

NGHIÊN CỨU SỰ THAY ĐỔI DỊCH NÃO TỦY  
Ở SƠ SINH BỆNH LÝ NHIỄM TRÙNG NẶNG

Trần Quang Khai<sup>1\*</sup>, Bùi Quang Nghĩa<sup>1</sup>, Ông Huy Thanh<sup>2</sup>, Nguyễn Thị Ngọc Hà<sup>3</sup>,  
Nguyễn Đức Trí<sup>2</sup>, Phạm Minh Quân<sup>1</sup>, Nguyễn Bùi Thái Huy<sup>1</sup>, La Gia Thúy Vy<sup>1</sup>,  
Nguyễn Hoàng Tuấn Hưng<sup>1</sup>, Nguyễn Mạnh Cường<sup>4</sup>

1. Trường Đại học Y Dược Cần Thơ

2. Bệnh viện Nhi đồng Cần Thơ

3. Bệnh viện Phụ Sản thành phố Cần Thơ

4. Bệnh viện Quân Y 103, Học viện Quân Y

\*Email: tqkhai@ctump.edu.vn

Ngày nhận bài: 16/04/2023

Ngày phản biện: 02/6/2023

Ngày duyệt đăng: 31/7/2023

TÓM TẮT

**Đặt vấn đề:** Sơ sinh bệnh lý nhiễm trùng nặng là đối tượng cần được quan tâm. Viêm màng não mủ là một trong những bệnh lý nhiễm trùng nặng của hệ thần kinh trung ương ở trẻ sơ sinh. Chọc dò tủy sống và phân tích dịch não tủy đóng vai trò quan trọng và có tính chất quyết định trong việc chẩn đoán. **Mục tiêu nghiên cứu:** Mô tả một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng trẻ sơ sinh mắc bệnh lý nhiễm trùng nặng; xác định sự thay đổi các thành phần dịch não tủy ở trẻ sơ sinh bệnh lý nhiễm trùng nặng và mô tả mối liên quan của các đặc điểm dịch não tủy với các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Mô tả cắt ngang. Nghiên cứu được thực hiện trên 60 trẻ sơ sinh được chẩn đoán bệnh lý nhiễm trùng nặng tại khoa Sơ sinh Bệnh viện Nhi đồng Cần Thơ từ tháng 03/2021 đến tháng 03/2023. **Kết quả:** Đa số trẻ khởi phát muộn (58,3%). Biểu hiện lâm sàng thường gặp nhất là sốt (61,7%), lừ đừ (45%), vàng da (43,3%), và thở nhanh (38,3%). Đa số bạch cầu ở mức bình thường (chiếm 66,7%), CRP tăng chiếm 62,2%. Sự thay đổi các thành phần dịch não tủy nhiều nhất thuộc về tăng protein (61,7%) và tăng tế bào (56,7%); glucose giảm ít được ghi nhận (6,7%). Tỷ số glucose dịch não tủy/huyết thanh lúc chọc dò bị ảnh hưởng bởi tình trạng lừ đừ ( $p=0,020$ ) và giá trị CRP ( $p=0,016$ ). **Kết luận:** Hơn một nửa trường hợp sơ sinh bệnh lý nhiễm trùng nặng có sự thay đổi thành phần dịch não tủy, chủ yếu ở tế bào bạch cầu và protein. Do đó, cần chọc dò tủy sống ở trẻ sơ sinh bệnh lý nhiễm trùng nặng và phân tích sự thay đổi dịch não tủy để chẩn đoán và điều trị viêm màng não mủ kịp thời.

**Từ khóa:** Dịch não tủy, sơ sinh, nhiễm trùng nặng.

ABSTRACT

RESEARCH ON CHANGES OF CEREBROSPINAL FLUID IN NEONATES  
WITH SEVERE INFECTIONS

Tran Quang Khai<sup>1\*</sup>, Bui Quang Nghia<sup>1</sup>, Ong Huy Thanh<sup>2</sup>, Nguyen Thi Ngoc Ha<sup>3</sup>,  
Nguyen Duc Tri<sup>2</sup>, Pham Minh Quan<sup>1</sup>, Nguyen Bui Thai Huy<sup>1</sup>, La Gia Thuy Vy<sup>1</sup>,  
Nguyen Hoang Tuan Hung<sup>1</sup>, Nguyen Manh Cuong<sup>4</sup>

1. Can Tho University of Medicine and Pharmacy

2. Can Tho Children's Hospital

3. Can Tho Obstetrics and Gynecology Hospital

4. 103 Military Hospital, Military Medical Academy

**Background:** Neonates with severe infections are the subject of concern. Bacterial meningitis is one of the most serious infectious diseases of the central nervous system in neonates. Lumbar puncture and analysis of cerebrospinal fluid (CSF) play an important role in the diagnosis.

