



CÁC YẾU TỐ TIÊN LƯỢNG XẤU VÀ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ BỆNH NHÂN VIÊM NÃO DO HERPES SIMPLEX TẠI BỆNH VIỆN BỆNH NHIỆT ĐỐI THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

Du Trọng Đức¹, Nguyễn Hoan Phú^{2,5}, Trần Thị Hồng Châu³,
Nguyễn Thị Hoàng Mai³, Diệp Yên Nhi⁴, Nghiêm Mỹ Ngọc²,
Đông Thị Hoài Tâm⁴, Nguyễn Văn Vĩnh Châu^{2,4}, Hồ Đặng Trung Nghĩa¹

Đặt vấn đề: Viêm não do virus Herpes simplex (HSV) là một trong số ít các bệnh lý nhiễm trùng thần kinh do virus có thuốc điều trị đặc hiệu. Chẩn đoán xác định đòi hỏi phải có công cụ PCR-HSV trong dịch não tủy (DNT). Hiện tại, ở Việt Nam, vẫn chưa có nhiều thông tin về kết quả điều trị viêm não do HSV và các yếu tố liên quan đến kết cục xấu sau điều trị.

Mục tiêu: Mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, kết quả điều trị và các yếu tố tiên lượng kết cục sau điều trị viêm não do HSV tại Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới TP. Hồ Chí Minh.

Phương pháp: Thiết kế nghiên cứu mô tả hàng loạt ca.

Kết quả: Trong thời gian từ tháng 01/2010 - 12/2016, có tất cả 75 trường hợp viêm não do HSV (3 trường hợp < 15 tuổi) tại Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới TP. Hồ Chí Minh. 100% các ca bệnh có PCR-HSV dương tính trong DNT. Các triệu chứng chính ở bệnh nhân là sốt (99%), đau đầu (87%), rối loạn ý thức tại thời điểm nhập viện (86%) và co giật (43%). Có 56% (24/43) trường hợp có bất thường trên CT-Scan sọ não và 91% (21/23) trường hợp bất thường trên MRI sọ não. Có 93% (70/75) bệnh nhân được điều trị với thuốc kháng virus (acyclovir truyền tĩnh mạch: 62/70, valacyclovir uống: 8/70). Trong các trường hợp viêm não HSV được điều trị tại Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới TP. Hồ Chí Minh, tỷ lệ tử vong tại thời điểm xuất viện là 11,3% (8/71). Phân tích hồi quy đa biến (đối với các trường hợp có điều trị thuốc kháng virus) cho thấy điểm Glasgow tại thời điểm bắt đầu điều trị loại thuốc kháng virus đầu tiên có liên quan đến kết cục xấu của bệnh nhân tại thời điểm xuất viện (OR 0,60; KTC95%: 0,40 - 0,90; p = 0,013) và thời điểm sau xuất viện 6 tháng (OR 0,47; KTC95%: 0,24 - 0,93; p = 0,03).

Kết luận: Điểm Glasgow tại thời điểm bắt đầu điều trị loại thuốc kháng virus đầu tiên là yếu tố tiên lượng độc lập kết cục xấu của bệnh nhân viêm não HSV tại thời điểm xuất viện và sau xuất viện 6 tháng.

Từ khóa: Herpes simplex, viêm não, acyclovir, valacyclovir, kết cục.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Viêm não là bệnh lý thần kinh nghiêm trọng gây ra do quá trình viêm của nhu mô não và hiện tại vẫn còn là một thách thức rất lớn trong chẩn đoán và điều trị¹. Rất nhiều căn nguyên khác nhau gây viêm não đòi hỏi phải có các phương tiện kỹ thuật cao

(như sinh học phân tử) để chẩn đoán xác định tác nhân, trong khi đó lại không có nhiều lựa chọn cho các nhà lâm sàng trong việc điều trị đặc hiệu căn bệnh này. Tại các nước phương tây, virus Herpes simplex (HSV) là tác nhân gây viêm não được chú ý đến nhiều vì đây là tác nhân phổ biến nhất trong các trường hợp viêm não tản phát không gây dịch và cũng là một trong vài tác nhân có thuốc điều trị đặc hiệu. Điều trị acyclovir truyền tĩnh mạch (TTM) đã làm giảm tỷ lệ tử vong do viêm não HSV từ 70% xuống còn khoảng 20%². Thực tế tại Việt Nam cho thấy hiện tại trong thực hành lâm sàng thường quy, không có nhiều cơ sở y tế có đủ điều kiện thực hiện xét nghiệm PCR dịch não tủy (DNT) để chẩn đoán virus HSV. Bên cạnh đó, kết quả điều trị căn bệnh này ở Việt Nam có khác biệt hay không so với ở các nước phương tây, khi mà thuốc acyclovir truyền tĩnh mạch khá đắt tiền và có thể không sẵn có tại một số bệnh viện. Do vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu mô tả kết quả điều trị và các yếu tố tiên lượng kết cục ở bệnh nhân người lớn viêm não do HSV tại Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới TP. Hồ Chí Minh.

