

GIÁ TRỊ CỦA LACTAT DỊCH NÃO TỦY TRONG ĐÁNH GIÁ ĐÁP ỨNG ĐIỀU TRỊ VIÊM MÀNG NÃO MỦ Ở TRẺ EM

Trần Kiêm Hảo¹, Nguyễn Hữu Sơn¹, Mai Thị Hiền Uyên¹.

Mục tiêu: xác định độ nhạy, độ đặc hiệu của xét nghiệm lactate trong dịch não tủy (DNT) để đánh giá đáp ứng điều trị sau 48 giờ dùng kháng sinh ở trẻ viêm màng não mủ. **Đối tượng và phương pháp:** bệnh nhân nhi nhập viện tại Trung tâm Nhi khoa Bệnh viện đa khoa Trung ương Huế trong 3 năm (2016 - 2018), với chẩn đoán viêm màng não mủ. Xác định chẩn đoán dựa vào phân tích kết quả dịch não tủy. Nghiên cứu mô tả, tiền cứu. **Cỡ mẫu:** mẫu được lấy theo phương pháp chọn mẫu thuận tiện. **Các biến số nghiên cứu:** tế bào, protein, glucose, lactate DNT trước và sau 48 giờ; đáp ứng điều trị (hoàn toàn, không hoàn toàn). Sử dụng đường cong ROC (Receiver Operating Characteristic) để phân tích khả năng dự báo đáp ứng điều trị của lactate DNT. **Kết quả:** 54 trường hợp VMNM (37 nam, 17 nữ), trung vị tuổi 46 tháng. 35 trường hợp đáp ứng hoàn toàn sau 48 giờ điều trị kháng sinh. Nếu lactate DNT trước điều trị > 7,7mmol/l tiên lượng khả năng đáp ứng không hoàn toàn với độ nhạy 75% và độ đặc hiệu 80%. Mức giảm lactate DNT ở nhóm đáp ứng hoàn toàn nhiều hơn có ý nghĩa so với nhóm đáp ứng không hoàn toàn ($6,5 \pm 1,7$ mmol/l so với $2,3 \pm 1,6$ mmol/l, $p < 0,001$). Với mức giảm lactate DNT > 3mmol/l so với ban đầu tiên đoán đáp ứng điều trị hoàn toàn có độ nhạy 87% và độ đặc hiệu 87,1%. Diện tích dưới đường cong của mức thay đổi lactate DNT AUC = 0,887 và lớn hơn so với protein, glucose và tế bào dịch não tủy. **Kết luận:** nồng độ lactate DNT lúc ban đầu và mức độ giảm sau 48 giờ điều trị có giá dự báo đáp ứng điều trị, tốt hơn so với protein, glucose và tế bào DNT tương ứng.

Từ khóa: dịch não tủy, viêm màng não.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Viêm màng não mủ là bệnh nhiễm trùng hệ thần kinh trung ương có nguy cơ đe dọa đến tính mạng. Đặc biệt, ở trẻ em^[8,12]. Tỷ lệ tử vong cao và di chứng do bệnh còn nặng nề. Tại Mỹ viêm màng não mủ từ năm 1998 - 2007 có khoảng 4100 ca mắc bệnh trong đó 500 ca tử vong mỗi năm. Tại Bệnh viện Nhi Trung ương trong 2 năm 2007 - 2008 có 884 trẻ viêm não, viêm màng não mủ nhập viện^[9]. Phương pháp điều trị các bệnh lý này rất khác nhau, vì vậy việc quyết định điều trị sẽ ảnh hưởng đến tiên lượng bệnh, việc quyết định điều trị kháng sinh không được trì hoãn^[1,2].

