

**ĐẠI HỌC HUẾ**  
**TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC HUẾ**

# **BỆNH TRUYỀN NHIỄM**

**BỘ MÔN TRUYỀN NHIỄM**

**2008**

# Chương 1. ĐẠI CƯƠNG

## Bài 1.

# ĐẠI CƯƠNG BỆNH NHIỄM TRÙNG -TRUYỀN NHIỄM

*BsCK2, Ths Phan Quận*

### Mục tiêu

1. Mô tả được khuynh hướng tồn tại bệnh nhiễm.
2. Mô tả được nhiễm khuẩn, sống ký sinh, các tính chất cơ bản của các tác nhân gây bệnh.
3. Mô tả được các hình thái dịch, nguồn truyền bệnh, cách thức truyền bệnh.
4. Mô tả được cơ chế gây bệnh, cơ chế bảo vệ cơ thể đối với sự xâm nhập tác nhân gây bệnh.
5. Mô tả phạm vi - mức độ nhiễm trùng, đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng bệnh truyền nhiễm.

### Nội dung

#### I. DẪN NHẬP

Mặc dầu, trong nhiều thập kỷ qua, y học đã đi một bước khá dài về những tiến bộ trong điều trị và phòng ngừa, nhưng đến nay bệnh nhiễm còn là nguyên nhân tử vong chính và đã ảnh hưởng đến điều kiện sống của hàng triệu người trên thế giới.

- Sau thế chiến thứ II đã có hàng trăm loại hoá trị liệu, kháng sinh chống vi khuẩn, virus, nấm và ký sinh trùng rất hiệu lực, an toàn. Song lại xuất hiện các loại vi sinh vật kháng thuốc, thậm chí ở mức báo động.

- Một số bệnh gần như bị tiêu diệt tại các nước phát triển, nay bùng phát lại nhiều và nghiêm trọng, như : lao, thấp khớp.

- Một số tác nhân gây bệnh trước đây đã có mặt và gây bệnh nhẹ, nay có những biến đổi về mặt di truyền để gây ra bệnh nặng hơn, như coronavirus hiện gây ra SARS-CoV.

- Một số tác nhân trước đây gây bệnh cho động vật nay xuất hiện ở người và có khả năng gây bệnh nặng như Liên cầu lợn, A(H5N1).

- Khám phá thêm một số tác nhân gây bệnh mới: xoắn khuẩn bệnh Lyme, HIV/AIDS, viêm gan do virus C, HGV.... Dần dần chứng minh vai trò gây các bệnh mãn tính do các tác nhân vi sinh vật; hiện nay, chúng ta biết cơ chế gây bệnh một số tác nhân đến mức phân tử.

- Một số bệnh trước đây không nghĩ do căn nguyên nhiễm khuẩn nay chứng minh là vi khuẩn như: Helicobacter pylori gây nhiễm loét dạ dày tá tràng và có thể gây ung thư.

- Một lượng lớn bệnh nhân đang được điều trị các bệnh nhiễm khuẩn có một tình trạng suy giảm miễn dịch.

- Tăng nguy cơ mắc bệnh nhiễm khuẩn do kỹ thuật điều trị, tăng tiếp xúc với tác nhân gây bệnh trong bệnh viện, vết rách ở da (vết mổ, chọc tĩnh mạch v.v...) hoặc trên niêm mạc (đặt nội khí quản, thông bàng quang), đưa vật thay thế vào cơ thể qua phẫu thuật, thay đổi vi khuẩn chí đường ruột do dùng kháng sinh kéo dài.

#### II. NHIỄM TRÙNG - TRUYỀN NHIỄM

##### 1. Nhiễm Trùng & nhiễm khuẩn

Nói đến nhiễm trùng khi tác nhân gây bệnh có thể là virus, chlamydia, vi khuẩn, ký sinh trùng, nấm. Khi nói nhiễm khuẩn tức đề cập nguyên nhân gây bệnh là vi khuẩn.

##### 1.1. Nhiễm trùng là gì ?

Nhiễm trùng là hậu quả gây ra giữa tác nhân gây bệnh với phản ứng cơ thể người bệnh khi tác nhân gây bệnh xâm nhập cơ thể, hậu quả này nặng - nhẹ tùy vào phản ứng mạnh - yếu của cơ thể, bản chất của tác nhân gây bệnh, phản ánh qua triệu chứng lâm sàng và sinh học.

##### 1.2. Sống ký sinh

Tồn tại sống chung hoà bình giữa vi sinh vật và cơ thể người, phần lớn vi sinh vật tồn tại ở da, niêm mạc cơ thể không vượt qua hàng rào bảo vệ này, nên không gây bệnh (tụ cầu ở da, corynebacteries ở họng).

Sống ký sinh có lợi cho cơ thể nhờ sinh tổng hợp (commensalism: sống cộng sinh) như: E.coli trong ruột người góp phần vào sự tiêu hoá thức ăn và tổng hợp vitamin K, hoặc giúp cho cơ thể người có miễn dịch tự nhiên với một số vi khuẩn gram âm khác.

Khi cân bằng sinh thái bị phá vỡ (nhiễm trùng nội sinh), các vi sinh vật mới biểu hiện vai trò sinh bệnh, bằng cách vượt qua hàng rào bảo vệ để xâm nhập các tạng phủ và gây bệnh.

### 1.3. Tác nhân gây bệnh

- Vi khuẩn: Là một tế bào độc nhất có khả năng tái sinh một tế bào khác.
- Chlamydia: Lớp trung gian giữa virus và vi khuẩn, sống nhờ vào tế bào ký chủ.
- Virus: Tác nhân tồn tại và phát triển bằng cách hoà nhập vào gene của tế bào ký chủ, không thể phát triển và nhân lên ngoài tế bào sống của ký chủ.
- Nấm bậc thấp: Vi sinh vật ký sinh ở người và động vật, tự tái tạo nấm mới bằng chồi.
- Ký sinh trùng: Sống lệ thuộc vào cá thể của một loài khác.
- Prion: (giới thiệu để biết) Tác nhân gây bệnh không qui ước (không có acid nucleique), cấu tạo các acid amin tạo ra chuỗi peptide. Phương tây người ta nghi prion gây bệnh xốp não bán cấp ở người có tên Creutzfeldt Jacob, và bệnh mất ngủ gây tử vong có tính chất gia đình. Bệnh thuộc loại hiếm, hằng năm  $1/10^6$  cư dân mắc bệnh. Nước ta, đến nay chưa tác giả nào đề cập đến trường hợp mắc bệnh do tác nhân này gây nên.

### 2. Truyền nhiễm

Bệnh truyền nhiễm là bệnh có tác nhân gây bệnh tồn tại trong một số vật chủ (nguồn truyền bệnh) nhất định lây cho các người nhạy cảm (cảm thụ) qua đường xâm nhập (đường vào), bệnh lây trực tiếp hoặc gián tiếp nhờ một số yếu tố khác (vật trung gian). Bệnh nhiễm trùng là do vi sinh vật gây nên trên một cá thể, trong khi bệnh truyền nhiễm cũng do vi sinh vật gây nên nhưng lây lan làm nhiều người mắc bệnh.

#### 2.1. Các hình thái dịch tễ học

- Bệnh lẻ tẻ rải rác (sporadic disease): tại một địa phương, một thời gian dài có vài trường hợp bệnh, nhưng chúng không có mối liên hệ dịch tễ học.
- Bệnh dịch nhỏ: (endemic disease): còn gọi là bệnh lưu hành địa phương. Tại một địa phương, có vài trường hợp bệnh lây lan dễ dàng, có mối liên hệ dịch tễ học.
- Bệnh truyền nhiễm gây dịch lớn: (epidemic disease): đây là loại rất dễ dàng lây lan, một thời gian nhất định có nhiều trường hợp bệnh, trên một địa bàn giới hạn.
- Bệnh truyền nhiễm gây đại dịch: (pandemic disease): bệnh lây lan nhanh chóng, nhiều người mắc trên phạm vi một quốc gia, một lục địa.

Đa số bệnh truyền nhiễm xuất hiện dưới dạng dịch nhỏ - lớn (endemo - epidemics).

#### 2.2. Nguồn truyền bệnh: là nơi tồn tại tự nhiên của tác nhân gây bệnh.

- Người là nơi chứa tác nhân gây bệnh: người bệnh, người lành mang mầm bệnh.
- Nguồn truyền bệnh động vật: động vật bị bệnh, động vật lành mang mầm bệnh; động vật còn là vật chủ trung gian lây truyền bệnh cho người.
- Vật thể ở môi trường: đất, nước, không khí cũng chứa tác nhân gây bệnh cho người.

Cách ly nguồn truyền bệnh là nền tảng phòng ngừa bệnh truyền nhiễm.

#### 2.3. Cách lây truyền bệnh

- Trực tiếp

Người lây qua người: bệnh hoa liễu, cúm, lao.

Động vật qua người: gặp trong quá trình chăm sóc động vật hoặc bị động vật cắn.

Hoặc tiếp xúc các sản phẩm bệnh lý: phân, nước tiểu, máu, nước bọt hoặc các vết thương.

Đó là loại lây bệnh không qua một khâu trung gian nào cả.

- Gián tiếp

Tác nhân gây bệnh cho người qua trung gian một côn trùng, động vật (ruồi, chuột) hoặc một yếu tố vật thể: nước, thực phẩm, không khí, đồ vải (formite).

2.4. Đường xâm nhập: rất đa dạng như đường hô hấp, tiêu hoá, sinh dục, da, đường máu...

### III. CƠ CHẾ GÂY BỆNH

Nhiễm trùng là hậu quả một tác động hai mặt, một bên là tác nhân gây bệnh xâm nhập cơ thể và bên kia là phản ứng cơ thể người bệnh đối với sự xâm nhập đó.

Tác nhân gây bệnh có khả năng sinh bệnh tùy vào bản chất của chúng.

Cơ chế bảo vệ của cơ thể người nhờ đến các phương tiện cơ thể học, phản ứng đặc hiệu hoặc không đặc hiệu.

#### 1. Khả năng sinh bệnh của tác nhân

##### 1.1. Vi khuẩn

Có 3 tính chất gồm: độc tính, tạo độc tố, tạo các enzyme.

##### 1.1.1. Độc tính

- Sự kết dính, - Khả năng phát triển và nhân lên, - Kháng lại sự thực bào.

+ Kết dính: Muốn xâm nhập để gây bệnh trước hết vi khuẩn phải dính vào bề mặt của tế bào đích, theo một cơ chế đặc biệt, sau đó sau đó chúng mới xâm nhập được.

+ Nhân lên & phát triển: Loại vi khuẩn phát triển và nhân lên trong tế bào là ký sinh nội bào tùy ý, là vi khuẩn lao, Brucella, Salmonella, Listeria, chúng ký sinh một thời gian dài hoặc ngắn trong tế bào liên võng nội mô hoặc đại thực bào, sau đó chúng phát triển và nhân lên. Ngoài khả năng gây bệnh, chúng còn gây hiện tượng dị ứng hoặc quá mẫn chậm, khả năng sinh mủ kém.

Loại vi khuẩn ký sinh ngoại bào bắt buộc là các vi khuẩn như tụ cầu, liên cầu..., chúng có độc lực mạnh, có khả năng sinh mủ mạnh, gây bệnh nặng.

Những Rickettsia, Chlamydia nhân lên bên trong tế bào ký chủ, là loại ký sinh nội bào bắt buộc, khả năng sinh mủ kém, nhưng độc tính của chúng gây bệnh chủ yếu là viêm nội mạc mạch máu tại nơi động mạch chia nhánh.

+ Kháng lại sự thực bào: Kháng thực bào để gây bệnh khác nhau tùy loại vi khuẩn. Ví dụ các Salmonella typhi có kháng nguyên Vi mới để kháng được sự thực bào, nhờ có Vi mà nó diệt các tiêu thể thực bào (phagolysosome) của đại thực bào, còn vi khuẩn Salmonella typhi không có Vi thì không gây bệnh được.

##### 1.1.2. Tạo ra độc tố

Đó là chất gây độc đối cho cơ thể với lượng rất nhỏ.

- Nội độc tố (Lipopolysaccharide (LPS)): ở vi khuẩn gram âm, nằm trên thành vi khuẩn, kháng nguyên O, được giải phóng thích khi thân vi khuẩn bị tan, đóng vai quan trọng trong sốc nội độc tố, đông máu rải rác nội mạch.

- Ngoại độc tố (protein): do vài loại vi khuẩn tiết ra, khuếch tán, gây hậu quả khác nhau tùy loại vi khuẩn, ái tính thần kinh như: độc tố uốn ván, bạch hầu và lập trường độc (Botulism).

- Một số độc tố khác:

+ Toxin erythrocytine: ở liên cầu, ái tính mao mạch da, gây dẫn mạch-bong biểu mô da.

+ Exfoliatine: ở vài loại tụ cầu, gây bong da.

+ Độc tố tác dụng tế bào biểu mô ruột gây ỉa chảy (Enterotoxin như độc tố tả, vài loại E. coli và tụ cầu v.v...)

##### 1.1.3. Tạo ra những enzyme: Vi khuẩn có khả năng tạo một số enzyme, ví dụ như

- Hemolysine: làm tan tế bào

- Streptokinase: làm tan fibrin

- Hyaluronidase: gây tan mô liên kết, làm cho tác nhân gây bệnh lan toả trong mô cơ thể.

- Streptolysin O,S: làm vỡ màng bạch cầu, để chống lại sự phòng vệ của cơ thể người bệnh.

- Ngoài ra, chúng có thể tạo ra enzyme để kháng kháng sinh như Beta-lactamase, Acetylase, tùy loại vi khuẩn, có được hoặc mất đi do chịu ảnh hưởng của Plasmide, Transposons.

##### 1.2. Virus

Virus gây bệnh bằng sinh bệnh cho tế bào ký chủ, bằng phản ứng tạo nên do cơ thể ký chủ.

Sau khi thâm nhập cơ thể virus vào máu và luân lưu một thời gian ngắn, dài tùy loại virus (gọi là virus huyết: viremia), tiếp đến virus tấn công các tế bào đích, các tế bào ấy có receptor (tiếp thụ quan) đặc hiệu với chúng để virus gắn lên bề mặt tế bào, rồi virus xâm nhập vào bên trong tế bào để thực hiện tiến trình sinh học, nhờ vào các Acid nhân của tế bào ký chủ để sinh tổng hợp những tiêu thể virus mới hơn. Kết quả làm biến dạng và tiêu huỷ tế bào ký chủ rồi giải phóng những tiêu thể virus mới, để sau đó xâm nhập các tế bào đích khác.

Một số virus thì hợp tác với bộ máy di truyền của tế bào ký chủ, nó tồn tại một thời gian dài, ít gây nguy hại đến khi hệ miễn dịch của ký chủ bị biến đổi, hoặc bị rối loạn thì nó mới gây bệnh với triệu chứng nặng, mà ví dụ điển hình nhất là virus herpes. Mặt khác, một số virus gây nguy hại đến hệ miễn dịch của cơ thể, cho nên cơ thể không đủ khả năng chống đỡ các loại tác nhân vốn không gây bệnh ở người bình thường, đó là các nhiễm khuẩn cơ hội trong nhiễm HIV/AIDS.

1.3. Nấm: Nấm gây bệnh nhờ 2 tính chất cơ bản:

- Xâm nhập, nhân lên và phát triển trong mô dưới dạng sợi nấm, làm ảnh hưởng đến hoạt động cơ quan bị xâm nhập.
- Mặt khác, trong quá trình xâm nhập có thể gây ra phản ứng quá mẫn qua miễn dịch cơ thể.

1.4. Ký sinh trùng

Khả năng gây bệnh rất phức tạp, đa dạng, chu kỳ sinh học của chúng có một số giai đoạn xâm nhập cơ quan, tạng phủ vật chủ, qua đó biến đổi hoạt động cơ quan đó. Sống nội bào (ký sinh trùng sốt rét, *Pneumocystis carinii*). Sống ngoại bào (giun đũa, giun móc...).

2. *Phương tiện bảo vệ của cơ thể đối với tác nhân gây bệnh.*

2.1. Rào chắn cơ thể học

2.1.1. Lớp da

Vi khuẩn chỉ xâm nhập khi da rách, vết thương, bong, tiêm chích, hoặc côn trùng đốt, động vật cắn. Vi khuẩn chí, độ pH acid của da, các acid béo được các tuyến mồ hôi tiết ra, đó là các yếu tố hạn chế sự xâm nhập và phát triển tác nhân gây bệnh (đặc biệt, tụ cầu chủ yếu ở da).

2.1.2. Niêm mạc

- Niêm mạc hô hấp: nhờ có biểu mô lông rung động và chất nhầy nhằm thải ra các chất lạ được hít vào (kể cả vi khuẩn). Những kháng thể IgA có chức năng chống lại sự kết dính và xâm nhập của vi khuẩn và virus trên tế bào biểu mô, chúng có thể trung hoà kháng nguyên tại chỗ và diệt khuẩn. Lysozyme cũng tham gia tiêu diệt vi khuẩn, virus.

- Ống tiêu hoá: nhờ có vi khuẩn chí, IgA, nhu động của ống tiêu hoá, các chất tiết như acid dạ dày, mật có tác dụng ngăn cản sự xâm nhập của tác nhân gây bệnh.

Ngoài ra hạch hạnh nhân (A) ở họng, các mảng peyer ở ruột và ruột thừa là tổ chức bạch huyết có tác dụng ngăn cản sự xâm nhập của tác nhân gây bệnh.

- Niêm mạc mắt, sinh dục, tiết niệu: Khả năng bảo vệ thường kém hơn, các lysozyme, pH acid của ống thoát tiểu, âm đạo, có khả năng chống lại sự phát triển của tác nhân gây bệnh.

- Giảm sức đề kháng tự nhiên khi có thay đổi về cơ cấu cơ thể học:

+ Cắt 2 phần dạ dày, vết thương, vết bỏng, sự xuất hiện ứ trệ các ống thải trong cơ thể ( sỏi mật, sỏi tiết niệu...).

+ Đưa phương tiện điều trị vào cơ thể (sonde tiểu, catheter TM, van tim nhân tạo).

2.2. Phản ứng của cơ thể: Cơ thể đáp ứng tình trạng nhiễm khuẩn với phản ứng không đặc hiệu

- phản ứng đặc hiệu.

2.2.1. Phản ứng không đặc hiệu: xuất hiện sớm

- Phản ứng viêm:

Đáp ứng viêm của cơ thể là quan trọng trong việc chống lại tình trạng nhiễm khuẩn và thường biểu hiện thành những dấu hiệu và triệu chứng của bệnh.

Nhiễm khuẩn đã hình thành một loạt đáp ứng phức tạp của ký chủ, liên quan đến các bó thể (C3a, C5a), các kinin và ảnh hưởng đến tiến trình đông máu tại chỗ. Kết quả những

biến đổi xảy ra tại các tế bào nội mạc mạch máu, trên các tế bào này hình thành các Receptor cho các tế bào viêm, làm cho các tế bào viêm (các bạch cầu) dính với các tế bào nội mạc mạch máu trước khi di chuyển qua thành mạch để tới vị trí nhiễm trùng.

Phản ứng viêm sẽ tạo nên IL1, IL6, TNF (là các cytokine) gây ra sốt, tiêu protein của cơ và gây hiện tượng xuất tiết, phù nề, giãn mạch... IL8 có tác dụng huy động và hoạt hoá bạch cầu đa nhân trung tính và tạo thành các ổ áp xe.

Khi cơ thể mất khả năng diệt khuẩn, viêm thường nặng hơn.

- Sự thực bào:

Tại ổ viêm có sự tụ tập bạch cầu đa nhân trung tính, đại thực bào, thành phần bổ thể. Bạch cầu đa nhân và đại thực bào sẽ thực bào vi khuẩn, đó là hiện tượng tiêu vi khuẩn một cách tự nhiên. Hoặc có mặt các yếu tố cố định vi khuẩn (opsonisant) như bổ thể và globulin miễn dịch (phần Fc của IgG) sẽ cố định vi khuẩn, để sau đó, bạch cầu đa nhân trung tính sẽ diệt khuẩn và tiêu vi khuẩn (nhờ có Lysosome mà thủy phân và tiêu vi khuẩn).

- Đại thực bào:

Gồm những monocyte tồn tại dưới 2 dạng: Tuần hoàn trong máu, trong các tổ chức (trong phế nang, trong phúc mạc) hoặc cố định (ở gan, lách, hạch) chức năng diệt khuẩn và thực bào của chúng thì giống bạch cầu đa nhân trung tính, nhưng đại thực bào di chuyển chậm hơn bạch cầu đa nhân và sự thực bào của chúng lệ thuộc rất ít vào các yếu tố cố định vi khuẩn (opsonisant). Cuối cùng đại thực bào đóng vai trò thông tin kháng nguyên cho các tế bào thẩm quyền miễn dịch.

- Vai yếu tố thể dịch không đặc hiệu:

+ Như vai trò của lysozyme.

+ Hệ thống bổ thể: Là một loạt nhiều proteine (gần 30), tạo nên một miễn dịch đề kháng không đặc hiệu, nhưng các globuline miễn dịch đặc hiệu khởi phát sự hoạt hoá của hệ thống bổ thể. Có 3 con đường hoạt hoá hệ thống bổ thể:

\* Đường đầu tiên là đường tắt do nội độc tố và các polysaccharide vi khuẩn khởi phát sự hoạt hoá bổ thể.

\* Đường thứ hai là đường cổ điển do phức hợp kháng nguyên - kháng thể khởi phát.

Hai con đường này, hoạt hoá chuỗi phản ứng của hệ thống bổ thể dẫn đến hình thành phức hợp tấn công màng vi khuẩn, tạo ra những lỗ hổng trên màng bào tương của vi khuẩn nhạy cảm do đó làm vỡ vi khuẩn (các vi khuẩn neisseria). Và lại, các C3a và C5a có tác dụng tụ tập bạch cầu đa nhân trung tính.

\* Con đường 3 có thể do sự cố định của "protein gắn với đường manose" lên các thành phần đường ở thành vi khuẩn gây hoạt hoá hệ thống bổ thể.

### 2.2.2. Phản ứng đặc hiệu

Cơ bản là đáp ứng của hệ thống miễn dịch của cơ thể người bệnh đối với tác nhân gây bệnh, là một trạng thái tự nhiên, từng đạt được một vài lần nhiễm khuẩn đầu tiên thông qua cơ chế miễn dịch thể dịch và tế bào, miễn dịch này có được là nhờ chủng ngừa.

Trên lâm sàng, có khi phản ứng miễn dịch gây nên hiện tượng bệnh lý (thấp khớp cấp).

- Miễn dịch thể dịch:

Đó là các kháng thể, bản chất là glycoprotein, là những globulin miễn dịch, do các Lymphô B trưởng thành tạo nên, lưu thông trong các dịch thể, có 5 loại (A, G, M, D, E), mỗi loại có tính chất riêng.

+ IgA: hiện diện trên bề mặt niêm mạc, có chức năng chống sự kết dính của tác nhân gây bệnh với tế bào niêm mạc và chống sự xâm nhập.

+ IgG & IgM: xuất hiện sớm vào cuối tuần thứ nhất của nhiễm trùng lần đầu và đạt nồng độ cao ở tuần thứ 3, có thể tồn tại đến 3 tháng (IgM). Khi IgM bắt đầu giảm thì IgG mới bắt đầu tăng lên và tồn tại nhiều năm sau. Cả hai có khả năng trung hoà tác nhân gây bệnh, độc tố và các enzyme. Tùy trường hợp mà các kháng thể này có khả năng ngưng kết vi khuẩn, ngưng kết các kháng nguyên hoà tan, cố định các bổ thể lên bề mặt các tác nhân gây bệnh.

Sự liên kết của chúng với các kháng nguyên tương ứng tạo thành phức hợp kháng nguyên-kháng thể không hoà tan và bị hệ thống đại thực bào tiêu hoá hoặc phức hợp miễn dịch hoà tan (còn gọi là phức hợp miễn dịch lưu hành), phức hợp này có thể cố định trên nội mạc mạch máu hay màng hoạt dịch, để tạo nên những phản ứng viêm xuất hiện trong vài bệnh nhiễm trùng (ví dụ: thấp khớp cấp, thấp tim).

+ IgE: tham gia trong các bệnh dị ứng và ký sinh trùng.

+ IgD: tăng lên trong các nhiễm khuẩn mạn tính nhưng không đặc hiệu cho một loại nhiễm khuẩn nào, có lẽ IgD có vai trò như là thụ thể cho kháng nguyên.

- Miễn dịch tế bào:

Gồm vai trò của Lymphô T, đại thực bào, tế bào diệt tự nhiên (natural killer cell), miễn dịch tế bào thường nhằm chống lại các tác nhân gây bệnh sống nội bào. Cơ chế miễn dịch này là quan trọng đối với nhiều tác nhân gây bệnh bao gồm hầu hết các virus và nhiều vi khuẩn (*Mycoplasma*, *Chlamydia*, *Listeria*, *Salmonella*, HIV/AIDS), ký sinh trùng (*Toxoplasma*, *Leishmania*), nấm (*Histoplasma*, *Cryptococcus neoformans*...).

Loại miễn dịch này xuất hiện chậm trong nhiễm trùng lần đầu. Thường, khi có sự hiện diện của tác nhân gây bệnh, Lymphô B và Macrophage sẽ hoạt hoá Lymphô T (lymphô T đóng vai trò chủ đạo của miễn dịch tế bào).

Các tế bào T được hoạt hoá, chúng có thể tấn công trực tiếp tế bào vật chủ có gắn kháng nguyên lạ; hoặc, như lymphô T giúp đỡ (T helper) giúp kích thích tế bào B tạo ra globulin miễn dịch, hoặc giúp Macrophage diệt vi khuẩn gây bệnh, hoặc kích thích các tế bào ADCC diệt các tế bào mang kháng thể (antibody depending cytotoxic cellular: tế bào độc tế bào lệ thuộc kháng thể) Lymphô T tạo các cytokine nhằm ức chế sự phát triển tác nhân gây bệnh.

Tóm lại:

- Sự can thiệp của miễn dịch thể dịch gặp trong đa số trường hợp, còn trong trường hợp nhiễm vi khuẩn “ký sinh nội bào tùy ý hoặc bắt buộc” thì vai trò miễn dịch tế bào là chủ đạo.