**Objectives:** To describe some clinical and paraclinical characteristics of neonates with severe infections; to determine the change of CSF components in infants with severe infections and describe the relationship of CSF characteristics with clinical and subclinical features. **Materials and method:** A cross-sectional description study was conducted on 60 infants with severe infections at the Neonatal Department of Can Tho Children's Hospital from March 2021 to March 2023. **Results:** Most children had late-onset (58.3%). The most common clinical manifestations were fever (61.7%), lethargy (45%), jaundice (43.3%), and tachypnea (38.3%). Most of the leukocytes were at normal level (accounting for 66.7%), increased CRP accounted for 62.2%. The most changes in CSF components belonged to increased protein (61.7%) and increased cell (56.7%); decreased glucose was uncommon (6.7%). The ratio of CSF to serum glucose was affected by lethargy ( $p=0.020$ ) and CRP value ( $p=0.016$ ). **Conclusion:** More than half of newborns with severe infections have changes in the composition of CSF, mainly in cells and proteins. Therefore, it is necessary to perform lumbar puncture in neonates with severe infectious disease and analyze CSF changes for timely diagnosis and treatment of meningitis.

**Keywords:** Cerebrospinal fluid, neonate, severe infection.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Sơ sinh với hệ miễn dịch còn yếu kém, là đối tượng dễ mắc các bệnh lý nhiễm trùng nặng. Viêm màng não mủ (VMNM) là một trong những bệnh lý nhiễm trùng nặng của hệ thần kinh trung ương ở trẻ sơ sinh, có thể để lại di chứng nặng nề sau này. Theo ước tính của Liên hiệp quốc, tỷ lệ trẻ sơ sinh tử vong do nhiễm khuẩn huyết và VMNM chiếm 6,8% trong các nguyên nhân gây tử vong trên toàn thế giới vào năm 2015 và 3,7% vào năm 2019 [1].

Chọc dò tủy sống đóng vai trò quan trọng và có tính chất quyết định trong việc chẩn đoán VMNM ở trẻ sơ sinh bệnh lý nhiễm trùng nặng. Tuy nhiên, sự thay đổi các thành phần dịch não tủy (DNT) rất đa dạng và tỷ lệ nuôi cấy phân lập vi khuẩn, cũng như tình trạng đề kháng kháng sinh của vi khuẩn gây bệnh dao động tùy từng vùng, khu vực; nên việc điều trị thực sự gặp rất nhiều khó khăn.

Tại Cần Thơ, từ trước đến nay chưa có nghiên cứu nào phân tích sâu về đặc điểm DNT ở trẻ sơ sinh bệnh lý nhiễm trùng nặng. Chính vì lẽ đó, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này với hai mục tiêu: 1. Mô tả một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng trẻ sơ sinh bệnh lý nhiễm trùng nặng tại Bệnh viện Nhi đồng Cần Thơ. 2. Xác định sự thay đổi các thành phần DNT ở trẻ sơ sinh bệnh lý nhiễm trùng nặng và mô tả mối liên quan của các đặc điểm DNT với các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

### 2.1. Đối tượng nghiên cứu

Tất cả trẻ sơ sinh bệnh lý nhiễm trùng nặng tại khoa Sơ sinh Bệnh viện Nhi đồng Cần Thơ từ tháng 03/2021 đến tháng 03/2023.

#### - Tiêu chuẩn chọn mẫu:

Tuổi vào viện:  $\leq 28$  ngày.

Được chẩn đoán nhiễm trùng nặng trên lâm sàng: có biểu hiện của nhiễm trùng huyết như rối loạn thân nhiệt (sốt  $>37,5^{\circ}\text{C}$  hoặc hạ thân nhiệt  $<36,5^{\circ}\text{C}$ ), thay đổi tri giác (bút rứt, li bì, co giật, thóp phồng); triệu chứng tim mạch như mạch nhanh  $\geq 180$  lần/phút hoặc chậm  $\leq 100$  lần/phút, thời gian phục hồi màu da  $>3$  giây; triệu chứng tiêu hóa như bú kém, nôn ói, tiêu chảy, bụng chướng; triệu chứng hô hấp như thở nhanh  $\geq 60$  lần/phút, thở rên, rút lõm

lồng ngực nặng, xanh tím; triệu chứng huyết học như xuất huyết, gan lách to; triệu chứng da niêm như vàng da, nốt mủ, cứng bì [2].

Các trẻ có gia đình đồng ý tham gia nghiên cứu.

**- Tiêu chuẩn loại trừ:**

Các bệnh lý não khác đi kèm như abscess não, xuất huyết não, não úng thủy, bệnh não cấp do billirubin, ...

Các chống chỉ định của chọc dò tủy sống như suy hô hấp nặng, suy tuần hoàn nặng, rối loạn đông máu, giảm tiêu cầu, nhiễm trùng vùng thắt lưng [2].

