của viêm não cấp ở trẻ em theo một số nguyên nhân thường gặp

4.2.1. Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu

Trong 3 năm chúng tôi có 861 bệnh nhân đủ tiêu chuẩn tham gia vào nghiên cứu. Nghiên cứu này lần đầu tiên áp dụng tiêu chuẩn chẩn đoán viêm não cấp của hội đồng thuận viêm não cấp quốc tế năm 2013, chúng tôi nhận

thấy có sự giảm nhẹ số lượng bệnh nhân/năm (trung bình là 287 bệnh nhân/năm) so với các nghiên cứu của những năm trước đây. Theo các nghiên cứu trước đây tại Bệnh viện Nhi Trung ương số lượng bệnh nhân viêm não cấp vào viện trung bình 520 bệnh nhân/năm [10], [11]. Trong nghiên cứu này số lượng bệnh nhân giảm so với các năm trước là do tiêu chuẩn chẩn đoán viêm não cấp trong nghiên cứu này và các nghiên cứu trước là khác nhau. Các nghiên cứu trước đây ca bệnh viêm não cấp được chẩn đoán xác định theo “Hướng dẫn chẩn đoán và xử trí bệnh viêm não cấp do virus ở trẻ em” do Bộ Y tế ban hành năm 2008, nghiên cứu của chúng tôi áp dụng tiêu chuẩn của “đồng thuận viêm não cấp quốc tế” năm 2013 nên chặt chẽ về lựa chọn bệnh nhân hơn vì vậy số lượng bệnh nhân hàng năm trong nghiên cứu của chúng tôi ít hơn những năm trước đây.

4.2.1.1. Phân bố bệnh nhân viêm não cấp theo tháng

Số lượng bệnh nhân viêm não cấp trong năm bắt đầu tăng dần từ tháng 3 hàng năm đỉnh cao nhất vào mùa hè với số lượng bệnh nhân tháng 6 và tháng 7 cao nhất trong tất cả các tháng trong năm. Tuy nhiên số lượng bệnh nhân theo từng tháng trong các năm khác nhau có sự thay đổi khác nhau. Năm 2014 do ảnh hưởng của dịch sởi tại Bệnh viện Nhi Trung ương nên số lượng bệnh nhân viêm não cấp giảm hẳn vào tháng 3 (8 bệnh nhân) và tháng 4 (2 bệnh nhân) so với tháng 3 và tháng 4 của năm 2015 (20 và 20 bệnh nhân) và 2016 (22 và 19 bệnh nhân). Năm 2015 số lượng bệnh nhân viêm não cấp trong tháng 7 giảm hơn so với các năm khác có thể là do năm 2015 thời tiết nóng hơn nên số lượng bệnh nhân viêm não cấp nhập viện đã bắt đầu tăng từ tháng 1 sau đó tăng mạnh vào tháng 6 và giảm dần vào tháng 7 và lại tăng hơn các năm khác vào tháng 8. Số lượng bệnh nhân viêm não cấp tăng mạnh vào mùa hè hoàn toàn phù hợp với các nghiên cứu tại Bệnh viện Nhi Trung ương trước đó [10], [11]. Nguyên nhân số lượng bệnh nhân viêm não cấp tại

Miền Bắc Việt Nam tăng mạnh vào mùa hè là phù hợp với dịch tễ của virus VNNB. Tại Miền Nam Việt Nam số lượng viêm não cấp gặp tất cả các tháng quanh năm nhưng tăng nhiều vào mùa mưa (bắt đầu từ tháng 5 đến tháng 10) và đỉnh cao là tháng 6 hàng năm [34].

Trên thế giới tình hình mắc viêm não cấp ở các vùng địa lý khác nhau phụ thuộc vào sự mùa hiện diện của các vecto truyền bệnh. Tại Campuchia tỷ lệ viêm não cấp không tăng rõ rệt theo mùa như Miền Bắc Việt Nam nhưng số lượng bệnh nhân viêm não cấp hay gặp nhất là VNNB cũng tăng mạnh vào những tháng mùa mưa (tháng 7 hàng năm). Tại Trung Quốc người ta nhận thấy viêm não cấp không có xu hướng tăng mạnh theo mùa nhưng số lượng bệnh nhân tăng hơn vào mùa hè và mùa thu là mùa của EV [103], [104].

4.2.1.2. Phân bố theo giới tính

Có sự khác biệt rõ rệt về giới trong nghiên cứu của chúng tôi ở cả 3 năm với tỉ lệ nam và nữ ở các năm 2014, 2015 và 2016 lần lượt là 62,7% so với 37,3% , 60,1% so với 39,9% và 65,7% so với 34,3%. Trong ba năm số lượng bệnh nhân nam so với nữ là 62,8% và 37,2% tương đương tỉ lệ nam/nữ là 1,7/1. Sự chênh lệch về giới tính trong viêm não cấp không có sự thống nhất trong các nghiên cứu trong và ngoài nước. Phần lớn các nghiên cứu nhận định tỉ lệ mắc ở nam nhiều hơn nữ. Tại Bệnh viện Nhi Trung ương theo nghiên cứu của tác giả Phạm Nhật An năm 2012 và 2013 không có sự khác biệt về giới tính trong nhóm bệnh nhân viêm não cấp [10], [11]. Năm 2012 tác giả Đỗ Thị Thúy Nga nghiên cứu trên 85 trẻ nhiễm Rubella có biến chứng thần kinh cho thấy tỉ lệ nam/nữ là 1,25/1 [30]. Các nghiên cứu trên thế giới cũng nhận định tỉ lệ nam cao hơn so với nữ, theo Granerod (Anh) và Glaser (Mỹ) tỉ lệ mắc viêm não cấp ở nam nhiều hơn nữ, theo Turner (Campuchia) tỉ lệ mắc viêm não cấp của nam cao tương đương với nghiên cứu của chúng tôi

62% [6], [7], [104]. Trong các nghiên cứu các tác giả cũng đã đặt ra câu hỏi tại sao tỉ lệ mắc ở nam giới cao hơn và vấn đề này được giải thích là có thể do cơ thể nam giới dễ bị bệnh hơn hay thực sự là họ có tiếp xúc nhiều hơn với tác nhân gây bệnh.

4.2.1.3. Phân bố theo lứa tuổi

Lứa tuổi trung bình của bệnh nhân trong nghiên cứu này là $4,7 \pm 3,95$ tuổi trong đó bệnh nhân nhỏ tuổi nhất là 1,5 tháng và bệnh nhân lớn tuổi nhất là gần 16 tuổi, không có bệnh nhân nào trên 16 tuổi. So sánh với các nghiên cứu trước tại đây cho thấy tuổi trung bình ở bệnh nhân viêm não cấp cũng tương tự $4,29 \pm 3,65$ tuổi [11]. Tại Miền Nam Việt Nam theo Lê Văn Tấn và cộng sự năm 2010 nghiên cứu trên đối tượng trẻ em mắc viêm não cấp tại Bệnh viện Nhi Đồng 1 cho thấy tuổi trung vị của viêm não cấp là 3 tuổi [23]. Tuy nhiên trên thế giới do đối tượng nghiên cứu nhiễm trùng thần kinh trung ương tại mỗi quốc gia là khác nhau nên cho kết quả tuổi trung bình là không tương đồng giữa các nghiên cứu. Turner nghiên cứu đối tượng là viêm não cấp và viêm màng não ở trẻ em Campuchia cho thấy tuổi trung bình là 2,6 tuổi và đa số là bệnh nhân dưới 5 tuổi [104]. Nghiên cứu của Ai tại Trung Quốc cho thấy lứa tuổi trung bình của bệnh nhân viêm não cấp cao hơn so với Việt Nam $5,88 \pm 3,60$ tuổi [103]. Tại các quốc gia Châu Âu như Pháp, Anh đối tượng nghiên cứu viêm não cấp gồm tất cả các lứa tuổi vì vậy lứa tuổi trung bình thường rất cao, tuổi trung bình là 54 tuổi trong nghiên cứu Mailles (Pháp) và 25 tuổi theo Granerod (Anh) nhưng những nghiên cứu này đều ghi nhận lứa tuổi nhỏ nhất gặp viêm não cấp là 1 tháng tuổi [7], [107].

Nhóm tuổi hay gặp nhất trong nghiên cứu của chúng tôi là từ >1 tuổi - ≤ 5 tuổi chiếm 34,7% và nhóm từ > 5 tuổi - ≤ 10 tuổi chiếm 29,5% đây cũng là 2 nhóm lứa tuổi hay gặp ở trẻ em bị viêm não cấp khu vực Đông, Nam

Châu Á nơi có dịch VNNB lưu hành. Jain nghiên cứu trên 1578 bệnh nhân bị viêm não cấp tại Ấn Độ tất cả mọi lứa tuổi nhận thấy lứa tuổi từ >1 tuổi – 5 tuổi chiếm gần 27,3% và > 5 tuổi - ≤ 10 tuổi chiếm 34,2%. Theo Turner (Campuchia) nghiên cứu trên trẻ nhiễm trùng thần kinh trung ương nhận thấy hai lứa tuổi này có số lượng bệnh nhân tương đương là 38% [104], [105].

4.2.1.4. Phân bố theo địa dư

Hà Nội và các tỉnh lân cận là địa phương trong cả nước có số lượng bệnh nhân viêm não cấp cao nhất trong đó riêng Hà Nội chiếm 16,6% tổng số bệnh nhân viêm não cấp. Các tỉnh như Hải Dương, Bắc Giang, Nghệ An, Hưng Yên có số lượng bệnh nhân từ 5,2% đến 5,8%. Các tỉnh cách xa Hà Nội có số lượng bệnh nhân ít hơn như tỉnh Lai Châu, Lâm Đồng, Quảng Bình, Vũng Tàu. Điều này tương tự các nghiên cứu trước đây về viêm não cấp virus và viêm não cấp Nhật Bản, theo tác giả Lê Đức Hình năm 1989-1990 các tỉnh có số lượng bệnh nhân viêm não cấp nhiều nhất là Hà Nội, Hà Sơn Bình, Hải Hưng và Hà Bắc. Cũng theo nghiên cứu này các tỉnh có số lượng bệnh nhân ít là Hà Tuyên, Sơn La, Hải Phòng, Quảng Ninh, Lai Châu, Lạng Sơn, Nghệ Tĩnh [112]. Trong nghiên cứu của chúng tôi Sơn La và Thái Bình là hai tỉnh có số lượng bệnh nhân viêm não cấp bằng nhau chiếm 3,8%, so sánh với nghiên cứu trước đây của Hu Suk Lee, năm 2004-2013 tỉ lệ mắc viêm não cấp hàng năm ở Sơn La từ 5,71 đến 22,42/100.000 dân, còn Thái Bình tỉ lệ mắc viêm não cấp virus hàng năm là 3,11 đến 8,46/100.000 dân [113]. Tỉ lệ viêm não cấp ở các tỉnh khác nhau là khác nhau trong tất cả các nghiên cứu là do chưa có số liệu thống kê cũng như các qui định về chẩn đoán và hệ thống báo cáo các ca bệnh chính xác về tình hình viêm não cấp trên cả nước vì vậy tính chính xác thường không cao. Vì vậy để giám sát chặt chẽ các ca viêm não cấp cần xây dựng tiêu chuẩn và hệ thống báo cáo trên cả nước.

4.2.2. Một số đặc điểm dịch tễ theo căn nguyên

4.2.2.1. Phân bố căn nguyên viêm não cấp theo tháng

Trong nghiên cứu của chúng tôi các trường hợp viêm não cấp tăng mạnh vào mùa hè đặc biệt là tháng 6 hàng năm với tỉ lệ bệnh nhân là 62% đến 69% tổng số bệnh nhân viêm não cấp cả năm. Điều này hoàn toàn phù hợp với các nghiên cứu trong nước trước đó, theo nghiên cứu tác giả Nguyễn Thu Yến nghiên cứu về VNNB tại Việt Nam từ năm 1998 đến năm 2007 nhận thấy tháng 6 là tháng có số lượng bệnh nhân VNNB nhập viện đông nhất. Nghiên cứu của tác giả Phạm Nhật An tại Bệnh viện Nhi Trung ương các trường hợp viêm não cấp ít gặp vào mùa đông, tăng nhiều vào mùa hè đặc biệt là từ tháng 6 đến tháng 9, các trường hợp viêm não cấp gặp nhiều nhất vào mùa hè điều này phù hợp với dịch tễ của virus VNNB ở miền Bắc Việt Nam [9], [10], [11]. Tương tự ở Việt Nam các quốc gia có VNNB lưu hành cho thấy nguy cơ mắc bệnh VNNB cao nhất trong và ngay sau mùa mưa là môi trường thuận lợi nhất cho sự phát triển của muỗi. Các quốc gia như Thái Lan, Campuchia, miền Nam Việt Nam khí hậu nóng ẩm quanh năm, thường VNNB không theo mùa rõ rệt như miền Bắc Việt Nam mà rải rác quanh năm nhưng số lượng bệnh nhân cao nhất cũng vào mùa mưa [104], [106].

Phế cầu là căn nguyên gây viêm phổi và viêm màng não ở trẻ nhỏ, trước đây tổn thương não do phế cầu ít được chú ý nhưng ngày nay đã được ghi nhận là căn nguyên vi khuẩn gây viêm não cấp và màng não ở trẻ nhỏ. Trong nghiên cứu của chúng tôi các trường hợp viêm não cấp do phế cầu không có tính chất mùa rõ rệt mà tản phát quanh năm. Theo các nghiên cứu khác nhau trên thế giới phế cầu gây bệnh có tính chất mùa dựa theo tuýp gây bệnh, theo tác giả Gray tuýp 14 thường gây bệnh vào tháng 4 và tháng 12, tuýp 19 gây bệnh chủ yếu vào mùa đông và tuýp 23 chủ yếu gặp vào tháng 3 [114].

Các căn nguyên gây viêm não cấp khác như HSV và viêm não cấp không rõ căn nguyên gây bệnh tản phát quanh năm không có tính chất mùa cũng giống các nghiên cứu khác trên thế giới [7], [70].

4.2.2.2. Phân bố căn nguyên viêm não cấp theo giới tính

Các căn nguyên gây viêm não cấp do VNNB, phế cầu và nhóm không rõ căn nguyên gặp ở nam nhiều hơn nữ với sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Theo nghiên cứu của Phạm Nhật An VNNB không có sự khác biệt về giới [11]. Tuy nhiên các nghiên cứu khác về VNNB trên thế giới cũng cho thấy tỉ lệ trẻ nam mắc nhiều hơn trẻ nữ, nghiên cứu tại Ấn Độ năm 2011 VNNB ở nam 67,8% và nữ 32,3%. Giới tính nam mắc nhiều hơn nữ ở bệnh nhân VNNB có thể do trẻ trai thường hiếu động hơn trẻ gái nên tiếp xúc nhiều hơn với các yếu tố gây bệnh và cũng có thể hệ miễn dịch của trẻ nam yếu hơn nữ nên viêm não cấp do phế cầu cũng gặp nhiều ở trẻ nam mặc dù lứa tuổi mắc phế cầu thường nhỏ chưa có nhiều hoạt động vui chơi.

Viêm não cấp do HSV không có sự khác biệt về tỉ lệ mắc bệnh về giới trong nghiên cứu của chúng tôi với 53,2% trẻ trai và 46,8% trẻ gái. Các nghiên cứu trên thế giới cũng cho kết quả khác nhau về giới đối với viêm não cấp HSV ở trẻ em. Theo Lê Trọng Dụng thấy tỷ lệ trẻ trai bị viêm não cấp do herpes gặp nhiều hơn ở trẻ gái 1,16/1, nhưng theo tác giả Elbers và cộng sự tỉ lệ trai/gái là 1/1 [71], [115].

Viêm não cấp do phế cầu trong nghiên cứu của chúng tôi cũng có sự khác biệt về giới với tỉ lệ nam gặp 68,4% và nữ gặp 31,6% tương đương với tỉ lệ 2,2/1. Kết quả trong nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự các nghiên cứu khác về viêm màng não do phế cầu ở trẻ em cũng nhận thấy tỉ lệ nam nhiều hơn nữ, tỉ lệ nam/nữ của tác giả Stockmann tỉ lệ nam chiếm 68%, và của tác giả Arditi tỉ lệ bệnh nhân nam là 58% [116], [117].

Các nghiên cứu về giới theo căn nguyên viêm não cấp đa số đều nhận xét tỉ lệ nam mắc nhiều hơn nữ, tỉ lệ nam trong nghiên cứu của tác giả Le Van Tan là 64%, nghiên cứu của tác giả Turner về viêm não cấp ở trẻ em tại Campuchia cho thấy số lượng bệnh nhân nam giới cũng chiếm 62% [23], [104]. Tuy nhiên theo nghiên cứu về viêm não cấp ở cả người lớn và trẻ em thì không nhận thấy tỉ lệ nam có hơn nữ, nghiên cứu của Olsen về nhiễm trùng thần kinh trung ương ở Thái Lan thấy không có sự khác biệt về giới và nghiên cứu của tác giả George về viêm não cấp cả ở người lớn và trẻ con tại Mỹ từ năm 2000 đến năm 2010 nhận thấy tỉ lệ mắc viêm não cấp là nữ nhập viện cao hơn nam [19], [106].