⁽¹⁾ Trường Đại học Y Khoa Phạm Ngọc Thạch

⁽²⁾ Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới TP. Hồ Chí Minh

⁽³⁾ Đơn vị Nghiên cứu lâm sàng, Đại học Oxford

⁽⁴⁾ Trường Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh

⁽⁵⁾ Khoa Y - Trường Đại học Quốc gia TP. Hồ Chí Minh

Ngày nhận bài: 15/7/2023

Ngày phản biện xong: 20/8/2023

Ngày duyệt đăng: 15/9/2023

Người chịu trách nhiệm nội dung khoa học: Du Trọng Đức,
Bộ môn Nhiễm - Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch

Điện thoại: 0868692175. **E-mail:** ducdt@pnt.edu.vn

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả hàng loạt ca (case-series study).

Địa điểm nghiên cứu: Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới TP. Hồ Chí Minh.

Đối tượng nghiên cứu: Bệnh nhân (BN) được chẩn đoán viêm não do HSV đến khám và điều trị tại Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới TP. Hồ Chí Minh trong thời gian từ tháng 01/2010 đến tháng 12/2016.

Phương pháp tiến hành: Chúng tôi thu nhận BN theo 2 phương thức: hồi cứu qua hồ sơ bệnh án (từ ngày

01/01/2010 đến ngày 30/11/2013) và thu thập thông tin theo phương thức tiền cứu (từ ngày 01/12/2013 đến ngày 31/12/2016)

Tiêu chuẩn chẩn đoán

BN được chọn vào nghiên cứu nếu thỏa mãn cả hai tiêu chuẩn sau:

- Thỏa mãn tiêu chuẩn đồng thuận chẩn đoán viêm não của Hiệp hội Viêm não quốc tế (thỏa mãn 1 tiêu chuẩn chính và ít nhất 3 tiêu chuẩn phụ).

- Có kết quả xét nghiệm PCR Herpes simplex trong DNT dương tính.

Bảng 1. Định nghĩa ca bệnh viêm não theo tiêu chuẩn đồng thuận năm 2013 của Hiệp hội Viêm não quốc tế³

Tiêu chuẩn chính
BN đến cơ sở chăm sóc y tế với tình trạng thay đổi tri giác (mental status) như giảm hoặc thay đổi ý thức, li bì (lethargy) hoặc thay đổi nhân cách kéo dài > 24 giờ mà không có nguyên nhân nào khác được xác định.
Tiêu chuẩn phụ
- Sốt $\geq 38^{\circ}\text{C}$ trong vòng 72 giờ trước hoặc sau nhập viện.
- Co giật toàn thể hoặc khu trú không thể giải thích bằng tình trạng rối loạn co giật sẵn có trước đó.
- Dấu thần kinh khu trú mới xuất hiện.
- Bạch cầu trong DNT ≥ 5 tế bào/mm ³ .
- Bất thường nhu mô não trên hình ảnh học gợi ý do viêm não.
- Bất thường trên điện não đồ gợi ý do viêm não và không có nguyên nhân giải thích nào khác.

Tiêu chuẩn loại trừ: Không thu thập được thông tin từ hồ sơ bệnh án (giai đoạn hồi cứu).

Đánh giá kết cục: Kết quả điều trị được đánh giá theo thang điểm Rankin cải tiến tại thời điểm xuất viện và sau xuất viện 6 tháng. Kết cục tốt bao gồm thang điểm Rankin độ 0, 1, 2, 3 và kết cục xấu là điểm Rankin độ 4, 5, 6⁴.

Bảng 2. Thang điểm Rankin cải tiến (mRS)

Độ	Mô tả
Độ 0	Không có triệu chứng
Độ 1	Không có di chứng thực sự, mặc dù còn các triệu chứng nhẹ về thần kinh và tâm thần, có khả năng làm mọi công việc hằng ngày
Độ 2	Di chứng nhẹ: BN không thể hoàn thành mọi công việc như trước kia, nhưng còn khả năng tự phục vụ
Độ 3	Di chứng vừa: BN cần sự giúp đỡ nhất định, nhưng có thể tự đi lại được mà không cần sự trợ giúp
Độ 4	Di chứng tương đối nặng: BN không tự đi lại được, không tự phục vụ
Độ 5	Di chứng nặng: BN nằm liệt giường, tiêu tiểu không tự chủ, loét vùng cùng cụt
Độ 6	Tử vong

Vấn đề y đức: Đề cương nghiên cứu đã được phê duyệt bởi Hội đồng Đạo đức của Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới TP. Hồ Chí Minh với mã số đề tài: CS/ND/14/02.