**2.2. Phương pháp nghiên cứu**

**- Thiết kế nghiên cứu:** Mô tả cắt ngang

**- Cỡ mẫu:**

$$n = \frac{Z^2 \cdot (1-\frac{\alpha}{2}) \cdot p(1-p)}{d^2} \approx 50, \text{ lấy thêm } 10\% \text{ hao hụt, chọn } n=55$$

Trong đó: n: cỡ mẫu tối thiểu

$\alpha$ : độ tin cậy ( $\alpha = 0,05$ )

Z ( $1-\alpha/2$ ): hệ số tin cậy (Z=1,96)

d: sai số ước lượng (d = 0,07)

p = 0,12: tỉ lệ xác định được *E. coli* gây viêm màng não mủ ở trẻ sơ sinh tại Bệnh viện Nhi Trung ương của tác giả Nguyễn Thị Quỳnh Nga [4].

Thực tế chúng tôi lấy được 60 mẫu bệnh nhân nghiên cứu.

**- Phương pháp chọn mẫu:** Thuận tiện.

**- Nội dung nghiên cứu:**

Những trẻ sơ sinh thỏa tiêu chuẩn chọn mẫu sẽ được mời tham gia nhóm nghiên cứu.

+ Mục tiêu 1: Thu thập các biến số gồm tuổi, giới tính, triệu chứng lâm sàng; làm xét nghiệm công thức máu, CRP.

+ Mục tiêu 2: Chọc dò tủy sống, xét nghiệm DNT gồm tế bào, protein, glucose, phản ứng Pandy, đường máu lúc chọc dò và ghi nhận kết quả. Đánh giá mối liên quan giữa các đặc điểm DNT và các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng.

**- Xử lý số liệu:** Theo phương pháp thống kê y học, nhập số liệu và phân tích bằng phần mềm SPSS 18.0. Các biến số định tính được xử lý dưới dạng tần số và tỷ lệ phần trăm. Các biến số định lượng được xử lý dưới dạng trung bình và độ lệch chuẩn (phân phối chuẩn) hoặc trung vị và khoảng tứ vị (phân phối không chuẩn). Dùng phép kiểm  $\chi^2$  để so sánh 2 tỷ lệ (nếu số mẫu trong từng cặp <5, dùng phép kiểm Fisher's Exact Test), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p <0,05.

**III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU**

**3.1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng**

Từ tháng 03/2021 đến tháng 03/2023, có 60 trẻ sơ sinh bệnh lý nhiễm trùng nặng được điều trị tại khoa Sơ sinh Bệnh viện Nhi đồng Cần Thơ.

Bảng 1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng (n=60)

Đặc điểm		Tần số (n)	Tỷ lệ (%)
Tuổi	Trung vị, khoảng tứ vị (tháng)	10 (1-8)	
	Khởi phát sớm (<7 ngày)	25	41,7
	Khởi phát muộn ( $\geq$ 7 ngày)	35	58,3

Đặc điểm		Tần số (n)	Tỷ lệ (%)
Giới tính	Nam	32	53,3
	Nữ	28	46,7
Lâm sàng	Sốt	37	61,7
	Thở nhanh	23	38,3
	Thở rên	5	8,3
	Rút lõm lồng ngực	15	25
	Khò khè	5	8,3
	Bú kém	16	26,7
	Ọc/ói	17	28,3
	Chướng bụng	16	26,7
	Tiêu lỏng	12	20
	Lừ đừ	27	45
	Co giật	17	28,3
	Vàng da	26	43,3
	Rôn rờ	5	8,3
Bạch cầu	Trung vị, khoảng tứ vị (G/L)	11,1 (8,5-17,5)	
	Giảm	8	13,3
	Bình thường	40	66,7
	Tăng	12	20
CRP	Trung vị, khoảng tứ vị (mg/L)	14,4 (7,8-42,1)	
	Bình thường	17	37,8
	Tăng	28	62,2