- Trường hợp nhiễm virus: trong giai đoạn virus huyết thì miễn dịch thể dịch xuất hiện, nhưng khi virus vào nội bào, thì phản ứng quá mẫn và gây độc tế bào (miễn dịch tế bào) là chủ yếu. Ngoài ra, Interferon do tế bào nhiễm virus tiết ra để chống sự xâm nhập của virus vào tế bào mới, chống sự sao chép và nhân lên của virus ( $INF \alpha, \beta, \gamma$ ).

- Nhiễm nấm cũng xuất hiện miễn dịch thể dịch và miễn dịch tế bào.

- Nhiễm ký sinh trùng can thiệp bằng cơ chế quá mẫn chậm với miễn dịch thể dịch.

## **IV. VỀ PHẠM VI VÀ MỨC ĐỘ NHIỄM TRÙNG**

### *1. Nhiễm trùng tại chỗ*

Hiện tượng viêm - nhiễm chi khu trú tại đường vào, các triệu chứng viêm tại chỗ gồm nóng, đỏ, sưng, đau, không kèm triệu chứng toàn thân nặng nề, trạng thái chung của người bệnh gần như bình thường - mọi sinh hoạt hàng ngày không bị ảnh hưởng nhiều.

### *2. Nhiễm trùng khu vực*

Từ vị trí nhiễm trùng khu trú lan ra một khu vực theo đường tĩnh mạch hoặc bạch huyết. Mức độ nhiễm trùng phát triển nhiều hơn so với nhiễm trùng tại chỗ. Có các triệu chứng nhiễm trùng tại chỗ + các triệu chứng toàn thân do nhiễm trùng khu vực gây ra, bệnh nhân vẫn còn có thể cố gắng được trong một số công việc. Tuy nhiên, đã xuất hiện các triệu chứng mệt mỏi toàn thân, đau mỏi cơ khớp, nhất là khi cố gắng làm một việc nào đó một hồi thì người bệnh cảm thấy không thể làm tiếp nữa mà phải đi nghỉ. Bên cạnh đó, các triệu chứng như sốt, nhức đầu, ớn lạnh, rã rời chân tay, ớn lạnh, miệng đắng, bệnh nhân có cảm giác không muốn làm bất cứ việc gì.

### *3. Nhiễm trùng toàn thân*

Ảnh hưởng toàn bộ cơ thể, tác nhân gây bệnh theo đường máu tạo nên các triệu chứng ở một số cơ quan và triệu chứng toàn thân nặng nề hơn nhiều, lúc này bệnh nhân có thể không thể cố gắng làm việc.

Tác nhân gây bệnh có thể tạo nên những tổn thương trong khu vực chúng xâm nhập, nhưng chúng cũng ảnh hưởng tới các khu vực xa hơn của cơ thể bằng các sản phẩm của hiện tượng viêm hoặc phức hợp miễn dịch lưu hành.

## V. HÌNH THÁI LÂM SÀNG VÀ CẬN LÂM SÀNG

Dựa trên cơ sở lâm sàng và cận lâm sàng, có thể cả dịch tễ học mà người ta chẩn đoán được bệnh nhiễm. Tuy nhiên, như đã nêu trước có nhiều trường hợp bệnh không biểu hiện lâm sàng, biểu hiện không đầy đủ cho nên rất khó chẩn đoán lâm sàng, thậm chí rất khó để xác minh bằng xét nghiệm đặc hiệu.

### 1. Hình thái lâm sàng chung

Đa số bệnh truyền nhiễm diễn biến theo chu kỳ, các giai đoạn như sau:

#### 1.1. Ủ bệnh

Từ lúc tác nhân gây bệnh xâm nhập cho đến khi triệu chứng lâm sàng khởi đầu, thời gian này tùy thuộc vào từng loại tác nhân gây bệnh và phản ứng của cơ thể. Đây là lượng thời gian cần thiết cho tác nhân gây bệnh nhân lên và phát triển.

#### 1.2. Khởi phát

Lúc có triệu chứng ban đầu đến khi có đủ triệu chứng, là thời kỳ phản ứng cơ thể đầy đủ với tác dụng gây hại của tác nhân gây bệnh, để rồi hình thành triệu chứng lâm sàng và các biến đổi sinh học. Thường khởi đầu với sốt, có khi kèm rét run, vã mồ hôi, đôi khi kèm triệu chứng khu trú. Nếu sắp xếp triệu chứng theo tuần tự cho ta nhiều gợi ý chẩn đoán bệnh ở thời kỳ này.

#### 1.3. Toàn phát

Giai đoạn mà các triệu chứng đã bộc lộ tương đối đầy đủ.

- Tổng quát: sốt, rét run, vã mồ hôi, đau khớp, nhức đầu, mất ngủ, mệt mỏi.

- Cơ năng và thực thể: khi nhiễm trùng khu trú, khu vực hoặc lan toả, sẽ xuất hiện các dấu hiệu viêm hoặc ảnh hưởng tới cơ quan tạng phủ do hiện tượng viêm, do nhiễm độc hoặc do miễn dịch.

#### 1.4. Thời kỳ lui bệnh

- Khởi bệnh về thực thể, cơ năng và sinh học; bệnh nhân có thể hồi phục lại sức chậm, nhanh tùy loại tác nhân và thể bệnh lâm sàng và có thể miễn dịch bền hoặc không bền.

- Khởi bệnh nhưng có di chứng để lại.

- Khởi bệnh có thể tạm thời, có thể tái lại, do:

- + điều trị chưa được đầy đủ, tác nhân gây bệnh còn tồn tại.
- + nhiễm một tác nhân tương tự không có miễn dịch chéo.
- + bất thường của cơ thể chưa được khắc phục.
- + thiếu phương tiện đề kháng đặc hiệu và không đặc hiệu.
- + tồn tại vật lạ trong cơ thể.

- Bệnh có thể gây ra một số biến chứng.

Trên đây là hướng diễn biến thuận lợi, hoặc có sự can thiệp của trị liệu, bên cạnh đó, có những trường hợp quá nặng, hoặc không thuận lợi cho điều trị mà bệnh nhân có thể tử vong, mạn tính, điều này còn tùy thuộc vào tác nhân gây bệnh và bản thân sức đề kháng của cơ thể, sự can thiệp sớm, muộn thích hợp hay không.

## 2. Cận lâm sàng (đặc hiệu - không đặc hiệu)

### 2.1. Dấu đặc hiệu

Nhờ có dấu đặc hiệu mà ta xác định được căn nguyên gây bệnh. Có thể soi cấy trực tiếp, phát hiện kháng nguyên hoà tan, phát hiện kháng thể hoặc các đoạn gene đặc hiệu nhờ phương pháp khuyết đại gene, hoặc bằng phương pháp miễn dịch - phát hiện kháng thể...

### 2.2. Dấu hiệu không đặc hiệu

Huyết học: bạch cầu tăng, bạch cầu giảm, tăng Lymphô, tăng Eosinophile.

Máu: VS tăng, Globulin tăng, hiện diện CRP tăng cao hoặc không (protein C phản ứng), thay đổi vài thông số sinh học...



Ngoài ra người ta còn có các dấu hiệu về hình ảnh hoặc siêu âm...

**Câu hỏi ôn tập**

1. Hãy liệt kê các tác nhân gây bệnh nhiễm trùng, giải thích các khác biệt tính chất gây bệnh.
2. Hãy mô tả tóm tắt các cơ chế gây bệnh của vi khuẩn.
3. Trình bày cơ chế bảo vệ không đặc hiệu và đặc hiệu của cơ thể để chống bệnh nhiễm trùng.
4. Mô tả phạm vi - mức độ nhiễm trùng và vận dụng vào tình huống lâm sàng cụ thể.
5. Mô tả diễn tiến các giai đoạn lâm sàng của một bệnh truyền nhiễm điển hình.

## Bài 2.

# NGUYÊN TẮC SỬ DỤNG KHÁNG SINH TRONG BỆNH NHIỄM KHUẨN

Ts, Bs Trần Xuân Chương

## Mục tiêu

1. Phân tích được tầm quan trọng của việc sử dụng kháng sinh theo nguyên tắc
2. Nhắc lại những điểm cần thiết trước khi sử dụng kháng sinh
3. Liệt kê được những nguyên tắc chính trong việc sử dụng kháng sinh

## Nội dung

### I. ĐẠI CƯƠNG

#### 1. Định nghĩa

Thuốc kháng sinh được dùng để chỉ tất cả những chất có nguồn gốc tự nhiên, tổng hợp và bán tổng hợp có thể ức chế hoặc phá hủy một vài thành phần của vi khuẩn.

Năm 1928, Fleming phát hiện nấm *Penicilium notatum* diệt được *Staphylococcus aureus*. Năm 1940, nhóm nghiên cứu ở Oxford (Anh) gồm Flory, Chain và Hartley tinh chế được penicilin và mở ra kỷ nguyên kháng sinh trị liệu bệnh nhiễm trùng. Đến nay có > 2000 chất kháng sinh được xác định, song chỉ một số ít (khoảng 50) được dùng để trị bệnh ở người.

#### 2. Tầm quan trọng của thuốc kháng sinh

Hiện nay, bệnh do vi khuẩn còn là nguyên nhân chính gây bệnh và tử vong trên thế giới nhất là ở những nước đang phát triển. Theo WHO (2005) bệnh nhiễm trùng là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu ở trẻ em tại các nước đang phát triển.

Kháng sinh là loại thuốc được dùng phổ biến ở khắp mọi nơi nhất là ở những nước đang phát triển. Tuy nhiên vấn đề sử dụng hợp lý thuốc kháng sinh và dự phòng nhiễm vi trùng trong công tác chăm sóc sức khỏe ban đầu là hết sức quan trọng nhằm giảm hiện tượng đề kháng kháng sinh, diệt vi khuẩn và đạt được mục tiêu bảo vệ sức khỏe cho mọi người.

Vấn đề hiện nay là đề kháng kháng sinh ngày càng gia tăng đối với các chủng vi khuẩn mà trước đây vốn nhạy, đặc biệt *Staphylococcus aureus*, *Salmonella typhi*, và ngày càng tăng với *Enterobacteriaceae*. Chúng ta biết, dùng kháng sinh bừa bãi dễ gây kháng thuốc.

Sự đề kháng kháng sinh thường dùng của một số vi khuẩn thường gặp sau đây:

(Nguồn: Bộ y tế, Chương trình giám sát quốc gia về tính kháng thuốc của một số vi khuẩn thường gặp, 2003)

Vi khuẩn	SXT	Amp	Gen	Chl	Nor	Tet
<i>S. pneumoniae</i>	45,0	8,7		18,0	20,9	45,9
<i>H. influenzae</i>	76,0	62,7	50,8	31,8	18,9	032,7
<i>S. typhi</i>	85,3	91,6	2,7	86,2	0,0	14,8
<i>S. flexneri</i>	90,1	59,8		59,8	0,0	92,9
<i>S. aureus</i>	21,0		28,8	50,4	46,3	55,2
<i>E. coli</i>	76,9	85,6	31,1	82,8	21,0	82,3

**Bảng 1: Một số vi khuẩn kháng kháng sinh theo tỷ lệ phần trăm**

### II. PHÂN LOẠI THUỐC KHÁNG SINH

Nhiều cách phân loại kháng sinh. Như phân loại theo phổ tác dụng, phương thức tác dụng...

#### 1. Phân loại theo phổ tác dụng

Có hai nhóm là kháng sinh có hoạt phổ rộng và kháng sinh có hoạt phổ chọn lọc.

1.1 Kháng sinh có hoạt phổ rộng: Một kháng sinh có tác dụng trên nhiều loại vi khuẩn, cả Gram dương và Gram âm.

Nhóm aminoglycosid : streptomycin, gentamycin, amikacin...

Nhóm tetracyclin

Nhóm phenicol

Nhóm sulfamid và trimetoprim

1.2 Kháng sinh có hoạt phổ chọn lọc

Một kháng sinh chỉ có tác dụng trên một hay một số loại vi khuẩn nhất định. Ví dụ :

Nhóm macrolid: có tác dụng trên vi khuẩn Gram (+) và một số trực khuẩn Gram(-) như erythromycin, roxythromycin, azithromycin...

Nhóm polymyxin hoặc acid nalidixic: chỉ có tác dụng trên trực khuẩn gram(-).

Nhóm beta-lactam: gồm có :

Nhóm penicilin: tác dụng đối với vi khuẩn Gram(+), bị penicilinase phân hủy.

Nhóm methicilin: tác dụng đối với vi khuẩn Gram(+), không bị penicilinase phân hủy.

Ví dụ cloxacilin, nafcilin...

Nhóm ampicilin: hoạt phổ rộng, bị penicilinase phân hủy. Ví dụ : ampicilin, amoxicilin, pivampicilin...

Nhóm cephalosporin: phổ rộng, bị penicilinase phân hủy. Được chia thành 4 thế hệ.

## 2. Phân loại theo phương thức tác dụng

Người ta chia kháng sinh thành 2 loại : kháng sinh có tác dụng kìm khuẩn và kháng sinh có tác dụng diệt khuẩn. Tuy nhiên thực tế không có ranh giới rõ ràng cho sự phân biệt này vì một số kháng sinh kìm khuẩn nhưng ở nồng độ cao hơn lại có tác dụng diệt khuẩn.

Kháng sinh có tác dụng kìm khuẩn: acid nalidixic, lincomycin, erythromycin, sulfamid, tetracyclin, trimethoprim...

Kháng sinh có tác dụng diệt khuẩn: aminoglycosid, cephalosporin, 5-nitroimidazol, penicilin, vancomycin, rifampicin...

## III. CƠ CHẾ TÁC DỤNG CỦA KHÁNG SINH

Sau khi vào cơ thể, kháng sinh tới đích tác động sẽ phát huy tác dụng bằng cách:

- Ức chế sinh tổng hợp vách tế bào vi khuẩn : Vi khuẩn sinh ra sẽ không có vách do đó dễ bị tiêu diệt. Ví dụ kháng sinh nhóm beta-lactam, vancomycin...

- Gây rối loạn chức năng màng nguyên tương, đặc biệt là chức năng thẩm thấu chọn lọc, làm cho các thành phần (ion) bên trong tế bào bị thoát ra ngoài. Ví dụ polymyxin...

- Ức chế sinh tổng hợp protein : Điểm tác động là ribosom 70S của vi khuẩn. kết quả là các phân tử protein không được hình thành hoặc không có hoạt tính sinh học.

- Ức chế sinh tổng hợp acid nucleic : Gồm có :

Ngăn cản sự sao chép của ADN tạo ADN con. Ví dụ nhóm quinolon ức chế enzym gyrase làm cho phân tử ADN không mở được vòng xoắn.

Cản trở sinh tổng hợp ARN như rifampicin, gắn với ARN-polymerase lệ thuộc ADN.

- Ức chế sinh tổng hợp các chất chuyển hóa cần thiết cho tế bào. Ví dụ sulfamid và trimethoprim ức chế quá trình chuyển hóa tạo acid folic-một co-enzym cần cho việc tổng hợp một số acid amin và các purin, pyrimidin.

## IV. NHỮNG ĐẶC ĐIỂM CỦA KHÁNG SINH

### 1. Đặc tính sinh vật học

#### 1.1. Hoạt tính chống vi khuẩn

Kháng sinh tác dụng qua cơ chế diệt khuẩn (Bactericides): Beta - lactamines, aminosides, quinolones đánh giá bằng nồng độ diệt khuẩn tối thiểu và thuốc kháng sinh tác dụng qua cơ chế kìm khuẩn (Bacteriostatiques): Phenicoles, Cyclines, Macrolides và dẫn chất, đánh giá bằng nồng độ ức chế tối thiểu.

#### 1.2. Sự đề kháng của vi khuẩn đối với kháng sinh

Người ta phân biệt đề kháng tự nhiên và đề kháng mắc phải. Đề kháng tự nhiên có ở tất cả các vi khuẩn của cùng một loài và đề kháng mắc phải có ở vài chủng của cùng một loài.

Cơ chế của đề kháng có thể do việc tiết ra enzyme (Beta lactamase), sự thay đổi vị trí tác động của thuốc chống nhiễm khuẩn, sự giảm tính thấm của màng tế bào vi khuẩn với kháng sinh hoặc cơ chế plasmide hay sự đột biến.

## 2. Đặc tính dược học của kháng sinh.

Hiệu quả về dược học của kháng sinh được đánh giá bởi nồng độ thuốc trong huyết thanh và tổ chức, so sánh theo thời gian sau khi dùng thuốc, quá trình hấp thu, phân bố, chuyển hóa và thải trừ. Từ đó rút ra những thông tin về dược học cần thiết để ước lượng, đánh giá liều lượng thuốc và số lần dùng trong ngày, liều thích hợp ở bệnh nhân với khả năng bài tiết và để so sánh thuốc này với thuốc khác.

### 2.1. Sự hấp thu

Có thể bằng đường uống, đường tiêm bắp hoặc đường truyền tĩnh mạch.

### 2.2. Phân bố

Sau khi hấp thu, để có hiệu quả, nồng độ của thuốc trong huyết thanh phải đạt được nồng độ ức chế tối thiểu hoặc nồng độ diệt khuẩn tối thiểu. Bởi vì hầu hết nhiễm khuẩn là ngoài mạch máu, nên thuốc phải phân bố vào cơ quan bị nhiễm khuẩn.

## 3. Tác dụng phụ

Việc hiểu rõ tác dụng phụ của kháng sinh là một phần trong việc lựa chọn kháng sinh để không gây những nguy cơ cho bệnh nhân và để kiểm tra kết quả điều trị: Tai biến do rối loạn vi khuẩn chí: viêm đại tràng màng giả, tác dụng phụ của thuốc, tác dụng phụ do đường vào.

Cần phải biết rõ tai biến do đường dùng như: apxe do tiêm bắp, thuốc gây kích thích tĩnh mạch, tắc nghẽn mạch do truyền thuốc liều cao đường tĩnh mạch.

## V. NGUYÊN TẮC SỬ DỤNG KHÁNG SINH

### 1. Chỉ định

Kháng sinh được chỉ định trong bệnh nhiễm khuẩn, không có chỉ định trong nhiễm virus ở người khỏe mạnh hoặc tình trạng sốt đơn độc.

Sử dụng kháng sinh được gọi là:

- Điều trị trong nhiễm trùng do vi khuẩn có chỉ điểm trên lâm sàng và vi khuẩn học.
- Dự phòng như nhiễm trùng trong hậu phẫu, viêm màng trong tim do vi khuẩn, viêm màng não do Meningococcus, thấp khớp cấp. Dự phòng nhiễm trùng do vi khuẩn.. Dự phòng bằng kháng sinh chỉ dùng trong một số trường hợp cụ thể thực hiện đối với một nguy cơ nhiễm khuẩn cụ thể, cần một kháng sinh phổ hẹp.

Kháng sinh dự phòng có thể gây rối loạn môi trường do gieo rắc những mầm bệnh kháng thuốc. Dự phòng tái phát của bệnh thấp khớp cấp: Penicillin. Dự phòng viêm nội tâm mạc vi khuẩn trên một bệnh nhân mắc bệnh tim, khi nhổ răng, phẫu thuật tai mũi họng (penicillin chậm), thăm dò nội soi, phẫu thuật bụng, tiết niệu sinh dục (penicillin G hoặc ampicillin + gentamycin).

### 2. Xác định sớm tác nhân gây bệnh

Dựa vào triệu chứng lâm sàng và xét nghiệm bệnh phẩm để nhuộm gram sớm, là nguyên tắc cơ bản, đơn giản, rẻ tiền, nên dễ chấp nhận và đạt hiệu quả cao trong chọn lựa kháng sinh. Sau đó, nuôi cấy - làm kháng sinh đồ trước khi dùng kháng sinh. Nhuộm gram (dịch não tủy hoặc đờm) hoặc phương pháp phát hiện kháng nguyên trực tiếp (như trong viêm màng não) có thể cung cấp dữ kiện để dùng kháng sinh đặc hiệu, trước khi có kết quả cấy tìm tác nhân gây bệnh.

Sau khi lấy bệnh phẩm cần cho thuốc kháng sinh ngay trong trường hợp nhiễm khuẩn nặng, nhiễm khuẩn huyết, viêm cầu thận, viêm màng não, nhiễm trùng đường tiểu, nhiễm khuẩn ở người suy giảm miễn dịch, lao, nhiễm khuẩn bệnh viện.

### 3. Chọn thuốc

Việc lựa chọn ban đầu dựa trên phân tích một vài tiêu chuẩn như ổ nhiễm khuẩn khởi điểm, tác nhân gây nhiễm, tình trạng bệnh, cơ địa bệnh nhân, mục đích sử dụng: dự phòng, điều trị theo kinh nghiệm hoặc điều trị sau khi xác định tác nhân gây bệnh.

Ngoài ra cần phải cân nhắc về cơ chế tác dụng, đặc tính dược học, khả năng gây độc và sự tương tác của thuốc, hiệu quả dự đoán, sự an toàn, kinh nghiệm lâm sàng trước đó, giá thành nếu có, sự đề kháng và những nguy cơ liên quan với bội nhiễm.

Ở bệnh nhân có một số yếu tố liên quan cần xem xét kỹ như cơ quan nhiễm khuẩn, tình trạng miễn dịch và khả năng đào thải thuốc

#### 4. Phối hợp thuốc

Sử dụng kháng sinh đơn độc nói chung có hiệu quả trong hầu hết các trường hợp, việc sử dụng kháng sinh kết hợp áp dụng khi có nguy cơ của sự đề kháng, đột biến, nhiễm khuẩn do nhiều loại vi khuẩn nặng.

Mục đích phối hợp kháng sinh: Tìm một tác dụng hợp đồng, phòng ngừa đề kháng kháng sinh của vi khuẩn, mở rộng phạm vi tác dụng của kháng sinh, ví dụ: điều trị theo kinh nghiệm hoặc nhiễm khuẩn do nhiều loài vi khuẩn, để có tác dụng diệt khuẩn nhanh và đầy đủ như điều trị viêm nội tâm mạc do Enterococcus hoặc dự phòng vi khuẩn kháng thuốc như trong điều trị lao.

Một số nhiễm khuẩn như Lao, Brucella, Pseudomonas, hoặc vi khuẩn gram (-) có nhiều cơ chế đề kháng qua đột biến: Enterobacter, Serratia hoặc nhiễm khuẩn ở một số nơi như viêm nội tâm mạc, nhiễm trùng não - màng não, nhiễm trùng sau phẫu thuật, viêm màng bụng, nhiễm Staphylococcus nặng, bệnh nhân giảm bạch cầu... có thể dùng 3 loại kháng sinh.

#### 5. Liều lượng và thời gian dùng thuốc

##### 5.1. Liều lượng

- Liều cố định: Aminoglycoside, Glycopeptide, Tetracycline, Macrolide, Fluoroquinolon.

- Liều thay đổi: Beta lactamines tùy mức độ nhiễm khuẩn, nhạy cảm của tác nhân và khả năng thâm vào tổ chức.

##### 5.2. Thời gian điều trị

Thay đổi tùy tác nhân, cơ quan bị nhiễm khuẩn và cơ địa bệnh nhân, nhưng thông thường thời gian điều trị kéo dài 5-7 ngày.

##### 5.3. Chọn thuốc kháng sinh

Tùy thuộc cơ quan bị nhiễm khuẩn: Cơ quan bị nhiễm khuẩn có thể giữ vai trò chính trong việc chọn lựa thuốc và liều lượng kháng sinh

Bệnh nhân nghi bị viêm màng não phải dùng thuốc có thể thâm qua hàng rào máu não - nước não tủy, thêm vào đó thuốc phải là diệt khuẩn như Chloramphenicol.

Khả năng thâm của kháng sinh vào ổ áp xe là kém

Ngược lại trong nhiễm trùng đường tiêu hóa hết thuốc có nồng độ cao trong nước tiểu hơn trong máu, ngay cả khi vi khuẩn tìm thấy ở trong máu đề kháng với thuốc nhưng có thể nhạy cảm với nồng độ đó ở trong nước tiểu, những thuốc này được dùng để điều trị nhiễm khuẩn đường tiêu như nitrofurantoin và muối methenamine.

Trong viêm nội tâm mạc do vi khuẩn, chọn kháng sinh qua cơ chế diệt khuẩn và đường tĩnh mạch dùng thời gian dài và liều cao để đảm bảo nồng độ trong huyết thanh cao hơn ít nhất 8 lần so với liều diệt khuẩn tối thiểu của vi khuẩn đó.

#### 6. Tương tác thuốc

Sự tương tác kháng sinh quan trọng về lâm sàng nhưng ít được lưu ý tới vì trước kia beta-lactam là thuốc hầu như được sử dụng nhiều nhất, nó ít tương tác với thuốc khác ở người sử dụng. Tuy nhiên, hiện nay fluoroquinolone, macrolide, rifampin được dùng rộng rãi hơn cho nên tương tác thuốc cũng tăng. Sự kết hợp các thuốc không phải luôn luôn gây hậu quả lâm sàng quan trọng, nó phụ thuộc vào đường dùng, liều dùng và thời gian điều trị, nồng độ ở huyết thanh của thuốc (không phải kháng sinh), sự nhạy cảm bệnh nhân đối với đặc tính dược học của thuốc, hoặc các yếu tố khác như dùng thường xuyên một loại thuốc.

## 7. Sử dụng kháng sinh ở một số cơ địa đặc biệt

### 7.1. Trẻ em

Thuốc được thải qua thận chậm hơn người lớn, trong điều kiện thích hợp nên sử dụng các thuốc nhóm Beta-lactam: như penicillin, ampicillin, đây là những thuốc sẵn có, dễ chi trả vì rẻ tiền nên dễ được cộng đồng chấp nhận.

Không nên sử dụng các kháng sinh sau: Phenicol, cycline (< 8 tuổi) quinolone (<15 tuổi). Ở trẻ sơ sinh, nhất là trẻ thiếu tháng, sử dụng kháng sinh có thể gây một số tai biến do chuyển hoá thuốc một cách bất thường: sulfamide và sulfamide chậm, novobiocine.

### 7.2. Phụ nữ có thai

Các thuốc nhóm Beta lactam: như Penicillin, Ampicillin ít gây độc cho thai lại là những thuốc sẵn có, dễ chi trả vì rẻ tiền, dễ được cộng đồng chấp nhận, các thuốc khác có thể gây quái thai trong 12 tuần đầu hoặc gây độc cho trẻ trong quá trình phát triển của thai.