Phương pháp phân tích số liệu: Phân tích số liệu bằng phần mềm STATA. Các biến số định lượng được mô tả số trung vị và khoảng tứ phân vị (IQR). So sánh các biến định lượng có phân phối chuẩn bằng phép kiểm t và so sánh các biến định lượng có phân phối không chuẩn bằng phép kiểm sấp thứ hạng



Wilcoxon (Wilcoxon rank-sum test). Để tìm hiểu các yếu tố tiên lượng kết cục xấu (mRS = 4 - 6) ở BN viêm não HSV, chúng tôi tiến hành phân tích hồi quy logistic đơn biến. Các biến số được lựa chọn phân tích đơn biến bao gồm các biến số đã được đề cập trong y văn và các biến số mà nhóm nghiên cứu xét thấy có ý nghĩa trên lâm sàng. Sau khi phân tích hồi quy logistic đơn biến, các biến số có giá trị $p < 0,1$ sẽ được đưa vào phân tích hồi quy logistic đa biến. Ngưỡng ý nghĩa thống kê khi phân tích đa biến khi giá trị $p < 0,05$.

KẾT QUẢ

Đặc điểm chung của dân số nghiên cứu

Trong thời gian tiến hành nghiên cứu, chúng tôi thu nhận được 75 trường hợp viêm não do HSV (giai đoạn hồi cứu: 39 ca, giai đoạn tiến cứu: 36 ca). Đặc điểm chung của dân số nghiên cứu được mô tả ở bảng 3 bên dưới.

Bảng 3. Đặc điểm chung của dân số nghiên cứu

Đặc điểm (n = 75)	Giá trị
Dịch tễ	
- Tuổi (Năm), số trung vị (IQR)	36 (26 - 46)
- Trẻ em (< 15 tuổi)	3/75 (4%)
- Nam giới	50/75 (67%)
- Cư ngụ ở TP. Hồ Chí Minh	17/75 (23%)
- HIV(+)	2/18
- Chuyển viện từ bệnh viện khác	53/75 (71%)
Lâm sàng	
- Thời gian bệnh sử (ngày), số trung vị (IQR)	6 (4 - 7)
- Sốt	74/75 (99%)
- Đau đầu	65/75 (87%)
- Nôn ói	36/75 (48%)
- Nói nhảm	30/75 (40%)
- Co giật	32/75 (43%)
- Lơ mơ lúc nhập viện ($9 \leq \text{GCS} < 15$)	47/75 (63%)
- Hôn mê lúc nhập viện ($\text{GCS} \leq 8$)	17/75 (23%)
- Dấu màng não	44/72 (61%)
- Dấu thần kinh định vị	12/75 (16%)
Cận lâm sàng	
- Bạch cầu máu (tế bào/mm ³), số trung vị (IQR)	9250 (7990 - 12700)
- Bạch cầu/DNT (tế bào/mm ³), số trung vị (IQR)	162 (60 - 343)
- Tỷ lệ % bạch cầu đơn nhân, số trung vị (IQR)	92,5 (85 - 97)
- Hồng cầu/DNT (tế bào/mm ³), số trung vị (IQR)	58 (4 - 256)
- Đạm DNT (g/L), số trung vị (IQR)	0,92 (0,65 - 1,25)
- Tỷ lệ đường DNT/đường máu, số trung vị (IQR)	0,56 (0,5 - 0,63)
- Lactate DNT (mmol/L), số trung vị (IQR)	2,71 (2,32 - 3,51)
- Bất thường trên CT-Scan sọ não†	24/43 (56%)
- Bất thường trên MRI sọ não‡	21/23 (91%)

Đặc điểm (n = 75)	Giá trị
Chẩn đoán và điều trị	71/75 (95%)
- Điều trị tại Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới TP. Hồ Chí Minh(*)	17 (13 - 25)
- Thời gian nằm viện (ngày), số trung vị (IQR)	70/75 (93%)
- Nhập khoa Hồi sức	22/75 (29%)
- Đặt nội khí quản	20/75 (27%)
- Thở máy	1 (0 - 3)
- Thời gian từ lúc rối loạn ý thức đến khi sử dụng loại thuốc kháng virus đầu tiên (ngày)	0,5 (0,25 - 0,83)
- Thời gian từ lúc nhập viện đến khi sử dụng loại thuốc kháng virus đầu tiên (ngày)	12 (9 - 13)
- Điểm Glasgow tại thời điểm dùng loại thuốc kháng virus đầu tiên	
- Điểm Glasgow tại thời điểm dùng acyclovir TTM	12 (9 - 14)

‡ Có 45 trường hợp được chụp CT-Scan sọ não, trong đó 2 trường hợp không ghi nhận kết quả trong bệnh án.