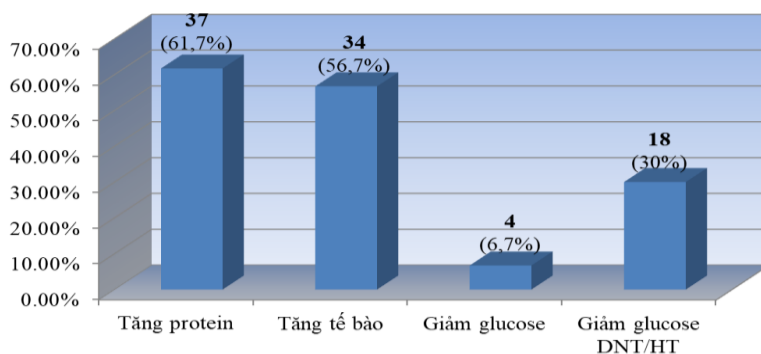
CRP: C-reactive protein

Nhận xét: Độ tuổi trung vị của trẻ sơ sinh bệnh lý nhiễm trùng nặng là 10 ngày. Trẻ khởi phát muộn ( $\geq 7$  ngày tuổi) chiếm tỷ lệ cao hơn trẻ khởi phát sớm ( $< 7$  ngày tuổi), với tỷ lệ lần lượt là 58,3% và 41,7%. Trẻ sơ sinh nam mắc bệnh lý nhiễm trùng nặng nhiều hơn trẻ nữ, với tỷ số nam: nữ là 1,14:1. Ở trẻ sơ sinh bệnh lý nhiễm trùng nặng, bốn biểu hiện lâm sàng thường gặp nhất là sốt (61,7%), lừ đừ (45%), vàng da (43,3%), và thở nhanh (38,3%).

Đa số bạch cầu ở mức bình thường (chiếm 66,7%), bạch cầu tăng chiếm 20%; trong khi CRP tăng chiếm 62,2%.

### 3.2. Đặc điểm dịch não tủy

Sự thay đổi các thành phần DNT thể hiện như sau:



\*DNT: dịch não tủy; HT: huyết thanh

Biểu đồ 1. Sự thay đổi các thành phần dịch não tủy (n=60)

Nhận xét: Trong DNT của trẻ sơ sinh bệnh lý nhiễm trùng nặng, sự thay đổi các thành phần DNT nhiều nhất thuộc về tăng protein (chiếm 61,7%) và tăng tế bào (chiếm 56,7%). Glucose giảm ít được ghi nhận (chiếm 6,7%) và không tương xứng với tỷ số glucose DNT giảm ½ so với glucose huyết thanh lúc chọc dò (30%).

Bảng 2. Mối liên quan giữa sự thay đổi thành phần dịch não tủy và khởi phát sớm - muộn

Thay đổi thành phần DNT	Khởi phát sớm (n=25) n (%)	Khởi phát muộn (n=35) n (%)	Tổng n (%)	p
Tăng protein	18 (48,6)	19 (51,4)	37 (100)	0,164
Tăng tế bào	11 (32,4)	23 (67,6)	34 (100)	0,094
Giảm nồng độ glucose DNT	1 (25)	3 (75)	4 (100)	-
Giảm tỷ số glucose DNT/HT	8 (44,4)	10 (55,6)	18 (100)	0,775

DNT: dịch não tủy  
HT: huyết thanh

Nhận xét: Nhóm khởi phát muộn có xu hướng tăng tế bào nhiều hơn, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ( $p>0,05$ ).

Bảng 3. Mối liên quan giữa sự thay đổi thành phần dịch não tủy và một số triệu chứng lâm sàng

Thay đổi thành phần DNT	Sốt (n=37) n (%)	Không sốt (n=23) n (%)	Lừ đừ (n=27) n (%)	Không lừ đừ (n=33) n (%)	p1	p2
Tăng protein	22 (59,5)	15 (40,5)	15 (40,5)	22 (59,5)	0,656	0,379
Tăng tế bào	21 (61,8)	13 (38,2)	14 (41,2)	20 (58,8)	0,986	0,496
Giảm nồng độ glucose DNT	2 (50)	2 (50)	2 (75)	1 (25)	-	-
Giảm tỷ số glucose DNT/HT	6 (33,3)	12 (66,7)	4 (22,2)	14 (77,8)	0,602	0,020

DNT: dịch não tủy  
HT: huyết thanh  
p1, p2: lần lượt là giá trị p dành cho phép kiểm so sánh tỷ lệ giữa 2 nhóm sốt và không sốt, lừ đừ và không lừ đừ

Nhận xét: Trẻ sốt không ảnh hưởng đến sự thay đổi thành phần DNT, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ( $p>0,05$ ). Tỷ số glucose DNT so với glucose huyết thanh lúc chọc dò bị ảnh hưởng bởi tình trạng lừ đừ với  $p=0,020$ .

Bảng 4. Mối liên quan giữa sự thay đổi thành phần dịch não tủy và cận lâm sàng

Thay đổi thành phần DNT	Bạch cầu máu			Giá trị CRP		p1	p2
	Giảm (n=8) n (%)	Bình thường n=40 n (%)	Tăng (n=12) n (%)	Bình thường (n=17) n (%)	Tăng (n=28) n (%)		
Tăng protein	2 (5,4)	28 (75,7)	7 (18,9)	10 (37)	17 (63)	0,046	0,900
Tăng tế bào	1 (2,9)	27 (79,4)	6 (17,6)	9 (36)	16 (64)	0,014	0,783
Giảm nồng độ glucose DNT	1 (25)	3 (75)	0	2 (50)	2 (50)	-	-

Giảm tỷ số glucose DNT/HT	3 (16,7)	11 (61,1)	4 (22,2)	8 (66,7)	4 (33,3)	0,820	0,016
DNT: dịch não tủy HT: huyết thanh p1, p2: lần lượt là giá trị p dành cho phép kiểm so sánh tỷ lệ giữa các nhóm phân loại bạch cầu máu, giá trị CRP							

Nhận xét: Nhóm bạch cầu máu giảm ít khi gây tăng protein hay tế bào DNT, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ). Tỷ số glucose DNT/ huyết thanh cũng bị ảnh hưởng bởi giá trị CRP, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p = 0,016$ ).