Ở hầu hết các bệnh viện, việc chẩn đoán viêm màng não mủ (VMNM) do vi khuẩn vẫn căn cứ vào nồng độ Protein trong DNT tăng, đường giảm và bạch cầu tăng với thành phần bạch cầu đa nhân trung tính (BCĐNTT) chiếm ưu thế. Tuy nhiên, các thông số trên thay đổi đa dạng trong một số trường hợp không điển hình. Đặc biệt, trong trường hợp bệnh nhân đã được điều trị kháng sinh trước đó^[11]. Lactate dịch não tủy là thông số có thể được đo bằng phương pháp định lượng, phương pháp này cho kết quả nhanh chóng, chính xác^[10]. Chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm **mục tiêu:** xác định độ nhạy, độ đặc hiệu của xét nghiệm lactate trong DNT để đánh giá đáp ứng điều trị sau 48 giờ dùng kháng sinh ở trẻ viêm màng não mủ.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

Đối tượng: tất cả bệnh nhân nhi từ 1 tháng đến 15 tuổi nhập viện tại Trung tâm Nhi khoa Bệnh viện đa khoa Trung ương Huế trong 3 năm (2016 - 2018) được chẩn

⁽¹⁾Trung tâm Nhi, Bệnh viện đa khoa Trung ương Huế

Ngày nhận bài: 20/8/2019.

Ngày phản biện xong: 28/12/2019.

Ngày duyệt đăng: 10/01/2020.

Người chịu trách nhiệm nội dung khoa học: Trần Kiêm Hảo, Trung tâm Nhi, Bệnh viện đa khoa Trung ương Huế.

Điện thoại: 0914 002329. E-mail: haoitrangkiem@yahoo.com

đoán xác định viêm màng não mủ.

Tiêu chuẩn chọn bệnh: bệnh nhân vào viện với bệnh sử sốt nóng, có triệu chứng thần kinh, được làm xét nghiệm DNT, lactate DNT thỏa mãn tiêu chuẩn VMNM hoặc viêm não. Về lâm sàng: thường có sốt (nhiệt độ hậu môn > 38,5°C hoặc nhiệt độ nách 38°C), đau đầu và có một trong những dấu hiệu sau: cổ cứng, thay đổi tri giác hoặc dấu màng não. Chẩn đoán dựa vào xét nghiệm dịch não tủy khi có một trong ba tiêu chuẩn sau: (1) Nuôi cấy vi khuẩn gây bệnh (+); (2) Nhuộm gram tìm thấy vi khuẩn; (3) Số lượng bạch cầu > 100 TB/mm³ và protein tăng (> 1g/l) và glucose giảm (< 2,2mmol/l hoặc dưới 1/2 của glucose máu)^[4].

Tiêu chuẩn loại trừ: viêm màng não mủ có kèm bệnh lý khác làm tăng lactate DNT (trạng thái động kinh).

Phương pháp nghiên cứu: thiết kế nghiên cứu: mô tả, tiến cứu.

Cỡ mẫu: mẫu được lấy theo phương pháp chọn mẫu thuận tiện.

Các biến số nghiên cứu: tế bào, protein, glucose, lactate DNT trước và sau 48 giờ điều trị kháng sinh, đáp ứng điều trị (hoàn toàn, không hoàn toàn).

Các bước nghiên cứu:

Bước 1: Hỏi thông tin hành chính và bệnh sử

Bước 2: Khám lâm sàng: Ghi nhận các triệu chứng cơ năng và thực thể

Bước 3: Chọc dịch não tủy trước và sau 48 giờ điều trị kháng sinh.

Bước 4: Xét nghiệm dịch não tủy: protein, glucose, lactate, tế bào, nhuộm gram, cấy...

Bước 5: Theo dõi diễn tiến bệnh và đánh giá kết quả điều trị.

Thu thập và xử lý số liệu: số liệu của từng bệnh nhi được thu thập trên phiếu điều tra thống nhất. Được xử lý theo phương pháp thống kê y học bằng phần mềm SPSS 18.0 (Statistical Package for the Social Sciences) và Medcalc.