4.2.2.3. Phân bố lứa tuổi các căn nguyên gây viêm não cấp

VNNB có tuổi trung vị là 5,7 tuổi trong nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận bệnh nhân nhỏ tuổi nhất là 1,5 tháng và lớn tuổi nhất là gần 16 tuổi. Theo các nghiên cứu trên thế giới VNNB gặp ở hầu hết các lứa tuổi phụ thuộc vào căn nguyên gây bệnh, mùa, địa lý và tiền sử tiêm phòng cũng như dịch bệnh tại địa phương. Theo nghiên cứu của Phạm Thị Sửu trên 269 bệnh nhân VNNB trong vụ dịch năm 1992 trước khi vắc xin VNNB được đưa vào chương trình tiêm chủng mở rộng lứa tuổi hay gặp từ 13 tháng đến 11 tuổi [118], theo Phạm Nhật An và cộng sự tuổi trung bình mắc VNNB là từ $64,84 \pm 43,67$ tháng. Cũng theo nghiên cứu của Phạm Nhật An và cộng sự năm 2012 – 2013 tại bệnh viện Nhi Trung Ương tuổi trung bình của VNNB là từ $6,8 \pm 0,4$ tuổi [10], [11]. Ở phía nam theo nghiên cứu của Phạm Văn Kiểm lứa tuổi VNNB trung bình là 5,9 tuổi và đa số các trường hợp tập trung từ 3-8 tuổi [119]. Tuổi trung bình ở bệnh nhân VNNB tại Campuchia cũng tương tự các nghiên cứu trước đây của Việt Nam là 6,2 tuổi, và theo tác giả Kakoki nghiên cứu ở Ấn Độ 65,67% VNNB gặp ở trẻ từ 5 đến 12 tuổi [104], [120]. Lứa tuổi trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn so với các nghiên cứu trước, chúng tôi ghi nhận bệnh nhân mắc VNNB thấp nhất là 1,5 tháng và

có 12,8% trẻ mắc VNNB lứa tuổi từ >1 tháng tuổi đến ≤ 1 tuổi và lứa tuổi này chưa đủ tuổi tiêm phòng VNNB trong chương trình tiêm chủng mở rộng. Đây cũng là một vấn đề mà các nhà hoạch định chính sách nên xem xét về việc mở rộng độ tuổi tiêm chủng.

Viêm não cấp do phế cầu có tuổi trung vị thấp nhất 0,7 tuổi tương đương với 8,4 tháng và 66,7% là trẻ dưới 1 tuổi. Đây cũng là lứa tuổi dễ mắc viêm màng não mủ do phế cầu, lứa tuổi trong nghiên cứu của chúng tôi cũng phù hợp với các nghiên cứu trên thế giới về viêm màng não do phế cầu với lứa tuổi trung bình khoảng 9 tháng tuổi. Tuy nhiên trong nghiên cứu của chúng tôi bệnh nhi nhỏ tuổi nhất là 2,5 tháng và bệnh nhi lớn tuổi nhất là 11 tuổi. Mặc dù nghiên cứu của chúng tôi không lấy bệnh nhân sơ sinh tuy nhiên chúng tôi cũng không gặp bệnh nhân viêm não cấp do phế cầu nào dưới 2 tháng tuổi, điều này hơi khác so với các nghiên cứu trên thế giới ghi nhận lứa tuổi gặp viêm màng não do phế cầu từ 0-23 tháng và hay gặp nhất ở trẻ 1-2 tháng tuổi. Sự khác biệt này có thể do đặc điểm về vi khuẩn ở các vùng khác nhau trên thế giới cũng như các bệnh nhiễm trùng người mẹ trước sinh mắc phải như ở Việt Nam hay gặp nhiễm trùng tiết niệu vì vậy căn nguyên viêm màng não ở lứa tuổi dưới 2 tháng thường gặp là vi khuẩn Gram âm [116], [117], [121].

Viêm não cấp do HSV cũng gặp chủ yếu ở trẻ nhỏ với tuổi trung vị là 1,3 tuổi cao hơn nhóm viêm não cấp do phế cầu và gặp nhiều ở lứa tuổi > 1 tháng đến ≤ 1 tuổi và > 1 tuổi đến ≤ 5 tuổi. Nghiên cứu của chúng tôi không gặp trẻ nào > 10 tuổi bị viêm não cấp HSV. Tuổi trung bình của viêm não cấp HSV trong các nghiên cứu trước đây là $2,0 \pm 0,3$ tuổi và trung bình 21,81 tháng. Nghiên cứu của Lê Trọng Dụng cũng nhận thấy lứa tuổi gặp nhiều nhất là dưới 1 tuổi 48,70%, tiếp theo là 1 đến 5 tuổi 41,05% và ít gặp ở nhóm tuổi

trên 10 tuổi, đặc biệt tại khoa nhi bệnh viện Bạch Mai Hà Nội ghi nhận trường hợp viêm não cấp HSV1 ở trẻ sơ sinh 16 ngày tuổi [10], [11], [122].

Nhóm viêm não cấp KRNN có tuổi trung vị là 4 tuổi, bệnh nhi nhỏ nhất là 1,5 tháng và lớn nhất là trên 15 tuổi. Nhóm này lứa tuổi > 1 tuổi đến ≤ 5 tuổi chiếm 35,5% là lứa tuổi hay gặp nhất. Đây cũng là một trong những độ tuổi dễ mắc bệnh do trẻ bước sang giai đoạn phát triển mới làm quen với môi trường bệnh ngoài, mặt khác hệ miễn dịch còn non yếu dễ mắc bệnh. Không chỉ ở Việt Nam mà ngày cả những nước phát triển trên thế giới thì nhóm KRNN là một khó khăn cần nghiên cứu nhiều hơn nữa trong tương lai.

4.2.3. Đặc điểm lâm sàng viêm não cấp theo căn nguyên

4.2.3.1. Thời gian từ lúc khởi phát đến khi nhập viện

Thời gian trung bình từ khi có triệu chứng đầu tiên đến lúc nhập viện của bệnh nhân viêm não cấp với các căn nguyên là VNNB, phế cầu và KRNN có trung vị là 4 ngày, tương tự tác giả Olsen (Thái Lan) thời gian trung bình từ khi có sốt đến khi nhập viện là 4 ngày và thời gian trung bình từ lúc có triệu chứng thần kinh đến khi nhập viện là 1 ngày và theo Turner (Campuchia) trung bình là 4 ngày. Tuy nhiên thời gian nhập viện ở nhóm VNNB trong nghiên cứu của tác giả Kakoti (Ấn Độ) trung bình là 5,4 ngày [120]. Riêng nhóm viêm não cấp do HSV trong nghiên cứu của chúng tôi có thời gian nhập viện trung vị dài hơn là 5 ngày, nguyên nhân viêm não cấp HSV thường được chuyển viện muộn là do triệu chứng lâm sàng giai đoạn đầu thường không điển hình, bệnh nhân hay bị chẩn đoán nhầm với sốt cao co giật do virus khác nên bệnh nhân có thời gian nhập viện muộn hơn, nhóm VNNB lứa tuổi lớn hơn nhóm viêm não cấp do HSV vì vậy bệnh nhân thường có miêu tả được chính xác triệu chứng của giai đoạn khởi phát như buồn nôn, đau đầu làm gia đình nhanh chóng đưa đi viện. Mặt khác hiện tại đa số các bệnh viện tuyến tỉnh chưa làm được xét nghiệm PCR để khẳng định hai căn

nguyên viêm não cấp là HSV và phế cầu vì vậy các bệnh viện tuyến dưới cần dựa vào triệu chứng lâm sàng, gợi ý căn nguyên để chuyển tuyến chẩn đoán khẳng định càng sớm càng tốt cho bệnh nhân [104], [106].

4.2.3.2. Điểm Glasgow theo căn nguyên

Điểm Glasgow tại thời điểm vào viện ở bệnh nhân viêm não cấp do các căn nguyên khác nhau không có sự khác biệt về điểm Glasgow > 8 điểm là 84% VNNB, 87% HSV, 82,5% phế cầu và 82,4% KRNN, tỉ lệ điểm Glasgow ≤ 8 điểm tại thời điểm vào viện giữa các nhóm nguyên nhân dao động từ 13% đến 17,6%. Tương tự Olsen (Thái Lan) điểm Glasgow ≤ 8 chiếm 13% ở nhóm có căn nguyên và 19% ở nhóm không rõ căn nguyên. Tuy nhiên điểm Glasgow ≤ 8 trong nghiên cứu của tác giả Kakoti ở trẻ VNNB chiếm tới 26%. Tác giả Granerod nhận xét nhóm viêm não cấp do vi khuẩn không có bệnh nhân nào glasgow ≤ 8 tại thời điểm vào viện và nhóm KRNN tỉ lệ bệnh nhân có điểm Glasgow ≤ 8 tại thời điểm vào viện cũng tương đồng với nghiên cứu của chúng tôi là 19% so với 17,6% [7], [106], [120]. Nguyên nhân của nhóm viêm não cấp vi khuẩn trong nghiên cứu này có điểm Glasgow thấp do bệnh nhân thường nhập viện muộn, bệnh nhân nhỏ tuổi nên phát hiện các dấu hiệu rối loạn tri giác thường khó và bị bỏ sót.

Điểm Glasgow trung bình tại thời điểm vào viện thấp nhất ở nhóm viêm não cấp do phế cầu $9,39 \pm 1,64$ điểm, điều này khác với nghiên cứu Olsen (Thái Lan) điểm Glasgow trung bình tại thời điểm vào viện là 12 điểm cao hơn nghiên cứu của chúng tôi do đối tượng nghiên cứu bao gồm cả bệnh nhân viêm màng não [106].

Điểm Glasgow sau 24 giờ vào viện giảm giữa các nhóm căn nguyên viêm não cấp là có sự khác biệt với nhóm căn nguyên phế cầu có mức độ giảm tri giác cao nhất 42,1%. Các nhóm còn lại có mức độ giảm tri giác sau 24 giờ nhập viện tương tự nhau dao động từ 25,3% đến 28,7%. Tại sao điểm Glasgow sau 24 giờ ở nhóm viêm não cấp do phế cầu lại giảm nhiều nhất còn

chưa được bàn luận nhiều trong các nghiên cứu trước do số lượng bệnh nhân viêm não cấp do vi khuẩn không nhiều như nghiên cứu của chúng tôi. Vì vậy vấn đề này cần được nghiên cứu kỹ hơn trong tương lai.

4.2.3.3. Triệu chứng sốt theo căn nguyên

Sốt là một triệu chứng hay gặp nhất ở bệnh nhân viêm não cấp theo ghi nhận của chúng tôi đa phần bệnh nhân viêm não cấp có sốt trước khi vào viện với 100% bệnh nhân VNNB và phế cầu có sốt, chỉ có 1 bệnh nhân viêm não cấp do HSV và 5 bệnh nhân viêm não cấp KRNN không ghi nhận triệu chứng sốt trong quá trình bị bệnh.

Cũng tương tự nghiên cứu của chúng tôi sốt là triệu chứng được ghi nhận gặp nhiều nhất trong tất cả các nghiên cứu viêm não cấp, theo Phạm Nhật An tỉ lệ này là 96,3% và Olsen (Thái Lan) tỉ lệ bệnh nhân viêm não có sốt là 100% [11], [106]. Triệu chứng sốt được ghi nhận trong nghiên cứu của tác giả Whitley là > 90% ở bệnh nhân viêm não cấp do HSV [123].

Bệnh nhân viêm não cấp thường sốt cao > 39°C, trong nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận có 89,7% VNNB và 91,2% bệnh nhân viêm não cấp do phế cầu sốt cao > 39°C. Bệnh nhân viêm não cấp do HSV chỉ có 66,2% số bệnh nhân có sốt > 39°C. Sốt là triệu chứng hay gặp nhưng không phải là triệu chứng hằng định trong viêm não cấp vì vậy một số bệnh nhân không sốt cũng không loại trừ được viêm não cấp. Nghiên cứu ở Thái Lan nhiệt độ trung bình tại thời điểm vào viện là 38°C, thấp nhất là 36°C và cao nhất là 42°C và theo Granerod (Anh) chỉ thấy 72% bệnh nhân có sốt tại thời điểm vào viện. Nghiên cứu về viêm màng não do phế cầu ghi nhận tất cả bệnh nhân đều có sốt trong suốt thời gian bị bệnh [7], [108], [124].

4.2.3.4. Triệu chứng co giật theo căn nguyên

Co giật cũng là một triệu chứng hay gặp và là triệu chứng đưa bệnh nhân đến viện trong viêm não cấp. Tỉ lệ co giật theo căn nguyên của chúng tôi

dao động từ 71,2% đến 98,7%. Tỷ lệ co giật trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn các nghiên cứu khác trên thế giới, theo Granerod tỷ lệ co giật là 52%, Olsen (Thái Lan) chỉ có 35% co giật ở nhóm xác định được căn nguyên và 50% co giật ở nhóm không xác định căn nguyên và Turner (Campuchia) tỷ lệ co giật cao nhất ở nhóm tuổi từ 1 đến 4 tuổi chiếm 79,6% và lứa tuổi từ 1 tháng đến 11 tháng là 69,1% [7], [104], [106].

Thời gian trung bình xuất hiện co giật tính từ lúc có triệu chứng khởi phát ngắn nhất là nhóm VNNB với $3,33 \pm 1,21$ ngày và cao nhất là nhóm bệnh nhân viêm não cấp do phế cầu $4,23 \pm 2,07$ ngày, sự khác biệt giữa các nhóm là có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. Nguyên nhân nhóm căn nguyên viêm não cấp do phế cầu có thời gian trung bình xuất hiện co giật dài nhất theo ý kiến của chúng tôi có thể do tổn thương đầu tiên của phế cầu là màng não sau đó mới tổn thương đến não nên những ngày đầu bệnh nhân thường không có co giật.

Triệu chứng co giật gặp nhiều nhất ở nhóm viêm não cấp HSV với tỷ lệ gặp ở 98,7 % trong đó 71,5% bệnh nhân có co giật cục bộ, kết quả này cũng tương tự các nghiên cứu trước về viêm não cấp HSV tại Bệnh viện Nhi Trung Ương, theo nghiên cứu của Lê Trọng Dụng co giật cục bộ gặp 69,3% bệnh nhân viêm não cấp HSV trước thời điểm vào viện và theo Phạm Nhật An tỷ lệ co giật khư trú ở bệnh nhân viêm não cấp HSV là 81% [11], [115]. Đây cũng là một trong những dấu hiệu mà các bác sỹ nghi ngờ viêm não cấp HSV trên lâm sàng. Các nghiên cứu trên thế giới ghi nhận tỷ lệ co giật ở bệnh nhân viêm não cấp HSV thấp hơn Việt Nam 63% theo tác giả Granerod (Anh), 59% theo Glaser (Mỹ) và 35% co giật khi vào viện theo tác giả Mailles (Pháp) [7], [107], [109]. Nguyên nhân có thể do bệnh viện của chúng tôi là bệnh viện tuyến cuối bệnh nhân vào viện khi đã có đầy đủ các triệu chứng thần kinh, mất khả năng lực phòng thí nghiệm và đặc biệt là kỹ thuật chẩn đoán hình ảnh nên không phát hiện được sớm các trường hợp viêm não cấp HSV.

Co giật toàn thân chiếm tỉ lệ cao nhất ở nhóm VNNB chiếm 51,9%, tỉ lệ này thấp hơn tác giả Phạm Nhật An ghi nhận trước đây 75% bệnh nhân VNNB có co giật toàn thân tiếp đến là nhóm không rõ nguyên nhân chiếm 48,5%, theo Olsen (Thái Lan) cũng nhận thấy tỉ lệ co giật của nhóm không rõ căn nguyên lên đến 50% [11], [106].

Viêm não cấp do phế cầu có tỉ lệ co giật khư trú 49,1% và toàn thân là 26,3%, các bệnh nhân này đều kết hợp viêm màng não do phế cầu. Các nghiên cứu trước đây trên thế giới về viêm màng não do phế cầu ở trẻ em nhận xét tỉ lệ co giật tại thời điểm nhập viện là 10-56% , có nghiên cứu ghi nhận tỉ lệ co giật lên đến 71% cao hơn so với nghiên cứu của chúng tôi mặc dù trong các nghiên cứu này không có sự phân biệt về tổn thương não và màng não như trong nghiên cứu của chúng tôi [116], [125], [126], [127].

4.2.3.5. Triệu chứng thần kinh khác

Các triệu chứng thần kinh hay gặp của bệnh nhân viêm não cấp mà chúng tôi ghi nhận trong nghiên cứu bao gồm: triệu chứng cổ cứng, rối loạn trương lực cơ, liệt chi và liệt thần kinh sọ.