## IV. BÀN LUẬN

### 4.1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng

Trong nghiên cứu này, độ tuổi sơ sinh bệnh lý nhiễm trùng nặng trung vị là 10 ngày; trong đó, trẻ khởi phát muộn ( $\geq 7$  ngày tuổi) chiếm đa số với tỷ lệ 58,3%. Kết quả này tương đồng với tác giả Nguyễn Thị Quỳnh Nga thực hiện ở bệnh viện Nhi Trung ương trên 133 trẻ, tuổi mắc VMNM ở trẻ sơ sinh  $> 7$  ngày tuổi chiếm đa số với tỷ lệ là 58% [4]. Trong một nghiên cứu khác tại Canada cho thấy VMNM khởi phát muộn chiếm tỷ lệ rất cao, đến 87% [5]. Nguyên nhân do một số nghiên cứu chọn phân loại nhiễm trùng khởi phát muộn khi trên 3 ngày tuổi. Việc chọn ngưỡng ngày tuổi phân loại nhiễm trùng sơ sinh sớm – muộn hiện nay cũng chưa thống nhất rõ ràng. Mỗi trường phái đều có cơ sở lý luận riêng, liên quan đến căn nguyên gây bệnh tại bệnh viện hay cộng đồng [6]. Tỷ lệ mắc bệnh lý nhiễm trùng nặng ở trẻ nam và nữ lần lượt là 53,3% và 46,7%, với tỷ số nam: nữ là 1,14:1. Tỷ lệ này tương đồng với tác giả Nguyễn Thị Quỳnh Nga với tỷ số nam: nữ = 1,1:1 và với tác giả Phạm Thị Phương khi nghiên cứu trên 32 trẻ VMNM tại Bệnh viện Nhi Thanh Hóa, cũng thu được tỷ lệ trẻ nam chiếm 68,8%, gấp 2,2 lần trẻ nữ [4], [7]. Đường như trẻ nam có khuynh hướng dễ mắc các bệnh lý nhiễm trùng nặng hơn trẻ gái, điều này không được giải thích rõ ràng nhưng được ghi nhận trong nhiều nghiên cứu [4], [7], [8].

Triệu chứng lâm sàng của sơ sinh bệnh lý nhiễm trùng nặng thường không đặc hiệu và thường không thể phân biệt được giữa VMNM với nhiễm trùng huyết mà không có viêm màng não. Trẻ thường nhập viện với các biểu hiện như sốt hoặc hạ thân nhiệt, dấu hiệu về thần kinh, vàng da, suy hô hấp, bú kém... [8] Trong nhiều nghiên cứu trước đây, biểu hiện lâm sàng thường gặp nhất ở trẻ sơ sinh mắc VMNM là sốt và gặp nhiều ở nhóm khởi phát muộn. Tác giả Liu G. và cộng sự ghi nhận 103/111 (92,8%) trẻ VMNM có sốt, chủ yếu gặp ở nhóm khởi phát muộn (97,3%) [8]. Trong nghiên cứu này, sốt chiếm tỷ lệ cao nhất (61,7%) trong các dấu hiệu lâm sàng của trẻ bệnh lý nhiễm trùng nặng. Rõ ràng, sốt là một trong những triệu chứng có giá trị cao trong gợi ý khả năng sơ sinh bệnh lý nhiễm trùng nặng khởi phát muộn. Thay đổi về thần kinh và vàng da cũng là những triệu chứng thường gặp khác ở trẻ mắc nhiễm trùng nặng. Nghiên cứu này ghi nhận triệu chứng lừ đừ và vàng da với tỷ lệ lần lượt là 45% và 43,3%. Theo Nguyễn Thị Quỳnh Nga, vàng da đứng vị trí thứ hai, sau triệu chứng sốt, với tỷ lệ là 52% [4]. Theo Liu G. và cộng sự, co giật và vàng da tăng bilirubin máu là cũng hai triệu chứng quan trọng ở trẻ mắc VMNM, và gặp nhiều ở nhóm khởi phát sớm hơn khởi phát muộn [8].