‡ Có 24 trường hợp được chụp MRI sọ não, trong đó 1 trường hợp không ghi nhận kết quả trong bệnh án.

(*) Có 4 trường hợp chuyển Bệnh viện Phạm Ngọc Thạch do được chẩn đoán nhầm là lao màng não (xét nghiệm PCR-HSV trong DNT có kết quả sau khi BN đã chuyển viện).

Kết quả điều trị viêm não HSV

Trong nghiên cứu của chúng tôi, có 70/75 (93%) trường hợp viêm não do HSV được điều trị đặc hiệu với thuốc kháng virus tại Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới TP. Hồ Chí Minh. Chi tiết về loại thuốc kháng virus và lộ trình điều trị ở 70 trường hợp này được trình bày ở bảng 4:

Bảng 4. Phương thức sử dụng thuốc kháng virus

Phương thức sử dụng thuốc kháng virus	Tỷ lệ (%)
Chỉ điều trị acyclovir truyền tĩnh mạch	23/70 (33%)
Điều trị valacyclovir uống, sau đó đổi sang acyclovir truyền tĩnh mạch khi có kết quả PCR-HSV/DNT(+)	39/70 (56%)
Chỉ điều trị valacyclovir uống	8/70 (11%)

Nhận xét: 62/70 (89%) trường hợp sử dụng acyclovir truyền tĩnh mạch. Phương thức sử dụng thuốc chủ yếu là khởi đầu với valacyclovir uống, sau đó đổi sang acyclovir truyền tĩnh mạch khi có kết quả PCR-HSV/DNT(+).

Trong 4 trường hợp chuyển sang bệnh viện Phạm Ngọc Thạch (do chẩn đoán nhầm là lao màng não) thì có 1 trường hợp điều trị 4 liều valacyclovir uống trong 2 ngày và 3 trường hợp còn lại hoàn toàn không được điều trị thuốc kháng virus. Ngoài ra, có duy nhất một trường hợp viêm não do HSV nhưng bệnh diễn tiến nặng và tử vong trong vòng 16 giờ sau nhập viện nên chưa kịp dùng thuốc kháng virus.

Bảng 5. Kết quả điều trị đánh giá tại thời điểm xuất viện và sau xuất viện 6 tháng‡

Triệu chứng	Kháng rifampicin				Không kháng rifampicin			
	mRS = 0	mRS = 1	mRS = 2	mRS = 3	mRS = 4	mRS = 5	mRS = 6	
Tại thời điểm xuất viện (n = 71)	6 (8%)	11 (15,5%)	26 (37%)	7 (10%)	7 (10%)	11 (15,5%)	8 (11%)	
Sau xuất viện 6 tháng (n = 55)*	19 (34,6%)	16 (29%)	6 (11%)	1 (1,8%)	1 (1,8%)	1 (1,8%)	11 (20%)	



‡: Không đánh giá kết quả điều trị 4 trường hợp chuyển Bệnh viện Phạm Ngọc Thạch.

*: Có 16 trường hợp mất theo dõi.

Bảng 6. So sánh kết cục lúc xuất viện ở nhóm BN viêm não do HSV chỉ dùng acyclovir TTM và nhóm dùng valacyclovir uống sau đó chuyển sang acyclovir TTM

	Dùng acyclovir TTM (n = 23)	Dùng valacyclovir uống rồi chuyển sang acyclovir TTM (n = 39)	Giá trị p (phép kiểm chi bình phương)
Kết cục tốt (mRS = 0 - 3)	16 (69,57%)	28 (71,79%)	p = 0,852
Kết cục xấu (mRS = 4 - 6)	7 (30,43%)	11 (28,21%)	

Nhận xét: Không có sự khác biệt về tỷ lệ kết cục xấu ở nhóm BN viêm não HSV khởi đầu điều trị với acyclovir TTM và nhóm dùng valacyclovir uống rồi chuyển sang acyclovir TTM (p = 0,852).