Tuyệt đối không dùng Tetracycline, Aminoglycoside, Phenicol, Rifampicin, sulfamide nitrofurantoin và dẫn chất cho phụ nữ có thai nhất là trong 3 tháng cuối của thai kỳ. Số liệu về sự an toàn của nhiều loại kháng sinh khác ở phụ nữ có thai còn giới hạn.

Những thuốc có thể dùng khi bắt buộc vì nguy cơ bệnh là aminoglycoside, azithromycin, imipenem, metronidazole, vancomycin.

### 7.3. Bệnh nhân suy thận

Trong nhiều trường hợp cần giảm liều đối với một số kháng sinh.

- Kháng sinh không cần thay đổi liều: Erythromycin, Clindamycin, Chloramphenicol, Doxycyclin, Cefoperazon, Rifampicin, Metronidazol...

- Kháng sinh cần giảm liều khi suy thận nặng: Penicilin G, Amoxicilin, Cefalexin, Cefotaxim, Bactrim, Acid nalidixic, Ciprofloxacin...

- Kháng sinh cần giảm liều khi có suy thận nhẹ: Streptomycin, Kanamycin, Gentamycin, Vancomycin, Imipenem...

- Kháng sinh không được chỉ định dùng khi suy thận: Tetracyclin, Nitrofurantoin, Sulfamid chậm, Cephaloridin...

### 7.4. Bệnh nhân suy gan

Tránh dùng các thuốc kháng sinh như Chloramphenicol, Lincocin, Clindamycin... vì chúng được thải trừ và khử độc đầu tiên ở gan.

Chloramphenicol dễ gây suy tủy ở người suy gan. Tetracyclin có thể làm tăng transaminase ở bệnh nhân viêm gan siêu vi. INH, Rifampicin có thời gian bán hủy dài ở bệnh nhân xơ gan...

## 8. Theo dõi bệnh nhân khi sử dụng kháng sinh

Theo dõi tai biến: Tai biến do đường vào, tai biến do liều lượng, cách sử dụng thuốc

Theo dõi đáp ứng thuốc

## 9. Những điều cần tránh khi sử dụng kháng sinh

Sử dụng kháng sinh không đúng chỉ định, sử dụng tràn lan, cho rằng kháng sinh có thể chữa được mọi chứng bệnh thông thường.

## Câu hỏi ôn tập

1. Kể tên các phân nhóm của nhóm Beta-lactam. Mỗi phân nhóm nêu tên một kháng sinh tiêu biểu ?
2. Nêu những cơ chế đề kháng kháng sinh chính ?
3. Nêu đặc tính dược học của các thuốc kháng sinh ?
4. Cơ sở của sự lựa chọn kháng sinh để điều trị một bệnh nhiễm trùng ?
5. Những điều cần lưu ý khi dùng kháng sinh ở trẻ em ?

**Bài 3.****NHIỄM KHUẨN VÀ SỐC NHIỄM KHUẨN***Ts, Bs CKI Nguyễn Lô***Mục tiêu**

1. Phát biểu và phân biệt được các khái niệm liên quan đến nhiễm trùng
2. Biết cách chẩn đoán, điều trị nhiễm trùng nặng, và sốc nhiễm trùng.

**Nội dung****I. MỘT SỐ KHÁI NIỆM VÀ ĐỊNH NGHĨA VỀ NHIỄM TRÙNG**

Dù chưa hoàn toàn chính xác, nhưng để thuận lợi về mặt thuật ngữ, Hội Nghị 8 Bộ môn Truyền nhiễm của 8 trường Đại học Y ở Việt Nam tại Hạ long (Quảng ninh) năm 2004 đã chấp nhận thuật ngữ “Nhiễm trùng” bao gồm nhiễm bất cứ vi sinh vật (VSV) nào từ virus cho đến các ký sinh trùng. Từ vi trùng được thay bằng từ vi khuẩn để tránh nhầm lẫn. Trong bài giảng này, chúng tôi tuân theo quy ước này.

Về mặt lý luận, chúng ta vẫn còn một số chông chéo lẫn nhau trong nhiều khái niệm liên quan đến nhiễm trùng. Để tránh nhầm lẫn, chúng tôi đề nghị một số thuật ngữ sau :

**1. Mang trùng**

Chỉ tình trạng có sự hiện diện của VSV ở người (hay vật chủ), nhưng chỉ ở mức độ dính vào bề mặt của da hay niêm mạc, chưa xâm nhập được qua lớp biểu bì của da và niêm mạc để vào bên trong và không gây phản ứng bất lợi cho cơ thể. Tình trạng tụ cầu ở da, niêm mạc mũi, E. coli trong ống tiêu hóa... là những ví dụ. Trong trường hợp vi sinh vật tuy cũng chỉ bám vào da và niêm mạc, nhưng có thể gây các phản ứng bất lợi, thậm chí nguy hiểm cho cơ thể thì vẫn xem như là nhiễm trùng. Nhiễm vi khuẩn tả ở đường tiêu hóa là một ví dụ.

Để có thể tồn tại, VSV phải có khả năng bám dính vào mặt da và niêm mạc và đề kháng lại các tác nhân sát trùng tại chỗ có ngay trên bề mặt da và niêm mạc. Ví dụ : để tồn tại được trên da, tụ cầu phải có khả năng bám dính vào lớp thượng bì ( nhiều loại tụ cầu có khả năng bám dính rất mạnh không chỉ trên da mà trên nền các chất vô cơ như nhựa, kim loại... tạo nên nhiễm trùng ở các thiết bị y tế như catheter, ống sonde..), vừa phải có khả năng chống lại nhiều yếu tố sát trùng trên da như tính axit của mồ hôi, các chất lipid, các kháng thể IgA tiết ra theo các tuyến nhầy...

Khi điều kiện tại chỗ, hoặc hàng rào da và niêm mạc thay đổi, các VSV này có thể xâm nhập dưới lớp biểu bì, và nếu tồn tại được, chúng sẽ trở thành tác nhân gây nhiễm trùng.

Trong một số trường hợp, tình trạng mang trùng này dẫn đến hiện tượng cộng sinh với vật chủ. Khuẩn chí ở đường tiêu hóa, ở âm đạo ngăn không cho các vi khuẩn gây bệnh phát triển. Một số vi khuẩn ở đại tràng tạo vitamin K cho cơ thể...

**2. Nhiễm trùng**

Nhiễm trùng xảy ra khi VSV vượt qua được hàng rào da và niêm mạc, vào bên trong nội môi. Ngoài ra, những trường hợp tuy chỉ mới bám dính vào bề mặt của da và niêm mạc, nhưng có thể phản ứng bất lợi cho cơ thể cũng gọi là nhiễm trùng (như đã đề cập ở phần mang trùng)

Hiện tượng này xảy ra khi:

- Hoặc VSV có khả năng xâm nhập đặc hiệu qua da hay niêm mạc. Ví dụ : virus HIV có thể xuyên qua niêm mạc mắt, âm đạo, niêm mạc trực tràng nguyên vẹn để vào bên trong cơ thể. Tổng hợp tất cả các khả năng xâm nhập vào nội môi và gây rối loạn cho cơ thể được gọi là độc lực của VSV.

- Hoặc do chính hàng rào da và niêm mạc bị thay đổi do nhiều yếu tố khác nhau ( xây xát, tổn thương do cơ học (rách da, niêm mạc do chấn thương, do kim tiêm), hoá học (bị ăn mòn như bỏng hóa chất), nhiệt học (bỏng), sinh học (thay đổi hoạt động các tế bào biểu mô hô hấp khi nhiễm lạnh làm các VSV vốn đang ở bề mặt có thể xâm nhập bên dưới lớp biểu mô..)

### 2.1. Nhiễm trùng không (hay chưa có) triệu chứng

Khi VSV xâm nhập vào bên trong nội môi, nhưng không tạo nên một phản ứng nào của vật chủ (tại chỗ hay toàn thân, trước mắt hay lâu dài) ta gọi là nhiễm trùng không (hay chưa có) triệu chứng.

Khái niệm nhiễm trùng không có triệu chứng ít hữu ích trên lâm sàng (nhưng hữu dụng cho dịch tễ học), chỉ để giải thích những trường hợp tìm được kháng thể đặc hiệu cho một VSV nào đó (không chủng ngừa trước đó) chứng tỏ cơ thể đã tiếp xúc và có miễn dịch với VSV này, nhưng không hề có một biểu hiện nào trong tiền sử. Khái niệm này thường dùng khi nhiễm trùng tiềm ẩn các VSV gây bệnh cấp tính. Nhiễm vi khuẩn thương hàn không có triệu chứng là một ví dụ. Vãng trùng huyết (có VSV trong máu, nhưng không gây một phản ứng nào cho cơ thể, dù rằng sau đó VSV có thể đến một nơi cư trú mới và gây bệnh tại cơ quan khác) là một ví dụ khác về khái niệm này.

Khái niệm nhiễm trùng chưa có triệu chứng được dùng cho những VSV có khả năng gây bệnh mạn tính, quá trình gây bệnh có thể kéo rất dài. Hiện tại người ta không phát hiện được một rối loạn nào về lâm sàng và cận lâm sàng, nhưng trong tương lai, có thể có. Ví dụ : nhiễm virus viêm gan B chưa có triệu chứng.

### 2.2. Nhiễm trùng có triệu chứng (mắc bệnh)

Khi VSV xâm nhập vào nội môi, tạo nên một loạt các phản ứng của cơ thể, tương tác các phản ứng giữa vật chủ và VSV, nếu gây rối loạn nội môi cho vật chủ (dù tại chỗ hay toàn thân, cấp hay mạn tính) ta có tình trạng mắc bệnh do nhiễm trùng có triệu chứng.

Hậu quả của các tương tác phản ứng nói trên có thể có lợi cho cơ thể ( tiêu diệt được VSV, tạo miễn dịch lâu dài cho cơ thể), nhưng cũng có thể có hại cho cơ thể ( tiêu diệt ngay các tế bào của chính cơ thể có dính dáng đến VSV, tổn thương các cơ quan khác do các phản ứng viêm hay miễn dịch gây ra). Dù có lợi hay có hại, trước mắt, kết quả là làm rối loạn các hoạt động bình thường của cơ thể vật chủ tạo nên các triệu chứng cơ năng và thực thể.

Trong bài này, không đề cập đến các cơ chế kết dính, đường vào của các VSV (các bạn có thể tìm đọc trong chương Đại cương về nhiễm trùng) mà chủ yếu nói đến các nhiễm trùng có triệu chứng, nhất là nhiễm trùng có biểu hiện toàn thân, nhiễm trùng huyết và sốc nhiễm trùng.

## II. MỘT SỐ ĐỊNH NGHĨA QUY ƯỚC

Tuy các định nghĩa trên rất quan trọng về mặt lý luận vì giúp ta hiểu được bệnh nguyên, bệnh sinh của quá trình nhiễm trùng (từ khả năng kết dính, xâm nhập, độc lực, phản ứng viêm, các đề kháng không đặc hiệu và đặc hiệu của cơ thể cho đến các bệnh tự miễn khởi phát bởi nhiễm trùng..), nhưng trên thực tế lâm sàng không áp dụng được.

Hội nghị về các chuyên gia nhiễm trùng toàn thế giới năm 1992 đã đưa ra một số định nghĩa mang tính quy ước, nhưng có khả năng áp dụng thực hành cao như sau :

*1. Vãng trùng huyết* : Có mặt VSV trong máu (cấy máu hay kéo lam máu dương tính) nhưng không có biểu hiện triệu chứng gì trên lâm sàng.



2. *Nhiễm trùng huyết* : Có VSV hay độc tố của nó kèm theo rối loạn nội môi, biểu hiện bằng triệu chứng lâm sàng hay cận lâm sàng.

3. *Hội chứng đáp ứng viêm toàn thân (systemic inflammatory response syndrome: SIRS)*:

Khi có ít nhất 2 trong số các triệu chứng sau :

- Sốt (nhiệt độ lấy ở miệng  $> 38^{\circ}\text{C}$ ) hay hạ nhiệt ( $< 36^{\circ}\text{C}$ ).

- Thở nhanh : Tần số thở  $> 24$  lần/phút.

- Bạch cầu tăng ( $> 12.000\text{ BC/mm}^3$  máu ngoại vi) hay giảm ( $< 4000/\text{mm}^3$ ) hay Bạch cầu hạt (bands) chiếm  $> 10\%$ .

SIRS có thể do nhiễm trùng hay do một nguyên nhân không phải do nguyên nhân nào khác tạo nên. (Do tên hội chứng này khá dài, chúng tôi đề nghị dùng trực tiếp từ viết tắt SIRS như ta vẫn quen dùng AIDS trong nhiễm HIV)

4. *Nhiễm trùng có đáp ứng toàn thân (sepsis)*

Sepsis (chúng tôi đề nghị dùng trực tiếp từ này như trường hợp của SIRS) là SIRS có nguyên nhân do nhiễm VSV (chứng minh được hay chỉ đang nghi ngờ).

5. *Sepsis nặng (hay còn gọi là hội chứng sepsis)*

Gồm sepsis + các triệu chứng biểu hiện rối loạn chức năng một hay nhiều cơ quan

Gọi là rối loạn chức năng cơ quan khi có một hay nhiều triệu chứng sau :

5.1. Về tim mạch : Huyết áp tâm thu  $\leq 90$  mm Hg hay Huyết áp trung bình  $\leq 70$  mm Hg và đáp ứng với truyền dịch.

5.2. Về Thận : lưu lượng nước tiểu  $< 0,5$  ml/kg/giờ trong vòng 1 giờ dù có truyền dịch.

5.3. Về hô hấp : tỷ số  $\text{PaO}_2/\text{FI O}_2 \leq 250$  hay nếu chỉ có phổi là cơ quan duy nhất tổn thương thì tỷ số này  $\leq 200$

5.4. Về Huyết học : Tiểu cầu  $\leq 80.000/\text{mm}^3$  máu hay giảm 50% so với chỉ số cao nhất trong 3 ngày vừa qua.

5.5. Về chuyển hóa : Có hiện tượng nhiễm toan chuyển hóa không giải thích được : pH máu  $\leq 7,3$  hay mức kiềm thiếu (base deficit)  $\geq 5$  mEq/L hay lactate máu gấp 1,5 lần trị số cao nhất của mức bình thường.

5.6. Về bù dịch : đủ, biểu hiện bằng áp lực tĩnh mạch trung ương  $\geq 8$  mmHg hay áp lực động mạch phổi bít  $\geq 12$  mm Hg

6. *Sốc nhiễm trùng*

Gồm sepsis + hạ huyết áp kéo dài ít nhất một giờ dù đã bù dịch đủ.

Sepsis + hạ huyết áp. Chỉ duy trì được huyết áp tâm thu  $\geq 90$  mm Hg hay huyết áp trung bình  $\geq 70$  mm Hg khi có thuốc vận mạch.

(Hạ huyết áp khi huyết áp tâm thu  $\leq 90$  mm Hg hay giảm  $> 40$  mm Hg so với huyết áp tâm thu bình thường của bệnh nhân)

7. *Sốc nhiễm trùng không hồi phục*

Khi sốc nhiễm trùng có hạ huyết áp kéo dài trên 1 giờ, không đáp ứng với bù dịch hay các thuốc vận mạch.

8. *Hội chứng rối loạn chức năng đa cơ quan (multiple-organ dysfunction syndrome: MODS)*

Khi có rối loạn chức năng từ hai cơ quan trở lên. Cần phải can thiệp mới giữ được cân bằng nội môi.

### III. NGUYÊN NHÂN

Nguyên nhân của nhiễm trùng toàn thân có thể là bất kỳ một tác nhân VSV ở bất cứ lớp nào (vi khuẩn, nấm, ký sinh trùng...). Hiện tượng VSV có mặt trong máu không nhất thiết, cũng không đủ để gây nhiễm trùng toàn thân. Ngược lại, không cần đến toàn bộ bản thân VSV, chỉ

cần những phân tử, những độc tố có nguồn gốc từ VSV, tại chỗ hay lan toả trong máu cũng có thể gây đáp ứng nhiễm trùng toàn thân.

Người ta chỉ phát hiện được vi khuẩn hay nấm trong 24-40% trường hợp có biểu hiện hội chứng nhiễm trùng (nhiễm trùng toàn thân nặng) và 40-70% có sốc nhiễm trùng. Đa số là vi khuẩn (gram âm hay gram dương) chiếm 75-80% ; còn lại là nhiễm nấm huyết hay hỗn hợp nhiều vi khuẩn. Ở những bệnh nhân cấy máu âm tính, thường tìm thấy tác nhân gây bệnh tại chỗ. Tuy nhiên, một số trường hợp, dù biểu hiện lâm sàng của hội chứng nhiễm trùng, thậm chí sốc nhiễm trùng rất rõ, vẫn không tìm ra vi khuẩn gây bệnh.

#### IV. DỊCH TỄ

Ở Hoa kỳ, ghi nhận nhiễm trùng nặng gây tử vong > 100.000 người hàng năm. Tần số mới mắc của hội chứng nhiễm trùng hàng năm từ 300-500.000 ca hàng năm. Hơn 2/3 trường hợp nhập viện vì những nguyên nhân không nhiễm trùng. Những yếu tố làm dễ quá trình nhiễm trùng gồm: đái tháo đường, xơ gan, bông, có làm thủ thuật xâm nhập hay đặt thiết bị trong cơ thể, điều trị các thuốc gây giảm bạch cầu. Những yếu tố chủ yếu gây nhiễm trùng huyết gram dương : đặt catheter tĩnh mạch, đặt thiết bị cơ học trong người, bông, nghiện chích ma tuý. Nhiễm nấm huyết thường gặp ở những người suy giảm miễn dịch, dùng thuốc gây giảm bạch cầu, thường xảy ra sau khi dùng kháng sinh phổ rộng. Tần số gia tăng nhiễm trùng huyết còn do tăng tuổi thọ của một số bệnh mạn tính, tăng số bệnh nhân nhiễm HIV/AIDS. Xử dụng corticoide, kháng sinh, đặt thiết bị nhân tạo trong người, thở máy cũng là những yếu tố nguy cơ cao.

Ở Việt nam, chưa có thống kê có hệ thống. Tuy nhiên, ở bất cứ khoa nào, nhiễm trùng huyết đều xảy ra, nhất là khi có nhiễm trùng ở một cơ quan (thận, gan, phổi.) không được điều trị đúng và kịp thời. Nhiễm tụ cầu từ những nhiễm trùng da không được xử lý đúng cũng là một nguyên nhân gây nhiễm trùng chủ yếu vi khuẩn gram dương ở nước ta.

#### V. SINH LÝ BỆNH

Phản ứng của cơ thể đối với nhiễm trùng thường bắt đầu khi VSV lan từ đường tiêu hoá hay da vào các mô lân cận. Các nhiễm trùng tại chỗ có thể đưa đến vãng trùng máu hay nhiễm trùng máu. Ngoài ra VSV có thể trực tiếp vào máu qua đường tiêm chích. Trong nhiều trường hợp không tìm thấy ổ nhiễm trùng tiên phát. Thông thường nhiễm trùng chỉ xảy ra khi VSV gây bệnh vượt qua được đề kháng tự nhiên hay miễn dịch của cơ thể. Những yếu tố nội tại của cơ thể giúp cho vi sinh vật phát triển như các suy giảm hay thiếu kháng thể, bổ thể, miễn dịch trung gian tế bào.

##### 1. Các tín hiệu của vi sinh vật

Một số phân tử của VSV được cơ thể nhận diện như là tín hiệu xâm nhập của VSV. Mạnh nhất và được nghiên cứu nhiều nhất là nội độc tố có bản chất là **lipopolysaccharide (LPS)**. Nội độc tố khi xâm nhập vào máu sẽ được một protein của cơ thể gắn vào và chuyển đến cho phân tử CD14 trên bề mặt các tế bào đơn nhân, các đại thực bào, các bạch cầu đa nhân trung tính. Tương tác này dẫn đến sản xuất và phóng thích nhiều chất trung gian như yếu tố hoại tử u (**tumor necrosis factor  $\alpha$  : TNF  $\alpha$** ), chất này sẽ khuếch đại các tín hiệu của LPS đến các mô và tế bào khác. Các phân tử CD14 hòa tan trong huyết tương cũng sẽ kết hợp với LPS và chuyển đến cho các tế bào nội mô của mạch máu, vốn không có sẵn phân tử CD14 trên màng tế bào. Một số **polysaccharide** khác, một số enzyme ngoài tế bào, **peptidoglycan và acide lipotechoic** của vi khuẩn gram dương, một số độc tố cũng có khả năng kích thích các phản ứng cơ thể tương tự. Phân tử CD14 vì vậy có thể xem như là thụ thể nhận được nhiều tín hiệu khác nhau của vi khuẩn, khởi động quá trình phản ứng cơ thể khi có vi khuẩn xâm nhập. Các cơ chế tự có khác của cơ thể có khả năng nhận biết các phân tử của vi sinh vật xâm nhập gồm: **hệ thống bổ thể** (thường hoạt hoá qua đường **proverdin**), **protein kết hợp với mannose, protein C hoạt hóa (C reactive protein : CRP)**.

##### 2. Phản ứng của cơ thể

Đáp ứng với nhiễm trùng của cơ thể là một chuỗi tương tác phức tạp giữa các phân tử phát tín hiệu của vi khuẩn, các bạch cầu, các chất trung gian thể dịch và các tế bào nội mô.

### 2.1. Các cytokine

Các cytokin gây viêm khuyếch đại và làm biến đổi đáp ứng. TNF  $\alpha$  kích thích bạch cầu và các tế bào nội mô giải phóng các cytokine khác và ngay cả chính nó, trình diện các phân tử kết dính trên bề mặt các tế bào và tăng cường chuyển hoá *acide arachidonic*. Ở những bệnh nhân nhiễm trùng nặng, nồng độ TNF $\alpha$  rất cao. Hơn nữa, trên thực nghiệm, khi truyền TNF $\alpha$  có thể tạo nên được nhiều triệu chứng đặc trưng cho hội chứng nhiễm trùng và nhiễm trùng huyết như sốt, tim đập nhanh, thở nhanh, tăng bạch cầu, đau cơ, ngủ gà. Ở động vật, liều cao TNF $\alpha$  có thể gây sốc, đông máu rải rác lòng mạch và chết. Chất đối kháng đặc hiệu với TNF  $\alpha$  có thể làm giảm các phản ứng của nhiễm trùng và ngăn ngừa được tử vong ở động vật bị tiêm nội độc tố LPS.

Tuy nhiên, dầu đóng vai trò quan trọng nhất, TNF  $\alpha$  cũng chỉ là một trong nhiều cytokine góp phần vào quá trình nhiễm trùng. *Interleukin 1 $\beta$*  chẳng hạn là một cytokin khác có nhiều phản ứng tương tự như TNF  $\alpha$ , và càng đóng vai trò quan trọng hơn khi tiến trình nhiễm trùng càng nặng. TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , *interferon- $\gamma$*  và các cytokine khác có lẽ tương tác hợp đồng với nhau và với các chất trung gian khác. Một số cytokine như TNF $\alpha$  và IL-1 $\beta$  còn có khả năng kích thích sản xuất ra chính nó theo cơ chế *feed back dương*. Khi quá trình nhiễm trùng nặng hơn, hỗn hợp các cytokine và các chất trung gian khác trở nên rất phức tạp. Người ta tìm thấy hơn 30 phân tử và tiền phân tử gây viêm ở trường hợp sốc nhiễm trùng. Trên thực nghiệm, người ta có thể ngăn chặn phản ứng nhiễm trùng bằng cách trung hoà một trong số những cytokine nói trên. Tuy nhiên khi tiến trình đã tiến triển, người ta không cứu thoát được động vật bị nhiễm trùng nặng hay bị sốc nhiễm trùng.

### 2.2. Những chất trung gian dẫn xuất từ Phospholipide

*Arachidonic acid*, giải phóng từ *phospholipide* của màng tế bào do men *phospholipase A<sub>2</sub>*, sẽ chuyển hoá theo đường của men *cyclooxygenase* tạo thành *prostaglandin* và *thromboxanes*. *Prostaglandin E<sub>2</sub>* và *prostacyclin* là những chất gây dẫn mạch ngoại biên trong khi thromboxane gây co mạch và kích thích ngưng tập tiểu cầu.

Một chất trung gian có nguồn gốc từ phospholipide cũng quan trọng trong nhiễm trùng là yếu tố hoạt hoá tiểu cầu (*platelet-activating factor : PAF*). PAF kích thích mạnh tập trung bạch cầu đa nhân và phóng thích các chất chứa trong hạt của các tế bào này, kích thích ngưng tập tiểu cầu, và có thể làm tổn thương các mô.

### 2.3. Những yếu tố đông máu

Lắng đọng *fibrin* nội mạch, tạo huyết khối và đông máu rải rác trong lòng mạch (DIC) là những đặc điểm quan trọng của đáp ứng nhiễm trùng. TNF  $\alpha$  gây đông máu rải rác trong lòng mạch theo cơ chế: Khởi đầu, chất này làm các bạch cầu đơn nhân biểu hiện các *yếu tố mô (tissue factors)* lên bề mặt tế bào. Các yếu tố này khi lộ ra sẽ kết hợp với yếu tố đông máu VIIa thành lập một phức thể hoạt động có khả năng chuyển các yếu tố X và XI thành dạng hoạt động. Kết quả đưa đến khởi động quá trình đông máu nội sinh lẫn ngoại sinh, sau đó hình thành các fibrin. Quá trình đông máu cũng được khởi động do hệ thống ức chế đông máu của protein C và protein S bị tổn thương. Hiện tượng tiêu sợi huyết thường bị ức chế bởi chất ức chế hoạt hoá plasminogen vốn có nồng độ cao trong quá trình nhiễm trùng. Vì vậy có xu hướng lắng đọng fibrin trong lòng mạch, tạo huyết khối và chảy máu. Hoạt hoá *hệ thống tiếp xúc lòng mạch (contact system)* thường gây hạ huyết áp hơn là gây đông máu rải rác.