Bạch cầu máu thường được hỗ trợ để chẩn đoán nhiễm trùng nặng khởi phát muộn. Tuy nhiên, không phải là tiêu chí tiên quyết để chẩn đoán xác định. Nhiều trường hợp nhiễm trùng nặng với bạch cầu máu bình thường, như các trường hợp nhiễm siêu vi. Tăng bạch

cầu máu không được đánh giá cao trong tiên lượng mức độ nặng của bệnh của các bệnh lý nhiễm trùng. Trong một nghiên cứu của Stocker M. và cộng sự trên 1.678 trẻ sơ sinh với 10.899 lượt đo dấu ấn sinh học gồm bạch cầu máu, CRP và procalcitonin trong 48 giờ đầu tiên ghi nhận giá trị bạch cầu máu tương đương nhau ở nhóm không nhiễm trùng và nghi ngờ nhiễm trùng huyết, thậm chí nhóm chắc chắn nhiễm trùng có bạch cầu thấp hơn [9]. Các trẻ mắc các bệnh lý nhiễm trùng nặng trong nghiên cứu này cũng được ghi nhận chủ yếu có bạch cầu máu bình thường (chiếm 66,7%). Giá trị CRP ở mức tăng >10 mg/L chiếm 62,2%. So với bạch cầu máu, CRP có giá trị hơn trong đánh giá tình trạng nhiễm trùng. Cũng theo nghiên cứu của Stocker M. và cộng sự, CRP ở nhóm không nhiễm trùng tối đa chỉ ở mức 3,0 mg/L, trong khi ở các nhóm nghi ngờ nhiễm trùng, có thể nhiễm trùng và chắc chắn nhiễm trùng với giá trị CRP tối đa lần lượt là 9,7 mg/L, 41,0 mg/L, và 96,6 mg/L [9]. Nghiên cứu của Nguyễn Thị Quỳnh Nga cũng cho thấy CRP tăng chiếm đa số với tỷ lệ 76% [4].

#### 4.2. Đặc điểm dịch não tủy

Sơ sinh bệnh lý nhiễm trùng nặng có thể biểu hiện trong bệnh cảnh nhiễm trùng huyết hoặc VMNM. Vấn đề quan trọng là các nhà lâm sàng cần nhận định trường hợp nào là VMNM để sử dụng kháng sinh thích hợp, qua được hàng rào máu não. Tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán chắc chắn VMNM là sự phân lập được tác nhân vi khuẩn trong DNT. Tuy nhiên, tỷ lệ nuôi cấy phân lập vi khuẩn từ DNT rất thấp, nên việc phân tích sự thay đổi các thành phần DNT như protein, tế bào, glucose, phản ứng Pandy trở nên giá trị trong chẩn đoán VMNM ở trẻ sơ sinh bệnh lý nhiễm trùng nặng. Thế nhưng, việc diễn giải kết quả DNT cũng là một thách thức. Ngay cả khi có tất cả các thông số này, vẫn rất khó để chẩn đoán xác định cũng như chẩn đoán phân biệt viêm màng não do vi khuẩn hay vô trùng. Hơn nữa, chưa có sự thống nhất về giá trị bình thường của các thành phần DNT. Phạm vi giá trị bình thường của các thông số DNT ở trẻ sơ sinh khác với trẻ nhũ nhi và trẻ nhỏ, đồng thời cũng thay đổi theo tuổi thai, tuổi mắc bệnh và cân nặng lúc sinh [10]. Trong nghiên cứu này, thành phần DNT thay đổi nhiều nhất là tăng protein (chiếm 61,7%) và tăng tế bào (chiếm 56,7%).

Hiện tại, nhiều nghiên cứu ủng hộ lấy ngưỡng số lượng bạch cầu DNT bào  $\geq 20$  tế bào/mm<sup>3</sup> để gợi ý VMNM ở trẻ sơ sinh [2], [3], [11]. Một nghiên cứu trên 9.111 trẻ  $\geq 34$  tuần tuổi thai ghi nhận số lượng bạch cầu DNT >21 tế bào/mm<sup>3</sup> có độ nhạy 79% và độ đặc hiệu 81% trong VMNM đã được xác định [12]. Tuy nhiên, ngưỡng cut off này có thể dẫn đến chẩn đoán bị bỏ sót ở 13% trẻ sơ sinh bị VMNM, vì VMNM ở trẻ sơ sinh cũng có thể xảy ra với các thông số DNT bình thường [12]. Một số nghiên cứu gần đây đề nghị ngưỡng 15 tế bào/mm<sup>3</sup> làm giá trị chẩn đoán VMNM, một số khác lấy bách phân vị thứ 95 với số lượng bạch cầu DNT là 12,0 tế bào/mm<sup>3</sup> ở trẻ sinh non và 10,0 tế bào/mm<sup>3</sup> ở trẻ sơ sinh đủ tháng [2], [10]. Nghiên cứu này ghi nhận có 56,7% trẻ có số lượng tế bào bạch cầu DNT tăng  $\geq 20$  tế bào/mm<sup>3</sup>. Kết quả này thấp hơn so với nghiên cứu của Nguyễn Thị Quỳnh Nga khi ghi nhận 100% có tế bào tăng [4]. Lý do, tác giả lấy tiêu chí tế bào tăng làm điều kiện tiên quyết để chọn mẫu. Chúng tôi cũng nghi nhận nhóm khởi phát muộn có xu hướng tăng tế bào nhiều hơn, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ). Trong nghiên cứu này cũng thu được kết quả bạch cầu giảm ít xuất hiện ở nhóm tăng tế bào DNT với  $p < 0,05$ . Chúng tôi cũng cố gắng tìm hiểu ở các nghiên cứu khác trên thế giới nhưng chưa thấy nghiên cứu nào ghi nhận tương tự nên cần có các nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn trong tương lai.