Triệu chứng cổ cứng gặp ở 75,7% bệnh nhân VNNB và 74,4% bệnh nhân viêm não cấp phế cầu và chỉ có 36,4% bệnh nhân viêm não cấp HSV có triệu chứng cổ cứng. Theo Granerod (Anh) dấu hiệu cổ cứng gặp 46% tổng số bệnh nhân trong đó nhóm có tỉ lệ cao nhất là ADEM 43% và thấp nhất là nhóm viêm não cấp tự miễn 6%, viêm não cấp do HSV trong nghiên cứu này chỉ có 13% bệnh nhân có dấu hiệu cổ cứng. Nghiên cứu của Olsen (Thái Lan) cũng cho kết quả tương tự dấu hiệu cổ cứng gặp ở 54% bệnh nhân viêm não cấp xác định được căn nguyên và 47% ở nhóm không xác định được căn nguyên. Nghiên cứu của Turner (Campuchia) nhận xét 26,6% bệnh nhân viêm não cấp lứa < 1 tuổi có triệu chứng thóp phồng, dấu hiệu cổ cứng và Kernig gặp ở nhóm 5-15 tuổi là 31,6% [7], [104], [106].

Triệu chứng tăng trương lực cơ gặp nhiều nhất ở nhóm bệnh nhân viêm não cấp do HSV 54,5% và phế cầu 54,3%. Theo Lê Trọng Dụng nghiên cứu về viêm não cấp HSV 74,36% bệnh nhân có tăng trương lực cơ [115]. Nhóm không rõ căn nguyên và VNNB gặp 43,4% và 42,8% bệnh nhân có tăng trương lực cơ. Giảm trương lực cơ gặp nhiều ở nhóm bệnh nhân viêm não cấp do HSV 11,7%, phế cầu 8,6% và nhóm không rõ nguyên nhân với 7,4%.

Dấu hiệu liệt chi trong nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận chủ yếu là liệt nửa người với tỉ lệ cao nhất là nhóm viêm não cấp HSV 59,7% và VNNB 36,1%. Theo Olsen (Thái Lan) tỉ lệ liệt khư trú là 35% và Granerod (Anh) là 36% bệnh nhân viêm não cấp có liệt khư trú [7], [106]. Theo tác giả Phạm Nhật An viêm não cấp HSV cũng có tỉ lệ liệt khư trú cao nhất trong các nhóm căn nguyên chiếm 35,1% và VNNB gặp 27,1% [11]. Nghiên cứu của Granerod cũng nhận xét viêm não cấp HSV có 60% bệnh nhân có dấu hiệu thần kinh khư trú. Nhóm căn nguyên viêm não cấp do phế cầu có tỉ lệ liệt khư trú thấp nhất chỉ 18,8% điều này cũng tương tự nghiên cứu của Granerod chỉ 15% bệnh nhân viêm não cấp do vi khuẩn và 20% viêm não cấp do lao có liệt khư trú [7].

Triệu chứng liệt hai chi dưới và liệt tứ chi hay liệt mềm cấp gặp nhiều ở hai nhóm VNNB và nhóm không rõ nguyên nhân với tỉ lệ 6,2% so với 2,9% và 8% và 2,3%. Liệt mềm cấp ở bệnh nhân VNNB trong nghiên cứu của Phạm Văn Kiểm là 2,8% [119].

Liệt thần kinh sọ gặp nhiều nhất ở bệnh nhân VNNB với tỉ lệ 13,4% bệnh nhân trong đó chủ yếu gặp bệnh nhân liệt dây 7. Liệt dây số 7 còn gặp ở bệnh nhân viêm não cấp do HSV chiếm tỉ lệ 1%. Liệt dây thần kinh sọ khác như dây 3, 4, 6 ít gặp ở tất cả các căn nguyên viêm não cấp.

4.2.3.6. Xử trí suy hô hấp

Tỉ lệ bệnh nhân suy hô hấp phải thở máy hoặc thở oxy cao nhất gặp nhiều nhất ở nhóm viêm não cấp do phế cầu 75,4%, thấp nhất là nhóm viêm não cấp do VNNB 33%. Theo nghiên cứu của Lê Trọng Dụng cũng nhận xét triệu chứng suy hô hấp gặp ở 20,51% bệnh nhân viêm não cấp HSV [115]. Theo tác giả Stockmann nhận thấy tỉ lệ trẻ bị viêm màng não phải vào khoa điều trị tích cực ngay khi nhập viện là từ 79-88% và tỉ lệ thở máy là 39-65% tùy thuộc và tuýp phế cầu gây bệnh [116]. Triệu chứng suy hô hấp ở bệnh nhân viêm não cấp thường do hiện tượng phù não gây ức chế thần kinh vì vậy tỉ lệ thở máy ở các nghiên cứu khác nhau là khác nhau do hiện chưa có sự thống nhất giữa chỉ định đặt nội khí quản sớm cho bệnh nhân viêm não cấp.

4.2.4. Triệu chứng cận lâm sàng viêm não cấp theo căn nguyên

4.2.4.1. Tỉ lệ biến đổi DNT theo căn nguyên

DNT biến đổi gặp ở 98,2% bệnh nhân viêm não cấp do phế cầu chỉ một bệnh nhân viêm não cấp do phế cầu DNT bình thường. Đây là một bệnh nhân nam 17 tháng vào viện vì hôn mê, co giật, thở máy kết quả dịch não tủy bình thường nhưng bệnh nhân có kết quả cấy dịch nội khí quản là phế cầu. Theo Granerod tỉ lệ biến đổi DNT ở bệnh nhân lao là 100% và viêm não cấp do vi khuẩn là 92% [7].

Trong nhóm viêm não cấp do virus VNNB có tỉ lệ biến đổi DNT cao nhất chiếm 92,6%, viêm não cấp HSV có 75,3% bệnh nhân có biến đổi DNT, theo Granerod và Lê Trọng Dụng chỉ có khoảng 12% bệnh nhân viêm não cấp HSV không có biến đổi DNT [7], [115].

Ngoài ra chúng tôi nhận thấy nhóm viêm não cấp KRNN có tỉ lệ biến đổi DNT thấp chỉ 56,2% tức là gần 50% bệnh nhân không có biến đổi DNT đồng nghĩa với việc có thể không có mặt của căn nguyên gây bệnh trong DNT vì vậy việc tìm căn nguyên ở nhóm này vẫn rất khó khăn.

Sự biến đổi số lượng tế bào DNT ở các căn nguyên khác nhau có sự khác biệt rõ rệt. Số lượng tế bào DNT tăng cao nhất ở nhóm viêm não cấp do phế cầu với 26,3% bệnh nhân có số lượng bạch cầu trong DNT > 500 tế bào/mm³, 28,1% bệnh nhân có số lượng bạch cầu từ >100 đến 500 tế bào/mm³ điều này hoàn toàn phù hợp với bệnh nhân nhiễm trùng thần kinh trung ương do vi khuẩn, nhưng trong nghiên cứu của chúng tôi nhận thấy có 36,8% có số lượng tế bào DNT dưới 100 tế bào/mm³ và 8,8% bệnh nhân có số lượng tế bào DNT bình thường. Biến đổi tế bào DNT trong nghiên cứu của chúng tôi tương đối khác biệt so với nghiên cứu về số lượng tế bào DNT trung bình ở bệnh nhân viêm màng não do phế cầu. Theo tác giả Fiore số lượng tế bào DNT trung bình là 4165 ± 5715 tế bào/mm³ ở nhóm phế cầu không nhạy với cefotaxim và 2589 ± 4277 tế bào/mm³ ở nhóm phế cầu nhạy cảm với cefotaxim. Nguyên nhân của sự khác biệt này có thể do bệnh nhân của chúng tôi đa phần đến muộn, hoặc đã được điều trị kháng sinh ở tuyến dưới vì vậy biến đổi DNT không còn điển hình của viêm màng não mủ [128].

Số lượng tế bào DNT ở bệnh nhân viêm não cấp virus thường biến đổi nhẹ từ 5-100 tế bào/mm³ gặp ở 66,7% bệnh nhân VNNB và 64,9% bệnh nhân HSV. Tế bào DNT trung bình ở bệnh nhân viêm não cấp virus ở dự án California (Mỹ) là 70 tế bào/mm³ và tế bào DNT trung bình ở bệnh nhân HSV là 76 tế bào/mm³, thủy đậu là 150 tế bào/mm³ theo nghiên cứu của tác giả Mailles [107], [109].

Nhóm KRNN có đến 59,9% không có biến đổi DNT, 34,8% có biến đổi nhẹ từ 5-100 tế bào/mm³ điều này cũng tương đồng với nghiên cứu của Pháp tế bào DNT trung bình trong nhóm không rõ căn nguyên là 36 tế bào/mm³ (0 – 630 tế bào/mm³). Theo Granerod có 28% bệnh nhân viêm não cấp không rõ căn nguyên không có biến đổi số lượng tế bào DNT [7].

Trong nghiên cứu của chúng tôi có 38,8% bệnh nhân viêm não cấp có nồng độ protein trong DNT bình thường tương tự Granerod có 37% bệnh nhân viêm não cấp không có biến đổi nồng độ protein trong DNT [7].

Protein trong DNT tăng cao nhất ở nhóm viêm não cấp do phế cầu và lao với tỉ lệ tăng từ $>1 - 5\text{g/l}$ là 68,4% và 70%, tăng $>5\text{ g/l}$ là 24,6% và 16,7% điều này hoàn toàn phù hợp với các nghiên cứu trước đây. Theo Glaser (Mỹ) nồng độ protein trung bình ở nhóm viêm não cấp vi khuẩn là 0,92g/l (0,12-9,6g/l) và $> 1\text{g/l}$ theo tác giả Fiore nghiên cứu về viêm màng não mủ do phế cầu [109], [128].

Protein trong DNT ở bệnh nhân viêm não cấp thường gặp từ 0,45 – 1g/l chiếm 64,5%, trong đó nồng độ Protein trong DNT của bệnh nhân viêm não cấp HSV thường trong giới hạn bình thường là 53,2% tổng số bệnh nhân, điều này phù hợp với nghiên cứu của Phạm Nhật An có 76% bệnh nhân có protein DNT từ 0,4-1g/l, tuy nhiên protein trong DNT nghiên cứu này cao hơn trong nghiên cứu của chúng tôi có 50% bệnh nhân có DNT từ 0,4-1g/l và chỉ có 32,7% bệnh nhân viêm não cấp HSV có DNT bình thường. Nghiên cứu của Granerod 71% bệnh nhân viêm não cấp HSV có biến đổi Protein DNT $>0,5\text{g/l}$ và chỉ có 29% bệnh nhân có protein DNT bình thường [7], [11].

Nhóm viêm não cấp KRNN có 59,1% bệnh nhân không có biến đổi protein DNT so sánh với tác giả Granerod có 43% bệnh nhân nhóm này không có biến đổi protein DNT [7].

4.2.4.2. Xét nghiệm máu tại thời điểm vào viện theo căn nguyên

Số lượng bạch cầu trong máu tăng cao nhất là nhóm VNNB trung bình $15,30 \pm 6,35\text{ G/l}$ điều này phù hợp với các nghiên cứu trước đây về VNNB ở Việt Nam, theo Phạm Văn Kiểm bạch cầu máu trung bình ở bệnh nhân VNNB là $23,608 \pm 9,786\text{ G/l}$ và hơn 80% bệnh nhân có số lượng bạch cầu trong máu $>15,000\text{ G/l}$ và nghiên cứu về VNNB ở Ấn Độ bạch cầu trung tính

trong máu là $11,357 \pm 6,324$ G/l, theo Poneprasert (1989) nghiên cứu VNNB ở Thái Lan nhận thấy 81% tăng bạch cầu và chủ yếu tăng đa nhân trung tính [105], [119], [129]. Theo nghiên cứu của chúng tôi số lượng bạch cầu máu của bệnh nhân VNNB tăng cao hơn bệnh nhân viêm não cấp do phé cầu $14,90 \pm 9,53$ G/l và viêm não cấp do lao $14,80 \pm 5,05$ G/l. Vì vậy công thức bạch cầu trong máu không có giá trị phân biệt giữa viêm não cấp do virus và viêm não cấp do vi khuẩn.

Nồng độ Hemoglobin trung bình thấp nhất ở nhóm viêm não cấp do phé cầu trung bình $90,69 \pm 14,88$ g/l. Số lượng tiểu cầu cao nhất ở nhóm viêm não cấp do phé cầu và KRNN trung bình $314,76 \pm 197,48$ G/l và $314,66 \pm 136,04$ G/l Trong một số nghiên cứu gần đây người ta có nhấn mạnh vai trò của giảm tiểu cầu ở những bệnh nhân viêm não cấp nặng, nghiên cứu về VNNB ở Ấn Độ nhận thấy có 20,3% người lớn và 13,8% trẻ nhỏ có giảm tiểu cầu trong nghiên cứu của chúng tôi có 44 trường hợp tiểu cầu $< 150,000$ G/l trong đó VNNB có 9 trường hợp [130].

Nồng độ Natri máu bình thường tại thời điểm vào viện chỉ gặp ở 198 bệnh nhân chiếm tỉ lệ 23,3%. Nồng độ Natri máu giảm nhẹ từ 130-134 mmol/l trong viêm não cấp thường gặp nhóm căn nguyên VNNB với 55,8%, 23,1% bệnh nhân VNNB có nồng độ Natri từ 120-129mmo/l tại thời điểm vào viện và 20,5% bệnh nhân có nồng độ Natri máu bình thường, theo nghiên cứu của Phạm Văn Kiểm Natri máu dưới 135mmol/l gặp ở 50% bệnh nhân VNNB [119].

Nồng độ CRP trong máu ở bệnh nhân viêm não cấp cao nhất là do phé cầu trung bình $157,38 \pm 104,65$ mmol/l và thấp nhất là do HSV với trung bình là $9,15 \pm 15,57$ mmol/l. Nồng độ CRP trong máu ở bệnh nhân viêm não cấp do virus thấp, đây có thể là một trong những xét nghiệm chỉ điểm để phân biệt viêm não cấp do virus để lựa chọn kháng sinh thích hợp.

Nồng độ đường máu ở bệnh nhân viêm não cấp đa phần trong giới hạn bình thường. Men gan tăng ở bệnh nhân viêm não cấp đặc biệt đối với trường hợp viêm não cấp do phé cầu GOT $158,78 \pm 306,73$ UI/l và GPT $84,24 \pm 175,04$ UI/l điều này phù hợp với tình trạng nhiễm trùng nặng ở bệnh nhân viêm não cấp do phé cầu.

Men gan GOT tăng nhẹ trong VNNB và HSV với trung bình $46,95 \pm 32,65$ UI/l và $72,00 \pm 48,49$ UI/l trong khi đó GPT trong giới hạn bình thường ở bệnh nhân VNNB và HSV với trung bình là $27,60 \pm 24,42$ UI/l và $29,05 \pm 30,91$ UI/l điều này phù hợp với các nghiên cứu về VNNB và HSV trước đây thường men GOT tăng nhẹ và men GPT trong giới hạn bình thường [131].

Tuy nhiên nhóm không rõ căn nguyên có nồng độ GOT $158,89 \pm 949,53$ UI/l và GPT $118,59 \pm 781,01$ UI/l khác với nhóm viêm não cấp do virus VNNB và HSV men gan hầu như không tăng, điều này là một dấu hiệu gợi ý tìm căn nguyên ở nhóm này, căn nguyên có thể do một loại vi khuẩn đặc biệt hoặc do các nguyên nhân khác không phải virus.

4.2.4.3. Một số hình ảnh CT và MRI sọ não viêm não cấp theo căn nguyên

a./ Tỷ lệ bất thường trên phim CT và MRI sọ não

Trong 861 bệnh nhân có 770 bệnh nhân được chụp phim CT scanner hoặc MRI sọ não trong đó có 388 bệnh nhân không phát hiện được bất thường trên cả phim CT và MRI. 657 bệnh nhân được chụp MRI sọ não có 439 (66,6%) bệnh nhân có bất thường và 218 (33,2%) bệnh nhân không phát hiện bất thường, 284 bệnh nhân chụp CT có 125 (44%) bệnh nhân phát hiện bất thường và 159 (55,9%) bệnh nhân không phát hiện được bất thường. Theo Olsen tỷ lệ bất thường trên CT/MRI ở nhóm viêm não cấp có căn nguyên là 74% và nhóm viêm não cấp không rõ căn nguyên là 83% [106]. Tỷ lệ phát hiện bất thường trên phim chụp MRI cao hơn phim chụp CT khác biệt này có ý nghĩa thống kê trong nghiên cứu này cũng tương tự các nghiên cứu về viêm

não cấp trên thế giới. Theo tác giả Granerod tỉ lệ phát hiện bất thường trên phim CT chỉ có 30% bệnh nhân và trên MRI là 60%. Nghiên cứu tại Hy Lạp cũng cho kết quả tương tự, chụp MRI phát hiện được bất thường 41,1% nhiều hơn so với chụp CT chỉ 18,2% bệnh nhân có bất thường. Tác giả Glaser thấy bất thường trên phim CT là 23% và MRI là 50% trong giai đoạn cấp. Tỉ lệ phát hiện được bất thường trên CT và MRI của chúng tôi cao hơn các nghiên cứu này do một số bệnh nhân chuyển đến bệnh viện chúng tôi đã qua giai đoạn cấp tính [7], [37], [109]. Theo một số nghiên cứu trên thế giới chụp CT ở bệnh nhân viêm não cấp với hai mục đích một là gợi ý căn nguyên, hai là chẩn đoán phân biệt với nguyên nhân khác, tuy nhiên CT chỉ phát hiện được khoảng 50% tổn thương so với cộng hưởng từ nên chỉ được lựa chọn khi không chụp được cộng hưởng từ [5]. MRI được khuyến cáo là nên được thực hiện càng sớm càng tốt trên tất cả các bệnh nhân nghi ngờ viêm não cấp lý tưởng nhất trong vòng 24 giờ kể từ khi nhập viện nếu không nên chụp trong vòng 48 giờ sau khi nhập viện do MRI nhạy cảm hơn CT trong việc phát hiện những thay đổi sớm của viêm não cấp virus và người ta nhận thấy MRI khuếch tán đặc biệt nhạy cảm với những thay đổi ở giai đoạn đầu của viêm não cấp đặc biệt là viêm não cấp HSV [132], [133].

b./ Hình ảnh tổn thương não trên phim CT theo căn nguyên

Một số hình ảnh tổn thương trên phim chụp CT giữa các căn nguyên khác nhau là khác nhau.