Một số yếu tố nguy cơ ở bệnh nhân lao phổi kháng rifampicin

Bảng 7. Phân tích đơn biến các yếu tố tiên lượng kết cục xấu (mRS = 4 - 6) tại thời điểm xuất viện ở bệnh nhân viêm não HSV có điều trị thuốc kháng virus (n = 71)‡

	OR	Khoảng tin cậy 95%	Giá trị p
Tuổi (n = 70)	1,00	0,97 - 1,04	0,89
Co giật trong thời gian nằm viện (n = 70)	3,5	1,08 - 11,29	0,036
Điểm Glasgow lúc nhập viện (n = 68)	0,76	0,63 - 0,92	0,005
Lactate DNT ở lần chọc dò tủy sống (CDTS) đầu tiên (n = 68)	1,75	1,02 - 2,99	0,041
Ngày bắt đầu loại thuốc kháng virus đầu tiên (valacyclovir uống/acyclovir TTM) (n = 70)	1,08	0,94-1,23	0,29
Không sử dụng acyclovir TTM (n = 70)	0,32	0,04 - 2,81	0,306
Điểm Glasgow ở thời điểm dùng loại thuốc kháng virus đầu tiên (n = 68)	0,61	0,47 - 0,78	< 0,001
Thời gian từ lúc rối loạn ý thức đến khi sử dụng loại thuốc kháng virus đầu tiên (đơn vị: ngày) (n = 67)	1,42	1,10 - 1,84	0,007
Thời gian từ lúc nhập viện đến khi sử dụng loại thuốc kháng virus đầu tiên (đơn vị: ngày) (n = 70)	1,42	0,99 - 2,05	0,058

‡: Không đánh giá kết quả điều trị 4 trường hợp chuyển Bệnh viện Phạm Ngọc Thạch và 1 trường hợp tử vong trước khi điều trị thuốc kháng virus.

Các biến số có giá trị p < 0,1 tiếp tục được đưa vào phân tích đa biến để tìm yếu tố tiên lượng kết cục tại thời điểm xuất viện ở các bệnh nhân viêm não HSV có điều trị thuốc kháng virus (bảng 8).

Bảng 8. Phân tích đa biến các yếu tố tiên lượng kết cục xấu (mRS = 4 - 6) tại thời điểm xuất viện ở bệnh nhân viêm não HSV có điều trị thuốc kháng virus (n = 65)‡

	OR	Khoảng tin cậy 95%	Giá trị p
Điểm Glasgow lúc nhập viện	0,86	0,58 - 1,29	0,471
Co giật trong thời gian nằm viện	0,50	0,06 - 3,89	0,507
Lactate DNT ở lần CDTS đầu tiên	1,43	0,68 - 3,02	0,345

	OR	Khoảng tin cậy 95%	Giá trị p
Điểm Glasgow ở thời điểm dùng loại thuốc kháng virus đầu tiên	0,60	0,40 - 0,90	0,013
Thời gian từ lúc rối loạn ý thức đến khi sử dụng loại thuốc kháng virus đầu tiên	1,22	0,83 - 1,78	0,319
Thời gian từ lúc nhập viện đến khi sử dụng loại thuốc kháng virus đầu tiên	1,30	0,68 - 2,49	0,425

‡: Không đánh giá kết quả điều trị 4 trường hợp chuyển Bệnh viện Phạm Ngọc Thạch và 1 trường hợp tử vong trước khi điều trị thuốc kháng virus.

Nhận xét: Điểm Glasgow ở thời điểm sử dụng loại thuốc kháng virus đầu tiên là yếu tố tiên lượng độc lập kết cục xấu tại thời điểm xuất viện ở bệnh nhân viêm não HSV có điều trị thuốc kháng virus.

Bảng 9. Phân tích đơn biến các yếu tố tiên lượng kết cục xấu (mRS = 4 - 6) tại thời điểm sau xuất viện 6 tháng ở bệnh nhân viêm não HSV có điều trị thuốc kháng virus (n = 54)

	OR	Khoảng tin cậy 95%	Giá trị p
Tuổi (n = 54)	0,98	0,93 - 1,03	0,37
Co giật trong thời gian nằm viện (n = 54)	6,79	1,45 - 31,72	0,015
Điểm Glasgow lúc nhập viện (n = 54)	0,73	0,57 - 0,93	0,011
Lactate DNT ở lần CDTS đầu tiên (n = 53)	2,27	1,18 - 4,37	0,014
Ngày bắt đầu loại thuốc kháng virus đầu tiên (valacyclovir uống/acyclovir TTM) (n = 54)	1,12	0,95 - 1,32	0,190
Không sử dụng acyclovir TTM (n = 54)	1,12	0,95 - 1,32	0,190
Điểm Glasgow ở thời điểm dùng loại thuốc kháng virus đầu tiên (n = 54)	0,60	0,44 - 0,82	0,001
Thời gian từ lúc rối loạn ý thức đến khi sử dụng loại thuốc kháng virus đầu tiên (n = 52)	1,29	0,94 - 1,76	0,113
Thời gian từ lúc nhập viện đến khi sử dụng loại thuốc kháng virus đầu tiên (n = 54)	1,33	0,87 - 2,04	0,190

Các biến số có giá trị p < 0,1 tiếp tục được đưa vào phân tích đa biến để tìm yếu tố tiên lượng kết cục tại thời điểm sau xuất viện 6 tháng ở các bệnh nhân viêm não HSV có điều trị thuốc kháng virus (bảng 10).