Nồng độ protein DNT thay đổi theo chiều hướng tăng cũng là một trong những gợi ý tình trạng VMNM ở trẻ sơ sinh bệnh lý nhiễm trùng nặng. Nghiên cứu này ghi nhận 61,7% trường hợp có protein tăng. Kết quả này cao hơn nghiên cứu của tác giả Nguyễn Thị Quỳnh Nga với tỷ lệ protein tăng là 58% [4]. Sự khác biệt này có lẽ không chỉ do khác biệt về số mẫu và điều kiện khách quan, có thể còn liên quan tới thời gian sử dụng kháng sinh trước khi chọc dò. Theo nghiên cứu của Swason D. và cộng sự, nồng độ protein DNT sẽ có xu hướng giảm thấp khi sử dụng kháng sinh trước khi chọc dò, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi so sánh giữa 2 nhóm trước và sau sử dụng kháng sinh 12 giờ [13].

Nghiên cứu này cho thấy glucose giảm ít xảy ra (chiếm 6,7%) và không tương xứng với sự giảm tỷ số glucose DNT so với glucose huyết thanh lúc chọc dò. Theo Ku L.C. và cộng sự, glucose DNT là yếu tố dự báo kém về VMNM do sự chông chéo đáng kể về các giá trị giữa trẻ sơ sinh có và không có bệnh VMNM [11]. Theo nhận định của nhiều nghiên cứu gần đây, tỷ lệ glucose giữa DNT và glucose huyết thanh không hữu ích ở trẻ sơ sinh bị bệnh cấp tính vì glucose huyết thanh có thể tăng thứ phát do stress hoặc tiêm tĩnh mạch glucose trước thời điểm đánh giá [2], [3]. Thật vậy, nghiên cứu này cũng ghi nhận tỷ số glucose DNT so với huyết thanh bị ảnh hưởng bởi các tình trạng như lù đừ, CRP tăng, là các tình trạng thể hiện sự nhiễm trùng nặng, tăng hoặc giảm đường huyết.

Việc xác định các tác nhân gây bệnh VMNM qua nuôi cấy, phân lập vi khuẩn DNT gặp nhiều khó khăn cũng tạo tiền đề cho các nghiên cứu gián tiếp xác định tác nhân vi khuẩn thông qua các xét nghiệm trung gian như định lượng procalcitonin DNT. Một nghiên cứu được thực hiện tại Ấn Độ trên 216 trẻ sơ sinh được chẩn đoán “xác định hoặc có thể VMNM” ghi nhận, nồng độ procalcitonin ở nhóm trẻ xác định VMNM do vi khuẩn cao hơn đáng kể so với nhóm không xác định được vi khuẩn, và sự khác biệt này cũng được ghi nhận ở nhóm được chẩn đoán “xác định hoặc có thể VMNM” so với nhóm không mắc VMNM [14]. Mặt khác, với sự phát triển của sinh học phân tử, việc ứng dụng các kỹ thuật hiện đại như Real-time PCR trong chẩn đoán vi sinh đã làm tăng khả năng phát hiện các tác nhân vi sinh gây bệnh. Trong nghiên cứu của tác giả Nguyễn Thị Quỳnh Nga, xét nghiệm Real-time PCR giúp phát hiện tác nhân trong 20% các trường hợp được chẩn đoán VMNM, trong khi nuôi cấy truyền thống chỉ giúp phân lập được 12% các trường hợp, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ) [4]. Trong một nghiên cứu của Ku L.C. và cộng sự, xét nghiệm Real-time PCR có khả năng phát hiện nhiều mầm bệnh, bao gồm *Streptococcus pneumoniae*, *Escherichia coli*, GBS, *Staphylococcus aureus* và *Listeria monocytogenes*, có tỷ lệ phát hiện cao hơn so với nuôi cấy truyền thống (72% so với 48%), ngay cả khi đã bắt đầu dùng kháng sinh (58% so với 29%) [11].