Bệnh nhân VNNB có 29,3% phát hiện bất thường trên phim CT và hình ảnh tổn thương hay gặp nhất là phù não 16,3% và tổn thương đồi thị 6,5%. Mặc dù các nghiên cứu đầu tiên về chẩn đoán hình ảnh ở bệnh nhân VNNB đều nhận định tỉ lệ phát hiện bất thường trên phim CT là thấp. Tuy nhiên tỉ lệ phát hiện bất thường trên phim CT của chúng tôi thấp hơn rất nhiều so với các nghiên cứu khác. Một nghiên cứu 13 bệnh nhân VNNB chụp CT sọ não thấy bất thường phát hiện ở 76,9% bệnh nhân trong đó 53,8% bệnh nhân có

tổn thương đôi thị và 61,5% bệnh nhân có tổn thương hạch nền gặp nhiều nhất ở bệnh nhân VNNB và 63,9% bệnh nhân không phát hiện được tổn thương [134].

Bệnh nhân viêm não cấp HSV có tỉ lệ phát hiện bất thường trên phim chụp CT cao nhất trong nghiên cứu của chúng tôi 83,3% thấy 41,7% có tổn thương thùy thái dương, 25% có tổn thương phù não kèm theo, và 12,5% có hình ảnh xuất huyết, 8,3% tổn thương thùy đỉnh và thùy trán và 4,2 % có tổn thương thùy chẩm. Tỉ lệ phát hiện bất thường trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn các nghiên cứu khác về viêm não cấp HSV trên thế giới, theo Granerod tỉ lệ bất thường trên CT là 56% [7].

Bệnh nhân viêm não cấp do phế cầu có 25 bệnh nhân được chụp CT và phát hiện 52% phát hiện được bất thường trên phim CT. Tổn thương hay gặp là giãn não thất/tổn thương chất trắng xung quanh não thất gặp ở 16% và tổn thương thùy trán gặp 16%, ngoài ra còn gặp tổn thương vùng thùy thái dương, đôi thị, nhân xám trung ương, apxe não và chất trắng. Tỉ lệ phát hiện bất thường trên phim CT của chúng tôi cao hơn các nghiên cứu khác theo Granerod tỉ lệ phát hiện bất thường ở bệnh nhân viêm não cấp do vi khuẩn trên phim CT rất thấp chỉ 17% là do thường bệnh nhân viêm não cấp do phế cầu thường đến muộn và đã có biểu hiện lâm sàng rất nặng [7].

Nhóm viêm não cấp không rõ căn nguyên trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ có 36,1% bệnh nhân có hình ảnh bất thường trên phim CT, tỉ lệ phát hiện bất thường trên phim CT ở các nghiên cứu khác cũng rất thấp, theo Granerod chỉ có 19% bệnh nhân có bất thường [7].

c./ Hình ảnh cộng hưởng từ sọ não theo căn nguyên

Các nghiên cứu trên thế giới đều đồng quan điểm MRI phát hiện bất thường ở bệnh nhân viêm não cấp tốt hơn nhiều so với phim chụp CT đặc biệt là nhóm căn nguyên viêm não cấp do virus và viêm não cấp tự miễn. Trong

ngiên cứu của chúng tôi tỉ lệ phát hiện bất thường trên phim chụp MRI cao hơn nhiều so chụp CT sọ não ở tất cả các căn nguyên gây viêm não cấp.

Bệnh nhân VNNB phát hiện 65,1% và phát hiện tổn thương đồi thị lên đến 48,5% tổng số bệnh nhân. So với tổn thương trên phim chụp CT thì tổn thương trên phim MRI cao hơn đồng thời phát hiện được nhiều tổn thương hơn CT như thùy thái dương (12,3%), thùy đỉnh (8,5%), thùy trán (5,1%), thùy chẩm (4,3%), chất xám (4%) và chất trắng (1,7%). Và theo nhiều nghiên cứu khuyến cáo chụp MRI là lựa chọn đầu tiên cho VNNB [134].

Viêm não cấp do HSV phát hiện bất thường lên đến 97,2% tổng số bệnh nhân và chỉ có 2 bệnh nhân không có bất thường trên phim chụp MRI, trong đó tổn thương hay gặp nhất là tổn thương thùy thái dương (70,8%), thùy đỉnh (29,2%), thùy trán (13,9%), thùy chẩm (13,9%). Trong nghiên cứu của chúng tôi có 23,6% bệnh nhân viêm não cấp HSV có tổn thương đồi thị tuy nhiên không có trường hợp nào bệnh nhân chỉ có tổn thương duy nhất đồi thị mà đều kết hợp với tổn thương nhu mô khác đặc biệt là thùy thái dương. Tương tự các nghiên cứu khác tỉ lệ phát hiện bất thường trên MRI ở bệnh nhân viêm não cấp HSV rất cao theo Granerod tỉ lệ này là 89%, đặc biệt người ta nhận thấy tổn thương trên phim chụp MRI ở bệnh nhân viêm não cấp do HSV đặc hiệu đến 87,5% và có thể dùng để chẩn đoán thay thế xét nghiệm PCR nếu xét nghiệm này âm tính [7], [135]. Tuy nhiên tổn thương thùy thái dương không phải là tổn thương chỉ gặp ở bệnh nhân viêm não cấp HSV trong nghiên cứu này ta thấy VNNB gặp 12,3% bệnh nhân, phế cầu 7,1%, lao 8,3%, VNTM 20% và nhóm viêm não cấp không rõ căn nguyên gặp 20% bệnh nhân có tổn thương thùy thái dương. Trong nghiên cứu của Glaser nhận thấy các virus gây tổn thương thùy thái dương bao gồm HSV, thủy đậu, EV, EBV, HHV6, *West Nile virus* [109].

Viêm não cấp do phế cầu có 57,1% có bất thường trên phim chụp MRI. Hình ảnh tổn thương trên phim MRI thường không đặc hiệu đối với viêm não cấp do vi khuẩn, nổi bật là tổn thương chất trắng thương do hiện tượng giãn não thất gặp ở 37,5% bệnh nhân phế cầu. Tuy nhiên trong nghiên cứu của chúng tôi cũng ghi nhận 2 trường hợp bệnh nhân viêm não cấp do phế cầu có tổn thương chất trắng mà không có giãn não thất, ngoài ra còn gặp các tổn thương như nhồi máu, đồi thị, thùy trán, thùy thái dương... Tổn thương nhu mô não trong viêm não cấp do phế cầu được cho là do nhồi máu hoặc viêm. Các nghiên cứu trên thế giới ghi nhận nhiều trường hợp viêm màng não do phế cầu có tổn thương chất trắng, nhân xám trung ương cũng như tắc mạch não với tỉ lệ nhỏ tương tự trong nghiên cứu của chúng tôi [136], [137].

Nhóm KRNN cũng có tỉ lệ phát hiện bất thường lên đến 61,3%. Không có tổn thương đặc hiệu trên phim MRI ở nhóm này bao gồm 20% thùy thái dương, 10,7% thùy đỉnh, 16,4% đồi thị, 13,8% nhân bèo/nhân đuôi. Theo nghiên cứu của Julie năm 2015 tổn thương hay gặp ở nhóm bệnh nhân viêm não cấp không rõ căn nguyên bao gồm tổn thương chất trắng, đồi thị, nhân xám trung ương, thân não và tiểu não [138].

Tuy nhiên tổn thương ở bệnh nhân viêm não cấp không phải luôn luôn gặp trên phim chụp CT hay MRI nhất là chỉ chụp tại giai đoạn cấp của bệnh nhân, nghiên cứu của Julie năm 2015 thấy rằng có những bệnh nhân có hình ảnh bình thường trên phim MRI lần đầu sau đó được chụp lại từ 2-7 ngày lại có bất thường [138]. Hạn chế trong nghiên cứu của chúng tôi là không thống kê thời điểm chụp phim CT hay MRI để đưa ra khuyến cáo, vì vậy chúng tôi khuyên rằng nếu triệu chứng lâm sàng của bệnh nhân có thay đổi nên chụp lại phim MRI để đánh giá tổn thương.

4.3. Yếu tố tiên lượng bệnh viêm não cấp ở trẻ em

4.3.1. Kết quả điều trị

Trong 861 bệnh nhân viêm não cấp của chúng tôi có 43,8 % bệnh nhân viêm não cấp hồi phục tốt, 19,9% bệnh nhân ra viện trong tình trạng di chứng nhẹ, 25,9% bệnh nhân di chứng nặng, 10,5% bệnh nhân tử vong.

Các di chứng thường gặp bao gồm di chứng tinh thần 32,9%, liệt 32,6%, tăng trương lực cơ 24,7% và động kinh 4,4%. Chỉ có 2,2% bệnh nhân phụ thuộc canyl và 0,9% bệnh nhân phụ thuộc máy thở.

Tỉ lệ tử vong và di chứng nặng trong nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự các nghiên cứu ở những nước phát triển gần đây và đã giảm nhiều so với các nghiên cứu trước đây tại Việt Nam và ở các nước trong khu vực, theo Lê Văn Tấn năm 2010 tỉ lệ tử vong lên đến 30% và tỉ lệ di chứng là 25% bệnh nhân sống sót [23], Bhutto tỉ lệ tử vong là 16,3% và di chứng nặng là 32,7% [76], Granerod tỉ lệ tử vong là 12%, tình trạng di chứng nặng là 23% và Mailles cho thấy tỉ lệ tử vong là 10,2%. Tỉ lệ này cao hơn các nghiên cứu mô tả ở Bắc Mỹ khoảng 2% đến 7% và tại Thái Lan tỉ lệ tử vong ở bệnh nhân nhiễm trùng thần kinh trung ương rất thấp 10,1% [7], [107]. Kết quả nghiên cứu cho thấy có một sự thay đổi có một sự thay đổi quan trọng trên toàn cầu trong tỷ lệ tử vong do viêm não cấp. Ở Việt nam và Đông Nam Á, nhiều nghiên cứu trước đây đã báo cáo tỷ lệ tử vong cao, dao động từ 17 đến 50%. Ngược lại, tỷ lệ tử vong liên quan đến viêm não cấp thấp ở các nước phát triển (dưới 5%), nhưng tỷ lệ khuyết tật nói chung là 40% [38], [78]. Tuy nhiên tỉ lệ tử vong hiện nay ở các nước phát triển và các nước đang phát triển không có sự khác nhau nhiều là do trình độ của các bác sỹ cũng như trang thiết bị tại các nước đang phát triển ngày càng được nâng cao và bắt kịp với xu thế phát triển của thế giới.

4.3.2. Kết quả điều trị theo căn nguyên

4.3.2.1. Kết quả điều trị theo căn nguyên hay gặp

Viêm não cấp KRNN có tỉ lệ tử vong 15,6% và di chứng nặng là 19,2%, các nghiên cứu trên thế giới cũng ghi nhận kết quả tương tự, nghiên cứu tại Pháp tỉ lệ tử vong của nhóm viêm não cấp không rõ căn nguyên là 23% và tại Anh thấp hơn chỉ 9% nhưng nghiên cứu tại Anh lại ghi nhận tỉ lệ di chứng nặng ở nhóm này cao hơn 23% [7], [107].

Viêm não cấp do phế cầu có tỉ lệ tử vong cao hơn nhiều so với viêm não cấp virus với tỉ lệ tử vong là 14,0% gần tương tự với nhóm KRNN cao hơn nhiều so với tỉ lệ tử vong của viêm não cấp do VNNB và HSV là 3,2% và 3,9%. Các nghiên cứu trước đây về viêm màng não do phế cầu ghi nhận tỉ lệ tử vong cao rất cao, thời kỳ đầu khi chưa có kháng sinh đặc hiệu tỉ lệ tử vong lên tới 79%, mặc dù hiện nay đã có vắc xin và nhiều kháng sinh để điều trị viêm màng não do phế cầu nhưng tỉ lệ tử vong vẫn ghi nhận có nơi lên đến 25% [139], [124]. Tại các nước tiến tiến tỉ lệ viêm màng não do phế cầu đã giảm nhiều do vắc xin phế cầu được sử dụng rộng rãi cho trẻ từ 2 tháng tuổi. Hiện tại Việt Nam vắc xin dự phòng phế cầu chưa được đưa vào chương trình tiêm chủng mở rộng vì vậy các nhà hoạch định chính sách cần có kế hoạch để đưa vắc xin này vào chương trình tiêm chủng mở rộng sớm góp phần làm giảm tỉ lệ mắc và tử vong ở bệnh nhân viêm não cấp do phế cầu.

Tỉ lệ tử vong ở bệnh nhân VNNB đã giảm nhiều so với các nghiên cứu trước đây, theo tác giả Burke (1985) tỉ lệ tử vong VNNB là 33%, và theo tác giả Baruah (2002) tỉ lệ tử vong là 20,5%, đến nghiên cứu năm 2008 -2010 tại Ấn Độ tỉ lệ tử vong đối với VNNB ở trẻ em là 8,2% trong nghiên cứu này của chúng tôi, tỉ lệ tử vong ở bệnh nhân VNNB là 3,2% tuy nhiên tỉ lệ di chứng nặng vẫn còn là 25% và di chứng nhẹ là 22,4% nguyên nhân là do y học ngày càng phát triển các phương tiện hỗ trợ và điều trị bệnh nhân ngày càng hiện đại làm tỉ lệ tử vong giảm tuy nhiên tỉ lệ di chứng vẫn còn cao [130], [140], [141].

Viêm não cấp do HSV trong nghiên cứu của chúng tôi cũng có tỉ lệ tử vong thấp 3,9% thấp hơn nghiên cứu của Lê Trọng Dụng năm 2008 là 5,13% tuy nhiên tỉ lệ di chứng của viêm não cấp HSV còn cao, trong nghiên cứu này tỉ lệ di chứng nặng là 46,8% và theo Lê Trọng Dụng tỉ lệ di chứng của bệnh nhân là 76,92%. Theo nghiên cứu tại Đài Loan năm 2006 về viêm não cấp HSV ở trẻ em không có tỉ lệ bệnh nhân tử vong. Trong khi đó tỉ lệ tử vong ở bệnh nhân viêm não cấp do HSV ở Anh là 11%, tỉ lệ di chứng nặng là 29%, tại Pháp năm 2007 tỉ lệ tử vong là 12% [7], [107], [115], [142].

4.3.2.2. *Kết quả điều trị ở nhóm căn nguyên ít gặp*

Trong số các căn nguyên ít gặp gây viêm não cấp trong nghiên cứu của chúng tôi có 3 nguyên nhân là M.catahalis, HIV và Đại có tỉ lệ tử vong là 100%. Trong đó căn nguyên M.catahalis chúng tôi tìm được trong dịch cấy nội khí quản của bệnh nhân viêm não cấp có thở máy và không tìm được căn nguyên não khác trong dịch não tủy hoặc trong máu. Trong y văn có ghi nhận các trường hợp M.catahalis gây viêm màng não đặc biệt ở trẻ sơ sinh tuy nhiên chúng tôi không thấy ghi nhận gây viêm não cấp, mặt khác vi khuẩn này ký sinh trong đường hô hấp vì vậy việc xác định vi khuẩn này là căn nguyên viêm não cấp còn chưa được khẳng định [143]. Virus HIV gây suy giảm miễn dịch ở người tạo cơ hội cho các bệnh nhiễm trùng thần kinh trung ương như viêm màng não do Cryptococcus, viêm não cấp – màng não do lao tuy nhiên bản thân virus HIV có thể gây viêm não cấp mạn tính ở người nhiễm HIV. Trong nghiên cứu của chúng tôi có 2 bệnh nhân nhiễm HIV có triệu chứng viêm não cấp tuy nhiên chúng tôi không tìm được căn nguyên khác trong dịch não tủy vì vậy chúng tôi nghi ngờ do virus HIV gây nên bệnh cảnh viêm não cấp ở những bệnh nhân này và cả 2 bệnh nhân này đều tử vong mặc dù đã được điều trị thuốc kháng virus HIV. Virus Đại trong nghiên cứu của chúng tôi có 2 trường hợp được xác định chắc chắn bằng PCR Đại dương tính

trong nước bọt và cả hai trường hợp này đều tử vong. Viêm não cấp do Đại là căn nguyên gây tử vong nhiều nhất ở tất cả các nước trên thế giới đặc biệt là do chó cắn, chỉ ghi nhận một vài trường hợp khỏi do dơi cắn [144].