KẾT QUẢ

Đặc điểm chung

54 trường hợp VMNM, trong đó 37 trẻ trai (chiếm 68,5%), trung vị tuổi của nhóm nghiên cứu là 46 tháng.

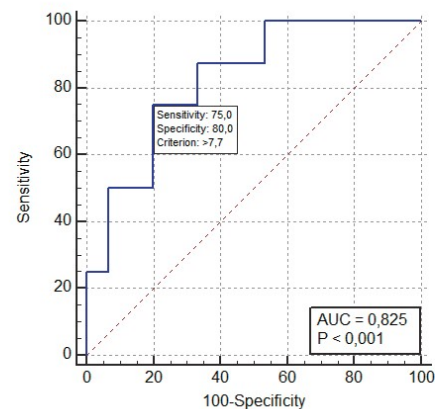
Bảng 1. Đáp ứng điều trị (sau 48 giờ dùng kháng sinh)

Đáp ứng điều trị	Số trường hợp	Tỉ lệ %
Hoàn toàn	35	64,8
Không hoàn toàn	19	35,2
Tổng	54	100

Nhận xét: có 64,8% trường hợp đáp ứng hoàn toàn sau 48 giờ điều trị kháng sinh.

Giá trị của lactat DNT trong đánh giá đáp ứng điều trị

Liên quan giữa lactate DNT trước điều trị với đáp ứng sau 48 giờ dùng kháng sinh



Biểu đồ 1. Đường cong ROC của lactate DNT trước điều trị với đáp ứng sau 48 giờ điều trị kháng sinh

Nhận xét: đường cong ROC của lactat DNT trước điều trị với đáp ứng sau 48 giờ dùng kháng sinh (hoàn toàn, không hoàn toàn) có diện tích dưới đường cong AUC = 0,825 (p < 0,001). Tại điểm cắt lactate DNT trước điều trị > 7,7mmol/l tiên lượng khả năng đáp ứng không hoàn toàn có độ nhạy 75% và độ đặc hiệu 80%.

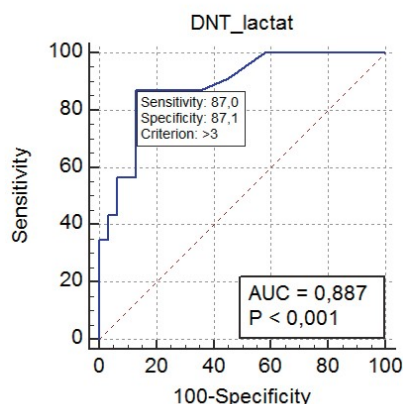
Liên quan giữa mức thay đổi lactate DNT với đáp ứng sau 48 giờ dùng kháng sinh

Bảng 2. So sánh mức thay đổi lactate DNT ở nhóm đáp ứng hoàn toàn và đáp ứng không hoàn toàn

Đáp ứng điều trị	Số trường hợp	Mức giảm lactate DNT
Hoàn toàn	35	6,5 ± 3,7
Không hoàn toàn	19	2,3 ± 1,6
p		P < 0,001

Nhận xét: mức giảm lactate DNT so với ban đầu ở nhóm đáp ứng hoàn toàn nhiều hơn có ý nghĩa so với

nhóm đáp ứng không hoàn toàn ($6,5 \pm 1,7\text{mmol/l}$ so với $2,3 \pm 1,6\text{mmol/l}$, $p < 0,001$).



Biểu đồ 2. Đường cong ROC của mức thay đổi lactate DNT với đáp ứng sau 48 giờ dùng kháng sinh

Nhận xét: đường cong ROC của mức thay đổi lactate DNT với đáp ứng điều trị sau 48 giờ dùng kháng sinh có diện tích dưới đường cong $AUC = 0,887$ ($p < 0,001$). Với mức giảm lactate DNT $> 3\text{mmol/l}$ so với ban đầu tiên đoán đáp ứng điều trị hoàn toàn có độ nhạy 87% và độ đặc hiệu 87,1%.