## V. KẾT LUẬN

Hơn một nửa trường hợp sơ sinh bệnh lý nhiễm trùng nặng có sự thay đổi thành phần DNT, đặc biệt ở tế bào bạch cầu và protein. Do đó, cần chọc dò tủy sống ở trẻ sơ sinh bệnh lý nhiễm trùng nặng và phân tích sự thay đổi DNT để chẩn đoán và điều trị VMNM kịp thời.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Perin J, Mulick A, Yeung D, Villavicencio F, Lopez G et al. Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000-19: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals. *The Lancet. Child & adolescent health*. 2022, 6, 106-115, doi:10.1016/s2352-4642(21)00311-4.



2. Bundy L M, Rajnik M, Noor A. Neonatal Meningitis. In *StatPearls*, StatPearls Publishing Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.: Treasure Island (FL), 2023.
  3. Mehmet Şah, İ. Neonatal Bacterial Meningitis. In *Neonatal Medicine*, Antonina, I.C., Ed. IntechOpen: Rijeka. 2019. 10.5772/intechopen.87118p. Ch. 3.
  4. Nguyễn Thị Quỳnh Nga. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của viêm màng não nhiễm khuẩn ở trẻ sơ sinh. *Tạp chí Nhi khoa*. 2021. 14, 61-68.
  5. El-Naggar, W.; Afifi, J.; McMillan, D.; Toye, J.; Ting, J.; Yoon, E.W.; Shah, P.S. Epidemiology of Meningitis in Canadian Neonatal Intensive Care Units. *The Pediatric infectious disease journal*. 2019. 38, 476-480, doi:10.1097/inf.0000000000002247.
  6. American Academy of Pediatrics. Group B Streptococcal infections. In *Red Book: 2021-2024 Report of the Committee on Infectious Diseases*, 32nd ed.; Kimberlin, D.W., Long, S.S., Brady, M.T., Jackson, M.A., Eds. American Academy of Pediatrics: Itasca IL, 2021-2024; 707-712.
  7. Phạm Thị Phương. Nghiên cứu một số đặc điểm dịch tễ lâm sàng, cận lâm sàng và bước đầu nhận xét kết quả điều trị bệnh viêm màng não mủ ở trẻ em sơ sinh Bệnh viện Nhi Thanh Hóa. *Tạp chí Nghiên cứu và Thực hành Nhi khoa*. 2020, 4, 38-43.
  8. Liu, G.; He, S.; Zhu, X.; Li, Z. Early onset neonatal bacterial meningitis in term infants: the clinical features, perinatal conditions, and in-hospital outcomes: A single center retrospective analysis. *Medicine*. 2020, 99, e22748, doi:10.1097/md.00000000000022748.
  9. Stocker, M.; van Herk, W.; El Helou, S.; Dutta, S.; Schuerman, F.; van den Tooren-de Groot, R.K.; Wieringa, J.W.; Janota, J.; van der Meer-Kappelle, L.H.; Moonen, R., et al. C-Reactive Protein, Procalcitonin, and White Blood Count to Rule Out Neonatal Early-onset Sepsis Within 36 Hours: A Secondary Analysis of the Neonatal Procalcitonin Intervention Study. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2021, 73, e383-e390, doi:10.1093/cid/ciaa876.
  10. Zimmermann, P.; Curtis, N. Normal Values for Cerebrospinal Fluid in Neonates: A Systematic Review. *Neonatology*. 2021, 118, 629-638, doi:10.1159/000517630.
  11. Ku, L.C.; Boggess, K.A.; Cohen-Wolkowicz, M. Bacterial meningitis in infants. *Clin Perinatol*. 2015, 42, 29-45, vii-viii, doi:10.1016/j.clp.2014.10.004.
  12. Garges, H.P.; Moody, M.A.; Cotten, C.M.; Smith, P.B.; Tiffany, K.F.; Lenfestey, R.; Li, J.S.; Fowler, V.G., Jr.; Benjamin, D.K., Jr. Neonatal meningitis: what is the correlation among cerebrospinal fluid cultures, blood cultures, and cerebrospinal fluid parameters? *Pediatrics*. 2006, 117, 1094-1100, doi:10.1542/peds.2005-1132.
  13. Swanson, D. Meningitis. *Pediatrics in review*. 2015, 36, 514-524; quiz 525-516, doi:10.1542/pir.36-12-514.
  14. Dutta, S.; Sachdeva, N.; Pal, A.; Ray, P. Cerebrospinal fluid and plasma procalcitonin for the diagnosis of neonatal bacterial meningitis. *Journal of paediatrics and child health*. 2022, 58, 1425-1430, doi:10.1111/jpc.16023.
-