Viêm não cấp do EV có tỉ lệ tử vong trong nghiên cứu của chúng tôi là 33,3%. Trong những năm gần đây EV 71 một dưới tuýp gây xâm nhập thần kinh trung ương của EV đã được công nhận là căn nguyên gây ra tử vong nhanh chóng do viêm thân não ở các nước Đông Nam Á. Trong đợt dịch lớn nặng nhất liên quan đến EV71 xảy ra ở Đài Loan vào năm 1998, 405 trẻ em bị biến chứng thần kinh nặng, phù phổi hoặc cả hai có 78 trẻ em đã chết [96]. Các virus khác thuộc nhóm EV như coxsackieviruses, echoviruses thường gây viêm não cấp nhẹ và hiếm có trường hợp tử vong trong nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận 6 trường hợp viêm não cấp do EV nhưng đều không định tuýp.

Viêm não cấp do EBV trong nghiên cứu này có tỉ lệ tử vong cũng là 33,3%. Hầu hết trẻ em bị viêm não cấp do EBV trong y văn hồi phục hoàn toàn (76,2%), tỷ lệ tử vong thấp khoảng 9,5% và di chứng nhẹ 9-10% [145].

Viêm não cấp do CMV có tỉ lệ tử vong là 25%. Trong các nghiên cứu trên thế giới CMV thường hay gây nhiễm trùng thần kinh trung ương ở bệnh nhân suy giảm miễn dịch và có tỉ lệ tử vong là 21,6% [146].

Nhóm căn nguyên viêm não cấp do vi khuẩn tuy không có bệnh nhân tử vong nhưng tỉ lệ di chứng nặng rất cao E.coli 100%, tụ cầu 66,7%, H.influenzae 25%, ghi nhận của tác giả Granerod viêm não cấp do vi khuẩn có 8% bệnh nhân tử vong và di chứng nặng là 15% [7].

Các căn nguyên gây viêm não cấp ít gặp này đều có số lượng bệnh nhân quá ít trong nghiên cứu của chúng tôi vì vậy chúng tôi không so sánh và đưa ra kết luận với các nghiên cứu trên thế giới.

4.3.3. Yếu tố tiên lượng theo căn nguyên

4.3.3.1. Yếu tố tiên lượng bệnh nhân VNNB

Trong nghiên cứu của chúng tôi qua phân tích hồi quy logistic đơn biến cho thấy các yếu tố tiên lượng nặng ở bệnh nhân VNNB bao gồm bệnh nhân có thở máy, điểm Glasgow vào viện ≤ 8 điểm, điểm Glasgow giảm sau 24 giờ nhập viện, bệnh nhân có rối loạn trương lực cơ và bệnh nhân có hình ảnh bất thường trên phim chụp MRI. Tuy nhiên khi chúng tôi phân tích các yếu tố này bằng phương pháp hồi qui logistic đa biến thì không tìm được yếu tố tiên lượng độc lập.

Các nghiên cứu khác nhau trên thế giới cũng không có sự tương đồng trong yếu tố tiên lượng bệnh nhân VNNB, tuy nhiên có sự thống nhất một số yếu tố liên quan đến tiên lượng nặng. Điểm Glasgow thấp là yếu tố tiên lượng nặng của bệnh nhân VNNB được thống nhất ở hầu hết các nghiên cứu do liên quan đến tổn thương đôi thị và thân não. Theo tác giả Kakoti tỉ lệ tử vong và di chứng có liên quan mật thiết với điểm Glasgow thấp từ 3 đến 8 điểm, điều này cũng phù hợp với các nghiên cứu trước đây cho rằng mức độ hôn mê có liên quan đến tỷ lệ tử vong và phù hợp với nhiều nghiên cứu trước đây, tuy nhiên tuy nghiên cứu mà lấy mốc điểm Glasgow khác nhau như theo tác giả Misra điểm Glasgow dưới 6 điểm là yếu tố tiên lượng nặng. Cũng theo tác giả Misra thay đổi phản xạ gân xương như tăng hoặc giảm phản xạ đều là yếu tố tiên lượng nặng tương tự trong nghiên cứu của chúng tôi bệnh nhân VNNB có tăng hoặc giảm trương lực cơ có nguy cơ nặng tăng gấp 15,19 lần so với nhóm không có dấu hiệu này. Thay đổi trương lực cơ hay phản xạ gân xương là do bệnh nhân sốc thần kinh, hôn mê sâu hoặc tổn thương tế bào sừng trước tử sống [120], [140].

Bất thường trên phim chụp sọ não cũng là một trong những yếu tố tiên lượng được nhắc đến trong nhiều nghiên cứu như là một yếu tố tiên lượng

nặng. Nghiên cứu của chúng tôi không tìm thấy mối liên quan giữa bệnh nhân có tổn thương trên phim chụp CT nhưng bệnh nhân có bất thường trên phim MRI có nguy cơ nặng gấp 3,29 lần so với bệnh nhân không có bất thường. Các nghiên cứu khác nhau trên thế giới cũng nhận thấy mức độ tổn thương trên phim MRI liên quan đến tiên lượng nặng của bệnh nhân VNNB như nghiên cứu của tác giả Shoji và Misra [147], [148]. Tuy nhiên mức độ thay đổi trên phim chụp MRI còn phụ thuộc vào thời điểm chụp phim, độ phân giải của máy quét. Các bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi được tiến hành chụp MRI 0,35 tesla vì vậy kết quả cũng chưa thật khả quan, mặt khác các bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi có thời điểm chụp MRI khác nhau vì vậy kết quả trong nghiên cứu này chỉ có tính chất tham khảo và trong tương lai nên có nghiên cứu sâu hơn về hình ảnh MRI ở bệnh nhân VNNB tại Bệnh viện Nhi Trung ương.

Nhiều nghiên cứu đề cập đến tuổi là yếu tố tiên lượng nặng như tác giả Misra nghiên cứu về yếu tố tiên lượng VNNB ở cả người lớn và trẻ em nhận thấy bệnh nhân > 12 tuổi có tỷ lệ tử vong cao hơn bệnh nhân ≤ 12 tuổi. Ngược lại nghiên cứu của tác giả Luo trên 70 bệnh nhân VNNB lại nhận thấy tuổi nhỏ mới là yếu tố tiên lượng nặng và cũng theo tác giả Kakoti tuổi cũng là yếu tố tiên lượng nặng. Tuy nhiên trong nghiên cứu của chúng tôi không thấy mối liên quan giữa tiên lượng nặng và tuổi. Ngoài ra trong nghiên cứu của chúng tôi cũng cho thấy có sự thống nhất với nhiều nghiên cứu khác khi không tìm thấy có sự liên quan nào về tiên lượng nặng giữa thời gian nhập viện, co giật, hạ natri máu, hay biến đổi DNT [120], [148], [149].

Trong một nghiên cứu khác về kết quả về VNNB, tử vong tương quan với phân lập virus DNT, nồng độ IgG và IgM thấp trong huyết thanh và DNT [140].

4.3.3.2. *Yếu tố tiên lượng bệnh nhân viêm não cấp do HSV*

Kết quả phân tích hồi qui logistic đơn biến trong nghiên cứu của chúng tôi nhận thấy các yếu tố liên quan đến tiên lượng nặng bao gồm bệnh nhân phải thở máy, điểm Glasgow vào viện ≤ 8 điểm, bệnh nhân co giật > 5 lần/ngày và bệnh nhân có tăng hoặc giảm trương lực cơ. Các yếu tố không liên quan đến tiên lượng nặng trong nghiên cứu của chúng tôi bao gồm giới, tuổi, một số yếu tố lâm sàng như sốt, co giật, liệt chi, nồng độ natri máu thấp, bệnh nhân có biến đổi DNT và thời gian điều trị acyclovir.

Các yếu tố tiên lượng nặng trong nghiên cứu của chúng tôi có nhiều điểm tương đồng và cũng có điểm không tương đồng với nhiều nghiên cứu trên thế giới. Đa phần các nghiên cứu đều thống nhất điểm Glasgow thấp tại thời điểm vào viện là yếu tố tiên lượng nặng tuy nhiên tùy nghiên cứu mà có mức điểm Glasgow khác nhau. Tác giả Raschilas nghiên cứu trên bệnh nhân viêm não cấp HSV ở người lớn nhận thấy rằng điểm Glasgow < 6 điểm là dấu hiệu tiên lượng nặng, tác giả Hsieh lại nhận thấy bệnh nhân li bì tại thời điểm vào viện là yếu tố nặng. Điểm Glasgow thấp là một trong những chỉ định đặt nội khí quản thở máy vì vậy trong nghiên cứu của chúng tôi những bệnh nhân cần thở máy có nguy cơ nặng gấp 20,72 lần so với nhóm không phải thở máy [94], [142], [150].

Các tác giả trên thế giới cũng thống nhất thời gian điều trị acyclovir liên quan đến yếu tố tiên lượng nặng ở bệnh nhân. Nghiên cứu của tác giả Ward cho rằng bệnh nhân điều trị acyclovir muộn > 3 ngày hoặc điều trị acyclovir ngăn ngày là yếu tố tiên lượng nặng bệnh nhân viêm não cấp HSV, tác giả Raschilas nhận thấy thời gian điều trị acyclovir < 4 ngày tỉ lệ tử vong giảm 8% [69], [94]. Trong nghiên cứu của chúng tôi không tìm được mối liên quan giữa điều trị acyclovir và yếu tố tiên lượng nặng mặc dù trong nghiên cứu của chúng tôi có 13 bệnh nhân được điều trị acyclovir trong vòng 3 ngày

đầu bị bệnh nhưng vẫn có 6 bệnh nhân nặng bao gồm 1 bệnh nhân tử vong và 5 bệnh nhân ra viện trong tình trạng di chứng nặng mặc dù bệnh nhân điều trị đủ 21 ngày acyclovir. Nguyên nhân của vấn đề này có thể là do bệnh nhân này được điều trị sớm nhưng giai đoạn sau của bệnh xuất hiện viêm não cấp tự miễn sau nhiễm HSV làm cho quá trình hồi phục não bị ảnh hưởng, rất tiếc hiện tại Bệnh viện Nhi trung ương chúng tôi chưa làm được xét nghiệm này mặc dù hiện tại y văn thế giới đã nói đến nhiều [100].

Lứa tuổi trong nghiên cứu của chúng tôi không liên quan đến yếu tố tiên lượng nặng ở bệnh nhân viêm não cấp HSV điều này tương tự với nghiên cứu của tác giả Hsieh nhưng khác với một số nghiên cứu khác. Tác giả Ward nghiên cứu viêm não cấp HSV ở trẻ em nhận thấy tuổi dưới 1 là yếu tố tiên lượng nặng tương tự tác giả Raschilas nghiên cứu viêm não cấp HSV ở người lớn nhận thấy tuổi > 30 là yếu tố nặng [94], [142].

Co giật là một triệu chứng hay gặp ở bệnh nhân viêm não cấp do HSV, triệu chứng này không liên quan đến yếu tố tiên lượng nặng trong nghiên cứu của chúng tôi nhưng nếu bệnh nhân có co giật > 5 lần/ngày lại là yếu tố tiên lượng nặng gấp 3,93 lần so với bệnh nhân co giật < 5 lần/ngày và bệnh nhân không co giật. Mặt khác khi phân tích hồi qui logistic đa biến trong nghiên cứu của chúng tôi nhận thấy co giật > 5 lần/ngày là yếu tố tiên lượng nặng độc lập ở bệnh nhân viêm não cấp HSV. Tác giả Hsieh cũng nhận xét các bệnh nhân có co giật tại thời điểm vào viện có tiên lượng nặng, tuy nhiên tác giả Whitley lại không thấy mối liên quan giữa co giật và tiên lượng nặng ở bệnh nhân viêm não cấp HSV nhưng lại có ý nghĩa tiên lượng tình trạng di chứng nặng của bệnh nhân sau 3 tháng điều trị. Theo tác giả Misra bệnh nhân viêm não cấp HSV kèm theo co giật liên tục có tỉ lệ tử vong cao hơn nhóm co giật ít [58], [142], [151].

Nghiên cứu của chúng tôi cũng nhận thấy bệnh nhân có tăng hay giảm trương lực cơ là yếu tố tiên lượng nặng. Yếu tố này ít được nhắc đến trong y

vẫn có thể do bệnh nhân có tăng hoặc giảm trương lực cơ đồng nghĩa với tổn thương não nặng đặc biệt thân não và chất trắng vì vậy các tác giả khác không phân tích riêng yếu tố này.

Ngoài ra bất thường trên phim chụp MRI có liên quan đến tiên lượng nặng trong nghiên cứu của chúng tôi cũng tương đồng với các nghiên cứu khác. Ngoài ra các nghiên cứu khác cũng nhận thấy các yếu tố không liên quan đến tiên lượng nặng như bệnh nhân có giảm natri máu, bệnh nhân có biến đổi DNT [94], [142].

4.3.3.3. Yếu tố tiên lượng bệnh nhân viêm não cấp do phế cầu

Các yếu tố không liên quan đến tiên lượng nặng ở bệnh nhân viêm não cấp do phế cầu trong nghiên cứu của chúng tôi bao gồm tuổi, giới, các triệu chứng lâm sàng không liên quan đến tiên lượng nặng là co giật, liệt chi, thời gian nhập viện muộn > 3 ngày, các triệu chứng cận lâm sàng: giảm natri máu, CRP máu tăng cao > 100mg/l, tế bào dịch não tủy > 500 tế bào / mm³ và có bất thường trên phim CT hoặc MRI. Các yếu tố liên quan đến tiên lượng nặng trong nghiên cứu của chúng tôi bao gồm: bệnh nhân phải thở máy, Glasgow vào viện ≤ 8 điểm, tăng/giảm trương lực cơ, tiểu cầu máu < 150.000 và protein dịch não tủy > 5g/l. Tuy nhiên khi phân tích hồi qui logistic đa biến chúng tôi không tìm thấy yếu tố độc lập liên quan đến tiên lượng nặng. Nghiên cứu của tác giả Chao trên 37 trẻ bị viêm màng não do phế cầu nhận thấy yếu tố tiên lượng nặng bao gồm: tình trạng rối loạn tri giác, hạ huyết áp, thở máy và giảm natri máu khi vào viện, tế bào DNT < 20 tế bào/mm³, nồng độ glucose DNT và máu thấp là những yếu tố tiên lượng nặng, đồng thời tác giả cũng nhận thấy bệnh nhân co giật và có dấu hiệu thần kinh khur trú làm tăng nguy cơ di chứng ở bệnh nhân viêm màng não do phế cầu [124]. Tác giả Wasier nghiên cứu trên 49 trẻ viêm màng não do phế cầu điều trị tại khoa hồi sức cấp cứu nhận thấy các yếu tố liên quan đến tiên lượng nặng qua phân tích đơn biến là:

điểm PRISM II cao, điểm số Glasgow vào viện ≤ 8 , bệnh nhân phải thở máy, số lượng tiểu cầu cao, số lượng bạch cầu trong máu thấp, nồng độ glucose trong DNT thấp. Tuy nhiên tác giả Wasier phân tích đa biến thì chỉ có ba yếu tố độc lập liên quan đến tỷ lệ tử vong : điểm PRISM II cao (OR: 1,13 khoảng tin cậy 95%, 1,06-1,20; $p = .0002$), số lượng tiểu cầu $> 200 \times 10^9 / L$ (OR: 0,25; khoảng tin cậy 95%, 0,08-0,81; $p = 0,10$) và số lượng bạch cầu trên $5 \times 10^9 / L$ (OR: 0,31; khoảng tin cậy 95%, 0,11-0,87; $p = 0,026$) [152]. Tác giả Thabet cũng có kết quả nghiên cứu tương tự trên với các yếu tố tiên lượng nặng qua phân tích đơn biến bao gồm: điểm PRISM II cao, bệnh nhân hôn mê, thở máy, co giật, có dấu hiệu sốc và yếu tố độc lập liên quan đến phân tích đa biến là điểm PRISM II cao và bệnh nhân phải thở máy [153].

Một nghiên cứu khác của tác giả Lowera cho thấy yếu tố tiên lượng nặng ở bệnh nhân viêm màng não phế cầu bao gồm: trẻ dưới 12 tháng tuổi, bệnh nhân có co giật, nồng độ glucose trong DNT thấp, nồng độ protein trong DNT cao, số lượng bạch cầu trong máu thấp và nồng độ hemoglobin trong máu thấp [154].

4.3.3.4. Yếu tố tiên lượng bệnh nhân viêm não cấp KRNN

Các yếu tố không liên quan đến tiên lượng nặng ở bệnh nhân viêm não cấp KRNN trong nghiên cứu của chúng tôi bao gồm tuổi, giới, các triệu chứng lâm sàng là co giật, liệt chi, thời gian nhập viện, các triệu chứng cận lâm sàng: giảm natri máu, DNT có biến đổi và có bất thường trên phim MRI. Các yếu tố liên quan đến tiên lượng nặng trong nghiên cứu của chúng tôi bao gồm: bệnh nhân phải thở máy, Glasgow vào viện ≤ 8 điểm, Glasgow giảm sau 24 giờ nhập viện, co giật ≥ 5 lần/ngày, tăng/giảm trương lực cơ, bệnh nhân có bất thường trên phim chụp CT. Tuy nhiên khi phân tích hồi qui logistic đa biến chúng tôi không tìm thấy yếu tố độc lập liên quan đến tiên lượng nặng.