Bảng 10. Phân tích đa biến các yếu tố tiên lượng kết cục xấu (mRS = 4 - 6) tại thời điểm sau xuất viện 6 tháng ở bệnh nhân viêm não HSV có điều trị thuốc kháng virus (n = 53)

	OR	Khoảng tin cậy 95%	Giá trị p
Điểm Glasgow lúc nhập viện	1,48	0,80 - 2,75	0,212
Co giật trong thời gian nằm viện	8,56	0,90 - 82,18	0,062
Lactate DNT ở lần CDTS đầu tiên	2,40	0,95 - 6,07	0,065
Điểm Glasgow ở thời điểm dùng loại thuốc kháng virus đầu tiên	0,47	0,24 - 0,93	0,03

Nhận xét: Điểm Glasgow ở thời điểm dùng loại thuốc kháng virus đầu tiên là yếu tố tiên lượng độc lập kết cục xấu tại thời điểm sau xuất viện 6 tháng ở bệnh nhân viêm não HSV có điều trị thuốc kháng virus.



BÀN LUẬN

Trong thời gian nghiên cứu, chúng tôi thu nhận được 75 trường hợp viêm não do HSV. Nếu không tính 4 trường hợp chuyển đến Bệnh viện Phạm Ngọc Thạch thì tỷ lệ tử vong trong nghiên cứu của chúng tôi là 11,3% (8/71). Tỷ lệ này thấp hơn so với ghi nhận của Hồ Đặng Trung Nghĩa (5/20, chiếm 25%) và của Lê Văn Tấn (9/19, chiếm 47%)^{5,6}. Khác biệt này có thể là do nghiên cứu của Hồ Đặng Trung Nghĩa thực hiện tại các bệnh viện đa khoa tuyến tỉnh là nơi không có điều kiện thực hiện xét nghiệm PCR trong DNT để chẩn đoán sớm viêm não do HSV và acyclovir truyền tĩnh mạch cũng không sẵn có tại một số bệnh viện⁵. Trong khi đó, nghiên cứu của Lê Văn Tấn thu thập các bệnh nhân tại Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới TP. Hồ Chí Minh trong giai đoạn 1996 - 2008, khi mà acyclovir truyền tĩnh mạch không sẵn có tại bệnh viện để điều trị và xét nghiệm PCR HSV trong DNT cũng chưa được thực hiện thường quy trong giai đoạn này⁶.

Tỷ lệ tử vong trong nghiên cứu của chúng tôi là tương tự với tỷ lệ tử vong trong nghiên cứu của McGrath (5/42, chiếm 12%) và nghiên cứu của Raschilas (13/85, chiếm 15%)^{7,8}. Theo các hướng dẫn chẩn đoán và điều trị viêm não trên thế giới thì tất cả các bệnh nhân nghi ngờ viêm não đều cần phải được chỉ định xét nghiệm PCR HSV trong DNT và khởi động sớm acyclovir TTM⁹. Tại Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới TP. Hồ Chí Minh, xét nghiệm PCR HSV trong DNT được bắt đầu chỉ định thường quy từ 2010 đối với các BN nghi ngờ viêm não. Một nghiên cứu được động học tại Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới TP. Hồ Chí Minh cũng cho thấy nếu sử dụng valacyclovir (tiền chất của acyclovir nhưng có khả năng hấp thu cao qua đường tiêu hóa) đường uống với liều 1000 mg mỗi 8 giờ thì sau 48 giờ sẽ đạt nồng độ trong DNT tương đương như acyclovir khi TTM¹⁰. Xuất phát từ kết quả đó, nhiều tác giả đã ủng hộ việc sử dụng valacyclovir uống để điều trị các trường hợp viêm não HSV khi không sẵn có acyclovir TTM^{10,11}. Trong nghiên cứu này, chúng tôi có 56% (39/70) các trường hợp được khởi động điều trị với valacyclovir uống và sau đó đổi sang acyclovir TTM khi kết quả PCR HSV dương tính. Tỷ lệ tử vong tại thời điểm xuất viện trong nghiên cứu của chúng tôi là tương đương như trong báo cáo của các tác giả khác ở các nước phương tây. Do vậy, chúng tôi thấy rằng chiến lược sử dụng sớm valacyclovir uống cho tất cả các trường hợp viêm não và sau đó đổi ngay sang acyclovir TTM khi có kết quả PCR-HSV dương tính (như quy trình từng áp dụng tại Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới TP. Hồ Chí Minh) có thể phù hợp ở những cơ sở y tế không sẵn có acyclovir TTM.