Bảng 3. So sánh diện tích dưới đường cong ROC của lactate DNT với protein, glucose và tế bào DNT trong đánh giá đáp ứng điều trị sau 48 giờ dùng kháng sinh

Chất chỉ điểm \ AUC	Trước điều trị	Mức giảm sau 48 giờ
Protein DNT	0,702	0,594
Glucose DNT	0,334	0,290
Tế bào DNT	0,601	0,470
Lactate DNT	0,825	0,887

Nhận xét: nồng độ lactate DNT trước điều trị và mức giảm sau 48 giờ đánh giá đáp ứng điều trị có diện tích dưới đường cong AUC lớn nhất so với protein, glucose và tế bào dịch não tủy.

BÀN LUẬN

Nghiên cứu theo dõi 54 trường hợp VMNM, trong đó 37 trẻ trai (chiếm 68,5%), trung vị tuổi của nhóm nghiên cứu là 46 tháng. Sau 48 giờ điều trị với dùng kháng sinh theo phác đồ, kết quả có 64,8% trường hợp đáp ứng hoàn toàn sau 48 giờ điều trị kháng sinh.

Nồng độ lactat DNT trước điều trị có khả năng tiên lượng đáp ứng điều trị sau 48 giờ dùng kháng sinh (đáp ứng hoàn toàn, không hoàn toàn) với diện tích dưới đường cong $AUC = 0,825$ ($p < 0,001$). Nếu tại thời điểm này lactate DNT $> 7,7\text{mmol}$ khả năng đáp ứng không hoàn toàn với độ nhạy 75% và độ đặc hiệu 80%.

Sau 48 giờ dùng kháng sinh, nồng độ lactate DNT giảm rõ rệt ở nhóm đáp ứng điều trị hoàn toàn, trong khi mức độ giảm này ít hơn ở nhóm đáp ứng không hoàn toàn.

Đường cong ROC của mức thay đổi lactate DNT với đáp ứng điều trị sau 48 giờ dùng kháng sinh có diện tích dưới đường cong $AUC = 0,887$ ($p < 0,001$) và lớn nhất so với protein, glucose và tế bào dịch não tủy. Với mức giảm lactate DNT $> 3\text{mmol/l}$ tiên đoán đáp ứng điều trị hoàn toàn có độ nhạy 87% và độ đặc hiệu 87,1%.

Như vậy, có thể dựa vào mức độ giảm nhiều hay ít nồng độ lactate DNT sau điều trị so với trước điều trị để đánh giá đáp ứng điều trị với liệu pháp kháng sinh. Điều này phù hợp với nghiên cứu của Trần Thị Mỹ Dung và Lâm Thị Mỹ thực hiện trong 17 tháng (10/2002 - 2/2004) tại Bệnh viện Nhi đồng I. Theo đó, ở ngưỡng lactate giảm 32% có độ nhạy 89% và độ đặc hiệu 90% dự báo đáp ứng điều trị hoàn toàn. Lactate DNT giảm 50% sau 48 giờ điều trị so với giá trị ban đầu có tỉ lệ đáp ứng điều trị hoàn toàn 92,9% ($p < 0,001$), khi lactate giảm $< 50\%$ thì tỉ lệ đáp ứng điều trị hoàn toàn là 29,6%^[6].

Theo Brook^[3] và Genton^[7], nồng độ lactate giảm dần trong quá trình điều trị kèm với diễn tiến bệnh tốt hơn. Theo Nguyễn Văn Vĩnh Châu, khi đo nồng độ lactate ở nhiều thời điểm: lúc nhập viện, sau 48 giờ, sau 1 tuần và sau 2 tuần cũng cho thấy ở nhóm có diễn biến bệnh tốt, trị số lactate giảm có ý nghĩa thống kê giữa lần 1 và lần 2, lần 2 và lần 3, nhưng không có ý nghĩa thống kê giữa lần 3 và lần 4^[5].