Trong nhóm này chúng tôi cũng không tìm được mối liên quan giữa tuổi, giới cũng như thời gian khởi phát với yếu tố tiên lượng. Các nghiên cứu trên thế giới phần lớn đều không tìm thấy mối liên quan giữa tuổi, giới và yếu tố tiên lượng như nghiên cứu của tác giả Bhutto và cộng sự trên 147 trẻ bị viêm não cấp và tác giả Klerm nghiên cứu trên 106 trẻ bị viêm não cấp [76], [155]. Tuy nhiên tác giả Rautonen nhận thấy bệnh nhân dưới 1 tuổi bị viêm não cấp có nguy cơ tử vong gấp 5 lần so với trẻ lớn, tác giả Kennedy cũng nhận thấy trẻ nhỏ là một trong những yếu tố tiên lượng nặng [77], [78].

Mặc dù có sự khác nhau về số điểm Glasgow liên quan đến yếu tố tiên lượng nặng nhưng các nghiên cứu phần lớn đều thống nhất điểm glasgow thấp và bệnh nhân phải thở máy là yếu tố tiên lượng nặng như trong nghiên cứu của chúng tôi. Nghiên cứu của tác giả Bhutto thấy điểm Glasgow <5 hoặc bệnh nhân có điểm Glasgow giảm nhanh sau khi nhập viện là yếu tố tiên lượng nặng. Tác giả Saumyen lại thấy Glasgow < 8 điểm là yếu tố tiên lượng nặng ở bệnh nhân viêm não cấp [63], [76]. Các nghiên cứu về viêm não cấp ở người lớn cũng cho kết quả tương tự: điểm glasgow ≤ 8 và thở máy là yếu tố tiên lượng nặng ở bệnh nhân viêm não cấp [156].

Trong nghiên cứu của chúng tôi bệnh nhân có triệu chứng co giật không liên quan đến tiên lượng nặng nhưng bệnh nhân co giật > 5 lần/ngày làm tăng nguy nặng gấp 2,99 lần so với bệnh nhân co giật < 5 lần/ngày và không co giật trong nhóm viêm não cấp KRNN. Theo tác giả Rautonen co giật không có mối liên quan đến tiên lượng nặng, nhưng theo tác giả Misra nghiên cứu trên bệnh nhân viêm não cấp cả người lớn và trẻ em nhận định co giật làm tăng nguy cơ tử vong [77], [151]. Tác giả Lan nhận thấy có co giật trong vòng 24-48 giờ và có trạng thái động kinh là dấu hiệu cảnh báo phù não cấp tính đây là triệu chứng quan trọng cho sự phát viêm não cấp tối cấp và là yếu tố tiên lượng nặng ở bệnh nhân viêm não cấp [80].

Bệnh nhân có nồng độ natri vào viện $<130\text{mmol/l}$ không có liên quan đến tiên lượng nặng trong nghiên cứu của chúng tôi. Tác giả Misra nhận thấy nhóm bệnh nhân viêm não cấp có giảm natri máu thời gian điều trị trung bình của nhóm hạ natri máu dài hơn nhóm không hạ natri máu tuy nhiên lại không tìm được mối liên quan với yếu tố tiên lượng xấu, tác giả Bhutto cũng không thấy mối liên quan giữa tiên lượng bệnh nhân nặng và hạ natri máu. Tuy nhiên tác giả Trương Thị Mai Hồng nhận thấy tỷ lệ tử vong và di chứng ở nhóm có hạ natri máu cao hơn nhóm không có rối loạn (20,9% so với 5,1%), tác giả Patwari thấy tỷ lệ tử vong chung của bệnh nhân viêm não cấp màng não là 28,7% nhưng nếu kết hợp với hội chứng SIADH thì tỷ lệ tử vong tăng lên 54,4% [76], [151], [157], [158]

Trong nghiên cứu của chúng tôi không tìm thấy mối liên quan giữa biến đổi tế bào và protein dịch não tủy với tỉ lệ tử vong ở nhóm viêm não cấp KRNN. Các nghiên cứu trước đây đã đề cập đến mối liên quan giữa xét nghiệm dịch não và kết quả điều trị tuy nhiên đa phần các báo cáo đều nhận xét không có mối liên quan giữa DNT và tỉ lệ tử vong. Tuy nhiên gần đây theo tác giả Singh nghiên cứu yếu tố tiên lượng viêm não cấp ở người lớn nhận thấy tăng bạch cầu đa nhân trong DNT là yếu tố tiên lượng xấu [156].

Bệnh nhân có hình ảnh bất thường trên phim CT có nguy cơ tử vong gấp 3,42 lần so với bệnh nhân không có tổn thương trên phim chụp CT. Tuy nhiên bệnh nhân có bất thường trên phim chụp MRI không thấy có mối liên quan đến tiên lượng tử vong. Các nghiên cứu đều nhận thấy hình ảnh bất thường trên phim CT và MRI đa phần không có liên quan đến tiên lượng tử vong của bệnh nhân viêm não cấp nhưng liên quan đến tình trạng di chứng của bệnh nhân viêm não cấp, tuy nhiên một số nghiên cứu có nhắc đến tổn thương nặng trên MRI sọ não có liên quan đến yếu tố tiên lượng nặng đặc biệt là tổn thương hoại tử và hình ảnh phù não trên phim CT hoặc MRI. Tác giả

Wong nghiên cứu trên 12 trẻ viêm não cấp có tổn thương hoại tử trên phim MRI nhận thấy kết quả của viêm não cấp hoại tử nói chung là xấu khoảng 65% số bệnh nhân chết hoặc có di chứng trầm trọng về thần kinh và tâm thần, những bệnh nhân có tiên lượng tốt thường gặp thể nhẹ của viêm não cấp hoại tử. Nghiên cứu của tác giả Thakur nhận xét những bệnh nhân có hình ảnh phù não trên phim chụp sọ não có nguy cơ tử vong cao gấp 18,06 lần bệnh nhân không có hình ảnh này [134], [140].

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 861 bệnh nhi viêm não cấp chúng tôi rút ra những kết luận sau:

1. Căn nguyên vi sinh gây viêm não cấp

- Tỷ lệ xác định chắc chắn căn nguyên gây viêm não cấp đã đạt tới 57,6%, tỷ lệ căn nguyên có thể gây viêm não là 6,7% và tỷ lệ không xác định được nguyên nhân là 35,7%.
- Căn nguyên gây viêm não cấp là virus chiếm 77,5% trong đó VNNB chiếm 72,7%, HSV chiếm 17,9%.
- Căn nguyên vi khuẩn gây viêm não chiếm 18,9% trong đó 54,3% là phế cầu và 29,5%.
- Hầu hết bệnh nhân xác định được căn nguyên gây viêm não cấp từ DNT 55,4%, chỉ có 7,1% trường hợp xác định căn nguyên từ các bệnh phẩm ngoài DNT.

2. Đặc điểm dịch tễ lâm sàng viêm não cấp ở trẻ em theo một số nguyên nhân thường gặp

2.1. Đặc điểm dịch tễ theo căn nguyên

- VNNB chủ yếu gặp vào mùa hè còn các căn nguyên khác gây viêm não cấp như HSV, phế cầu... tản phát quanh năm.
- Tỷ lệ giới tính nam nhiều hơn nữ. Riêng viêm não cấp do HSV không có sự khác biệt về giới.
- Viêm não cấp do phế cầu có lứa tuổi trung vị nhỏ nhất: 0,7 năm và VNNB có lứa tuổi trung vị lớn nhất: 5,7 năm.

2.2. Triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng viêm não cấp theo căn nguyên

- Triệu chứng co giật cục bộ gặp nhiều nhất ở nhóm viêm não cấp HSV và co giật toàn thân gặp nhiều nhất ở nhóm VNNB.
- Rối loạn trương lực cơ gặp nhiều nhất ở nhóm bệnh nhân viêm não cấp phế cầu và HSV.

- Liệt nửa người và liệt dây thần kinh số 7 gặp nhiều ở nhóm VNNB và HSV.
- DNT biến đổi gặp cao nhất ở nhóm viêm não cấp do phế cầu (98,2%) và thấp nhất ở nhóm KRNN (56,2%).
- Hình ảnh trên phim CT: hình ảnh phù não gặp nhiều nhất ở bệnh nhân viêm não cấp HSV và VNNB, tổn thương thùy thái dương gặp nhiều nhất ở bệnh nhân viêm não cấp HSV.
- Hình ảnh trên phim MRI: tổn thương đồi thị gặp nhiều nhất ở nhóm VNNB, tổn thương thùy thái dương, thùy đỉnh, thùy trán hay gặp ở bệnh nhân viêm não cấp HSV.

3. Một số yếu tố tiên lượng bệnh viêm não cấp ở trẻ em theo căn nguyên

- Viêm não cấp là bệnh tiên lượng nặng với tỉ lệ tử vong 10,5%, di chứng nặng 25,9%, di chứng nhẹ 19,9% và chỉ có 43,8 % bệnh nhân khỏi không di chứng.
- Nguyên nhân gây bệnh là một trong các yếu tố tiên lượng quan trọng trong đó viêm não cấp KRNN và phế cầu có tỉ lệ tử vong cao nhất: 15,6% và 14%. Viêm não cấp do HSV có tỉ lệ di chứng cao nhất 46,8%.
- Yếu tố tiên lượng nặng ở bệnh nhân VNNB khi phân tích hồi qui logistic đơn biến: thở máy, điểm glasgow vào viện ≤ 8 , Glasgow giảm sau 24 giờ nhập viện, bệnh nhân có rối loạn trương lực cơ và có hình ảnh bất thường trên phim MRI. Không tìm được yếu tố độc lập khi phân tích đa biến.
- Yếu tố tiên lượng nặng ở bệnh nhân viêm não cấp HSV khi phân tích hồi qui logistic đơn biến: thở máy, Glasgow vào viện ≤ 8 điểm, co giật > 5 lần/ngày, rối loạn trương lực cơ. Chỉ có co giật > 5 lần/ngày là yếu tố độc lập tiên lượng nặng khi phân tích hồi qui đa biến logistic.
- Yếu tố tiên lượng nặng ở bệnh nhân viêm não cấp do phế cầu khi phân

tích hồi qui logistic đơn biến: thở máy, Glasgow vào viện ≤ 8 điểm, rối loạn trương lực cơ, tiểu cầu < 150 , protein DNT $> 5\text{g/l}$. Không tìm được yếu tố độc lập khi phân tích đa biến.

- Yếu tố tiên lượng nặng ở bệnh nhân viêm não cấp KRNN khi phân tích hồi qui logistic đơn biến: thở máy, Glasgow vào viện ≤ 8 điểm. Glasgow giảm sau 24 giờ, co giật > 5 lần/ngày, rối loạn trương lực cơ và có hình ảnh bất thường trên phim CT. Không tìm được yếu tố độc lập khi phân tích đa biến.

KIẾN NGHỊ

- Nâng cao chất lượng phòng xét nghiệm đặc biệt là các xét nghiệm sinh học phân tử để làm tăng tỉ lệ xác định căn nguyên ở bệnh nhân viêm não cấp cho các bệnh viện tuyến tỉnh.
- Tăng cường giám sát để bảo đảm tỷ lệ tiêm phòng vacxin VNNB đạt chuẩn theo mục tiêu và nên đưa vacxin tiêm phòng phế cầu vào chương trình tiêm chủng mở rộng.
- Định hướng sớm căn nguyên theo các đặc điểm dịch tễ học lâm sàng để đưa ra quyết định xét nghiệm và điều trị hợp lý, hiệu quả và an toàn nhất cho bệnh nhân.

DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH CÔNG BỐ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN

1. Trần Thị Thu Hương, Phạm Nhật An (2016). Căn nguyên, đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng viêm não cấp do vi khuẩn ở trẻ em. *Tạp chí Nghiên Cứu Y Học số 3(101)*, 82 - 89.
2. Trần Thị Thu Hương, Trương Thị Mai Hồng, Phạm Nhật An (2017). Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng viêm não cấp – màng não do phế cầu. *Tạp chí Y Dược Lâm sàng 108*, 12(7), 47-51.
3. Trần Thị Thu Hương, Trương Thị Mai Hồng, Phạm Nhật An (2017). Đặc điểm dịch tễ học lâm sàng và một số yếu tố tiên lượng bệnh viêm não cấp Nhật Bản ở trẻ em. *Tạp chí Y Dược Lâm sàng 108*, 12(8), 8-13.
4. Trần Thị Thu Hương, Phạm Nhật An (2018). Các yếu tố tiên lượng viêm não cấp ở trẻ em theo căn nguyên. *Tạp chí Y học Việt Nam*, 11(1), 127-130.
5. Trần Thị Thu Hương, Phạm Nhật An (2018). Căn nguyên viêm não cấp ở trẻ em tại Bệnh viện Nhi Trung ương. *Tạp chí phòng chống bệnh sốt rét và các bệnh ký sinh trùng*, 4(106), 93-96.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Johnson R.T (1996). Acute encephalitis. *Clin Infect Dis*, 23 (2), 219-224; quiz 225-216.
2. Nicolosi A, Hauser W.A, Beghi E et al (1986). Epidemiology of central nervous system infections in Olmsted County, Minnesota, 1950-1981. *J Infect Dis*, 154 (3), 399-408.
3. Davison K.L, Crowcroft N.S, Ramsay M.E et al (2003). Viral encephalitis in England, 1989-1998: what did we miss? *Emerg Infect Dis*, 9 (2), 234-240.
4. Kneen R, Michael B.D, Menson E et al (2012). Management of suspected viral encephalitis in children - Association of British Neurologists and British Paediatric Allergy, Immunology and Infection Group national guidelines. *J Infect*, 64 (5), 449-477.
5. Tunkel A.R, Glaser C.A, Bloch K.C et al (2008). The management of encephalitis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*, 47 (3), 303-327.
6. Glaser C.A, Gilliam S, Schnurr D et al (2003). In search of encephalitis etiologies: diagnostic challenges in the California Encephalitis Project, 1998-2000. *Clin Infect Dis*, 36 (6), 731-742.
7. Granerod J, Ambrose H.E, Davies N.W et al (2010). Causes of encephalitis and differences in their clinical presentations in England: a multicentre, population-based prospective study. *Lancet Infect Dis*, 10 (12), 835-844.
8. Tam N.H, Yen N.T (1995). Japanese encephalitis in Vietnam 1985-1993. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*, 26 (Suppl 3), 47-50.
9. Yen N.T, Duffy M.R, Hong N.M et al (2010). Surveillance for Japanese encephalitis in Vietnam, 1998-2007. *Am J Trop Med Hyg*, 83 (4), 816-819.

10. Phạm Nhật An, Nguyễn Văn Lâm, Nguyễn Phương Hạnh và cộng sự (2012). Nghiên cứu căn nguyên viêm não ở trẻ em tại Bệnh viện Nhi Trung ương. *Y Học Việt Nam*, 397, 222-230.
11. Phạm Nhật An và Trịnh Thị Luyến (2013). Nghiên cứu căn nguyên, đặc điểm dịch tễ học lâm sàng bệnh viêm não cấp ở trẻ em tại Bệnh viện Nhi Trung ương. *Y Học Việt Nam*, 411(2), 60-66.
12. Venkatesan A, Tunkel A.R, Bloch K.C et al (2013). Case definitions, diagnostic algorithms, and priorities in encephalitis: consensus statement of the international encephalitis consortium. *Clin Infect Dis*, 57 (8), 1114-1128.
13. Phạm Nhật An (2016). *Bệnh viêm não trẻ em*, Nhà xuất bản Y học,
14. Thompson C, Kneen R, Riordan A et al (2012). Encephalitis in children. *Arch Dis Child*, 97 (2), 150-161.
15. Clarke M, Newton R.W, Klapper P.E et al (2006). Childhood encephalopathy: viruses, immune response, and outcome. *Dev Med Child Neurol*, 48 (4), 294-300.
16. Koskiniemi M, Korppi M, Mustonen K et al (1997). Epidemiology of encephalitis in children. A prospective multicentre study. *Eur J Pediatr*, 156 (7), 541-545.
17. Koskiniemi M, Rautonen J, Lehtokoski-Lehtiniemi E et al (1991). Epidemiology of encephalitis in children: a 20-year survey. *Ann Neurol*, 29 (5), 492-497.
18. Jmor F, Emsley H.C, Fischer M et al (2008). The incidence of acute encephalitis syndrome in Western industrialised and tropical countries. *Virol J*, 5, 134.