### 2.4. Hệ thống bổ thể

Hoạt hoá bổ thể tạo nên các sản phẩm cùng với C<sub>5a</sub> kích thích các phản ứng với bạch cầu đa nhân như hoá ứng động, tập trung, vỡ các hạt trong lòng bạch cầu, sản xuất các gốc Oxy tự do. Khi đưa vào động vật thực nghiệm, C<sub>5a</sub> gây hạ huyết áp, co mạch phổi, giảm bạch cầu, tăng tính thấm mao mạch (một phần do tổn thương các tế bào nội mô)

### 2.5. Hoạt hoá tế bào nội mô

Nhiều mô bị tổn thương trong quá trình nhiễm trùng. Các nội mô mạch máu cũng bị tổn thương, gây thấm dịch ra ngoài và tạo các vi huyết khối trong lòng mạch, từ đó cản trở quá trình đưa oxy và cơ chất đến các tế bào của vùng bị ảnh hưởng. Các chất trung gian nguồn gốc từ bạch cầu, và các huyết khối tạo bởi sợi huyết, bạch cầu và tiểu cầu, cũng có góp phần gây tổn thương các mô, nhưng vai trò chủ yếu trong quá trình này vẫn là tế bào nội mô mạch. Các chất kích thích như TNF $\alpha$  sản xuất và phóng thích các cytokines, các yếu tố tiền đông máu, PAF, các yếu tố dẫn mạch (*nitrite oxide*) và các chất trung gian khác. Ngoài ra, các *phân tử điều hoà kết dính* cũng làm tăng khả năng kết dính của bạch cầu vào nội mô thành mạch. Trong khi các phản ứng này làm tăng khả năng thực bào tại vùng viêm nhiễm, hoạt hoá các khả năng kháng khuẩn của cơ thể, thì sự hoạt hoá các tế bào nội mô cũng làm tăng thấm thành mạch, tạo huyết khối vi mạch, đông máu rải rác và hạ huyết áp. Hơn nữa, thành mạch còn bị tổn thương bởi các enzyme của bạch cầu đa nhân (như *elastase*) và các chất chuyển hoá trung gian có oxy gây độc tế bào, gây nên xuất huyết cục bộ. Ngăn cản quá trình kết dính bạch cầu vào bề mặt tế bào nội mô bằng cách dùng kháng thể đơn dòng chống lại *yếu tố kết dính 1 (intercellular adhesion molecule 1)*, có thể phòng được hoại tử mô khi tiêm nội độc tố vào động vật thực nghiệm.

## VI. LÂM SÀNG VÀ THÁI ĐỘ XỬ TRÍ

Quá trình nhiễm trùng huyết thường khởi đầu với ổ nhiễm tiên phát, có khi rõ ràng (nhọt da, viêm đường mật cấp, viêm thận bể thận...), có khi rất kín đáo không thấy ngay được.

### 1. Xử trí ban đầu

#### 1.1. Những triệu chứng gợi ý

Sốt, lạnh run, mệt mỏi toàn thân. Hiếm gặp hơn là những triệu chứng hạ nhiệt, suy tuần hoàn cấp, biểu hiện thần kinh trung ương (lú lẫn, mê sảng, rối loạn tâm thần), vàng da không giải thích được. Những triệu chứng này thường gặp ở người lớn tuổi.

#### 1.2. Công thức máu

Thường cho thấy tăng bạch cầu, trong đó chủ yếu là đa nhân trung tính.

#### 1.3. Cây máu

Nên thực hiện khi bệnh nhân đang ở cao điểm cơn sốt hay khi đang lạnh run. *Cây máu lập lại ít nhất 3 lần trước khi cho kháng sinh* theo kinh nghiệm. Kết quả cây máu dương tính sẽ khẳng định chẩn đoán nhiễm trùng huyết sau này.

#### 1.5. Khám toàn diện

- *Tìm đường vào của vi khuẩn* : da, đường tiêu, đường mật, tiêu hoá, phổi hay tai mũi họng. Trong trường hợp nghi ngờ nhiễm trùng bệnh viện cần tìm đường vào từ các đường tiêm truyền tĩnh mạch, đặt các thiết bị ống thông ở đường tiêu, hô hấp hay ngoài da.

- *Tìm những ổ nhiễm trùng thứ phát*

- Khám lâm sàng bổ sung với các xét nghiệm hình ảnh học (siêu âm, X quang, CT..)

- Xét nghiệm vi khuẩn tại ổ nhiễm tiên - thứ phát nếu (+) dùng kháng sinh trị liệu.

#### 1.6. Đánh giá độ trầm trọng

- Lưu ý đến *cơ địa* (tuổi già, bệnh có sẵn trước đó, tình trạng suy giảm miễn dịch)

- Bản chất của *đường vào* và *những ổ khu trú thứ phát*.

- Tình trạng huyết động.

- Tình trạng ý thức.

#### 1.7. Chọn phương thức điều trị ban đầu

Chủ yếu điều trị triệu chứng, bắt buộc nhập viện. Điều trị bệnh tiềm tàng hay có trước, phòng và điều chỉnh giảm thể tích. Cho kháng sinh theo kinh nghiệm, dựa trên bối cảnh khởi đầu của nhiễm trùng và phổ kháng sinh, sự nhạy cảm kháng sinh của vi khuẩn theo từng địa phương. Xử lý đường vào (rút sonde, thay catheter, dẫn lưu ổ mủ..).

### 2. Xử trí khi có kết quả xét nghiệm

#### 2.1. Đánh giá lại kháng sinh đã dùng

Tuỳ theo kết quả vi khuẩn và kháng sinh đồ.

## 2.2. Đánh giá hiệu quả điều trị

Dựa vào tình trạng toàn thân, nhiệt độ, bạch cầu máu và các ổ nhiễm trùng thứ phát.

- Nếu sốt vẫn tiếp tục sau 3 ngày điều trị, cần phải *cấy máu lại*. Các khả năng có thể:

\* *Kết quả cấy máu vẫn như lần trước*: Sai lầm trong dùng thuốc (liều thấp, thuốc không thấm được vào ổ nhiễm khuẩn, tương tác thuốc..), hoặc ổ nhiễm trùng chưa thể diệt ngay được sau 3 ngày: viêm nội tâm mạc.

\* *Kết quả vi khuẩn giống như cấy lần đầu, nhưng kháng sinh đồ khác*: Vi khuẩn đột biến, trở nên kháng thuốc. Thường gặp khi chỉ dùng một kháng sinh (với fluoroquinolone, fosfomycine, rifampicine, acide fusidique, cephalosporin thế hệ 3) và hay gặp đối với một số vi khuẩn như *tụ cầu*, *P. aeruginosa*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Citrobacter*)

\* *Cấy máu có kết quả vi khuẩn khác lần đầu* : bội nhiễm.

\* *Cấy máu âm tính*: Ổ nhiễm trùng sâu chưa dẫn lưu, viêm tĩnh mạch ở vùng tiêm truyền, nhiễm trùng bệnh viện kèm thêm, dị ứng thuốc, huyết khối tĩnh mạch sâu...

# SỐC NHIỄM KHUẨN

Là biến chứng cấp tính, nặng (có thể tử vong) của nhiễm trùng, có thể cứu được nếu phát hiện sớm và điều trị đúng nên chúng tôi tách hẳn ra thành một phần riêng trong bài này.

## I. NHẮC LẠI ĐỊNH NGHĨA

Như đã nói ở trên, sốc nhiễm trùng gồm :

- Nhiễm trùng có biểu hiện toàn thân (*sepsis*)

- Hạ huyết áp: Huyết áp tâm thu < 90mm Hg hay giảm hơn 40mm Hg so với huyết áp tâm thu lúc bình thường. Hoặc huyết áp động mạch (đo trực tiếp bằng thiết bị xâm nhập vào động mạch nối với một monitoring). Không tìm thấy lý do nào khác gây hạ huyết áp.

- Hạ huyết áp kéo dài ít nhất 1 giờ bù đủ lượng dịch.

Hay: Phải dùng thuốc vận mạch mới duy trì được huyết áp tâm thu  $\geq 90$  mm Hg hay huyết áp động mạch trung bình  $\geq 70$  mm Hg

Ranh giới giữa nhiễm trùng toàn thân nặng và sốc nhiễm trùng rất mong manh, vì thế điều trị tích cực nhiễm trùng toàn thân nặng là một hình thức để phòng sốc nhiễm trùng. Bản chất ban đầu của sốc nhiễm trùng là sốc giảm thể tích, không bù dịch kịp thời cùng với điều trị nhiễm trùng thích đáng, sẽ tiến sang giai đoạn sốc lạnh hay sốc giảm phân bố máu (*hypokinetic shock*), giảm tưới máu cho mô dẫn đến toan máu, thiếu niệu, rối loạn ý thức..).

## II BỆNH NGUYÊN

### 1. Các yếu tố khởi đầu

Giải phóng các thành phần của tác nhân gây bệnh như các mảnh của vách tế bào vi khuẩn (*peptidoglycan*, *axit teichoic*..), ngoại và nội độc tố (vi khuẩn Gram âm), trong đó thành phần *lipopolysaccharide (LPS)* với lõi trung tâm lipide A được nghiên cứu nhiều nhất.

### 2. Dịch tác động

#### 2.1. Về thể dịch

Hiện tượng hoạt hóa bổ thể, giải phóng C3a và C5a và yếu tố đông máu XII.

#### 2.2. Về tế bào

Hoạt hóa đại thực bào, tế bào đơn nhân, giải phóng các cytokin (TNF, IL1, IL6, IL8).

### 3. Hậu quả

Hoạt hóa quá trình đông máu, liên quan đến độ nặng của tình trạng nhiễm trùng.

Hoạt hóa các bạch cầu trung tính, dính vào nhau và dính vào tế bào nội mạc. Quá trình này đưa đến hội chứng ARDS ở phổi.

Giải phóng các chất của màng tế bào như *acid arachidonic*, các gốc tự do và các men thuộc tiêu thể gây độc tế bào, làm tổn thương tế bào nội mô mao mạch, gây tăng tính thấm mao mạch và dẫn mạch, trên lâm sàng biểu hiện bởi sốc giảm thể tích.

Dưới tác động của nội độc tố và tế bào nội mô bị tổn thương, nhiều chất trung gian hoạt hóa. Cường độ và vị trí tác động của các chất trung gian này lên các tế bào (rối cơ quan), giải thích giai đoạn lâm sàng, tiến triển, khả năng hồi phục hay không của sốc nhiễm trùng.

**Suy tuần hoàn cấp:** Là hậu quả của giảm thể tích tuyệt đối (dịch thấm ra ngoài lòng mạch) và tương đối (liệt mạch do giảm trương lực mạch máu) và do tim không bù trừ nổi do tác dụng *inotrope* (-) của nhiều chất trong máu chưa xác định được.

### III. LÂM SÀNG

Cổ điển người ta chia thành 2 giai đoạn: sốc nóng và sốc lạnh

Triệu chứng	Sốc nóng (hyperkinetic)	Sốc lạnh (hypokinetic)
Nhịp tim	↑ mạch nhầy mạnh	↑ mạch yếu
Huyết áp	Bình thường, hiệu áp rộng	↓ hiệu áp hẹp
Dấu vân hồ (Marbrure) ở đầu gối	-	+
Suy tim trên lâm sàng	-	+
Đầu chi	Nóng, khô, tưới máu tốt	Lạnh, vân cẩm thạch
Nước tiểu (đặt sonde để theo dõi là tốt)	Bình thường hay giảm	< 20ml/giờ

**Bảng 2: Phân biệt sốc nóng và sốc lạnh trong sốc nhiễm trùng**

### IV. XỬ TRÍ

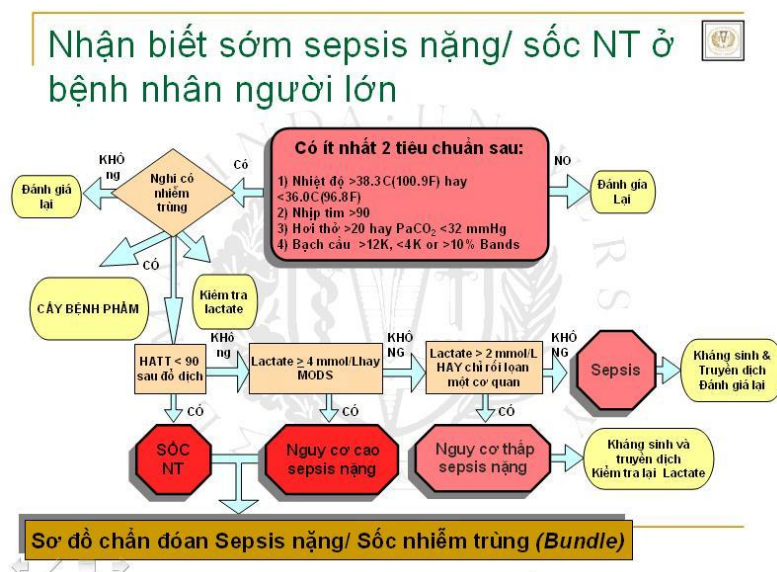
#### 1. Chẩn đoán sốc nhiễm trùng

Ở giai đoạn sớm thường rất khó chẩn đoán, tương ứng với giai đoạn trước đây gọi là sốc nóng. Cần lưu ý đến các triệu chứng nhẹ không đặc hiệu như: cảm giác mệt đột ngột, kiệt sức, lo lắng, thay đổi hành vi buồn nôn, thở nhanh. Huyết áp sẽ báo động hay xác định sốc.

Tuy nhiên có trường hợp sốc xảy ra đột ngột với triệu chứng nhiễm độc nặng ngay từ đầu (tử ban ác tính do não mô cầu) với co mạch mạnh (sốc lạnh) Nếu bù kịp và đủ dịch, thường hồi phục nhanh và không qua giai đoạn suy tim

Hiện nay, lactate máu là một xét nghiệm thường được sử dụng để nghi ngờ có thiếu Oxy của các cơ quan và được dùng như một chỉ số để chẩn đoán nhiễm trùng biểu hiện toàn thân nặng và sốc nhiễm trùng.

Có thể theo sơ đồ sau đây ( của GS Bruyant Nguyễn, Đại học Loma Linda, Hoa kỳ)



#### 2. Xác định bản chất sốc và loại trừ nguyên nhân không phải nhiễm trùng

Cần tìm các triệu chứng liên quan đến nhiễm trùng (hội chứng nhiễm trùng toàn thân nặng, ảnh hưởng phủ tạng, đường vào...). Tăng hay hạ nhiệt, tăng hay giảm bạch cầu hay đáp ứng viêm toàn thân, nếu là dấu hiệu duy nhất thì không đặc hiệu để chẩn đoán nhiễm trùng.

### 3. Đánh giá hậu quả của sốc

#### 3.1. Lâm sàng

Đánh giá mức hạ huyết áp, tuần hoàn ngoại vi, chức năng thận (vô niệu, cần thẩm phân - chạy thận nhân tạo), tình trạng phổi (khó thở, hội chứng ARDS, cần thở máy), thần kinh (mở khí quản, đặt sonde dạ dày, hô hấp hỗ trợ), tiêu hóa (chảy máu, tắc ruột, viêm đại tràng do thiếu máu cục bộ).

#### 3.2. Cận lâm sàng

Đánh giá các rối loạn chuyển hóa (Tăng lactate máu > 2mmol/L, điện giải đồ, creatinin máu), chức năng gan (ứ mật, tiêu tế bào gan, suy gan), chức năng cầm - đông máu toàn bộ (DIC, tiêu sợi huyết).

### 4. Xác định nguyên nhân nhiễm trùng

Cấy máu. Tìm vi khuẩn ở đường vào, các ổ nhiễm di trú (nhuộm soi, cấy bệnh phẩm).

### 5. Xét nghiệm khác tùy theo gợi ý lâm sàng.

Cơ chế	Nguyên nhân	Lâm sàng	Cận lâm sàng
Nghẽn mạch máu về tim	Thuyên tắc phổi	Đau ngực, suy tim phải, viêm TM	ECG, Phim phổi, khí máu, phóng xạ đồ phổi, chụp mạch máu phổi
Suy tim	Chèn ép do tràn dịch Nhồi máu cơ tim Loạn nhịp	Mạch nghịch lý, suy tim phải hay toàn bộ Đau ngực, suy tim toàn bộ	ECG, siêu âm ECG, troponin, siêu âm ECG
Giảm thể tích thật sự hay tương đối	Chảy máu Phản vệ Viêm tụy cấp	Xanh, chảy máu ra ngoài Đỏ da, phù Quincke Đau bụng	Công thức máu Amylase máu ↑

**Bảng 3: Một số xét nghiệm tùy theo bệnh cảnh lâm sàng**

## V. ĐIỀU TRỊ CỤ THỂ

Sau khi khám và cân nhắc chẩn đoán một cách nhanh chóng, cần tiến hành điều trị ngay lập tức, không chờ đợi các kết quả.

### 1. Điều chỉnh huyết áp

Trước tiên, phải bù dịch trong vòng 20 phút, dưới hướng dẫn của áp lực tĩnh mạch trung tâm. Có thể dùng dung dịch keo 500ml cho người lớn hay 20ml/kg cho trẻ. Nếu huyết áp vẫn tiếp tục thấp hay kẹt, hoặc cải thiện ít, tiếp tục bù dịch lần 2.

Nếu vẫn thất bại, có thể dùng thuốc vận mạch như Dopamin 10-20 µg/kg/phút tăng dần 2-5µg/kg mỗi phút trong vòng 10 phút.

Nếu không có hiệu quả, cần xem lại tất cả các xét nghiệm liên quan để định hướng điều trị. Ở người lớn, đặt sonde Swan-Gans để theo dõi áp lực động mạch phổi và động mạch phổi bít. Nếu các thông số chứng tỏ bù dịch chưa đủ, tiếp tục bù dịch. Nếu có chứng cơ suy tim, dùng Dopamin 20µg/kg/phút kèm Dobutamin 5-15 µg/kg/phút.

Nếu không cải thiện có thể dùng Adrenaline 0,5-5µg/kg/phút.

Ở trẻ em, quá trình cũng tương tự, tuy nhiên cần cân nhắc khi các thông số cho biết có thể do liệt mạch. Trong trường hợp liệt mạch, có thể dùng Noradrenalin (0,5-5µg/kg/phút) kèm theo Dobutamin hay không (5-15 µg/kg/phút) hay chỉ dùng một mình Adrenaline 0,5-5µg/kg/phút.

### 2. Điều trị nhiễm trùng

Nếu thành công, xử dụng kháng sinh theo kinh nghiệm và tiếp tục theo dõi, khi có kết quả kháng sinh đồ sẽ điều chỉnh và tiếp tục theo dõi.

**Câu hỏi ôn tập**

1. Trình bày các khái niệm về mang trùng, nhiễm trùng có triệu chứng và nhiễm trùng không có triệu chứng.
2. Trình bày các định nghĩa theo quy ước về hội chứng đáp ứng viêm toàn thân (SIRS), sepsis nặng, hạ huyết áp (trong nhiễm trùng), sốc nhiễm trùng và hội chứng suy đa phủ tạng.
3. Phân biệt vãng trùng huyết và nhiễm trùng huyết.
4. Để đánh giá tế bào không được cung cấp đủ oxy, trong sốc hiện nay người ta thường xét nghiệm thông số nào? (giả sử bạn đủ điều kiện của một trung tâm ICU hiện đại).
5. Trình bày lại sơ đồ chẩn đoán sepsis nặng/sốc nhiễm trùng.



**Bài 4.****SỐT KÉO DÀI CHƯA RÕ NGUYÊN NHÂN***Ts, BsCKI Nguyễn Lô***Mục tiêu**

1. Sinh viên biết và nắm vững định nghĩa quy ước thế nào là sốt kéo dài chưa rõ nguyên nhân.
2. Trong khả năng và phương tiện sẵn có tùy theo môi trường, có thể xử trí hợp lý trước một trường hợp sốt kéo dài chưa rõ nguyên nhân.

**Nội dung****I. ĐỊNH NGHĨA**

Năm 1961, Petersdorf và Beeson định nghĩa sốt kéo dài chưa rõ nguyên nhân như sau:

- Nhiệt độ bệnh nhân luôn luôn trên 38,2 độ C dù đo bất kỳ lúc nào.
- Sốt kéo dài trong suốt ít nhất 3 tuần.
- Tiến hành đủ mọi khám xét lâm sàng và cận lâm sàng trong phạm vi có thể có ở một bệnh viện, trong vòng 1 tuần vẫn không tìm ra được nguyên nhân.

Sốt kéo dài chưa rõ nguyên nhân (SKDCRNN) vì vậy có thể phân biệt được với những trường hợp tự tạo, thường có thể chẩn đoán nhanh trong vòng 24 giờ.

Định nghĩa này được công nhận và xử dụng rộng rãi trên toàn thế giới trong 30 năm và được xem như là định nghĩa cổ điển.

Đến nay, với sự tiến bộ của Y học, Durack và Street đề nghị cách phân loại mới về sốt kéo dài chưa rõ nguyên nhân như sau:

Đặc điểm	Phân loại sốt kéo dài chưa rõ nguyên nhân			
	Tại bệnh viện	Giảm bạch cầu	Nhiễm HIV	Cổ điển
Tình trạng bệnh nhân	Đang nằm viện. Khi vào không sốt. Đang cần săn sóc đặc biệt	BC trung tính < 500/mm <sup>3</sup> hay là sẽ giảm xuống mức này trong vài ngày	Khẳng định với Western Blot (+)	Tất cả những người khác sốt kéo dài trên 3 tuần
Thời gian từ khi mắc đến khi khám bệnh	3 ngày	3 ngày	3 ngày. Nếu ngoại trú là 3 tuần	3 ngày hay đến khám 3 lần tiếp nhau (ngoại trú)
Một số nguyên nhân minh họa	Viêm tắc TM nhiễm trùng, viêm xoang, viêm đại tràng giả mạc, sốt do thuốc	Nhiễm trùng quanh hậu môn. Nhiễm nấm Candida, Aspergillus	Lao, lymphoma, do thuốc ARV, nhiễm phức hợp Mycobacteria không điển hình	Nhiễm trùng. Bệnh ác tính, các bệnh gây viêm, do thuốc.

**Bảng 4: Phân loại sốt kéo dài chưa rõ nguyên nhân**

Tuy nhiên trong bối cảnh kinh tế - xã hội và nền y học của nước ta, áp dụng định nghĩa cổ điển của Petersdorf phù hợp và thực tế hơn. Vì thế trong bài này, chỉ đề cập đến sốt kéo dài chưa rõ nguyên nhân cổ điển.

Hội chứng viêm: Gọi là hội chứng viêm cận lâm sàng khi có : VSS tăng ( >16mm ở đàn ông, >25mm ở phụ nữ theo phương pháp *Westergreen*, hoặc >7mm ở nam giới, >16mm ở nữ giới theo phương pháp *Wintrobe*.

Ngoài ra, người ta còn lưu ý rằng một số protein cũng gia tăng, phổ biến nhất là protein C phản ứng (CRP).

## II. CÁC BƯỚC CHẨN ĐOÁN SKDCRNN

### 1. Tiền sử

Hỏi bệnh sử và tiền sử cần thận là một khâu cơ bản trong chẩn đoán.

Cần xác định 7 điểm sau :

- Các thuốc đã sử dụng
- Có đi du lịch ở đâu không ?
- Có tiếp xúc với động vật.
- Nghề nghiệp
- Lối sống
- Tiền sử bệnh
- Triệu chứng hiện có.

Một số thuốc có thể gây sốt, nhất là một số kháng sinh. Trong trường hợp này sốt biến mất trong vòng 24 giờ sau khi ngưng thuốc, và xuất hiện lại khi thuốc được tiếp tục dùng.

Du lịch đến những vùng dịch tễ của sốt rét, sốt vàng có thể gợi ý đến các bệnh này.

Tiếp xúc với một số động vật có thể là nguồn gốc của một số bệnh có thể gây sốt (bệnh do *Rickettsia*, bệnh *Sodoku*...)

Một số nghề nghiệp có thể tạo điều kiện mắc một số bệnh có sốt như chăn nuôi chim có thể mắc bệnh sốt vệt do *Chlamydia*...

Lối sống cũng ảnh hưởng đến một số bệnh như nghiện hút có thể dẫn đến AIDS.

Tiền sử có thể gợi ý cho một nguyên nhân sốt. Ví dụ : tiền sử sỏi mật gợi ý đến một nhiễm trùng đường mật.

Những triệu chứng hiện tại rất quan trọng để định hướng chẩn đoán. Tuy nhiên theo định nghĩa, các triệu chứng khám được trong trường hợp SKDCRNN thường rất nghèo nàn và không cho phép hướng đến một cách rõ rệt một bệnh nào.

### 2. Phân tích diễn tiến cơn sốt

Phân tích diễn tiến cơn sốt thường rất hữu ích cho chẩn đoán. Ví dụ sốt thành từng cơn kèm theo run lạnh thường xảy ra trong những ca nhiễm trùng huyết, sốt có chu kỳ thường gặp trong sốt rét...

### 3. Khám lâm sàng tỷ mỉ và toàn diện

Rất có ích cho chẩn đoán nguyên nhân sốt. Cần chú ý có sụt cân không ? có tiếng thổi ở tim không ? (cảnh giác viêm nội tâm mạc), gan, lách, hạch có lớn không ? Khám tuyến giáp để loại trừ hoặc cảnh giác các bệnh về tuyến giáp (cơn bão giáp ?) Khám kỹ xoang miệng, răng, tai mũi họng để tìm các bệnh có thể gây sốt ở vùng này, nếu cần tham khảo thêm ý kiến của các đồng nghiệp về các chuyên khoa này.

### 4. Xét nghiệm cận lâm sàng :

Tùy theo trang bị và phương tiện của cơ sở. Tuy nhiên, một cách tổng quát, trong tuần đầu tiên, tối thiểu, chúng ta phải khảo sát huyết đồ, tế bào vi trùng nước tiểu, cấy máu. Chú ý cấy máu phải được tiến hành trước khi cho kháng sinh. Huyết thanh chẩn đoán thương hàn, giang mai, *Yersinia*, cả *Brucellose* nếu có yếu tố dịch tễ gợi ý, và virus *CMV*, *Điện di protein* và *calci máu*. *Định lượng các men transaminase, Phosphatase kiềm, phosphatase acid ở nam*

*giới*. Chụp X quang một số cơ quan nghi ngờ có thể bị bệnh như phổi, răng, xoang...Siêu âm nội tạng như siêu âm gan, lách, tim cũng cho phép phát hiện một số bệnh gây sốt (Viêm nội tâm mạc bán cấp chẳng hạn).

Kết quả của một số xét nghiệm cần phải lý giải một cách thận trọng vì không thiếu trường hợp dương tính giả. Cũng nên lưu ý rằng ở những người già, công thức bạch cầu thường đảo ngược, phosphatase kiềm thường tăng, yếu tố thấp dương tính mặc dầu không có bệnh lý gì. Ngược lại cần cảnh giác nhiều trường hợp âm tính giả. Ví dụ : Phim phổi có thể bình thường trong nhiều tuần trong một ca lao nội tạng tiến triển.