Để so sánh giá trị của lactate DNT với các thông số thường dùng như protein, glucose, tế bào DNT, chúng tôi dựa vào diện tích dưới đường cong ROC của từng chỉ số khi phân tách giữa 2 nhóm đáp ứng hoàn toàn và đáp ứng không hoàn toàn. Kết quả cho thấy diện tích dưới đường cong của lactate DNT tại thời điểm ban đầu (trước điều trị) và mức độ giảm sau điều trị so với trước điều trị $AUC = 0,887$ ($p < 0,001$) và lớn hơn so với protein, glucose và tế bào dịch não tủy tương ứng. Trong đó, giá trị dự báo đáp

ứng điều trị của protein và tế bào DNT rất thấp. Kết quả này tương tự trong nghiên cứu của Trần Thị Mỹ Dung và Lâm Thị Mỹ với diện tích dưới đường cong ROC của lactate DNT là 0,942 cao hơn so với tỉ số glucose DNT/ glucose máu với AUC = 0,719^[6].

Brook nghiên cứu lactate DNT ở bệnh nhân VMNM, đo nồng độ lactate nhiều lần trong 10 ngày đầu sau nhập viện. Kết quả là nhóm lactate giảm trên 50% so với giá trị ban đầu sau 3 ngày điều trị tương ứng với lâm sàng diễn tiến tốt, còn nhóm có lactate DNT giảm < 50% có diễn tiến xấu hơn. Trong nghiên cứu này lactate DNT không được đo ở cùng thời điểm và đo lactate DNT lúc 72 giờ chỉ có 11 bệnh nhân^[3]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tất cả 54 trường hợp đều được đo lactate DNT ở thời điểm 48 giờ sau điều trị. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với Brook cho thấy, với mức giảm lactate DNT > 3mmol/l, tiên đoán đáp ứng điều trị hoàn toàn có độ nhạy 87% và độ đặc hiệu 87,1%.

Ngoài kết quả chứng minh về giá trị chẩn đoán và theo dõi đáp ứng điều trị VMNM, xét nghiệm lactate DNT có một số đặc điểm sau: chi phí thấp, qui trình thực hiện đơn giản, cho kết quả nhanh chóng, không phụ thuộc vào trị số lactate máu cùng thời điểm, không bị sai lệch kết quả khi chọc dò DNT chậm máu, không thay đổi giá trị nếu bệnh phẩm cất giữ ở nhiệt độ 2 - 4oC, lượng DNT để làm xét nghiệm rất ít, dụng cụ xét nghiệm đơn giản.

KẾT LUẬN

Nồng độ lactate DNT lúc ban đầu (trước điều trị) > 7,7mmol/l tiên lượng khả năng đáp ứng điều trị không hoàn toàn với độ nhạy 75% và độ đặc hiệu 80%.

Mức giảm lactate DNT sau 48 giờ điều trị so với ban đầu > 3mmol/l tiên đoán đáp ứng điều trị hoàn toàn có độ nhạy 87%, độ đặc hiệu 87,1%.