19. George B.P, Schneider E.B, Venkatesan A (2014). Encephalitis hospitalization rates and inpatient mortality in the United States, 2000-2010. *PLoS One*, 9 (9), e104169.
20. Nolan M.S, Schuermann J, Murray K.O (2013). West Nile virus infection among humans, Texas, USA, 2002-2011. *Emerg Infect Dis*, 19 (1), 137-139.
21. Campbell G.L, Hills S.L, Fischer M et al (2011). Estimated global incidence of Japanese encephalitis: a systematic review. *Bull World Health Organ*, 89 (10), 766-774, 774a-774e.
22. Kennedy P.G (2004). Viral encephalitis: causes, differential diagnosis, and management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 75 Suppl 1, i10-15.
23. Le V.T, Phan T.Q, Do Q.H et al (2010). Viral etiology of encephalitis in children in southern Vietnam: results of a one-year prospective descriptive study. *PLoS Negl Trop Dis*, 4 (10), e854.
24. Ooi M.H, Wong S.C, Lewthwaite P et al (2010). Clinical features, diagnosis, and management of enterovirus 71. *Lancet Neurol*, 9 (11), 1097-1105.
25. Lewis P, Glaser C.A (2005). Encephalitis. *Pediatr Rev*, 26 (10), 353-363.
26. Iro M.A, Sadarangani M, Goldacre R et al (2017). 30-year trends in admission rates for encephalitis in children in England and effect of improved diagnostics and measles-mumps-rubella vaccination: a population-based observational study. *Lancet Infect Dis*, 17 (4), 422-430.
27. Koskiniemi M, Vaheri A (1989). Effect of measles, mumps, rubella vaccination on pattern of encephalitis in children. *Lancet*, 1 (8628), 31-34.
28. Phan Thị Ngà và Mary B. Crabtree (2004). Ứng dụng kỹ thuật RT-PCR để chọn mẫu dịch não tủy cho phân lập virus do muỗi truyền từ bệnh nhân có hội chứng não cấp ở miền bắc Việt Nam. *Nghiên cứu Y học*, 30(4), 15-20.

29. Dương Thị Hiền, Đặng Thanh Minh, Bùi Minh Trang và cộng sự (2017). Phát hiện một số tác nhân gây hội chứng viêm não cấp tại Bắc Giang, 2015-2016. *Tạp chí y học dự phòng*, 9 (17), 34-42.
30. Đỗ Thị Thúy Nga, Hồ Anh Tuấn, Phạm Nhật An và cộng sự (2012). Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng bệnh nhiễm Rubella có biến chứng thần kinh tại Bệnh viện Nhi Trung ương. *Nghiên cứu Y học*, 80(3A), 158-164.
31. Do Q.H, Vu T.Q.H, Huynh T.K.L et al (1995). Current Situation of Japanese Encephalitis in the South of Vietnam, 1976-1992. *Tropical medicine*, 36(4), 202-214.
32. Trương Hữu Khanh (2001). Tàn xuất, dịch tễ viêm não cấp và viêm não nhật bản tại khoa Nhiễm BV Nhi Đồng I. *Kỷ yếu hội nghị Nhi khoa các tỉnh phía Nam lần VI*, 40-46.
33. Trương Hữu Khanh (2007). Viêm não do Enterovirus 71: Kinh nghiệm và thách thức. *Hội nghị khoa học nhi khoa Việt - Úc lần thứ V*, 88-92.
34. Ho D.T.N, Le T.P.T, Wolbers M et al (2012). Aetiologies of central nervous system infection in Viet Nam: a prospective provincial hospital-based descriptive surveillance study. *PLoS One*, 7 (5), e37825.
35. Wang I.J, Lee P.I, Huang L.M et al (2007). The correlation between neurological evaluations and neurological outcome in acute encephalitis: a hospital-based study. *Eur J Paediatr Neurol*, 11 (2), 63-69.
36. Kolski H, Ford-Jones E.L, Richardson S et al (1998). Etiology of acute childhood encephalitis at The Hospital for Sick Children, Toronto, 1994-1995. *Clin Infect Dis*, 26 (2), 398-409.
37. Galanakis E, Tzoufi M, Katragkou A et al (2009). A prospective multicenter study of childhood encephalitis in Greece. *Pediatr Infect Dis J*, 28 (8), 740-742.

38. Iff T, Donati F, Vassella F et al (1998). Acute encephalitis in Swiss children: aetiology and outcome. *Eur J Paediatr Neurol*, 2 (5), 233-237.
39. Vandvik B, Vartdal F, Norrby E (1982). Herpes simplex virus encephalitis: intrathecal synthesis of oligoclonal virus-specific IgG, IgA and IgM antibodies. *J Neurol*, 228 (1), 25-38.
40. Cinque P, Cleator G.M, Weber T et al (1996). The role of laboratory investigation in the diagnosis and management of patients with suspected herpes simplex encephalitis: a consensus report. The EU Concerted Action on Virus Meningitis and Encephalitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 61 (4), 339-345.
41. Linde A, Klapper P.E, Monteyne P et al (1997). Specific diagnostic methods for herpesvirus infections of the central nervous system: a consensus review by the European Union Concerted Action on Virus Meningitis and Encephalitis. *Clin Diagn Virol*, 8 (2), 83-104.
42. Cinque P, Bossolasco S, Lundkvist A (2003). Molecular analysis of cerebrospinal fluid in viral diseases of the central nervous system. *J Clin Virol*, 26 (1), 1-28.
43. Debiasi R.L, Tyler K.L (2004). Molecular methods for diagnosis of viral encephalitis. *Clin Microbiol Rev*, 17 (4), 903-925, table of contents.
44. Huang C, Morse D, Slater B et al (2004). Multiple-year experience in the diagnosis of viral central nervous system infections with a panel of polymerase chain reaction assays for detection of 11 viruses. *Clin Infect Dis*, 39 (5), 630-635.
45. Boriskin Y.S, Rice P.S, Stabler R.A et al (2004). DNA microarrays for virus detection in cases of central nervous system infection. *J Clin Microbiol*, 42 (12), 5811-5818.

46. Tyler K.L (2004). Herpes simplex virus infections of the central nervous system: encephalitis and meningitis, including Mollaret's. *Herpes*, 11 Suppl 2, 57a-64a.
47. Kimberlin D.W, Lakeman F.D, Arvin A.M et al (1996). Application of the polymerase chain reaction to the diagnosis and management of neonatal herpes simplex virus disease. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group. *J Infect Dis*, 174 (6), 1162-1167.
48. Bossolasco S, Calori G, Moretti F et al (2005). Prognostic significance of JC virus DNA levels in cerebrospinal fluid of patients with HIV-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Clin Infect Dis*, 40 (5), 738-744.
49. Bitnun A, Ford-Jones E.L, Petric M et al (2001). Acute childhood encephalitis and Mycoplasma pneumoniae. *Clin Infect Dis*, 32 (12), 1674-1684.
50. Christie L.J, Honarmand S, Talkington D.F et al (2007). Pediatric encephalitis: what is the role of Mycoplasma pneumoniae? *Pediatrics*, 120 (2), 305-313.
51. Marchbank N.D, Howlett D.C, Sallomi D.F et al (2000). Magnetic resonance imaging is preferred in diagnosing suspected cerebral infections. *Bmj*, 320 (7228), 187-188.
52. Sener R.N (2001). Herpes simplex encephalitis: diffusion MR imaging findings. *Comput Med Imaging Graph*, 25 (5), 391-397.
53. Kuker W, Nagele T, Schmidt F et al (2004). Diffusion-weighted MRI in herpes simplex encephalitis: a report of three cases. *Neuroradiology*, 46 (2), 122-125.

54. Saunders D.E, Thompson C, Gunny R et al (2007). Magnetic resonance imaging protocols for paediatric neuroradiology. *Pediatr Radiol*, 37 (8), 789-797.
55. Baskin H.J, Hedlund G (2007). Neuroimaging of herpesvirus infections in children. *Pediatr Radiol*, 37 (10), 949-963.
56. Gilden D (2004). Varicella zoster virus and central nervous system syndromes. *Herpes*, 11 Suppl 2, 89a-94a.
57. Markand O.N (1997). *EEG in the diagnosis of CNS infections*.
58. Whitley R.J, Soong S.J, Linneman C.Jr. et al (1982). Herpes simplex encephalitis. Clinical Assessment. *Jama*, 247 (3), 317-320.
59. Tyler K.L (2004). Update on herpes simplex encephalitis. *Rev Neurol Dis*, 1 (4), 169-178.
60. Wong S.H, Jenkinson M.D, Faragher B et al (2010). Brain biopsy in the management of neurology patients. *Eur Neurol*, 64 (1), 42-45.
61. Solomon T, Hart I.J, Beeching N.J (2007). Viral encephalitis: a clinician's guide. *Pract Neurol*, 7 (5), 288-305.
62. Britton P.N, Dale R.C, Booy R et al (2015). Acute encephalitis in children: Progress and priorities from an Australasian perspective. *J Paediatr Child Health*, 51 (2), 147-158.
63. Saumyen De.M, Sanjana Samanta M, Sanjay Halder M et al (2015). Clinical Profile and Outcome of Children Admitted with Acute Encephalitis Syndrome in a tertiary Care hospital in West Bengal, India. *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences*, 14 (11), 8-12.
64. Hinson V.K, Tyor W.R (2001). Update on viral encephalitis. *Curr Opin Neurol*, 14 (3), 369-374.
65. Fowler A, Stodberg T, Eriksson M et al (2010). Long-term outcomes of acute encephalitis in childhood. *Pediatrics*, 126 (4), e828-835.

66. Ma J, Jiang L (2013). Outcome of children with Japanese encephalitis and predictors of outcome in southwestern China. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 107 (10), 660-665.
67. Amin R, Ford-Jones E, Richardson S.E et al (2008). Acute childhood encephalitis and encephalopathy associated with influenza: a prospective 11-year review. *Pediatr Infect Dis J*, 27 (5), 390-395.
68. Ooi M.H, Lewthwaite P, Lai B.F et al (2008). The epidemiology, clinical features, and long-term prognosis of Japanese encephalitis in central sarawak, malaysia, 1997-2005. *Clin Infect Dis*, 47 (4), 458-468.
69. Ward K.N, Ohrling A, Bryant N.J et al (2012). Herpes simplex serious neurological disease in young children: incidence and long-term outcome. *Arch Dis Child*, 97 (2), 162-165.
70. Schleede L, Bueter W, Baumgartner-Sigl S et al (2013). Pediatric herpes simplex virus encephalitis: a retrospective multicenter experience. *J Child Neurol*, 28 (3), 321-331.
71. Elbers J.M, Bitnun A, Richardson S.E et al (2007). A 12-year prospective study of childhood herpes simplex encephalitis: is there a broader spectrum of disease? *Pediatrics*, 119 (2), e399-407.
72. Haglund M, Gunther G (2003). Tick-borne encephalitis--pathogenesis, clinical course and long-term follow-up. *Vaccine*, 21 Suppl 1, S11-18.
73. Lesnicar G, Poljak M, Seme K et al (2003). Pediatric tick-borne encephalitis in 371 cases from an endemic region in Slovenia, 1959 to 2000. *Pediatr Infect Dis J*, 22 (7), 612-617.
74. Kalita J, Misra UK (2002). Neurophysiological changes in Japanese encephalitis. *Neurol India*, 50 (3), 262-266.

75. DuBray K, Anglemeyer A, LaBeaud A.D et al (2013). Epidemiology, outcomes and predictors of recovery in childhood encephalitis: a hospital-based study. *Pediatr Infect Dis J*, 32 (8), 839-844.
76. Bhutto E, Naim M, Ehtesham M et al (1999). Prognostic indicators of childhood acute viral encephalitis. *J Pak Med Assoc*, 49 (12), 311-316.
77. Rautonen J, Koskiniemi M, Vaheri A (1991). Prognostic factors in childhood acute encephalitis. *Pediatr Infect Dis J*, 10 (6), 441-446.
78. Kennedy C.R, Duffy S.W, Smith R et al (1987). Clinical predictors of outcome in encephalitis. *Arch Dis Child*, 62 (11), 1156-1162.
79. Klein S.K, Hom D.L, Anderson M.R et al (1994). Predictive factors of short-term neurologic outcome in children with encephalitis. *Pediatr Neurol*, 11 (4), 308-312.
80. Lan S.Y, Lin J.J, Hsia S.H et al (2016). Analysis of Fulminant Cerebral Edema in Acute Pediatric Encephalitis. *Pediatr Neonatol*, 57 (5), 402-407.
81. Kumar R, Mathur A, Singh K.B et al (1993). Clinical sequelae of Japanese encephalitis in children. *Indian J Med Res*, 97, 9-13.
82. Casrouge A, Zhang S.Y, Eidenschenk C et al (2006). Herpes simplex virus encephalitis in human UNC-93B deficiency. *Science*, 314 (5797), 308-312.
83. Sancho-Shimizu V, Zhang S.Y, Abel L et al (2007). Genetic susceptibility to herpes simplex virus 1 encephalitis in mice and humans. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 7 (6), 495-505.
84. Zhang S.Y, Jouanguy E, Ugolini S et al (2007). TLR3 deficiency in patients with herpes simplex encephalitis. *Science*, 317 (5844), 1522-1527.
85. Barkhash A.V, Perelygin A.A, Babenko V.N et al (2010). Variability in the 2'-5'-oligoadenylate synthetase gene cluster is associated with human predisposition to tick-borne encephalitis virus-induced disease. *J Infect Dis*, 202 (12), 1813-1818.

86. Lim J.K, Lisco A, McDermott D.H et al (2009). Genetic variation in OAS1 is a risk factor for initial infection with West Nile virus in man. *PLoS Pathog*, 5 (2), e1000321.
87. Kindberg E, Mickiene A, Ax C et al (2008). A deletion in the chemokine receptor 5 (CCR5) gene is associated with tickborne encephalitis. *J Infect Dis*, 197 (2), 266-269.
88. Yoshikawa H, Yamazaki S, Watanabe T et al (2001). Study of influenza-associated encephalitis/encephalopathy in children during the 1997 to 2001 influenza seasons. *J Child Neurol*, 16 (12), 885-890.
89. Sarkari N.B, Thacker A.K, Barthwal S.P et al (2012). Japanese encephalitis (JE) part II: 14 years' follow-up of survivors. *J Neurol*, 259 (1), 58-69.
90. Burke D.S, Nisalak A, Ussery M.A et al (1985). Kinetics of IgM and IgG responses to Japanese encephalitis virus in human serum and cerebrospinal fluid. *J Infect Dis*, 151 (6), 1093-1099.
91. Lobigs M, Diamond M.S (2012). Feasibility of cross-protective vaccination against flaviviruses of the Japanese encephalitis serocomplex. *Expert Rev Vaccines*, 11 (2), 177-187.
92. Whitley R.J, Soong S.J, Dolin R et al (1977). Adenine arabinoside therapy of biopsy-proved herpes simplex encephalitis. National Institute of Allergy and Infectious Diseases collaborative antiviral study. *N Engl J Med*, 297 (6), 289-294.
93. Shelley B.P, Raniga S.B, Al-Khabouri J (2007). An unusual late complication of intracerebral haematoma in herpes encephalitis after successful acyclovir treatment. *J Neurol Sci*, 252 (2), 177-180.

94. Raschilas F, Wolff M, Delatour F et al (2002). Outcome of and prognostic factors for herpes simplex encephalitis in adult patients: results of a multicenter study. *Clin Infect Dis*, 35 (3), 254-260.
95. Huang C.C, Liu C.C, Chang Y.C et al (1999). Neurologic complications in children with enterovirus 71 infection. *N Engl J Med*, 341 (13), 936-942.
96. Ho M, Chen E.R, Hsu K.H et al (1999). An epidemic of enterovirus 71 infection in Taiwan. Taiwan Enterovirus Epidemic Working Group. *N Engl J Med*, 341 (13), 929-935.
97. Wang S.M, Lei H.Y, Huang K.J et al (2003). Pathogenesis of enterovirus 71 brainstem encephalitis in pediatric patients: roles of cytokines and cellular immune activation in patients with pulmonary edema. *J Infect Dis*, 188 (4), 564-570.
98. Ooi M.H, Wong S.C, Mohan A et al (2009). Identification and validation of clinical predictors for the risk of neurological involvement in children with hand, foot, and mouth disease in Sarawak. *BMC Infect Dis*, 9, 3.
99. Chang L.Y, Huang L.M, Gau S.S et al (2007). Neurodevelopment and cognition in children after enterovirus 71 infection. *N Engl J Med*, 356 (12), 1226-1234.
100. Graus F, Titulaer M.J, Balu R et al (2016). A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol*, 15 (4), 391-404.
101. Samuels M, Wieteska S (2016). *The practical approach to emergencies*, Chichester, West Sussex, UK: BMJ Books.
102. Nguyễn Công Khanh, Lê Nam Trà và cộng sự (2016). *Sách giáo khoa Nhi khoa*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội

103. Ai J, Xie Z, Liu G et al (2017). Etiology and prognosis of acute viral encephalitis and meningitis in Chinese children: a multicentre prospective study. *BMC Infect Dis*, 17 (1), 494.
104. Turner P, Suy K, Tan L.V et al (2017). The aetiologies of central nervous system infections in hospitalised Cambodian children. *BMC Infect Dis*, 17 (1), 806.
105. Jain P, Jain A, Kumar A et al (2014). Epidemiology and etiology of acute encephalitis syndrome in North India. *Jpn J Infect Dis*, 67 (3), 197-203.
106. Olsen S.J, Campbell A.P, Supawat K et al (2015). Infectious causes of encephalitis and meningoencephalitis in Thailand, 2003-2005. *Emerg Infect Dis*, 21 (2), 280-289.
107. Mailles A, Stahl J.P (2009). Infectious encephalitis in France in 2007: a national prospective study. *Clin Infect Dis*, 49 (12), 1838-1847.
108. Puccioni-Sohler, M, Roveroni N, Rosadas C et al (2017). Dengue infection in the nervous system: lessons learned for Zika and Chikungunya. *Arq Neuropsiquiatr*, 75 (2), 123-126.
109. Glaser C.A, Honarmand S, Anderson L.J et al (2006). Beyond viruses: clinical profiles and etiologies associated with encephalitis. *Clin Infect Dis*, 43 (12), 1565-1577.
110. Straumanis J.P, Tapia M.D, King JC (2002). Influenza B infection associated with encephalitis: treatment with oseltamivir. *Pediatr Infect Dis J*, 21 (2), 173-175.
111. Kobayashi S, Negishi Y, Ando N et al (2010). Two patients with acute rotavirus encephalitis associated with cerebellar signs and symptoms. *Eur J Pediatr*, 169 (10), 1287-1291.