Trong những trường hợp khó khăn, đôi khi ta phải tiến hành một số xét nghiệm gây phiền phức, đau đớn cho bệnh nhân như sinh thiết, tủy đồ, nội soi, hoặc những xét nghiệm tốn kém như chụp điện toán cắt lớp...

### 5. Điều trị thử

Nhiều trường hợp ta tiến hành điều trị thử theo hướng được nghi ngờ nhiều nhất. Chiến lược điều trị thử thay đổi tùy theo từng nước, tùy theo từng địa phương. Ví dụ ở nước ta, có thể điều trị thử sốt rét, thương hàn, Trong trường hợp nghi ngờ viêm nội tâm mạc nhưng cấy máu âm tính, cũng nên điều trị thử với kháng sinh thích hợp.

### 6. Mổ thăm dò

Nhiều trường hợp có những triệu chứng nghi ngờ nhưng không xác định được bản chất của bệnh ta có thể mổ thăm dò. Tuy nhiên cần phải cân nhắc kỹ lưỡng, đứng trên quan điểm vì quyền lợi của bệnh nhân mà quyết định.

## III. NHỮNG NGUYÊN NHÂN CÓ THỂ DẪN ĐẾN SKDKRNN

### 1. Nhiễm trùng

#### 1.1. Nhiễm trùng toàn thể

##### 1.1.1. Do vi khuẩn

- Nhiễm trùng huyết do các cầu khuẩn Gram dương : Tụ cầu, liên cầu, phế cầu.
- Nhiễm trùng huyết do các vi khuẩn Gram âm như Thương hàn, E.coli, Listeria...
- Lậu, giang mai
- Leptospirose, bệnh Lyme
- Légionellose
- Dịch hạch và các bệnh do các chủng Yersinia khác
- Lao
- Nhiễm vi khuẩn Whitmore
- Bệnh Hansen.
- Rickettsia
- Nhiễm Mycoplasma

##### 1.1.2. Ký sinh trùng

- Sốt rét
- Toxoplasmose
- Leishmaniose
- Trypanosomiase
- Các bệnh do giun sán (sán máng, amip nội tạng..)

##### 1.1.3. Nấm

- Nhiễm Candida
- Nhiễm Cryptococcus

- Histoplasmosis

#### 1.1.4. Virus

- Epstein Barr
- Cytomegalovirus
- HIV

### 1.2. Nhiễm trùng tại chỗ

#### 1.2.1. Ở hệ tim mạch

- Viêm nội tâm mạc
- Viêm màng ngoài tim
- Viêm tắc tĩnh mạch (não, tĩnh mạch cửa..)
- Phình động mạch nhiễm trùng

#### 1.2.2. Ở hệ hô hấp

- Các bệnh viêm phổi, đặc biệt lưu ý đến các bệnh phổi do Chlamydiae, do Legionelle, do *Pneumocystis carinii*...
- Viêm màng phổi có mủ.

#### 1.2.3. Ở bụng

- Áp xe gan
- Viêm quanh gan (do Chlamydiae)
- Áp xe dưới cơ hoành
- Viêm túi mật, viêm ruột thừa, viêm túi thừa Meckel, viêm đại tràng sigma.
- Áp xe lách
- Áp xe thận, viêm đài bể thận, Viêm tủy quanh thận.
- Áp xe vùng chậu, viêm vòi trứng,
- Viêm tuyến tiền liệt.

#### 1.2.4. Thần kinh

- Áp xe não
- Viêm màng não
- Viêm ngoài màng cứng

#### 1.2.5. Xương

- Viêm xương, viêm xương-khớp
- Viêm đĩa cột sống

#### 1.2.6. Viêm xoang, viêm lợi, răng.

### 2. Do u

- Các u lympho dạng Hodgkin hay không phải *Hodgkin*.
- Ung thư máu (leukemia)
- Bệnh Histiocytose
- Các khối ung thư khác : tiên phát như K thận, K đại tràng, K phổi, hoặc từ nơi khác di căn đến như K gan...
- Các u lành tính (U cơ trơn đường tiêu hóa)

### 3. Các bệnh có bản chất viêm.

- Bệnh Horton, bệnh Takayasu
- Viêm mạch máu hoại tử, bệnh Wegener.

- Lupus ban đỏ rải rác.
- Bệnh viêm cơ-bì nhiều nơi (Polydermatomyosite)
- Thấp khớp cấp
- Viêm đa khớp thấp
- Viêm cứng cột sống
- Bệnh Still
- Bệnh Crohn
- Bệnh Whipple
- Sarcoidose
- Bệnh Bercet

#### 4. Những nguyên nhân khác

- Do thuốc
- Bệnh huyết khối-thuyên tắc
- Viêm gan do rượu
- Cường giáp
- U nhầy
- Các bệnh phổi do lắng đọng miễn dịch
- Phình động mạch chủ
- Xơ hóa sau phúc mạc
- U xơ tử cung (họa tử vô trùng)
- Tái hấp thụ một u máu
- Sốt giả vờ.

#### **Câu hỏi ôn tập**

1. Phân biệt sốt với tăng thân nhiệt ác tính (do say nóng, say nắng...).
2. Các bệnh nhiễm trùng cấp nguy hiểm có biểu hiện đầu tiên là sốt hay gặp ở Việt Nam
3. Khi nào thì dùng thuốc hạ nhiệt trong một trường hợp sốt cấp tính?
4. Trình bày định nghĩa cổ điển về sốt kéo dài chưa rõ nguyên nhân.
5. Trình bày các nguyên nhân gây sốt thường gặp trên một số cơ địa đặc biệt: nhiễm HIV, giảm bạch cầu hạt.

## Bài 5.

# HỘI CHỨNG VÀNG DA TRONG CÁC BỆNH NHIỄM TRÙNG

*BsCK2, Ths Hồ thị Thuỳ Vương*

## Mục tiêu

1. Trình bày được triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng của hoàng đả nhiễm khuẩn.
2. Chẩn đoán sớm nguyên nhân gây hoàng đả nhiễm khuẩn.
3. Chỉ định kịp thời điều trị hỗ trợ và nguyên nhân.
4. Xác định được các biện pháp phòng bệnh

## Nội dung

### I. ĐẠI CƯƠNG

Hoàng đả là biểu hiện lâm sàng của tình trạng tăng nồng độ bilirubin trong máu trên mức bình thường, tạo ra triệu chứng vàng mắt và da. Hoàng đả nhiễm khuẩn thường cần thiết có một chẩn đoán nguyên nhân khẩn trương nhằm có biện pháp điều trị kịp thời.

### II. CƠ CHẾ HOÀNG ĐẢM

#### 1. Tăng sản xuất bilirubin

Do tán huyết nhiều hơn bình thường có thể gặp trong sốt rét, nhiễm trùng huyết,...

#### 2. Rối loạn quá trình thu nhận bilirubin vào tế bào gan

Gặp trong viêm gan nhiễm độc do thuốc (Rifamycin, novobiocin...).

#### 3. Rối loạn quá trình liên hợp do thiếu enzyme glycoronyl

Gặp trong viêm gan, xơ gan, vàng da trẻ sơ sinh.

#### 4. Rối loạn quá trình vận chuyển bilirubin vào đường mật

Gặp trong xơ gan, viêm gan nhiễm độc thuốc (INH, oestrogen, halothane...).

5. Tăng sinh đường mật - Viêm gan quản mật - Tắc nghẽn đường mật - Chèn ép đường mật: gặp trong xơ gan, sỏi mật, u đường mật, viêm cơ vòng ođi, u đầu tụy,

### III. PHÂN LOẠI NGUYÊN NHÂN HOÀNG ĐẢM

#### 1. Theo bilirubin máu

##### 1.1. Tăng bilirubin trực tiếp

Nguyên nhân chủ yếu là các bệnh lý từ đường mật trong gan trở xuống

##### 2.2. Tăng bilirubin gián tiếp

Nguyên nhân có thể là các bệnh lý từ tế bào gan trở lên, nhưng thường là trước gan

##### 1.3. Tăng bilirubin hỗn hợp

Thường gặp trong viêm gan cấp hoặc mạn

#### 2. Theo vị trí

##### 2.1. Hoàng đả trước gan

Do hồng cầu vỡ nhiều, giải phóng nhiều huyết sắc tố. Nguyên nhân có thể do :sốt rét, nhiễm trùng huyết....

## 2.2. Hoàng đả tại gan

Do tổn thương tế bào gan, làm cho mật ở các vi ti mật quản dễ thấm vào các vi ti huyết quản, mật khác song song với các tổn thương tế bào gan, các vi ti mật quản cũng có thể bị tổn thương, tiết nhiều chất nhầy, làm thành nút nhầy, gây tắc các vi ti mật quản đó. Nguyên nhân có thể do: viêm gan do virus, nhiễm xoắn khuẩn, nhiễm trùng máu ....

## 2.3. Hoàng đả sau gan

Do cản trở cơ giới trong hoặc sau gan làm cho mật không xuống được ống tiêu hóa, ứ lại trong gan và thấm vào máu. Nguyên nhân thường gặp là tắc mật do sỏi

# IV. LÂM SÀNG

## 1. Hỏi bệnh

### 1.1. Tiền sử cá nhân

- Bệnh lý gan mật ( sỏi mật ), tiền sử hoàng đả từng thời kỳ, cơn đau quặn gan.
- Nghề nghiệp: tiếp xúc với hóa chất, súc vật, lội vùng đầm lầy, sông suối.
- Những thuốc sử dụng gần đây, rượu
- Tiền sử mới đây: phẫu thuật, sảy thai, nạo phá thai, sinh đẻ, truyền máu hoặc sản phẩm của máu, mới đến vùng dịch tễ sốt rét

### 1.2. Tính chất của vàng da

### 1.3. Tiền triệu: Nhức đầu, đau khớp, ban

### 1.4. Dấu hiệu đi kèm: ngứa nhiều (ứ mật), đau bụng (sỏi mật), đau cơ (leptospirose)

### 1.5. Tiến triển của sốt: Sốt cơn có rét run kiểu sốt rét, sốt giảm khi xuất hiện vàng da

## 2. Khám thực thể: Nhằm tìm kiếm:

### 2.1. Các dấu hiệu nặng của bệnh

- Sự rối loạn huyết động: mạch, huyết áp, màu sắc da, lượng nước tiểu.
- Sự suy thoái tế bào gan: hội chứng xuất huyết, bệnh lý não gan, diện đục của gan giảm, hơi thở hôi mùi gan tươi.
- Hội chứng màng não kết hợp thiếu niệu, vô niệu (leptospirose).
- Những dấu hiệu huyết tán cấp ( da xanh, da niêm mạc nhợt, mạch nhanh, lách lớn...).

### 2.2. Các dấu hiệu khác

-Tình trạng gan (độ lớn, mật độ, tính chất, bề mặt gan, phản hồi gan tĩnh mạch cổ, túi mật lớn).

- Dấu hiệu tăng áp lực tĩnh mạch cửa

- Dấu hiệu ứ mật: da mắt vàng, ngứa, phân bạc màu, nước tiểu đậm màu, mạch chậm...

## 3. Cần thăm khám một cách toàn thể cho phép người thầy thuốc có cái nhìn tổng quát

# V. CẬN LÂM SÀNG

## 1. Bilan nhiễm trùng

Cấy máu, cấy nước tiểu, chọc dò nước não tủy nếu có hội chứng màng não.

Tìm ký sinh trùng sốt rét nhất là khi có yếu tố dịch tễ sốt rét

Các phản ứng huyết thanh tùy theo tình huống

## 2. Chức năng gan, tình trạng ứ mật

- Hủy hoại tế bào gan: SGOT, SGPT

- Ứ mật: Tăng bilirubin kết hợp, phosphatase kiềm

- Suy tế bào gan: tỷ prothrombin giảm, yếu tố V, fibrinogen, đường máu, albumin máu giảm.

### 3. *Huyết tán*

Tăng bilirubin tự do, tế bào lưới, sắt huyết thanh, haptoglobin. Hemoglobin nước tiểu (+).

### 4. *Thăm dò về gan*

- Siêu âm gan: Có ích lợi khi có hiện diện của hội chứng ứ mật.
- Chụp cắt lớp: có thể đánh giá tình trạng chủ mô gan, đường mật, tụy tạng, lách, túi mật...
- Chụp đường mật:
  - + Chụp thường
  - + Có uống hoặc tiêm thuốc cản quang
  - + Chụp đường mật ngược dòng
  - + Chụp đường mật trong khi soi ở bụng
- Ghi hình gan bằng đồng vị phóng
- Soi ở bụng
- Sinh thiết gan

### 5. *Xét nghiệm miễn dịch học*

- Các phản ứng huyết thanh chẩn đoán viêm gan siêu vi như :Tìm HBsAg, anti-HBs, anti-HBc, anti-HBe, anti-HCV.
- Các kháng thể tự miễn như kháng thể kháng nhân, kháng thể kháng cơ trơn.
- Điện di Globulin miễn dịch.

## **VI. CHẨN ĐOÁN NGUYÊN NHÂN**

- + Chẩn đoán sớm để tiên lượng và điều trị kịp thời và chuyển bệnh nhân đúng tuyến.
- + Cần phân loại các nguyên nhân của hội chứng hoàng đả:
- Hội chứng hoàng đả do huyết tán: Sốt rét, nhiễm trùng huyết do vi khuẩn kỵ khí...
- Hội chứng hoàng đả do tắc mật: Sỏi đường mật.
- Hội chứng hoàng đả do viêm gan: viêm gan siêu vi.
- + Chẩn đoán được một số nguyên nhân gây hoàng đả nhiễm khuẩn thường gặp:

### 1. *Viêm đường mật trong gan*

- Lâm sàng: tam chứng: đau, sốt, vàng da mắt.
- + Đau hạ sườn phải hoặc thượng vi, đau tự nhiên hoặc khi ấn hay thở sâu, đau lan lên vai, thường kèm theo buồn nôn hoặc nôn mửa
- + Sốt cao đột ngột, giao động hay kèm rét run.
- + Vàng da và niêm mạc kiểu ứ mật. Cũng có những trường hợp không điển hình: không vàng da, không đau, chỉ sốt đơn thuần.
- Xét nghiệm: Bạch cầu tăng, đa nhân trung tính tăng, cấy máu có thể (+) (đa số E.coli).
- Siêu âm: sỏi túi mật, dẫn ống mật chủ. Vị trí chỗ tắc có thể xác định bằng chụp đường mật ngược dòng.

Đa số nguyên nhân là sỏi, có khi là khối u bên ngoài hay trong đường mật, có khi do sỏi lá gan, giun đũa...

### 2. *Nhiễm trùng máu*

Vàng da gặp khoảng 15%, chủ yếu trong nhiễm trùng máu do vi khuẩn gr (-) bắt nguồn từ đường tiêu hoặc từ đường ruột. Bên cạnh bối cảnh nhiễm trùng huyết có thể kèm theo hoàng đả ở những mức độ khác nhau, gan to 30-50%, xảy ra cùng lúc bắt đầu của nhiễm



trùng huyết diễn biến trong 10-20 ngày song song với tiến trình nhiễm trùng, tiên lượng thường nặng.

Xét nghiệm: bilirubin kết hợp tăng kèm dấu hoại tử tế bào gan hơn là suy gan.

### 3. Sốt rét

Trong sốt rét thường có thể có hoàng đả nhẹ, hoàng đả rõ thường gặp ở thể sốt rét đái Hemoglobin và sốt rét thể gan mật

#### 3.1. Sốt rét đái Hemoglobin

+ Lâm sàng: khởi đột ngột buồn nôn, nôn ra dịch như mật, đau vùng hông, nhức đầu.

Ở thời kỳ toàn phát bệnh nhân sốt liên tục hay từng cơn, cơn sốt đi đôi với đợt tán huyết. Nước tiểu đột ngột đổi thành màu nâu đỏ hoặc nâu đen. Vàng da là triệu chứng trung thành của bệnh, xuất hiện từ 6-12 giờ sau khi đi tiểu đen, lúc đầu có thể nhẹ sau đó vàng đậm tăng dần, gan lách thường lớn.

Bệnh có thể đưa đến thiếu máu và suy thận, ở thể nặng tỷ lệ tử vong lên đến 20-30%

+ Xét nghiệm: Hb niệu (+), Hồng cầu niệu (-), ký sinh trùng sốt rét (+) hoặc (-)

#### 3.2. Sốt rét thể gan mật

Ngoài các triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng của sốt rét, bệnh nhân có vàng da và mắt, tiểu vàng đậm, gan lớn và đau tức. Rối loạn chức năng gan có thể không nghiêm trọng lắm, biểu hiện lâm sàng của suy gan hiếm gặp. Trường hợp nặng bilirubin, SGPT, SGOT tăng cao, thời gian Prothrombin kéo dài.

### 4. Nhiễm *Leptospira*

Là bệnh của súc vật hoang dại và gia súc lan truyền cho người, có đặc điểm lâm sàng đa dạng, biểu hiện tổn thương cùng lúc nhiều cơ quan, chủ yếu là gan, thận, màng não.

Bệnh thường gặp ở vùng nhiệt đới, đặc biệt ở vùng nông thôn, ruộng rẫy, khu chăn nuôi.

Lâm sàng bao gồm 5 hội chứng chính, trong đó hội chứng nhiễm trùng là cơ bản

+ Hội chứng nhiễm trùng: Sốt cao 39-40 độ đột ngột, có thể kèm rét run, mệt nhiều, chán ăn, li bì, đau nhức lan tỏa, đặc biệt đau cơ dữ dội tự nhiên và tăng khi sờ nắn nhất là cơ bắp chân, cơ đùi. Kết mạc mắt xung huyết, da có thể đỏ ửng do xung huyết.

+ Hội chứng gan mật: vàng da thường là màu cam giống màu lựu chín, gan lớn và đau, đôi khi lách lớn.

+ Hội chứng thận: Ure, creatinin máu tăng, nước tiểu có albumin, hồng cầu, bạch cầu, trụ niệu.

+ Hội chứng màng não: Là biểu hiện quan trọng trong giai đoạn miễn nhiễm, dịch não tủy: bạch cầu tăng đa số lympho (50-100 mm<sup>3</sup>)

+ Hội chứng xuất huyết: Chảy máu cam, ban xuất huyết...

### 5. Viêm gan siêu vi

Bệnh thường gặp tại gan do HAV, HBV, HCV, HDV, HEV, HGV... gây ra.

#### 5.1. Lâm sàng

Lâm sàng của viêm gan siêu vi thay đổi, có thể không có triệu chứng hoặc có thể vàng da và mắt rõ, có khi diễn biến thành thể tối cấp hay thể mạn tính.

Viêm gan siêu vi thể cấp diễn hình diễn qua 4 giai đoạn:

+ Thời kỳ ủ bệnh: Thay đổi tùy theo loại virus gây bệnh

+ Thời kỳ khởi phát: Sốt là dấu hiệu thay đổi, thường bệnh nhân sốt nhẹ, mệt mỏi, uể oải, chán ăn, nhức đầu, đau cơ, đau khớp ( thường gặp trong viêm gan siêu vi B, C ) phát ban gặp trong 5 - 15%, nôn mửa, đau hạ sườn phải, tiểu ít và đậm màu.

- + Thời kỳ toàn phát: Bệnh nhân hết sốt, đỡ mệt mỏi và chán ăn hơn.
- Vàng da - vàng mắt là dấu quan trọng xuất hiện 4 - 10 ngày sau khi triệu chứng khởi phát và kéo dài 2 - 8 tuần sau đó giảm dần, nước tiểu đậm màu, phân bạc màu, có thể ngứa.
- Gan lớn vừa và đau nhẹ lúc khám, lách có thể lớn trong 5 - 25% trường hợp
- + Thời kỳ hồi phục: Bệnh nhân cảm giác khỏe, các dấu hiệu lâm sàng hầu như không còn nữa, tuy nhiên xét nghiệm chức năng gan chưa trở về bình thường, cần khoảng vài tuần nữa mới có tình trạng hồi phục về xét nghiệm.

## 5.2 Cận lâm sàng

- Hội chứng hủy hoại tế bào gan: SGPT, SGOT tăng 5-10 lần trở lên so với trị số bình thường, tỷ lệ SGOT / SGPT < 1
- Hội chứng ứ mật: Bilirubin tăng, chủ yếu bilirubin trực tiếp, sắc tố mật, muối mật nước tiểu dương tính.
- Tỷ prothrombin bình thường thể thông thường, nếu tỷ lệ giảm < 30% tiên lượng nặng.

## VII. ĐIỀU TRỊ

Cần điều trị hỗ trợ và điều trị nguyên nhân kịp thời:

### 1. Điều trị hỗ trợ

Tùy theo bệnh cảnh lâm sàng:

- Hạ nhiệt: Không nên xử dụng một cách hệ thống nhất là khi chưa tìm ra nguyên nhân.
- Chống choáng nếu có
- Chuyển máu khi có thiếu máu cấp
- Phòng chống suy thận cấp.

### 2. Điều trị nguyên nhân

- Nhiễm trùng huyết, viêm đường mật : Dùng kháng sinh.
- Sốt rét: Dùng thuốc kháng sốt rét như: Artesunate. Mefloquine...
- Nhiễm Leptospira :Kháng sinh Penicillin 100.000 đv/kg/ngày x 5 - 7ngày, Tetracyclin, doxycyclin 100mg x 2 viên/ngày X7ngày

## VIII. PHÒNG BỆNH

Tùy theo nguyên nhân

### Câu hỏi ôn tập

1. Trình bày cơ chế và phân loại vàng da theo vị trí
2. Trình bày các dấu hiệu nặng của hội chứng vàng da trong các bệnh nhiễm trùng. Nêu vài nguyên nhân của các dấu hiệu nặng này
3. Nêu một số xét nghiệm để chẩn đoán nguyên nhân thường gặp của hội chứng vàng da nhiễm khuẩn
4. Trước một bệnh nhân có vàng da cần hỏi gì để chẩn đoán nguyên nhân
5. Điều trị hỗ trợ hội chứng vàng da nhiễm khuẩn

## 6. Bài 6.

**HỘI CHỨNG SỐT PHÁT BAN NHIỄM TRÙNG**

Ts, BsCKI Nguyễn Lô

**Mục tiêu**

1. Khám và ghi nhận đầy đủ các dữ kiện liên quan đến một trường hợp sốt phát ban.
2. Có định hướng chẩn đoán và cho các xét nghiệm cần thiết để xác định nguyên nhân sốt phát ban.

**Nội dung**

Có rất nhiều bệnh có biểu hiện sốt và phát ban. Bản thân từ “**ban**” cũng đã bao hàm nhiều hình ảnh và mức độ thương tổn khác nhau ( hầu hết là tổn thương mao mạch hay phản ứng của da) biểu hiện ở da và niêm mạc. Do đó, sốt phát ban thường là một câu đố khó khăn cho người thầy thuốc lâm sàng.

Tuy nhiên đa số nguyên nhân gây sốt phát ban là vi sinh vật, trong đó định bệnh sớm sẽ giúp ích rất nhiều cho bệnh nhân, chí ít cũng giảm lây lan cho cộng đồng, và cao hơn nữa , có thể giúp người bệnh thoát chết trong một số trường hợp được chẩn đoán sớm và điều trị đúng như ban xuất huyết do não mô cầu.

Các hình thức biểu hiện khác nhau của các loại ban sẽ giúp người thầy thuốc giới hạn lại các nguyên nhân gây bệnh, cùng với bối cảnh lâm sàng và dịch tễ, trong nhiều trường hợp, có thể cho chẩn đoán khá chính xác trong những trường hợp điển hình hay tìm ra dấu đặc hiệu.

**I. MỘT SỐ NGUYÊN TẮC KHÁM MỘT BỆNH NHÂN SỐT PHÁT BAN****1. Một số vấn đề cần lưu ý**

- Tình trạng miễn dịch hiện tại của bệnh nhân. Tiền sử về chủng ngừa.
- Các thuốc đã sử dụng trong vòng một tháng trước ngày có ban.
- Có tiếp xúc với động vật gì ? ( vật nuôi hay ở ngoài nhà). Có bị động vật hay côn trùng đốt ?
- Du lịch : có đến vùng nào có các bệnh địa phương đặc biệt đang lưu hành ?
- Có tiếp xúc với người nào có bệnh tương tự ?
- Có nguy cơ mắc bệnh lây qua đường tình dục ?
- Bệnh nhân có chích ma túy và dùng chung kim tiêm với người khác không ?
- Bệnh nhân có bất thường hay bệnh tim mạch ? Bệnh nhân đang dùng thiết bị trợ giúp nhân tạo nào trong người ? ( van tim nhân tạo, catheter..)

**2. Khám biểu hiện ban****2.1. Phân loại ban**

- Ban không xuất huyết (thường gọi là ban đỏ, hồng ban)
- Ban xuất huyết ( tử ban : purpura)
- Ban dạng bọt nước hay mụn mủ.

**2.2. Ban nổi lên thế nào so với bề mặt da ? (hình thái nổi dậy: eruption)**

- Dát (macule): nằm phẳng so với mặt da, vùng thay đổi sắc tố giới hạn tương đối rõ.

- Sẩn (papule) : nổi lên khỏi mặt da, đường kính ban < 5mm
- Mảng (plaque) : nổi lên khỏi mặt da, đường kính > 5mm. Có dạng cao nguyên, bề mặt phẳng sau khi nhô lên khỏi mặt da.
- Nốt (nodule) : nổi khỏi mặt da, đường kính > 5mm, nhưng bề mặt cong, không phẳng như mảng.
- Mày đay (wheals hay urticaria, hives) : ở dạng sẩn hay dạng mảng. Có thể tập hợp lại thành dạng vòng hình nhẫn. Mày đay cổ điển ( không do mao mạch) thường chỉ xuất hiện 24-48 giờ rồi lặn.
- Mụn nước : vesicule ( < 5mm) và bọng nước : bullae (>5mm) : những túi có chứa dịch nổi lên khỏi mặt da.
- Mụn mũ (Pustule) : là mụn hay bọng mà dịch chứa là mủ.
- Tử ban chìm : không sờ thấy gờ lên mặt da, do xuất huyết. Gồm: ban xuất huyết lâm tẩm (Petechiae) khi đường kính < 3mm và mảng xuất huyết (echymose) đường kính > 3mm.
- Tử ban nổi: gờ lên mặt da, do viêm thành mạch máu (vasculitis), sau đó xuất huyết.