Nồng độ lactate DNT lúc ban đầu và mức độ giảm sau 48 giờ điều trị có giá trị dự báo đáp ứng điều trị, tốt hơn so với protein, glucose và tế bào DNT tương ứng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Tôn Nữ Vân Anh (2017), Viêm não, Giáo trình sau đại học Nhi khoa, tập 4, Trường đại học Y dược Huế, tr. 271-278.
2. Bộ môn Nhi (2017), Viêm màng não mủ trẻ em, giáo trình sau Đại học Nhi khoa tập 3, Trường đại học Y dược Huế, tr.127-139.
3. Brook I, Bricknell KS, Overturn GD, Finegold SM (1978). "Measurement of lactic acid in cerebrospinal fluid of patients with infections of the central nervous system " J Infect Dis 137, pp 384- 390.
4. Charles G. Prober, Roshni Mathew (2016), Acute Bacterial Meningitis Beyond the Neonatal Period, Nelson textbook of Pediatrics, pp. 2938-2946.
5. Nguyễn Văn Vĩnh Châu (1993), Giá trị chẩn đoán và tiên lượng của lactate dịch não tủy trong viêm màng não mủ, Luận văn bác sĩ nội trú 1993.
6. Trần Thị Mỹ Dung, Lâm Thị Mỹ (2005), Vai trò của lactate dịch não tủy trong đánh giá đáp ứng điều trị và tiên lượng viêm màng não mủ tại Bệnh viện Nhi đồng I, Y học Thành phố Hồ Chí Minh, 9(1), tr. 208-211.
7. Genton B, Berger JP (1990).Cerebrospinal fluid lactate in 78 cases of adult meningitis " Intensive Care Med 16, pp 196- 200.
8. Giovane R. A., P. D. Lavender (2018), "Central Nervous System Infections", Prim Care, 45(3), tr. 505-518.
9. Trương Thị Mai Hồng (2012), Nghiên cứu tình trạng rối loạn điện giải, hội chứng tiết bất hợp lý hormon chống bài niệu, hội chứng mất muối não trong nhiễm trùng thần kinh cấp ở trẻ em, Luận án Tiến sĩ y học, Trường đại học Y Hà Nội.
10. Huy N. T. et al. (2010), "Cerebrospinal fluid lactate concentration to distinguish bacterial from aseptic meningitis: a systemic review and meta-analysis", Crit Care, 14(6), tr. R240.
11. Trần Thị Thanh Nhàn (2011), Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và một số yếu tố tiên lượng bệnh VMNM ở trẻ em trên một tháng tuổi tại bệnh viện nhi trung ương, Luận văn thạc sĩ y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
12. Sahu R. N., R. Kumar, A. K. Mahapatra (2009), "Central nervous system infection in the pediatric population", J Pediatr Neurosci, 4(1), tr. 20-4.

ROLE OF CEREBROSPINAL FLUID LACTATE LEVEL TEST FOR EVALUATION TREATMENT RESPONSE OF BACTERIAL MENINGITIS IN CHILDREN

Summary

Objectives: To determine the sensitivity and specificity of CSF lactate in predicting the treatment response after 48 hours of antibiotic use in children with bacterial meningitis. **Subjects and method:** Pediatric patients hospitalized at Pediatric Center of Hue Central Hospital for 3 years (2016 - 2018) with diagnosis of bacterial meningitis. Diagnosis is based on analysis of cerebrospinal fluid. Study design: Descriptive, prospective. Sample is taken by convenient sampling method. Variables including: CSF leukocyte, protein, glucose, lactate level at initial and 48 hours after antibiotic use; treatment response (complete, not complete). Use the ROC curve to analyze the predictability value of CSF lactate for treatment response. **Results:** 54 cases of bacterial meningitis (37 males, 17 females), median age 46 months. 35 cases met completely responded to antibiotics after 48 hours of treat-

ment. At the cutoff of initial lactate level $> 7.7\text{mmol/l}$ could predict for incomplete response with a sensitivity of 75% and a specificity of 80%. CSF lactate level reduced in the group of completed response was significantly greater than that of the incompleting group ($6.5 \pm 1.7\text{mmol/l}$ vs $2.3 \pm 1.6\text{mmol/l}$, $p < 0.001$). At the cutoff of CSF lactate reduced level $> 3\text{mmol/l}$ compared to the initial could predict for completed response with the sensitivity and specificity of 87% and 87.1%, respectively. The AUC of the lactate reduced level is 0.887 and greater than that for protein, glucose, and leukocyte. **Conclusion:** Initial CSF lactate concentrations and reduced levels after 48 hours of antibiotic treatment were very good at predicting the treatment response, and better than those of protein, glucose, and leukocyte respectively.

Key words: cerebrospinal fluid, meningitis.