112. Duc Hinh Le, Trong Luan Le, Thuy Hien Luong et al (1998). Japanese Encephalitis in Bach Mai Hospital, Ha Noi, 1980-1989. *Neurol J Southeast Asia*, 3, 69-74.
113. Lee H.S, Nguyen-Viet H, Lee M et al (2017). Seasonality of Viral Encephalitis and Associated Environmental Risk Factors in Son La and Thai Binh Provinces in Vietnam from 2004 to 2013. *Am J Trop Med Hyg*, 96 (1), 110-117.
114. Gray B.M, Turner M.E, Dillon H.C. Jr (1982). Epidemiologic studies of Streptococcus pneumoniae in infants. The effects of season and age on pneumococcal acquisition and carriage in the first 24 months of life. *Am J Epidemiol*, 116 (4), 692-703.
115. Lê Trọng Dụng, Phạm Nhật An, Hồ Anh Tuấn và cộng sự (2011). Viêm não do virus Herpes simplex type 1 ở trẻ em. *Nghiên cứu Y học*, 75(4), 6-10.
116. Stockmann C, Ampofo K, Byington C.L et al (2013). Pneumococcal meningitis in children: epidemiology, serotypes, and outcomes from 1997-2010 in Utah. *Pediatrics*, 132 (3), 421-428.
117. Arditi M, Mason E.O.Jr, Bradley J.S et al (1998). Three-year multicenter surveillance of pneumococcal meningitis in children: clinical characteristics, and outcome related to penicillin susceptibility and dexamethasone use. *Pediatrics*, 102 (5), 1087-1097.
118. Phạm Thị Sửu và Bùi Vũ Huy (1995). Đặc điểm lâm sàng bệnh viêm não Nhật Bản B ở trẻ em trong vụ dịch 1992. *Y học thực hành*, 315(5), 26-28.
119. Phạm Văn Kiểm và Nguyễn Ngọc Rạng (2003). Nhận xét lâm sàng và điều trị 36 trường hợp viêm não Nhật Bản B tại khoa nhi BVĐKTT An Giang. *Thời sự y dược học*, 8(3), 17-24.

120. Kakoti G, Dutta P, Ram Das B et al (2013). Clinical profile and outcome of Japanese encephalitis in children admitted with acute encephalitis syndrome. *Biomed Res Int*, 2013, 152656.
121. Leimkugel J, Adams Forgor A, Gagneux S et al (2005). An outbreak of serotype 1 *Streptococcus pneumoniae* meningitis in northern Ghana with features that are characteristic of *Neisseria meningitidis* meningitis epidemics. *J Infect Dis*, 192 (2), 192-199.
122. Nguyễn Tiến Dũng (2008). Nhân một trường hợp viêm não nặng ở trẻ sơ sinh do virus Herpes simplex. *Nghiên cứu Y học*, 57(4), 216-221.
123. Whitley R.J, Kimberlin D.W (2005). Herpes simplex encephalitis: children and adolescents. *Semin Pediatr Infect Dis*, 16 (1), 17-23.
124. Chao Y.N, Chiu N.C, Huang F.Y (2008). Clinical features and prognostic factors in childhood pneumococcal meningitis. *J Microbiol Immunol Infect*, 41 (1), 48-53.
125. Bargui F, D'Agostino I, Mariani-Kurkdjian P et al (2012). Factors influencing neurological outcome of children with bacterial meningitis at the emergency department. *Eur J Pediatr*, 171 (9), 1365-1371.
126. Franco-Paredes C, Lammoglia L, Hernandez I et al (2008). Epidemiology and outcomes of bacterial meningitis in Mexican children: 10-year experience (1993-2003). *Int J Infect Dis*, 12 (4), 380-386.
127. Namani S, Milenkovic Z, Kuchar E et al (2012). Mortality from bacterial meningitis in children in Kosovo. *J Child Neurol*, 27 (1), 46-50.
128. Fiore A.E, Moroney J.F, Farley M.M et al (2000). Clinical outcomes of meningitis caused by *Streptococcus pneumoniae* in the era of antibiotic resistance. *Clin Infect Dis*, 30 (1), 71-77.
129. Poneprasert B (1989). Japanese encephalitis in children in northern Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*, 20 (4), 599-603.

130. Borah J, Dutta P, Khan S.A et al (2011). A comparison of clinical features of Japanese encephalitis virus infection in the adult and pediatric age group with Acute Encephalitis Syndrome. *J Clin Virol*, 52 (1), 45-49.
131. Solomon T, Dung N.M, Kneen R et al (2002). Seizures and raised intracranial pressure in Vietnamese patients with Japanese encephalitis. *Brain*, 125 (Pt 5), 1084-1093.
132. Hollinger P, Matter L, Sturzenegger M (2000). Normal MRI findings in herpes simplex virus encephalitis. *J Neurol*, 247 (10), 799-801.
133. Behzad-Behbahani A, Abdolvahab A, Gholamali Y.P et al (2003). Clinical signs as a guide for performing HSV-PCR in correct diagnosis of herpes simplex virus encephalitis. *Neurol India*, 51 (3), 341-344.
134. Kalita J, Misra U.K (2000). Comparison of CT scan and MRI findings in the diagnosis of Japanese encephalitis. *J Neurol Sci*, 174 (1), 3-8.
135. Domingues R.B, Fink M.C, Tsanaclis A.M et al (1998). Diagnosis of herpes simplex encephalitis by magnetic resonance imaging and polymerase chain reaction assay of cerebrospinal fluid. *J Neurol Sci*, 157 (2), 148-153.
136. Jorens P.G, Parizel P.M, Wojciechowski M et al (2008). Streptococcus pneumoniae meningoencephalitis with unusual and widespread white matter lesions. *Eur J Paediatr Neurol*, 12 (2), 127-132.
137. Johkura K, Nishiyama T, Kuroiwa Y (2002). Bilateral basal ganglia infarctions in a patient with Streptococcus pneumoniae meningitis. *Eur Neurol*, 48 (2), 123-124.
138. Bykowski J, Kruk P, Gold J.J et al (2015). Acute pediatric encephalitis neuroimaging: single-institution series as part of the California encephalitis project. *Pediatr Neurol*, 52 (6), 606-614.

139. Weiss W, Figueroa W, Shapiro W.H et al (1967). Prognostic factors in pneumococcal meningitis. *Arch Intern Med*, 120 (5), 517-524.
140. Burke D.S, Lorsomrudee W, Leake C.J et al (1985). Fatal outcome in Japanese encephalitis. *Am J Trop Med Hyg*, 34 (6), 1203-1210.
141. Baruah H.C, Biswas D, Patgiri D et al (2002). Clinical outcome and neurological sequelae in serologically confirmed cases of Japanese encephalitis patients in Assam, India. *Indian Pediatr*, 39 (12), 1143-1148.
142. Hsieh W.B, Chiu N.C, Hu K.C et al (2007). Outcome of herpes simplex encephalitis in children. *J Microbiol Immunol Infect*, 40 (1), 34-38.
143. Daoud A, Abuekteish F, Masaadeh H (1996). Neonatal meningitis due to *Moraxella catarrhalis* and review of the literature. *Ann Trop Paediatr*, 16 (3), 199-201.
144. Senthilkumaran S, Balamurugan N, Karthikeyan N et al (2018). Rabies Treatment: Are We Anywhere Close to Cure? *Indian J Crit Care Med*, 22 (3), 199-200.
145. Doja A, Bitnun A, Jones E.L et al (2006). Pediatric Epstein-Barr Virus-Associated Encephalitis: 10-Year Review. *J Child Neurol*, 21 (5), 385-391.
146. Rafailidis P.I, Mourtzoukou E.G, Varbobitis I.C et al (2008). Severe cytomegalovirus infection in apparently immunocompetent patients: a systematic review. *Virol J*, 5, 47.
147. Shoji H, Kida H, Hino H et al (1994). Magnetic resonance imaging findings in Japanese encephalitis. White matter lesions. *J Neuroimaging*, 4 (4), 206-211.
148. Misra U.K, Kalita J, Srivastava M (1998). Prognosis of Japanese encephalitis: a multivariate analysis. *J Neurol Sci*, 161 (2), 143-147.
149. Luo D, Song J, Ying H et al (1995). Prognostic factors of early sequelae and fatal outcome of Japanese encephalitis. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*, 26 (4), 694-698.

150. Lahat E, Barr J, Barkai G et al (1999). Long term neurological outcome of herpes encephalitis. *Arch Dis Child*, 80 (1), 69-71.
151. Misra U.K, Kalita J (2009). Seizures in encephalitis: predictors and outcome. *Seizure*, 18 (8), 583-587.
152. Wasier A.P, Chevret L, Essouri S et al (2005). Pneumococcal meningitis in a pediatric intensive care unit: prognostic factors in a series of 49 children. *Pediatr Crit Care Med*, 6 (5), 568-572.
153. Thabet F, Tilouche S, Tabarki B et al (2007). [Pneumococcal meningitis mortality in children. Prognostic factors in a series of 73 cases]. *Arch Pediatr*, 14 (4), 334-337.
154. Lovera D, Arbo A (2005). Risk factors for mortality in Paraguayan children with pneumococcal bacterial meningitis. *Trop Med Int Health*, 10 (12), 1235-1241.
155. Klern S.K (1994). Predictive factors in short term neurological outcome in children with encephalitis. *Paed.Neuro*, 944:11, 308-312.
156. Singh T.D, Fugate J.E, Rabinstein A.A (2015). The spectrum of acute encephalitis: causes, management, and predictors of outcome. *Neurology*, 84 (4), 359-366.
157. Trương Thị Mai Hồng (2006). Một vài đặc điểm rối loạn điện giải ở bệnh nhân viêm não. *Y học thực hành*, 3, 76-79.
158. Patwari A.K, Singh B.S, Manorama D.E (1995). Inappropriate secretion of antidiuretic hormone in acute bacterial meningitis. *Ann Trop Paediatr*, 15 (2), 179-183.

MẪU BỆNH ÁN NGHIÊN CỨU

Mã số bệnh án:

Mã số nghiên cứu:

I. HÀNH CHÍNH

1. Họ và tên:

2. Ngày sinh:..... Tuổi (tháng): Giới:

3. Địa chỉ: ĐT

4. Ngày vào viện: / /

5. Ngày ra viện: / /

6. Số ngày ĐT:

7. Lý do vào viện:

8. Vào ngày thứ Của bệnh

9. Bệnh sử:

1.Sốt: Có Không KB Nhiệt độ cao nhất:...

Tính chất sốt: Sốt nóng Sốt rét

2.Nôn: Có Không KB Ngày..... của bệnh

3.Lơ mơ: Có Không KB Ngày..... của bệnh

4.Đau đầu Có Không KB Ngày..... của bệnh

5.Chóng mặt Có Không KB Ngày..... của bệnh

6.Kích động Có Không KB Ngày..... của bệnh

7.RLPN Có Không KB Ngày..... của bệnh

8.RLVD Có Không KB Ngày..... của bệnh

9.Co giật Có Không Ngày..... của bệnh

Nếu co giật:

Toàn thân Bộ phận Cả hai Không biết

Số lần co giật/24h:.....

10. Liệt chi Có Không KB Ngày..... của bệnh

11. Liệt TK sọ Có Không KB Ngày..... của bệnh

Triệu chứng khác:

10. Tiền sử bản thân

- Tiền sử bệnh:.....

.....

- Tiền sử dùng thuốc.....

- Tiền sử tiêm vaccin:

- Tiêm VNNB:

11. Tiền sử gia đình:

.....

.....

.....

II. LÂM SÀNG

2.1. Triệu chứng lâm sàng khi nhập viện:

1. Dấu hiệu sinh tồn: P:.....kg Mạch.....l/ph HA:.....mmHg

Nhiệt độ^oC

Đáp ứng với hạ sốt Có Không

2. Hệ hô hấp

NKQ Có Không

Thở oxy Có Không Nhịp thở.....l/ph

Rút lõm LN Có Không

Cánh mũi PP Có Không

Ran phổi Có Không Loại ran.....

Triệu chứng khác:.....

3. Hệ tiêu hóa

Bụng mềm Có Không

Cầu bang quang Có Không

Dịch dạ dày bản Có Không

Gan: Lách:.....

Triệu chứng khác:.....

4. Phát ban Có Không Loại ban:.....

5. Viêm tuyến nước bọt Có Không

2.2. Triệu chứng thần kinh

1. Dùng thuốc an thần Có Không

2. Điểm Glasgow vào viện:..... 3. Điểm Glasgow sau 24h:.....

4. Hội chứng màng não Có Không

5. Co giật Có Không

Vị trí co giật:..... Số lần/ngày:.....

6. Liệt chi Có Không

Vị trí liệt Một bên Hai bên Khác:.....

7. Liệt TK sọ Có Không Dây số:.....

8. Trương lực cơ Tăng Giảm Bình thường

Vị trí bất thường trương lực cơ:.....

9. PXGX Tăng Giảm Bình thường

Vị trí bất thường PXGX:.....

10. Babinski Có Không Vị trí:.....

11. Rối loạn TKTV Có Không

12. Hội chứng tiểu não Có Không

13. Rung giật nhãn cầu Có Không

14. Triệu chứng khác:.....

III. Triệu chứng cận lâm sàng

3.1. Công thức máu:

BC:..... Neu:..... Lym:..... Mono:..... Eo:....
Hemoglobin:..... Hct:..... Tiểu cầu:.....

3.2. Sinh hóa:

Natri:	Protid:
Kali:	Albumin:
Clo:	Ure:
CalciTP	Cre:
Calci ion:	GOT:
Magie:	GPT:
CRP:	Glucose:

3.3. Elisa HIV:.....

3.4. Xét nghiệm tìm căn nguyên ngoài DNT:

3.4.1. Nuôi cấy vi khuẩn

1. Cấy máu Có Không Ngày sau vào viện
Kết quả:.....
2. Cấy phân Có Không Ngày sau vào viện
Kết quả:.....
3. Cấy DTH Có Không Ngày sau vào viện
Kết quả:.....
4. Cấy NKQ Có Không Ngày sau vào viện
Kết quả:.....

3.4.2. Xét nghiệm khác

- Elisa máu:.....
- PCR máu:.....

- PCR khác:.....

3.4.3. Dịch não tủy:

Màu sắc:..... Áp lực:.....

Protein:..... Glucose:.....

Tế bào:.....

Neu:..... Lym:..... Mono:..... Eo:.....

Nuôi cấy:

PCR HSV Có Không Kết quả:.....

PCR EV Có Không Kết quả:.....

PCR HI Có Không Kết quả:.....

PCR PC Có Không Kết quả:.....

PCR CMV Có Không Kết quả:.....

PCR EBV Có Không Kết quả:.....

PCR HHV6 Có Không Kết quả:.....

PCR Lao Có Không Kết quả:.....

PCR Mycoplasma Có Không Kết quả:.....

PCR thủy đậu Có Không Kết quả:.....

PCR Sởi Có Không Kết quả:.....

PCR khác Có Không Kết quả:.....

Elisa VNNB Có Không Kết quả:.....

3.5. Chụp tim phổi: Có Không

Ngày thứ mấy của bệnh:.....

Kết quả:.....

3.6. Siêu âm bụng: Có Không

Ngày thứ mấy của bệnh:.....

Kết quả:.....

3.7. **Chụp CT:** Có Không

Ngày thứ mấy của bệnh:.....

Kết quả:.....

Mô tả tổn thương:.....

.....

.....

.....

3.8. **Chụp MRI:** Có Không

Ngày thứ mấy của bệnh:.....

Kết quả:.....

Mô tả tổn thương:.....

.....

.....

.....

IV. Diễn biến điều trị:

1. Rối loạn điện giải: Có Không

Nồng độ Na	Loại rối loạn	Nước tiểu	Ngày KĐầu	Ngày KThúc

2. Thở oxy : Có Không

Từ ngày:.....đến ngày:

3. Thở máy: Có Không

Từ ngày:.....đến ngày:

4. Biên chứng:.....
.....
.....

V.Đánh giá tình trạng khi ra viện:

Vẫn còn triệu chứng thần kinh Hồi phục tốt

Tử vong/Nặng xin về

Tình trạng di chứng:

1. Có khuyết tật nhưng có thể làm việc độc lập.
2. Có ý thức nhưng hoàn toàn phụ thuộc vào người khác .
3. Có đáp ứng tối thiểu.