### 2.3. Một số vấn đề khác

Cũng cần xác định thời điểm xuất hiện ban so với sốt và một số triệu chứng khác. Xác định vị trí xuất hiện đầu tiên, có tính khu trú hay lan toàn thân. Có đối xứng ? Quá trình lan từ thân ra tứ chi hay ngược lại. Tốc độ lan của ban (nhạy hay chậm). Trên cùng một vùng, ban mọc cùng lần hay lần lượt ? có các ban ở các độ tuổi khác nhau không ? Có nốt ban trong niêm mạc các xoang tự nhiên ? Có để lại sẹo hằn dấu vết gì trên da khi ban mất đi không ?

### 2.4. Khám toàn diện

Khám tất cả các cơ quan và hệ thống khác để phát hiện các triệu chứng khác. Đôi khi rất quyết định để chẩn đoán nguyên nhân ( Dấu Koplik trong sỏi..)

## II. PHÂN LOẠI VÀ MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM THEO NGUYÊN NHÂN

Ở phạm vi bài này, chỉ đề cập đến một số bệnh toàn thân có sốt và phát ban. Những biểu hiện ban cục bộ có thể có kèm sốt như viêm mô dưới da (cellulitis) hay chốc (impetigo) được dành cho giáo trình da liễu. Chúng tôi cũng chỉ trình bày một số bệnh phổ biến hay đặc biệt. Những trường hợp khác, người đọc có thể tham khảo thêm tài liệu liên quan. Có nhiều cách để phân loại sốt phát ban.

Có thể phân loại theo nguyên nhân: virus, vi trùng, nấm, dị ứng, do các nguyên nhân không nhiễm trùng... Ở đây, chúng tôi phân loại theo tính chất và phân bố của ban. Thiết nghĩ như thế thuận tiện hơn cho chẩn đoán.

1. Ban dát sẩn, chủ yếu mọc ở thân : là loại sốt phát ban phổ biến nhất.

- Sởi: thường mọc đầu tiên ở chân tóc, sau đó lan dần xuống thân và tứ chi. Nhưng không có ở lòng bàn tay và lòng bàn chân. Đầu tiên là những ban đỏ riêng rẽ, nhưng về sau tập hợp lại ngày càng nhiều, khiến ta có cảm giác như sờ vào vải nhung. Dấu đặc hiệu của sởi là dấu Koplik, mặt trong má. Chú ý đừng nhầm với dấu Fordyce (tuyến bã lạc chỗ, không có mảng đỏ chung quanh và có thể thấy ở người bình thường)

- Sởi Đức (rubella) : Cũng khởi phát từ chân tóc như sởi. Nhưng khi lan xuống thân thì ban ở mặt thường mất đi. Những chấm xuất huyết ở vòm miệng khẩu cái ( dấu Forchheimer) gợi ý, nhưng không đặc hiệu vì có thể gặp ở bệnh tinh hồng nhiệt hay nhiễm trùng đơn nhân do EB. Hạch sau tai, sau cơ ức đòn chũm, viêm khớp hay gặp ở người lớn. Cần tránh lây cho phụ nữ có thai vì có thể gây dị tật cho thai nhi.

- Một số enterovirus như Echovirus hay *Coxsackie*, sơ nhiễm HIV, nhiễm trùng đơn nhân do EBV cũng có thể có ban tương tự như sởi, kèm theo nổi hạch và viêm họng.

- Hồng ban nhiễm trùng (erythema infectiosum) : do parvovirus B19 gây ra. Thường gặp ở trẻ từ 3-12 tuổi. Hồng ban có ánh trắng, màu sáng xuất hiện ở máu sau khi hạ sốt kèm với vùng da quanh miệng xanh tái, cho hình ảnh một má phản ứng sau một cái tát. Hôm sau, ở thân xuất hiện ban lan tỏa, thường có ngứa. Ban này phát triển nhanh chóng thành một mạng lưới, có thể thay đổi sắc độ khi thay đổi nhiệt độ, kéo dài chừng 3 tuần. Ở người lớn, thường kèm thêm viêm khớp. Thai nhi có thể bị phù khi mẹ bị nhiễm virus này.

- Ngoại ban xuất hiện đột ngột (exanthen subitum), còn gọi là đào ban (roseola), chủ yếu gặp ở trẻ < 3 tuổi. Ban thường có màu hồng sáng, kích thước 2-3mm, dạng dát hay dạng sẩn xuất hiện ban đầu ở thân, có khi ở chi, nhưng không có ở mặt. Ban biến mất sau 2 ngày.

- Ban do phản ứng thuốc cũng rất hay gặp và không thể phân biệt được với ban do một số virus. Ban dị ứng thường ngứa và có mày đay, nhưng không phải lúc nào cũng phân biệt được. Dựa vào tiền sử có dùng thuốc, toàn trạng không có vẻ nhiễm trùng để phân biệt. Ban có thể kéo dài đến 2 tuần sau khi đã ngưng thuốc. Ban do dị ứng thuốc thường gặp ở một số cơ địa. Những người **nhễm HIV** thường nổi ban khi sử dụng sulfamide, những bệnh nhân nhiễm virus **Epstein - Barr** thường nổi ban khi dùng Ampicilline.

- Ban do sốt mò: phân bố chủ yếu ở thân. Có tiền sử vào vùng dịch tễ địa phương và thường tìm thấy vết đen do mò cắn. Kèm theo có nhức đầu, đau cơ, hạch ở vùng bị mò cắn. Tử vong lên đến 30% nếu không được điều trị kịp thời. Ở nước ta, gây bệnh do **Rickettsia tsutsumaguchi**.

- Ban do Leptospirose :Ban thường có dạng dát sẩn, kèm theo xung huyết kết mạc, chảy máu kết mạc. Đau cơ, viêm màng não nước trong. Trường hợp nặng (bệnh Weil) ban xuất huyết, kèm theo hội chứng gan thận. Có khi chỉ xuất hiện đối xứng và khu trú ở xương chày.

- Bệnh Lyme : Ban di chuyển mạn tính (erythema chronicum migrans) là một bệnh mới phát hiện . Chưa được phát hiện ở nước ta.

- Ban thương hàn : xuất hiện ở thân rồi lan ra các chi. Là những chấm hồng, 2-4 mm.

- Ban vòng (Erythema marginatum) trong thấp tim: thường khá lớn, xuất hiện rồi mất đi theo từng đợt cấp của thấp tim. Thường xuất hiện ở thân hay ở gốc chi. Có thể xuất hiện rồi mất trong vài giờ.

- Ban của một số bệnh tạo keo : ban lupus ban đỏ thường có hình cánh bướm ở mặt, nhưng cũng có ở những nơi khác. Ban trong bệnh Still : thường có màu như cá hồi.

## 2. Ban chủ yếu mọc ở chi

Loại này thường xuất hiện ở các chi. Sau đó, có thể lan vào thân hay không.

- Sốt do Rickettsia rickettsi ở vùng núi đá Hoa kỳ : (Rocky mountain spotted fever) : Mặc dầu các Rickettsia khác thường có ban mọc chủ yếu ở thân. Loại này thường xuất hiện ban ở các chi trước. Là một bệnh nặng, nhưng có thể điều trị dễ dàng khi phát hiện sớm. Tuy nhiên ở nước ta ít gặp, trừ du khách hay Việt kiều về nước.

- Sốt và phát ban trước xương chày : một dạng nhiễm xoắn khuẩn Leptospira. Bệnh cảnh thường thoáng qua trong một vài ngày rồi tự hồi phục.

- Giang mai thời kỳ 2: ban thường xuất hiện toàn thân, nhưng chủ yếu ở lòng bàn tay, lòng bàn chân, gặp ở người quan hệ tình dục rộng rãi. Tiền sử có thể có sảng giang mai.

- Sởi không điển hình: Thường gặp ở người có chủng ngừa sởi, nhưng với loại vaccine virus chết, hiệu lực bảo vệ kém. Ban thường xuất hiện đầu tiên ở các đầu chi rồi lan vào thân, có thể chuyển thành dạng bong nước hay xuất huyết. Không có dấu Koplik.

- Bệnh lở mồm long móng ở người do virus Coxsackie A16: Ở mồm, xuất hiện những bong nước, ấn vào đau. Bàn tay và bàn chân ban đầu xuất hiện những vòng ban

dạng sần, 0,25cm. Về sau cũng biến thành các bong nước.

- Hồng ban đa dạng: nhiều nguyên nhân: thuốc (sulfa, họ peni, họ phenyltoin), nhiễm trùng (herpes, Mycoplasma pneumoniae). Ban đối xứng đầu gối, khuỷu tay, lòng bàn tay, bàn chân, có thể lan toàn thân - ảnh hưởng niêm mạc. Ban thường là một vùng đỏ, bao quanh bởi một vòng sáng và bên ngoài có thể có một vòng ban nữa. Đường kính có thể đến 2 cm.

- Viêm nội tâm mạc nhiễm trùng: Thường do liên cầu, tụ cầu...Thể bán cấp :xuất hiện các nốt Osler: là những nốt hồng, ấn đau ở ngón tay hay ngón chân. Ban xuất huyết ở da và niêm mạc. Hoặc có từng mảng xuất huyết nhỏ. Thể cấp ( do tụ cầu): tổn thương Janeway là những ban dát đỏ hay xuất huyết, không đau ở lòng bàn tay hay lòng bàn chân.

### 3. Hồng ban bong vảy

Các ban về sau thường có hiện tượng bong vảy.

- Tinh hồng nhiệt (Scarlatine fever) : Nguyên nhân ban đầu thường do ngoại độc tố gây sốt A,B,C của liên cầu nhóm A. Các ban thường là hậu quả thứ phát. Đặc điểm ban : ban đỏ, ấn mất. Xuất hiện đầu tiên ở mặt, lan xuống thân và tứ chi, chung quanh ban da nhạt màu. Da ráp như khi sờ vào giấy nhám. Ở những nếp lằn da, có các đờng ban đỏ ( đường Pastia). Lưỡi ban đầu trắng, sau đỏ và có dạng như dâu tây (strawberry tongue). Ban thường bong vảy vào tuần thứ 2. Hầu hết gặp ở trẻ 2-10 tuổi sau một viêm họng do liên cầu nhóm A.

- Ban trong bệnh Kawasaki : ban đỏ dạng như tinh hồng nhiệt hay hồng ban đa dạng. Cũng có lưỡi dạng dâu tây. Nứt môi,viêm kết mạc, phù bàn tay, bàn chân. Về sau bong vảy. Gặp ở trẻ < 8 tuổi. Kèm theo hạch cổ, viêm họng và bệnh mạch vành. Nguyên nhân chưa rõ.

- Ban do sốc độc tố liên cầu nhóm A: giống ban tinh hồng nhiệt. Có thể gặp viêm cân hoại tử (necrotizing fasciitis), nhiễm trùng huyết, viêm phổi liên cầu. Tử vong 30%.

- Ban trong sốc do tụ cầu (SSS): thường do độc tố tụ cầu 1 và độc tố ruột B, C. Ban đỏ lan tỏa toàn thân, kể cả niêm mạc. Viêm kết mạc. Bong vảy sau 7-10 ngày.

- Ban trong hội chứng bong da do tụ cầu (Staphylococcal scalded-skin syndrome) : Thường do tụ cầu type phage II. Chủ yếu gặp ở trẻ con và người lớn suy giảm miễn dịch. Ban xuất hiện toàn thân trước cả sốt. Ấn vào da đau. Ở giai đoạn bong vảy, khi ấn vào, ban dễ dàng tạo thành một bong nước ( dấu Nikolsky). Ở thể nhẹ, ban có dạng như tinh hồng nhiệt, nhưng không có hình ảnh lưỡi dâu tây hay mảng trắng quanh ban.

- Hội chứng đỏ da bong vảy: Thường ở đàn ông > 50 tuổi, có một bệnh da mạn tính như vẩy nến, chàm, dị ứng thuốc, nấm da. Ban đỏ toàn thân, thường bong vảy, xen kẽ tổn thương với bệnh da có sẵn.

- Hoại tử da nhiễm độc: ban lan tỏa, có khuynh hướng hình thành các bong nước. Dấu Nikolsky (+). Khác với hội chứng bong da tụ cầu chỉ ảnh hưởng đến lớp nông, ở đây tổn thương toàn bộ lớp thượng bì. Nguyên nhân thường do thuốc, nhiễm trùng, ung thư..

### 4. Các ban dạng bong nước

- Thủy đậu : Ban đầu ở dạng dát, rồi sần rồi thành bong nước. Đường kính 2-3mm trên một nền đỏ. Về sau có mũ rồi bong vảy. Hay gặp ở trẻ em, nhưng cũng gặp ở người lớn. Bệnh thường lành tính. Nhưng ở người lớn hay trẻ suy giảm miễn dịch thường có nhiều biến chứng nặng.

- Ban do Rickettsialpox : Do Rickettsia akari như thủy đậu. Nhưng thường tìm thấy vết đen do mò cắn.

- Ban do nhiễm Vibrio vulnificus và P. aeruginosa: gặp ở những người suy giảm miễn dịch. Ban bong nước xuất huyết trong bối cảnh nhiễm trùng nặng.

### 5. Ban dạng mày đay

Mày đay cổ điển thường không kèm theo sốt. Nếu có sốt, mày đay thường có nguồn gốc do viêm các mạch máu nhỏ (vasculitis). Không giống như mày đay cổ điển, thường biến

mất trong 24 giờ, mày đay có sốt kéo dài đến 5 ngày. Nguyên nhân có thể là bệnh huyết thanh, bệnh mô liên kết, nhiễm trùng. Một số bệnh ác tính cũng có mày đay kèm với sốt.

#### 6. Ban dạng nốt

- Ban do nhiễm nấm lan tỏa : Thường gặp ở bệnh nhân suy giảm miễn dịch. Ví dụ : nhiễm Candidiasis ( thường là *Candida tropicalis*) với sốt, đau cơ, ban dạng nốt. Các thương tổn của *Cryptococcus* hay *Penicillium marneffei* có thể giống hệt u nhầy lây (*molluscum contagium*). Hai tử các nốt gợi ý nhiễm *Aspergillosis* và *mucormycois*.

- Hồng ban nốt (*Erythema nodosum*) : biểu hiện bởi các nốt ban dưới da, không loét, lớn, màu hơi tím, ấn đau thường ở chi dưới nhưng đôi khi cũng có ở chi trên. Hay gặp ở phụ nữ từ 15-30 tuổi. Kèm theo đau khớp (50%). Nguyên nhân thường do nhiễm trùng, do thuốc.

- Hội chứng Sweet: Biểu hiện các nốt phù, ấn đau tạo cảm giác như một bong nước. Thường xuất hiện ở mặt, cổ, chi trên. Khi có ở chi dưới, thường gợi ý đến hồng ban nốt nhiều hơn. Thường gặp ở người 30-60 tuổi, đa số phụ nữ.

#### 7. Ban xuất huyết

- Nhiễm khuẩn huyết cấp do não mô cầu : Ban đầu là những chấm xuất huyết nhỏ, số lượng tăng rất nhanh, ngày càng lớn dần và trở thành bong nước. Ban chủ yếu mọc ở thân và các chi. Nhưng cũng có xuất hiện ở mặt, bàn tay, bàn chân. Có thể tiến triển thành ban xuất huyết ác tính. Hay gặp ở trẻ em và những người cắt lách hay giảm bổ thể ( C5-C8).

- Ban xuất huyết ác tính trong hội chứng Waterhouse-Friderichson : Là những mảng xuất huyết, có ranh giới rõ rệt, hình sao. Nhanh chóng biến thành mọng nước xuất huyết, rồi hoại tử.

- Ban nhiễm khuẩn não mô cầu mạn tính: có nhiều dạng ban. Dạng dát sần, dạng nốt, dạng ban xuất huyết, những vùng xuất huyết với tâm màu xanh xám nhạt. Thường ở chi dưới.

- Nhiễm lậu cầu lan tỏa: Dạng sần (1-5 mm) rồi biến thành mụn mủ xuất huyết với một lõi hoại tử xám ở giữa chỉ trong 1-2 ngày. Hiếm hơn, có khi dạng bong nước xuất huyết. Các tổn thương (thường số lượng < 40) thương phân bố quanh các khớp, nhất là chi trên.

- Ban xuất huyết do enterovirus : nguyên nhân là echovirus 9 và Cocksackievirus A9. Đặc điểm: ban xuất huyết rải rác, có thể dạng dát sần, mụn nước hay mày đay.

- Ban do sốt xuất huyết Dengue : Ban xuất huyết lấm tấm.

- Ban do giảm tiểu cầu (thrombotic thrombocytopenic purpura): dạng ban xuất huyết lấm tấm có sốt, chưa rõ nguyên nhân.

#### Câu hỏi ôn tập

1. Phân loại các loại ban theo quan điểm Tây y?
2. Kể một số bệnh nhiễm virus có biểu hiện ban toàn thân hay gặp ở Việt Nam.
3. Phân biệt hồng ban và tử ban.
4. Kể một số bệnh nguy hiểm đến tính mạng có biểu hiện ban ở da.
5. Thủy đậu được xếp vào loại ban nào, bản chất có giống hồng ban hay tử ban không?

**Bài 7.****NHIỄM TRÙNG NHIỄM ĐỘC THỨC ĂN***Ts, Bs Trần xuân Chương***Mục tiêu**

1. Xác định được nguyên nhân và một số yếu tố dịch tễ học của bệnh.
2. Trình bày được các triệu chứng lâm sàng và các xét nghiệm.
3. Xử lý ban đầu, chuyển lên tuyến trên đúng lúc và kịp thời.
4. Xác định được các biện pháp phòng bệnh

**Nội dung****I. ĐẠI CƯƠNG**

Nhiễm trùng nhiễm độc thức ăn là nguyên nhân gây tiêu chảy cấp thường gặp, ngay ở các nước có mức sống cao, do ăn phải thức ăn bị nhiễm vi khuẩn hay độc tố của chúng.

**II. NGUYÊN NHÂN***1. Nhiễm trùng nhiễm độc thức ăn do Salmonella*

Type huyết thanh thường gặp là S. Typhi murium, S. Enteritidis, số lượng vi khuẩn đủ để gây bệnh thường > 10<sup>6</sup> vi khuẩn, thức ăn bị nhiễm thường gặp là trứng không được nấu chín.

*2. Nhiễm trùng nhiễm độc thức ăn do tụ cầu*

Nhiễm trùng nhiễm độc thức ăn do ngoại độc tố tụ cầu, thức ăn thường bị lây nhiễm bởi người mang tụ cầu vàng (nhọt, chín mé..), thời gian nung bệnh từ 1-6 giờ

*3. Nhiễm trùng nhiễm độc thức ăn do các vi khuẩn khác qua trung gian độc tố*

- Clostridium perfringens: thường do ăn thịt không được nấu chín hay thức ăn hâm lại không kỹ, thời gian nung bệnh 8 -12 giờ.
- Clostridium botulinum.

**III. DỊCH TỄ HỌC***1. Phương thức lây truyền*

Chủ yếu là đường phân miệng, do uống nước hoặc ăn thức ăn bị nhiễm bản

*2. Nguồn bệnh*

- Người bệnh
- Người lành mang trùng : đây là nguồn lây quan trọng

3. Tuổi : có thể gặp ở trẻ lớn và người lớn .

4. Giới : Không có sự khác biệt giữa nam và nữ

5. Mùa: Bệnh thường xảy ra vào mùa nóng.

*6. Tình hình kinh tế, xã hội*

Bệnh thường xảy ra ở các nước nhiệt đới, kém phát triển, điều kiện vệ sinh kém.

*7. Yếu tố nguy cơ*



- Cơ địa: Trẻ nhỏ, trẻ suy dinh dưỡng, người suy giảm miễn dịch.
- Tập quán ăn uống thiếu vệ sinh : ăn thức ăn chưa được nấu chín, hâm lại nhiều lần, không có thói quen rửa tay trước khi ăn và sau khi đi cầu.
- Điều kiện vệ sinh kém
- Sử dụng nguồn nước không sạch

#### IV. SINH LÝ BỆNH

##### 1. Do vi khuẩn sinh độc tố

Staphylococcus, C. Perfringens sản xuất ra ngoại độc tố trong thức ăn gây bệnh cảnh viêm dạ dày- ruột cấp, độc tố của vi khuẩn hoạt hóa hệ adenylcyclase của tế bào ruột gây tăng sự bài tiết của nước và điện giải ở ruột non mà chủ yếu là ở hồng tràng, trong lòng ruột hiện diện một lượng lớn các dung dịch có áp lực thẩm thấu cao vượt quá khả năng hấp thu của ruột nên bệnh nhân thường tiêu chảy nhiều. Chức năng hấp thu của ruột non và đại tràng vẫn còn nguyên vẹn.

##### 2. Do vi khuẩn xâm nhập vào thành ruột.

Vi khuẩn bám dính, xâm nhập vào trong thượng bì, gây nên các tổn thương ở đại tràng, dẫn đến sự tiết ra chất nhầy, từng đám niêm mạc hoại tử, hồng cầu, bạch cầu. Phân thường lỏng là do ảnh hưởng trực tiếp đến sự hấp thu của đại tràng .

##### 3. Cơ chế phối hợp

Salmonella có thể gây ỉa chảy bằng cơ chế phối hợp: do độc tố và xâm nhập

#### V. LÂM SÀNG

##### 1. Nhiễm trùng nhiễm độc thức ăn do Salmonella

Phát bệnh thường đột ngột, thời gian ủ bệnh thường từ 12-36 h, phân lỏng, thối, kèm sốt cao, nhức đầu, nôn, đau bụng, bụng chướng triệu chứng kéo dài 2-3 ngày rồi khỏi nhanh.

##### 2. Nhiễm trùng nhiễm độc thức ăn do tụ cầu

Bệnh khởi cấp tính với: buồn nôn, nôn mửa, đi cầu phân lỏng, toàn nước, số lượng nhiều, phân có thể không thối hoặc thối, không nhầy máu, nhiều lần trong ngày. Bệnh nhân thường không sốt hoặc sốt nhẹ, đau bụng ít hơn so với hội chứng lỵ, có thể kèm theo nôn mửa, có thể gây mất nước nhanh và nặng, đặc biệt ở trẻ nhỏ và người già.

Bệnh nhân dễ bị mất nước, có khi gây trụy mạch, bệnh thường tiến triển thuận lợi. Cấy phân không có giá trị chẩn đoán .Không điều trị kháng sinh.

Nguyên nhân	Staphylococcus	Salmonella spp.	C. Perfringens
Thức ăn	Sữa, thịt, sản phẩm của thịt	Sữa, các chất có sữa, Trứng, Thịt, Đồ biển	Thịt, sản phẩm của thịt (đóng hộp)
Thời gian ủ bệnh	Ngắn (6-12 giờ)	Dài (12-36 giờ)	Ngắn (12 giờ)
Sốt	(-)	(+)	(+)
Nôn mửa	(++)	(±)	(±)
Tiêu chảy	(+++)	(++)	(+)

**Bảng 5: Phân biệt nguyên nhân theo triệu chứng**

#### VI. CẬN LÂM SÀNG

##### 1. Quan sát trực tiếp một mẫu phân tươi

Có thể cho phép định hướng chẩn đoán trong một số trường hợp.

## 2. Soi phân

Tìm bạch cầu hoặc vi khuẩn. Có bạch cầu khi ỉa chảy do tác nhân xâm nhập niêm mạc ruột, âm tính khi ỉa chảy do vi khuẩn không xâm nhập niêm mạc ruột hoặc do độc tố ruột.

## 3. Cây phân

Để xác nhận tác nhân gây bệnh chính cần sử dụng nhiều loại môi trường hiếu khí, kỵ khí, môi trường đặc biệt, tùy theo yêu cầu chẩn đoán, tuy nhiên rất khó, vì khi cấy phân (+) lại có thể do tác nhân gây bệnh khác.

## 4. Các xét nghiệm khác

Nhằm hướng dẫn trị liệu trong các trường hợp nặng như: Hct, ure máu, điện giải đồ, dự trữ kiềm.

# VII. ĐIỀU TRỊ

## 1. Nguyên tắc điều trị

- + Điều chỉnh, ngăn ngừa, chống mất nước và điện giải và rối loạn thăng bằng kiềm toan.
- + Điều trị nhiễm trùng ruột bằng kháng sinh nếu cần.
- + Bảo đảm dinh dưỡng đầy đủ theo yêu cầu điều trị trong và sau khi hết ỉa chảy.
- + Điều trị triệu chứng và biến chứng nếu có

## 2. Bù dịch và điện giải

Đánh giá lượng nước mất sơ khởi, thường dựa vào lâm sàng và cân nặng.

2.1. Bù nước và điện giải, điều chỉnh thăng bằng kiềm toan: tùy thuộc vào độ mất nước và loại vi khuẩn gây bệnh

- Mất nước nhẹ hoặc trung bình ( còn uống được) cho uống dung dịch điện giải ORS
- Mất nước nặng hay trung bình nhưng ói nhiều không uống được:

Đối với người lớn: Chuyển các dung dịch đẳng trương như Ringer lactat, dung dịch muối đẳng trương, khởi đầu truyền hết tốc độ cho đến khi bắt được mạch quay (người lớn có thể chuyển 1 lít trong vòng 10- 15 phút). Sau đó điều chỉnh dịch truyền chậm hơn.