Phân tích đơn biến và đa biến các yếu tố tiên lượng kết cục tại thời điểm xuất viện, chúng tôi

nhận thấy: Điểm Glasgow ở thời điểm dùng loại thuốc kháng virus đầu tiên là biến số tiên lượng độc lập kết cục xấu tại thời điểm xuất viện (bảng 7 và 8). Một nghiên cứu gần đây của Singh cũng ghi nhận: BN lớn tuổi, hôn mê, khuếch tán tín hiệu hạn chế trên MRI (restricted diffusion on MRI) và bắt đầu acyclovir TTM sau nhập viện 1 ngày là các yếu tố tiên lượng độc lập kết cục xấu tại thời điểm xuất viện¹². Trong nghiên cứu của chúng tôi, độ tuổi BN không phải là yếu tố tiên lượng kết cục, có thể là do chúng tôi chỉ có 25% BN trên 46 tuổi, so với nghiên cứu của Singh có đến 55,6% các trường hợp là trên 65 tuổi. Mặt khác, trong nghiên cứu này, chúng tôi nhận thấy thời gian từ lúc nhập viện đến khi sử dụng acyclovir TTM không phải là yếu tố tiên lượng kết cục. Điều này, có thể là do trong số các trường hợp dùng acyclovir TTM sau nhập viện 1 ngày thì có đến 86% (30/35) đã được dùng valacyclovir uống ngay sau nhập viện. Các kết quả này một lần nữa gợi ý rằng trong trường hợp không sẵn có acyclovir truyền tĩnh mạch thì nên sử dụng ngay valacyclovir uống càng sớm càng tốt cho các bệnh nhân viêm não chưa loại trừ do tác nhân HSV. Chiến lược này có thể đem đến lợi ích cho các bệnh nhân viêm não do HSV được chẩn đoán xác định sau đó.

Các yếu tố có ý nghĩa tiên lượng kết cục sau xuất viện 6 tháng trong viêm não HSV đã được báo cáo trong y văn bao gồm: Điểm GCS thấp hoặc tri giác u ám/hôn mê lúc bắt đầu điều trị acyclovir, thời gian trì hoãn điều trị acyclovir, BN lớn tuổi^{2,7,8,12}. Ngoài ra, nghiên cứu của Singh cũng ghi nhận yếu tố khuếch tán tín hiệu hạn chế trên MRI (restricted diffusion on MRI) ở các bệnh nhân viêm não HSV có liên quan đến kết cục xấu tại thời điểm sau xuất viện 6 tháng¹². Trong nghiên cứu của chúng tôi, phân tích đa biến cho thấy điểm Glasgow ở thời điểm dùng loại thuốc kháng virus đầu tiên là yếu tố độc lập tiên lượng kết cục xấu ở thời điểm sau xuất viện 6 tháng (bảng 9).

Một nghiên cứu đa trung tâm gần đây với cỡ mẫu 501 bệnh nhân (85,6% chỉ dùng acyclovir TTM, 12,1% dùng acyclovir TTM rồi chuyển sang valacyclovir uống và gần 2% chỉ dùng valacyclovir uống) ghi nhận thấy các yếu tố liên quan đến kết cục ở bệnh nhân viêm não HSV là sự kết hợp giữa các yếu tố thuộc về kỹ thuật (tuổi BN, điểm Glasgow) và các yếu tố của điều trị (thời gian trì hoãn điều trị acyclovir TTM)¹³. Các tác giả của nghiên cứu này đã kết luận rằng xác định chẩn đoán nhanh chóng và điều trị sớm thuốc kháng virus là yếu tố hết sức quan trọng có ảnh hưởng đến kết cục của BN viêm não do HSV¹³.