### 2.2. Điều trị duy trì

Sau khi đã bù số lượng nước mất sơ khởi, cần bù số nước mất thêm sau khi nhập viện, và lượng nước cần thiết cho nhu cầu bình thường của cơ thể

## 3. Điều trị nhiễm khuẩn

- + Đối với vi khuẩn sinh độc tố: Không điều trị kháng sinh.
- + Đối với Salmonella: có thể dùng các kháng sinh như: Bactrime, Acid Nalidixic, tuy nhiên hiện nay kháng sinh thường dùng các Fluoroquinolones như:

- Ofloxacin 0,2g x 2 viên / ngày
- Ciprofloxacin 0,5g x 2-3 viên / ngày

## 4. Bảo đảm dinh dưỡng đầy đủ trong và sau khi hết tiêu chảy

## 5. Điều trị triệu chứng và biến chứng

- Thuốc cầm ỉa chảy
- Thuốc hấp phụ ( kaolin, than hoạt... ) không có tác dụng

- Thuốc á phiện và dẫn xuất á phiện: Làm giảm đau nhưng làm chậm thải vi khuẩn nguy hiểm với người già và trẻ nhỏ có thể gây tử vong
- Hạ sốt bằng lau mát, lau ấm, cần thận khi dùng thuốc hạ sốt ở trẻ nhỏ
- Chống co giật: Nếu kèm sốt cao thì phải hạ nhiệt. Mất nước và rối loạn điện giải thì phải bồi hoàn, hạ đường huyết thì phải chuyên đường
- Tránh dùng các thuốc nâng huyết áp, trợ tim, corticoide

## VIII. PHÒNG BỆNH

### 1. Vệ sinh ăn uống và vệ sinh thực phẩm

- Không ăn các thức ăn sống trừ những rau quả tươi có thể bóc vỏ và ăn ngay sau khi bóc
- Đun nấu thức ăn cho đến khi chín
- Ăn thức ăn khi còn nóng hoặc đun lại hoàn toàn trước khi ăn
- Giữ thức ăn chín và bát đĩa sạch cách ly với thực phẩm và bát đĩa có thể bị ô nhiễm.
- Rửa tay bằng xà phòng trước khi nấu ăn, trước khi ăn uống, trước khi cho trẻ ăn và sau khi đại tiểu tiện biện pháp này dễ thực hiện, hiệu quả và thích hợp ở mọi nơi
- Không để ruồi bâu vào thức ăn bằng cách đập lồng bàn,

### 2. Phát hiện và điều trị người mang mầm bệnh

### 3. Nước uống

- Nguồn cung cấp nước phải bảo đảm sạch, không bị ô nhiễm bởi các nguồn nước bản ngầm vào, phải xa các hố xí
- Bảo quản các nguồn nước, ngăn không cho súc vật lại gần
- Chứa nước trong các thùng sạch, đậy nắp kín, dùng gáo có cán dài để múc nước.
- Nước uống phải được đun sôi để nguội

### 4. Vệ sinh các nhà ăn tập thể, các nơi chế biến thức ăn công cộng

- Bếp nấu ăn phải bảo đảm hệ thống một chiều
- Kiểm tra sức khỏe định kỳ nhân viên nấu ăn và phục vụ ăn uống
- Quản lý nhân viên mắc bệnh nhiễm trùng mãn tính, nhất là nhiễm trùng đường ruột, da.

### 5. Hố xí

- Cần có hố xí hợp vệ sinh, tất cả mọi người trong nhà phải đi cầu vào hố xí, phải giữ cho hố xí sạch sẽ.
- Nếu không có hố xí thì cần phải xử lý phân xa nhà ở, đường đi hoặc nơi trẻ em hay chơi đùa, xa nguồn nước sử dụng ít nhất 10 m.

### 6. Giáo dục nhân dân hiểu các biện pháp phòng bệnh

## Câu hỏi ôn tập

1. Kể tên những tác nhân phổ biến gây nhiễm trùng nhiễm độc thức ăn ở Việt Nam ?
2. Nêu đặc điểm cơ chế bệnh sinh của vi khuẩn sinh độc tố ?
3. Triệu chứng lâm sàng nhiễm trùng nhiễm độc thức ăn do Salmonella ?
4. Kể tên các kháng sinh có thể dùng để điều trị nhiễm trùng nhiễm độc thức ăn do Salmonella ?
5. Nêu các biện pháp vệ sinh công cộng để dự phòng nhiễm trùng nhiễm độc thức ăn ?

## Chương 2. CÁC BỆNH DO NHIỄM KHUẨN

### Bài 8.

# BỆNH VIÊM MÀNG NÃO MỦ

*Ths, BsCKI Đặng thị Nga*

### Mục tiêu

1. Liệt kê được tên và tần suất mắc các tác nhân gây viêm màng não mủ thường gặp.
2. Phân tích được các điều kiện làm dễ và các yếu tố nguy cơ gây viêm màng não mủ
3. Chẩn đoán xác định lâm sàng bệnh **viêm màng não mủ**
4. Phân biệt được các biến đổi dịch não tủy một số bệnh viêm màng não thường gặp
5. Sử dụng kháng sinh đúng trong điều trị **viêm màng não mủ**
6. Hướng dẫn cách dự phòng một số bệnh **viêm màng não mủ** thông thường

### Nội dung

#### I. ĐẠI CƯƠNG

Định nghĩa: Viêm màng não mủ để chỉ tình trạng khi bất kỳ một phần nào của tổ chức màng não bị tấn công bởi các vi khuẩn sinh mủ và phản ứng viêm của màng não sẽ lan tỏa đi khắp nơi biểu hiện trên lâm sàng một hội chứng nhiễm trùng và hội chứng màng não

Tổ chức màng não bao phủ toàn bộ não, sàng não, não thất và tủy sống; bao gồm màng cứng, khoang dưới màng cứng, màng nhện, khoang dưới nhện. Do vị trí tiếp cận của não và màng não nên đôi khi bệnh lý màng não cũng có thể có những biểu hiện các triệu chứng của não.

Khi lâm sàng có biểu hiện của hội chứng màng não thì đó chính là một tình trạng cấp cứu cần phải cho bệnh nhân nhập viện ngay để chẩn đoán nguyên nhân. Việc điều trị trễ sẽ tăng tỷ lệ tử vong và đôi khi còn để lại di chứng

#### II. NGUYÊN NHÂN

Ở người trưởng thành *S. pneumoniae* là tác nhân gây viêm màng não thường gặp nhất, kế đến là *Neisseria meningitidis* và *Listeria monocytogene*. Ở người trên 60 tuổi tác nhân gây bệnh có thể tìm thấy là các trực khuẩn gram âm khác.

Ở trẻ em *Hemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* là các nguyên nhân gây viêm màng não thường gặp. Trẻ sơ sinh *streptococcus* nhóm B cũng như trực khuẩn gram âm, đặc biệt *Echeria coli* và *Listeria monocytogene* cũng là nguyên nhân hay gặp.

Sau phẫu thuật thần kinh các tác nhân gặp tần suất cao là *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* và trực khuẩn gram âm. Người nhiễm HIV, ngoài tác nhân gây viêm màng não thường gặp là nấm thì có nguy cơ cao nhiễm *Listeria monocytogene*.

#### III. DỊCH TỄ HỌC

Bệnh xảy ra ở mùa lạnh, cao điểm là mùa xuân - mùa thu. Tại Mỹ hằng năm 10/10<sup>5</sup> người mắc, trong đó trẻ < 6 tuổi tỷ lệ 87/10<sup>5</sup> người. Tỷ lệ này cao hơn 3-4 lần ở các nước phát triển.

Bệnh khá phổ biến ở nước ta, vì các yếu tố gây viêm vào màng não qua máu từ các ổ nhiễm tiên phát từ xa trên cơ thể. Ở nước ta, bệnh nhiễm trùng còn phổ biến do đó viêm màng não chủ yếu là do vi khuẩn, khoảng 10 % trường hợp viêm màng não không tìm ra tác nhân gây bệnh nên rất khó điều trị. Theo báo cáo của viện Vệ sinh dịch tễ trung ương trong 10 tháng đầu năm 2002 cả nước ta có 352 trường hợp viêm màng não do não mô cầu tỷ lệ tử vong khoảng 2%.

### 1 Các yếu tố nguy cơ

#### 1.1 Ngoại cảnh

- Nhiễm trùng đường hô hấp trên, viêm phổi
- Các ổ nhiễm trùng cạnh màng não: Viêm xoang sàng, xoang bướm, xoang trán
- Viêm tai giữa, viêm tai xương chũm.
- Absces não
- Viêm nội tâm mạc, huyết khối tĩnh mạch, đặt catheter tĩnh mạch
- Chấn thương sọ não

#### 1.2 Nội tại

- Các tình trạng bệnh lý toàn thân: Đái đường, suy dinh dưỡng, giảm miễn dịch, điều trị corticoide, lao, nghiện rượu, giang mai thời kỳ 2,

- Cơ địa

+ Nam mắc nhiều hơn nữ

+ Sơ sinh và trẻ nhỏ, người già yếu mắc nhiều hơn trẻ lớn và người lớn

+ Người bị cắt lách dễ bị viêm màng não do phế cầu, haemophilus influenza type B và trực khuẩn gram (-)

1.3. Môi trường: Hemophilus influenza, Neisseria meningitidis có thể gây dịch viêm màng não ở nhà trẻ, mẫu giáo.

### 2 Tần suất mắc bệnh theo nhóm tuổi

Độ tuổi	Sơ sinh < 2 tháng	> 2 th- 6 tuổi	> 6 tuổi & người lớn
Tác nhân gây bệnh			
Haemophilus influenza	0- 2 %	40-50 %	5%
Neisseria meningitidis	0-1	20-30	25-40
S. pneumonia	1-4	10-30	40-50
E. coli	30-50	1-4	5-10
Streptococcus	40-60	2-5	1-3
Staphylococcus	2-5	1-2	5-10
Listeria monocytogenes	2-10	1-2	5
Vi khuẩn không xác định	5-10	5-10	5-10

**Bảng 6: Tần suất mắc bệnh theo nhóm tuổi**

#### IV. CƠ CHẾ BỆNH SINH

Tác nhân gây bệnh thường từ ổ nhiễm tiên phát từ đường hô hấp trên, phổi, nội tâm mạc, da, chỗ đặt catheter; đôi khi từ các ổ nhiễm cận màng não như viêm xoang, viêm tai giữa, viêm tai xương chũm ... vào máu, vượt qua hàng rào mạch máu não rồi sống được trong dịch não tủy.

Viêm màng não do vi khuẩn xảy ra khi các yếu tố độc sinh bệnh vượt qua cơ chế đề kháng của cơ thể người bệnh. Các cơ chế đề kháng này bao gồm:

- Tác nhân gây viêm màng não kết dính được và định khu trên bề mặt biểu mô niêm mạc người bệnh.
- Xâm nhập và sống sót trong lòng mạch máu.
- Vượt qua hàng rào máu não.
- Sống được trong dịch não tủy.

Để kết dính và định khu trên bề mặt biểu mô niêm mạc, tác nhân gây bệnh phải sản xuất các protease IgA để làm cho các IgA ở đây mất chức năng. Sau khi gắn và xâm nhập được vào biểu mô niêm mạc, vi khuẩn đi vào và sống trong lòng nội mạch; trong lòng nội mạch vi khuẩn sẽ tìm cách lẩn tránh hệ thống bổ thể lưu hành để khỏi bị tiêu diệt. Nếu vi khuẩn có tiềm năng ái tính với hệ thống thần kinh (như phế cầu, não mô cầu, HI, E.Coli), thì sẽ tìm cách lọt qua hàng rào máu não vào trong dịch não tủy. Bình thường nồng độ bổ thể trong dịch não tủy thấp, đặc biệt hoạt động của globulin miễn dịch và bổ thể dường như không có hiệu quả. Mặc khác hiện tượng opsonine hóa để tiêu diệt tác nhân gây bệnh tỏ ra kém hữu hiệu ngay cả khi hàng rào máu não bị phá vỡ trong viêm màng não do vi khuẩn. Đây là điều kiện thuận lợi cho các tác nhân gây bệnh khi vượt qua được hàng rào máu não sẽ phát triển và lan tràn rất nhanh. Chính sự lưu thông liên tục của dịch não tủy kết hợp với sự rối loạn tính thấm của màng não khi bị viêm khiến cho bệnh cảnh lâm sàng của viêm màng não thường diễn biến cấp tính. Nhờ có màng nuôi che chắn nên tác nhân gây viêm không xâm nhập trực tiếp vào mô não, tuy nhiên các phần kề cận màng não có thể xung huyết, phù nề. Nhưng trái lại, khi vi khuẩn đi vào màng não qua dòng máu từ não thì cũng có bệnh cảnh viêm não - màng não.

#### V. GIẢI PHẪU BỆNH

- Phản ứng viêm ở màng nuôi, màng nhện và dịch não tủy làm cho màng não dày ra. Trong viêm màng não mủ tế bào viêm xâm nhập xung quanh mạch máu và màng nuôi có thể bị xé rách. Các cấu trúc cạnh não cũng có thể có những thay đổi bệnh lý như viêm tắc tĩnh mạch vỏ não, các động mạch màng nuôi có thể tạo thành mạch lỵ và tắc mạch

- Nhờ có màng nuôi che chắn nên tác nhân gây viêm không xâm nhập trực tiếp vào mô não, tuy nhiên các phần kề cận màng não có thể xung huyết, phù nề.
- Các biến đổi khác có thể gặp là:
  - + Tràn dịch màng cứng
  - + Viêm động mạch não
  - + Viêm tắc tĩnh mạch vỏ não
  - + Viêm tắc mao mạch ở lớp vỏ màng não kề cận với màng não viêm
  - + Ống tủy sống cũng có thể chứa dịch viêm, dịch viêm hiện diện ở khoang dưới nhện
  - + Tổn thương các dây thần kinh sọ não xảy ra ở nơi tích tụ nhiều dịch viêm, hoặc ổ viêm (như trong các hạt lao ở đáy sọ gây tổn thương dây thần kinh sọ não).
  - + Phù não, tăng áp áp nội sọ thường do:

- \* Chết tế bào
- \* Tăng tính thấm mao mạch do các cytokin
- \* Tăng áp lực thủy tĩnh (phù não kẽ) do tắc nghẽn tái hấp thu dịch não tủy .
- \* Do tăng tiết ADH bất thường gây ứ nước quá mức

## VI. TRIỆU CHỨNG LÂM SÀNG

Lâm sàng chung của viêm màng não biểu hiện đầu tiên và phổ biến là hội chứng nhiễm trùng và hội chứng màng não

- Sốt cao đột ngột , hoặc sốt cao từ từ , có khi dấu hiệu sốt rất kín đáo
- Hội chứng màng não thường gồm các triệu chứng:
  - \* Dấu cơ năng: Nhức đầu Nôn Táo bón
  - \* Dấu thực thể : thăm khám có thể phát hiện: Cứng cổ, Kernig (+), Brudzinski(+),
  - \* Vạch màng não (+), Tăng cảm giác da

Diễn biến viêm màng não rất phức tạp, một tỷ lệ thấp tiến triển mạn tính và có tính hồi qui như viêm màng não lao, nấm, leptospira, amip, toxoplasma, hiếm hơn Listeria monocytogenes .

## VII. LÂM SÀNG MỘT SỐ VIÊM MÀNG NÃO MŨ THƯỜNG GẶP

### 1 Viêm màng não do não mô cầu

- Bệnh có thể thành dịch và xuất hiện theo mùa nhất là mùa lạnh.
- Đường xâm nhập thường là mũi họng
- Dấu màng não được kèm theo với tình trạng nhiễm trùng toàn thân , đặc biệt với ban xuất huyết toàn thân. Trong trường hợp nặng có ban xuất huyết hoại tử kèm choáng. Tuy nhiên có khoảng 20-40% số bệnh nhân có viêm màng não mà không có biểu hiện lâm sàng của nhiễm khuẩn huyết do não mô cầu do đó chẩn đoán phải dựa vào việc tìm vi khuẩn trong dịch não tủy.

#### - Cận lâm sàng

- \* Công thức máu: số lượng bạch cầu tăng, tăng bạch cầu đa nhân trung tính.
- \* Nước não tủy: tăng số lượng bạch cầu, đa nhân trung tính tăng, màu sắc có khi đục như nước vo gạo , soi tươi nhuộm Gram có thể tìm thấy màng não cầu khuẩn

- Ở người lớn điều trị đáp ứng tốt với Penicilline G (300.000đv/ kg/ 24h ) hoặc Ampicilline 200mg/kg/24giờ, đường tĩnh mạch, chia đều mỗi 4 giờ . Nếu dị ứng với Penicilline G có thể dùng Chloramphenicol 50mg /kg/24 giờ, chia đều mỗi 6 giờ; hoặc Ceftriaxone 2g -4g/24giờ, chia đều mỗi 12 giờ. Thời gian điều trị kéo dài đến khi hết sốt từ 5- 7 ngày.

### 2 Viêm màng não do phế cầu

- Đường vào: Các nhiễm trùng tai mũi họng như viêm xoang, viêm tai, viêm phổi , chấn thương sọ não kín, hở. Một đôi khi viêm màng não do phế cầu có thể khởi phát như một bệnh nguyên phát không có dấu hiệu báo trước của bất kỳ một chỗ nhiễm khuẩn nào trước. Hiếm hơn, bệnh nhân bị viêm nội tâm mạc do phế cầu cũng có thể đưa đến viêm màng não do chính tác nhân này.

- VMN mũ do phế cầu đôi khi rất nặng, các biến chứng như hôn mê, rối loạn thần kinh thực vật, protein nước não tủy cao làm dễ vách hóa màng não, tắc nghẽn nước não tủy và tử vong.

- Cận lâm sàng: Nước não tủy đục, có tế bào thoái hóa và lẫn song cầu khuẩn Gram(+) hình ngọn nến đứng từng đôi; prtein rất tăng > 2g/l có khi 6 - 8 g/l.

- Điều trị đáp ứng tốt với Ampicilline 150- 200 mg/kg/ 24giờ, đường tĩnh mạch, chia đều mỗi 4 giờ. Nếu phế cầu đề kháng thuốc có thể thay thế bằng Ceftriaxone 2g -4g/24giờ chia đều mỗi 12 giờ. Chloramphenicol cũng là thuốc được chọn lựa để điều trị viêm màng não mủ do phế cầu khi bệnh nhân dị ứng với Betalactam.

- Nếu điều trị tích cực bệnh thường hồi phục tốt.

### 3 Viêm màng não do *Listeria monocytogenes*

- Ngoài dấu hiệu viêm màng não có thể kèm dấu hiệu não; hay gặp ở người già, người suy dinh dưỡng, trẻ sơ sinh. Ở trẻ sơ sinh, viêm màng não có thể biểu hiện trong một tháng sau sinh, lâm sàng có thể có sốt hoặc không, đôi khi có các biểu hiện thương tổn thần kinh trung ương

- Lâm sàng giống như bệnh cảnh viêm màng não cấp

- Nước não tủy thì không có sự biến đổi về sinh hóa, hoặc khởi phát từ từ như một viêm màng não lao, nước não tủy lympho tăng, đường giảm, có thể tìm thấy *Listeria* trong nước não tủy; có các dấu hiệu của não và các dây thần kinh sọ não.

- Thuốc chọn lựa: Ampicilline 200mg/kg/24giờ (người lớn), chia đều mỗi 4 giờ; một loại thuốc có thể thay thế là sulfamethaxazol - trimethoprim đường tĩnh mạch; phải chọc dò tủy sống sau 48 giờ để kiểm tra kết quả điều trị. Thời gian dùng thuốc đối với *Listeria* là 2 tuần lễ

### 4 Viêm màng não do *Haemophilus influenzae*

- *H. influenzae* là nguyên nhân phổ biến nhất của bệnh do vi khuẩn ở trẻ em. Viêm màng não chiếm hơn 50% số các bệnh do *H. influenzae* xâm nhập. Bệnh phần lớn ở trẻ em từ 2 -6 tuổi. Tỷ lệ tử vong khoảng 5%.

- Đường vào hay gặp là tai mũi họng. Lâm sàng thường âm ỉ trong vòng vài ngày rồi đột trở nặng trong vòng vài giờ. Biểu hiện các triệu chứng giống như viêm màng não mủ do bất kỳ nguyên nhân nào; di chứng nhiều về thần kinh và tri giác .

- Điều trị: Trước đây thuốc chọn lựa là Ampicilline, nhưng *H.influenzae* ngày càng đề kháng với Ampicilline nên thuốc thay thế là Cephalosporin thế hệ III cụ thể Cefotaxime (2-12g/24giờ, chia đều mỗi 6 giờ), hoặc ceftriaxon (2-4g/24giờ, chia đều mỗi 12 giờ). Với *H.influenzae*, dù dùng kháng sinh đủ liều nhưng nghi còn vi khuẩn ở mũi họng bệnh nhi, do đó, trước khi ra viện nên dùng một liều Rifampicine 20 mg/ kg / 24 giờ x 4 ngày uống để phòng lây cho người khác nhà.

### 5 Viêm màng não do tụ cầu

- Thường thứ phát sau ổ nhiễm khuẩn ở da, phổi, hay sau phẫu thuật tim mạch, sọ não...

- Biểu hiện lâm sàng rầm rộ kèm rối loạn tinh thần kinh,

- Dịch não tủy đục, bạch cầu cao, soi tươi và nhuộm gram có thể phát hiện tụ cầu gây bệnh

- Điều trị khó khăn. Thuốc ưu tiên được chọn lựa là Vancomycin và Cefotaxim hoặc Fluroquinolon, song song phối hợp điều trị ổ nhiễm trùng tiên phát triệt để.

## VIII. CHẨN ĐOÁN GIÁN BIỆT

### 1. Viêm màng não lao

- Thường thứ phát sau một bệnh lao không điều trị đúng phác đồ

- Lâm sàng: Hội chứng màng não ít rõ nét, xuất hiện từ từ, với nhức đầu, sốt nhẹ, kém ăn, mệt mỏi; dấu hiệu gợi ý là rối loạn tâm thần kinh như trầm cảm hoặc kích thích, mất ngủ, một đôi khi có dấu tổn thương các dây thần kinh sọ não như lác mắt, song thị, liệt mặt trung ương.

- Cận lâm sàng: Chụp film phổi, làm IDR là bắt buộc.



- Chọc tủy sống: Áp lực tăng, nước vàng chanh, trong; có khi mờ nhẹ. Protein tăng 0,5 -2 g/l có khi cao hơn. Cl<sup>-</sup> : giảm. Glucose: bình thường hoặc giảm ít. Tìm vi khuẩn lao trong dịch não tủy cho kết quả muộn vì nuôi cấy vi khuẩn mọc trễ. Có thể làm PCR tìm vi khuẩn lao.

- Điều trị: dùng phác đồ kháng lao.

## 2 Viêm màng não virus

- Lâm sàng là một hội chứng màng não với dịch não tủy trong, tăng lympho.

- Dựa vào yếu tố dịch tễ của từng tác nhân và lâm sàng như Myxovirus (cúm, quai bị, sởi) hoặc Enterovirus (bại liệt, coxsackie), hoặc Herpes - zona, Rubella, Mononucleose infectieuse.

- Hội chứng màng não râm rộ, đột ngột với nhức đầu dữ dội, nôn mửa, có khi kèm dấu hiệu của não như rối loạn ý thức, rối loạn định hướng không gian, thời gian...

- Cận lâm sàng: nước não tủy trong, áp lực tăng, có khi mờ nhẹ và tế bào tăng, đa số là bạch cầu lymphocyte từ 100 - 500. Protein bình thường hoặc tăng nhẹ.

- Điều trị: không có điều trị chống virus đặc hiệu ngoại trừ viêm màng não do Herpes, còn lại chỉ điều trị hạ sốt, giảm đau.

## 3 Viêm màng não do nấm

- Gặp trên người suy giảm miễn dịch, hoặc sử dụng corticoide kéo dài.

- Hay gặp là Cryptococcus neoformans, diễn biến phức tạp, nhức đầu kéo dài.

- Chọc dò tủy sống có thể phân lập được Cryptococcus neoformans, hay gặp ở những bệnh nhân AIDS. Ngoài ra hiếm hơn có thể gặp viêm màng não do Candida albicans.

## 4 Một số bệnh cảnh khác

- Absces não

- Chấn thương vào đầu gây tụ máu dưới màng cứng

- Chảy máu dưới màng nhện

- Bệnh não do chuyển hóa.

## IX. THÁI ĐỘ XỬ TRÍ

Phải nhớ rằng viêm màng não là một cấp cứu nội khoa, cần chẩn đoán sớm, điều trị tích cực

### 1 Nguyên tắc điều trị

- Kháng sinh diệt khuẩn

- Điều trị hỗ trợ

- Phải theo dõi diễn biến và đánh giá kết quả điều trị

### 2 Điều trị cụ thể

- Kháng sinh: bắt buộc trong điều trị viêm màng não mủ. Theo kháng sinh đồ khi xác định được chủng vi khuẩn. Chưa xác định vi khuẩn thì dựa vào lâm sàng, tần suất mắc bệnh để chọn kháng sinh. Thuốc phải đặc hiệu với từng loại vi khuẩn, có khả năng đi qua màng não tốt và diệt khuẩn; nên dùng đường tĩnh mạch với liều cao duy trì suốt thời gian điều trị.

- Thời gian dùng kháng sinh: Trong quá trình điều trị cần theo sát diễn biến lâm sàng và dịch não tủy. Nếu lâm sàng diễn biến không thuận lợi thì sau 36 - 48 giờ chọc lại dịch não tủy; nếu thành phần dịch não tủy diễn biến chưa tốt, nên điều chỉnh liều kháng sinh hoặc thay đổi kháng sinh thích hợp. Ngưng kháng sinh khi lâm sàng diễn biến tốt kèm theo dịch não tủy protein trở về bình thường, bạch cầu <10 tế bào chủ yếu là lymphocyte.

- Điều trị hỗ trợ: Bệnh nhân có thể có các rối loạn khác đi kèm do đó:

- + Cân bằng nước, điện giải.
- + Xử trí cấp cứu khi có rối loạn thần kinh thực vật nghiêm trọng đe dọa tính mạng bệnh nhân như rối loạn hô hấp, rối loạn tuần hoàn, rối loạn thân nhiệt...
- + Chống co giật: bằng Diazepam hoặc Phenobarbital
- + Corticoide: dùng cho trường hợp hôn mê hoặc rối loạn tri giác kéo dài nghi ngờ có tăng áp lực nội sọ. Dexamethasone 0,5mg/kg/24giờ dùng 4 ngày song song với kháng sinh.

## **X. BIẾN CHỨNG VÀ TIÊN LƯỢNG**

### *1. Biến chứng*

- Suy hô hấp, suy tuần hoàn do phù não gây tụt kẹt.
- Tăng áp lực nội sọ
- Bội nhiễm do nằm lâu, rối loạn nước , điện giải
- Tràn dịch dưới màng cứng, tụ mủ dưới màng cứng .
- Abces não, viêm não thất, não úng thủy ở trẻ nhỏ

### *2. Tiên lượng*

- Tuổi càng nhỏ hoặc càng già , suy dinh dưỡng, hoặc giảm miễn dịch càng xấu.
- Thời gian từ lúc có triệu chứng đến lúc điều trị càng muộn càng xấu
- Loại vi khuẩn gây bệnh

### *3. Di chứng*

- Điếc: Phổ biến nhất (do phé cầu 37%, não mô cầu 10%, HI 5- 20 %)
- Rối loạn nhân cách với nhiều mức độ khác nhau
- Rối loạn thị giác
- Riêng ở trẻ em di chứng về sau gồm chậm phát triển tinh thần , ngôn ngữ

## **XI. PHÒNG BỆNH**

Nước ta, viêm màng não chủ yếu do nhiễm trùng vi vậy phòng một số bệnh nhiễm trùng sẽ giảm tỷ lệ mắc bệnh. Khi bị bệnh, điều trị sớm và đúng sẽ hạn chế tỷ lệ di chứng và tử vong. Cụ thể một số viêm màng não gây dịch có thể phòng bằng kháng sinh và vaccine.