KẾT LUẬN

Điểm Glasgow ở thời điểm dùng loại thuốc kháng virus đầu tiên là yếu tố tiên lượng độc lập kết cục xấu của bệnh nhân viêm não do HSV cả ở thời điểm xuất viện và sau xuất viện 6 tháng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Glaser, C. and K.C. Bloch, Encephalitis: why we need to keep pushing the envelope. *Clinical infectious diseases*, 2009. 49(12): p. 1848-50.
2. Whitley, R.J., et al., Vidarabine versus acyclovir therapy in herpes simplex encephalitis. *The New England journal of medicine*, 1986. 314(3): p. 144-9.
3. Venkatesan, A., et al., Case definitions, diagnostic algorithms, and priorities in encephalitis: consensus statement of the international encephalitis consortium. *Clinical infectious diseases* :, 2013. 57(8): p. 1114-28.
4. Thakur, K.T., et al., Predictors of outcome in acute encephalitis. *Neurology*, 2013. 81(9): p. 793-800.
5. Nghĩa, H.Đ.T., et al., Đặc điểm dịch tễ học và lâm sàng bệnh viêm não cấp tại khu vực phía Nam Việt Nam. *Truyền nhiễm Việt Nam*, 2015. 1(9): p. tr.2-9.
6. Tan le, V., et al., Viral aetiology of central nervous system infections in adults admitted to a tertiary referral hospital in southern Vietnam over 12 years. *PLoS neglected tropical diseases*, 2014. 8(8): p. e3127.
7. McGrath, N., et al., Herpes simplex encephalitis treated with acyclovir: diagnosis and long term outcome. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 1997. 63(3): p. 321-6.
8. Raschilas, F., et al., Outcome of and prognostic factors for herpes simplex encephalitis in adult patients: results of a multicenter study. *Clinical infectious diseases* :, 2002. 35(3): p. 254-60.
9. Solomon, T., et al., Management of suspected viral encephalitis in adults--Association of British Neurologists and British Infection Association National Guidelines. *The Journal of infection*, 2012. 64(4): p. 347-73
10. Poupilin, T., et al., Valacyclovir for herpes simplex encephalitis. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 2011. 55(7): p. 3624-6.
11. Posey, S.K., J.D. Cleary, and P. Evans, Herpes simplex virus encephalitis pharmacotherapy: alternative treatment options. *The Annals of pharmacotherapy*, 2013. 47(7-8): p. 1103-4.
12. Singh, T.D., et al., Predictors of outcome in HSV encephalitis. *Journal of neurology*, 2016. 263(2): p. 277-89.
13. Erdem, H., et al., Results of a multinational study suggest the need for rapid diagnosis and early antiviral treatment at the onset of herpetic meningoencephalitis. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 2015. 59(6): p. 3084-9.



PROGNOSTIC FACTORS FOR ADVERSE OUTCOMES AND TREATMENT RESULTS IN HERPES SIMPLEX ENCEPHALITIS PATIENTS AT THE HOSPITAL FOR TROPICAL DISEASES IN HO CHI MINH CITY

Introduction: Herpes simplex encephalitis is one of the few neuroinfectious diseases caused by a virus that has specific antiviral treatment. Accurate diagnosis requires the use of PCR-HSV in cerebrospinal fluid (CSF). Currently, there is limited information about the treatment outcomes of HSV encephalitis and factors associated with adverse outcomes in Vietnam.

Objectives: To describe the clinical manifestations, laboratory findings, treatment outcomes, and prognostic factors for adverse outcomes in patients with HSV encephalitis at the Hospital for Tropical Diseases in Ho Chi Minh City.

Methods: A retrospective descriptive study of cases was conducted.

Results: From January 2010 to December 2016, there were 75 cases of HSV encephalitis (3 cases < 15 years old) at the Hospital for Tropical Diseases in Ho Chi Minh City. All cases had positive PCR-HSV in CSF. In adult patients, the most common symptoms were fever (99%), headache (87%), altered consciousness at admission (86%), and seizures (43%). Abnormalities in the brain were found in 56% (24/43) of cases on CT-scan and 91% (21/23) of cases on MRI. There were 93% (70/75) of patients received antiviral treatment (intravenous acyclovir: 62/70, oral valacyclovir: 8/70). In cases of HSV encephalitis treated at the Hospital for Tropical Diseases in Ho Chi Minh City, the mortality rate at discharge was 11.3% (8/71). Multiple regression analysis (for cases treated with antiviral drugs) showed that the Glasgow Coma Scale (GCS) at the start of the first antiviral treatment was independently associated with adverse outcomes of patients at discharge (OR 0.60; 95% CI: 0.40 - 0.90; $p = 0.013$) and at 6 months after discharge (OR 0.47; 95% CI: 0.24 - 0.93; $p = 0.03$).

Conclusions: The GCS at the start of the first antiviral treatment is an independent prognostic factor for the poor outcomes of HSV encephalitis patients at discharge and at 6 months after discharge.

Key words: Herpes simplex, encephalitis, acyclovir, valacyclovir, outcomes.