### *1 Đối với Haemophylus influenza*

- Vaccine dự phòng : Có thể phòng nhiễm HI bằng vaccine. Tất cả trẻ dưới 5 tuổi đều phải được chủng ngừa; trên 5 tuổi tần suất mắc bệnh giảm dần do được miễn dịch tự nhiên
- Thuốc: phòng viêm màng não mủ do HI bằng thuốc chỉ khi trong tập thể nhà trẻ hay mẫu giáo có > 2 trường hợp bệnh trong 1 tháng hoặc gia đình có trẻ < 4 tuổi hoặc phụ nữ có thai sống chung với trẻ bị viêm màng não mủ do HI. Dùng Rifampicine 20 mg/kg/24 h x 4 ngày. Phòng bằng thuốc cũng dùng cho những người có tiếp xúc với bệnh nhân. Rifampicine uống một liều duy nhất 5 mg/kg/2 lần /ngày hoặc ceftriaxone liều duy nhất 200mg tĩnh mạch/tiêm bắp; Ampicilline chỉ có tác dụng diệt HI ở hầu và hiện nay HI có khuynh hướng đề kháng thuốc này.

### *2 Đối với não mô cầu*

- Vaccine hiện nay có 3 loại vaccine polysaccharide của não mô cầu là : một thành phần A, 2 thành phần A và C, 4 thành phần A,C,Y và W135)

+ Trẻ < 2 tuổi dùng 1 liều vaccine duy nhất type C có thể hiệu quả phòng bệnh 70 % trong 6- 9 tháng.

+ Trẻ > 2 tuổi có tiếp xúc với bệnh nhân nhiễm não mô cầu thì ngoài chủng ngừa vaccine phải uống thêm Rifampicine để phòng vì các loại vaccine này đáp ứng miễn dịch yếu.

- Thuốc: Thuốc phòng dùng cho người tiếp xúc với bệnh nhân. Rifampicine uống một liều duy nhất 5 mmg/kg/2 lần /ngày hoặc ceftriaxone một liều 200mg tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm bắp.

### **Câu hỏi ôn tập**

1. Hãy trình bày tên và tần suất xuất hiện của các tác nhân gây viêm màng não mủ thường gặp.
2. Giải thích các điều kiện làm dễ và các yếu tố nguy cơ gây viêm màng não mủ .
3. Hãy mô tả cách chẩn đoán lâm sàng viêm màng não mủ
4. Hãy phân tích tính chất dịch não tủy một số viêm màng não thường gặp
5. Trình bày cách thức điều trị viêm màng não mủ

**Bài 9.****BỆNH LY TRỰC KHUẨN***BsCK2, Ths Hồ thị Thuỳ Vương***Mục tiêu**

1. Xác định được nguyên nhân, dịch tễ học của bệnh, chú ý đến tình trạng kháng thuốc
2. Mô tả lâm sàng, cận lâm sàng và các biến chứng chính
3. Chọn lựa phác đồ điều trị thích hợp
4. Trình bày được các biện pháp phòng bệnh

**Nội dung****I. ĐẠI CƯƠNG**

Ly trực khuẩn là bệnh nhiễm khuẩn cấp tính ở ruột do trực khuẩn *Shigella* gây ra, đây là một bệnh tiêu chảy nguy hiểm nhất trong các loại bệnh tiêu chảy và là một bệnh phổ biến ở các nước nhiệt đới đang phát triển như nước ta, có thể xảy ra các vụ dịch lớn, tỷ lệ tử vong còn cao có nơi lên đến 15%. Biểu hiện bệnh lý thay đổi từ thể tiêu chảy nhẹ đến các thể bệnh nặng với hội chứng ly và hội chứng nhiễm trùng độc.

**II. NGUYÊN NHÂN***1. Đặc điểm vi khuẩn*

*Shigella* là một loại trực khuẩn gram âm, không di động, thuộc họ Enterobacteriaceae. Dựa vào đặc điểm kháng nguyên thân O và các đặc tính sinh hóa, người ta chia là 4 nhóm chính A, B, C, D. Kháng nguyên O đặc hiệu type, ngoài ra còn có các kháng nguyên K là kháng nguyên bề mặt, mỗi nhóm chính được phân ra nhiều type huyết thanh

- Nhóm A: *S. dysenteriae*, nhóm này bao gồm 10 type huyết thanh khác nhau, trong đó *S. dysenteriae* type 1 ( trực khuẩn Shiga) có một ngoại độc tố hoạt tính mạnh gây bệnh nặng hơn các type khác và có thể gây dịch .

- Nhóm B : *S. flexneri* có 8 nhóm huyết thanh

- Nhóm C: *S. boydii*, bao gồm 18 type huyết thanh, về mặt sinh hóa nó rất gần với nhóm B, nên tồn tại phản ứng chéo với nhóm B

- Nhóm D : *S. sonnei*, chỉ có một type huyết thanh nhưng có nhiều sinh type .

*2. Độc tố*

Các loại *Shigella* có nội độc tố có hoạt tính sinh học giống như nội độc tố của các loại enterobacteriaceae khác

Ngoài ra *S. dysenteriae* I ( trực khuẩn Shiga) còn tiết ra ngoại độc tố với một lượng đáng kể gọi là Shigatoxine, ngoại độc tố này có khả năng ức chế không phục hồi sự sinh tổng hợp protein của tế bào, có tác dụng như một enterotoxine .

*Shigella flexneri* và *sonnei* cũng sinh ngoại độc tố nhưng số lượng ít hơn .

Ngoại độc tố gồm 2 bán đơn vị là phần gắn dính và phần hoạt hóa. Sau khi được tiết ra, độc tố sẽ gắn dính vào cảm thụ thể ( có bản chất là glucoprotein ) ở màng tế bào. Sau đó phần hoạt

hóa được chuyển vào bên trong tế bào và ngăn cản sự tổng hợp protein ở phần 60 S của ribosome trong bào tương .

### 3. Sức đề kháng

Số lượng vi khuẩn thải ra trong phân người bị lỵ khoảng 10<sup>6</sup> - 10<sup>8</sup> vi khuẩn / gram phân. Hiện nay, chưa rõ S. dysenteriae tồn tại bao lâu ở môi trường bên ngoài. Riêng loại S. sonnei có thể sống trong áo quần vải phân từ 9 - 46 ngày, trong nước đến 6 tháng, trong các thức ăn từ 3 tuần đến 6 tháng. Ở nhiệt độ < 25 độ chúng có thể sống lâu hơn. Shigella có thể sống trên 30 ngày ở trong sữa, trứng, chúng có thể tồn tại 3 ngày trong nước biển

## III. DỊCH TỄ HỌC

### 1. Phân bố địa dư và tình hình bệnh tật

Bệnh do Shigella thấy khắp thế giới, hiện nay vẫn còn là bệnh quan trọng tại các nước thiếu vệ sinh và có tình trạng suy dinh dưỡng phổ biến và là bệnh nặng đe dọa tử vong nhiều hơn các loại tiêu chảy khác. Trên thế giới hàng năm có khoảng 140 triệu trường hợp mắc bệnh và khoảng 600 ngàn trường hợp tử vong .

Chủng vi khuẩn	Số bệnh nhân vào viện	Số bệnh nhân tử vong	Tỷ lệ tử vong %
S. flexneri	2319	230	10
S.dysenteriae 1	1251	99	8
S. dysenteriae 2 -10	132	13	10
S. boydii	303	31	10
S. sonnei	145	12	8
Tổng số	4150	385	9

**Bảng 7: Tình hình lỵ trực trùng nhập viện trong 5 năm tại Dhaka, Bangladesh**

Ở các nước phát triển bệnh lỵ trực trùng thường giới hạn trong các tập thể nhỏ như nhà trẻ , bệnh viện ... có thể có các dịch nhỏ nhưng thường được dập tắt nhanh chóng

Ở các nước đang phát triển các vụ dịch lớn là mối đe dọa cho ngành y tế. Tỷ lệ tử vong của lỵ có thể lên đến 15 % và ngay cả điều trị đúng cách vẫn có 5 % tử vong. Hai chủng phổ biến gây lỵ trực trùng ở các nước đang phát triển là S. dysenteriae và S.flexneri . Ở Việt nam trước năm 1968 chủng S. flexneri là chủng phổ biến, từ 1968 đến 1980 là chủng S. dysenteriae và từ 1980 đến nay S. flexneri trở thành chủng ưu thế, lý do tại sao có sự chuyển chủng hiện nay chưa rõ .

Có nhiều vụ dịch xảy ra ở châu phi, Á, Mỹ la tinh do S. dysenteriae type 1. Vụ dịch ở châu Mỹ la tinh năm 1969 và 1973 có 500.000 người mắc bệnh 20.000 bệnh nhân tử vong có lẽ do sự trầm trọng của bệnh và tính đa đề kháng thuốc của vi khuẩn. Gần đây một loạt dịch lỵ đã xảy ra ở một số nước tại miền Đông, Trung và Nam Phi bao gồm Rwanda, Brundi, Malawi, Zambia , Zimbabwe, Swaziland , Mozambique .

### 2. Phương thức lây truyền

Là đường miệng, chỉ cần 10-100 vi khuẩn cũng đủ gây bệnh ở người lớn tình nguyện mạnh khoẻ. Nếu 200 vi khuẩn thì có thể gây bệnh ở 25 %, nếu 105 vk thì có thể gây bệnh ở 75 %. Điều này cho thấy tính chất lây truyền của lỵ trực trùng rất mạnh .

Bệnh thường lây truyền trực tiếp từ người sang người qua trung gian tay bẩn hoặc vật dụng bị nhiễm, có thể lây gián tiếp qua thức ăn nước uống. Ruồi đóng vai trò quan trọng trong cơ chế truyền bệnh

### 3. Yếu tố nguy cơ

Tình trạng vệ sinh kém, chỗ ở đông đúc, đặc biệt nơi có nhiều trẻ em suy dinh dưỡng, sự mệt mỏi, thay đổi thời tiết, thay đổi chế độ ăn ....

### 4. Nguồn bệnh

Người là nguồn bệnh duy nhất, có thể người bệnh, người đang thời kỳ hồi phục, người lành mang trùng. Nếu không điều trị, người bệnh có thể thải vi khuẩn kéo dài từ 7-12 ngày. Tuy vậy ở những trường hợp mãn tính, đặc biệt ở những trẻ suy dinh dưỡng thì thời gian thải khuẩn có thể kéo dài hơn 1 năm

### 5. Tuổi - giới

Đối tượng mắc bệnh thường gặp là trẻ em 1- 4 tuổi ở người lớn bệnh thường xảy ra ở nữ hơn nam có lẽ do tiếp xúc gần gũi trẻ em .

### 6. Mùa

Tại vùng có dịch lưu hành thì bệnh có cao điểm vào mùa hè thu

### 7. Tình hình kháng thuốc

S. dysenteria kháng một số kháng sinh như sulfamide, streptomycin, tetracyclin, chloramphenicol. Ngoài ra, tỷ lệ đề kháng Ampicilline, cotrimoxazol, acide nalidixic tăng lên.

## IV. SINH BỆNH HỌC

Do tính chất đề kháng với acid dạ dày, shigella dễ dàng xâm nhập vào đường tiêu hóa. Sau thời gian ủ bệnh 24 - 72 giờ, vi khuẩn vào ruột non và đến xâm nhập vào tế bào thượng bì ruột già, tăng sinh trong nội bào gây nên phản ứng viêm cấp tính lớp niêm mạc đại tràng. Giai đoạn này tương ứng với thời kỳ khởi phát với các triệu chứng nhiễm trùng không đặc hiệu, đau bụng, ỉa chảy .

Sau đó lớp tế bào thượng bì chứa vi khuẩn bị huỷ hoại và bong ra tạo nên những ổ loét nông, trên nền lớp niêm mạc viêm lan tỏa chứa nhiều chất nhầy và bạch cầu đa nhân. Giai đoạn này bệnh nhân thải nhiều vi trùng theo phân ra ngoài, thương tổn gây ra phân có máu .

Tổn thương lúc đầu khu trú ở đại tràng Sigma và trực tràng sau đó có thể lan lên phần trên của đại tràng, trong trường hợp nặng viêm lan tỏa toàn bộ khung đại tràng, lan đến đoạn cuối của hồi tràng, tiêu chảy do rối loạn hấp thu nước, điện giải do viêm đại tràng và do độc tố ruột gây ra.

Vai trò đề kháng của cơ thể đối với Shigella hiện nay chưa được rõ. Acid dạ dày và mật chưa phải là hàng rào bảo vệ chính, trái lại tăng nhu động ruột trong lúc bị bệnh được xem là cơ chế chính của thải khuẩn. Các loại thuốc cầm tiêu chảy, thuốc chống co thắt là những loại thuốc làm cản trở thải khuẩn là nguyên nhân gây ra các biến chứng nghiêm trọng. Vi khuẩn chí bình thường của ruột cũng đóng vai trò ức chế sự phát triển của vi khuẩn .IgA cũng được xem là yếu tố bảo vệ của cơ thể chống lại ly. Các kháng thể huyết thanh đặc hiệu đối với kháng nguyên O được phát hiện thấy trong huyết thanh 1- 2 tuần sau khi bị bệnh. Đáp ứng miễn dịch tế bào trong và sau khi bị bệnh chưa được rõ. Khảo sát trong ống nghiệm cho thấy các Lymphocyte mang bộ phận thụ Fc, các đơn bào và bạch cầu đa nhân có thể tiêu diệt được Shigella với sự hiện diện của kháng huyết thanh Shigella .

Khi bị bệnh, niêm mạc ruột già bị loét lan rộng với chất xuất tiết chứa tế bào niêm mạc ruột già bị bong, bạch cầu đa nhân, hồng cầu. Tổn thương loét trông giống như màng giả. Các tế bào nội mạc mao động mạch và ỉ mao tĩnh mạch bị phù nề kèm theo bạch cầu đa nhân di chuyển trên thành mạch. Vi khuẩn có thể thấy được trong tế bào chất

Ở trẻ em nhiễm *S. dysenteria* type 1 với viêm đại tràng nặng có thể xuất hiện hội chứng huyết tán ure máu cao ( vớ hồng cầu và lắng đọng các cục fibrin gây tắc mạch máu cầu thận ). Trẻ bú mẹ chống lại ly trực trùng tốt hơn nhờ kháng thể có trong sữa mẹ và những yếu tố chống nhiễm trùng.

## V . LÂM SÀNG VÀ THỂ LÂM SÀNG

### 1. Thể điển hình

1.1. Thời kỳ ủ bệnh : Không có triệu chứng lâm sàng, thường kéo dài 12- 72 giờ ( trung bình 1- 5 ngày ).

1.2. Thời kỳ khởi phát : Bệnh khởi phát đột ngột với các triệu chứng không đặc hiệu như sốt cao đột ngột, ớn lạnh, đau nhức toàn thân, nhức đầu, mệt mỏi, biếng ăn, buồn nôn kèm theo tiêu chảy và đau bụng

1.3. Thời kỳ toàn phát : Bệnh diễn biến thành bệnh cảnh ly đầy đủ đi cầu phân nhầy máu với đau bụng quặn dọc khung đại tràng, mót rặn là cảm giác bệnh nhân muốn đi cầu nhưng không đi được, mót rặn do co thắt cơ trơn hậu môn. Mót rặn nhiều có thể làm sa trực tràng và trong những thể nặng gây liệt cơ vòng hậu môn làm hậu môn giãn rộng. Đi cầu nhiều lần trong ngày từ 20-60 lần/ ngày, phân ít, có nhầy máu, về sau không có chất phân. Trong thời kỳ này bệnh nhân còn sốt nhưng nhẹ hơn, người mệt mỏi, thể trạng suy sụp, mặt hốc hác, môi khô lưỡi vàng bản.

1.4. Thời kỳ lại sức: thường sau 1-2 tuần , nếu không điều trị bệnh cũng có thể tự cải thiện. Ở thể nặng thời kỳ lại sức kéo dài, thể tối cấp có thể đưa đến hôn mê và tử vong

### 2. Thể nặng tới cấp

Xảy ra với sốt cao run lạnh, lơ mơ, đi cầu ra máu ô ạt, người suy kiệt, rối loạn nước và điện giải dẫn đến suy tuần hoàn, suy thận, dễ gây tử vong thường do *S. dysenteria* type 1.

### 3. Thể ly kéo dài hay thể ly suy kiệt

Trong một số vụ dịch, có một số bệnh nhân bị ly kéo dài trên 2 tuần, thường là trẻ suy dinh dưỡng hay người già suy kiệt, bị đề kháng thuốc do *S. dysenteria* type 1. Lúc đầu hội chứng ly rất điển hình trẻ đi cầu phân nhầy máu, mót rặn, số lần đi đến vài chục lần, lượng phân ít trẻ mót rặn nhiều đến nỗi sa trực tràng, cơ vòng hậu môn bị liệt và hậu môn nở rộng. Những bệnh nhân này nhanh chóng bị phù thiếu máu và suy kiệt. Sốt trong thể này thất thường lúc cao lúc nhẹ, lúc hạ thân nhiệt. Diễn biến thể này đưa đến các biến chứng như: phản ứng tuỷ gây tăng bạch cầu máu, nhiễm trùng máu và hội chứng huyết tán ure máu cao.

### 4 Thể không điển hình

#### 4.1. Thể ỉa chảy

Trong thể này, triệu chứng ỉa chảy là chính bệnh khởi với đau bụng quặn, sốt cao > 39 độ C, bệnh nhân nhanh chóng bị nhiễm trùng nhiễm độc, sau đó tiêu chảy xuất hiện, phân không thối, về sau phân có thể ít máu. Thể lâm sàng này thường gặp ở trẻ em và hay co giật với tỷ lệ 10-45 % nếu kèm theo sốt cao. Tuy vậy cũng có trường hợp trẻ không sốt cao nhưng vẫn co giật. Các biểu hiện thần kinh này có thể khiến nhầm với một số bệnh lý của hệ thần kinh trung ương như viêm màng não mủ, viêm não hay hội chứng não cấp. Triệu chứng co giật đôi khi xảy ra trước khi tiêu chảy hay ỉa phân máu gây khó khăn cho chẩn đoán ban đầu. Trong thể này còn có một số triệu chứng khác như hôn mê, thở không đều hoặc ngừng thở giống như thấy trong hội chứng Reye, hoặc lơ mơ lú lẫn, có cô cứng và có ảo giác ( lúc này thăm trực tràng có khi gặp nhầy máu giúp hướng tới chẩn đoán )

Trước đây người ta cho rằng các triệu chứng này là do độc tố của *Shigella* gây ra, nhưng hiện nay ý kiến này bị bãi bỏ. Trong một số trường hợp người ta ghi nhận có hạ Calci và Natri máu cũng như thấy biến đổi về tế bào và protein trong nước não tủy. Cần lưu ý là viêm màng não do *Shigella* rất hiếm gặp. Trong thể tiêu chảy có thể kèm theo dấu mất nước.

#### 4.2. Thể nhẹ (thường do nhiễm *S. sonnei*)

Biểu hiện với tiêu chảy nhẹ hoặc không có triệu chứng rõ chỉ đau bụng âm ỉ, ỉa chảy thoáng qua và bệnh tự giới hạn .

## VI. CHẨN LÂM SÀNG

### 1. Công thức máu

Ít có giá trị chẩn đoán, bạch cầu tăng với đa nhân trung tính tăng, đôi khi kèm phản ứng tuỷ gây tăng bạch cầu máu > 30.000 bc/mm<sup>3</sup> máu ( hiếm gặp)..

### 2. Xét nghiệm phân

Tỷ lệ phân lập vi trùng từ phân tươi thấp nên cần cấy phân 3 ngày liên tục, kết quả (+) đạt được trong 24 h sau khi bệnh nhân có triệu chứng lâm sàng, tỷ lệ cao nhất là trong 3 ngày đầu của bệnh và kéo dài vài tuần nếu không điều trị kháng sinh.

### 3. Soi trực tràng

Thấy hình ảnh viêm lan tỏa cấp tính niêm mạc trực tràng với những ổ loét cạn có xuất huyết.

### 4. Huyết thanh chẩn đoán: Ít có giá trị chẩn đoán trên thực tế

- Phản ứng miễn dịch huỳnh quang trực tiếp
- Phản ứng ngưng kết :

## VII. CHẨN ĐOÁN PHÂN BIỆT

Được đặt ra với những bệnh viêm đại tràng có các triệu chứng sốt, đi cầu phân có máu và có bạch cầu trong phân do:

### 1. *E. Coli*: có 1 số nhóm *E.coli* gây hội chứng lỵ

- EIEC (*E.Coli* Entero-invasive) bệnh xảy ra ở trẻ em, người lớn, với hội chứng lỵ tương tự như lỵ trực khuẩn.
- EHEC (*E. Coli* Entero Hemorragique colitis): gây ỉa chảy phân nhầy máu.

### 2. *Yersinia*

*Yersinia enterocolitica* hiện diện trong nhiều thức ăn như rau, thịt, sữa... Bệnh cảnh lâm sàng gồm một hội chứng tiêu chảy có sốt và đau bụng vùng hố chậu phải, có khi có máu trong phân có thể xảy ra vãng khuẩn huyết hay nhiễm khuẩn huyết, sau giai đoạn nhiễm trùng có thể phát hiện hồng ban dạng nút hay viêm khớp dạng thấp, trong giai đoạn ỉa chảy, chẩn đoán dựa vào cấy phân, còn huyết thanh chuẩn đoán có giá trị ở thể ngoài đường tiêu hóa, bệnh này gây sưng hạch mạc treo ruột, nhất là vùng hồi manh tràng.

### 3. *Campylobacter jejuni*

Hiện diện trong ống tiêu hóa của nhiều động vật và gia cầm, lây sang người qua đường tiêu hóa, gây bệnh cảnh viêm ruột, hay gặp ở trẻ em sống trong điều kiện vệ sinh kém.

Thời gian ủ bệnh 1-3 ngày, lâm sàng biểu hiện ỉa chảy có sốt, phân thường có máu kèm đau bụng. Bệnh thường diễn biến lành tính.

### 4. Viêm đại tràng màng giả (do *Clostridium difficile* )



Thường xảy ra trong lúc đang dùng một số kháng sinh kéo dài hay sau khi ngừng kháng sinh. Lâm sàng: sốt cao 39 -40 độ C kèm toàn thân suy sụp, đau bụng dữ dội và ỉa chảy có khi kèm máu và mảng niêm mạc (màng giả). Bạch cầu máu tăng, đa nhân trung tính tăng. Chẩn đoán dựa vào: soi đại tràng, có thể quan sát thấy niêm mạc đại tràng xung huyết và phù với sự hiện diện màng giả dưới dạng những mảng nhỏ trắng vàng từ vài mm đến vài cm.

### 5. *Ly amip*

Do *Entamoeba histolytica*, không sốt, toàn thân ít thay đổi, số lần đi cầu thường < 15 lần / ngày, phân thành khuôn kèm nhầy máu bám phân và cuối bãi có vài giọt máu.

Về lâm sàng đôi khi rất khó phân biệt ly trực trùng với các nguyên nhân kể trên, tuy vậy phần lớn trường hợp đi cầu phân có máu kèm sốt, ở các nước đang phát triển được xem do *Shigella* (vì bệnh phổ biến hơn).

## VIII. BIẾN CHỨNG

Thường ít xảy ra ngay cả trường hợp không điều trị trừ ở trẻ nhỏ và người già .

### 1. *Biến chứng tại chỗ*

1.1. Hoại tử ruột: Bệnh nhân đi cầu ra một chất dịch nặng mùi kèm mảng hoại tử màu xám hay màu đen .

1.2. xuất huyết : Bệnh nhân đi cầu ra máu tươi nhiều gây thiếu máu cấp

1.3. Thủng đại tràng gây viêm phúc mạc ( ít gặp )

1.4. Rối loạn vi khuẩn chí (do ly kéo dài hoặc dùng kháng sinh kéo dài) .

1.5. Sa trực tràng

### 2. *Biến chứng ngoài ruột*

2.1. Suy dinh dưỡng trẻ em, là biến chứng thường gặp của ly trực khuẩn, tổn thương loét trong ly trực khuẩn là nguồn gốc mất đạm qua tổn thương, do nhu cầu cơ thể làm lành vết loét và do chán ăn khi bị bệnh. Thường gặp biến chứng này khi có đề kháng thuốc. Ly trực khuẩn là bệnh tiêu chảy gây suy dinh dưỡng thiếu đạm nhanh nhất.

2.2. Mất nước và điện giải nhất là hạ Natri máu, có thể gây suy tuần hoàn , suy thận

2.3. Vãng khuẩn huyết: Biến chứng với tỷ lệ 8% ở những bệnh nhân bị ly **tại Dhaka**, Bangladesh, vãng khuẩn huyết thường do *Shigella dysenteria* type 1 hơn các chủng khác và tử vong cao (20-50 %) đặc biệt đối với trẻ nhỏ trẻ suy dinh dưỡng và người già.

2.4. Hội chứng huyết tán ure máu cao.

Biến chứng này xảy ra với *S. dysenteria* typ 1 (cũng có thể với *S. flexneri*) và thường xuất hiện vào ngày cuối của tuần thứ 1, trong khi hội chứng ly bắt đầu ổn định. Hội chứng này có liên quan đến vai trò của độc tố shigatoxine (*Enterohaemorrhagic E coli* cũng có độc tố tương tự như shigatoxine và cũng gây huyết tán ure máu tăng). Biểu hiện lâm sàng là tự nhiên bệnh nhân da tái xanh, tiểu ít và dần dần vô niệu gây suy thận, thiếu máu, suy tim, xét nghiệm cho thấy Hct giảm nhanh, công thức bạch cầu có hình ảnh giả bạch cầu cấp, tiểu cầu giảm .

Các biến chứng như viêm phổi, viêm âm đạo, viêm kết giác mạc và phát ban ít gặp. Hội chứng Reiter gồm viêm khớp, viêm niệu đạo, viêm kết mạc mắt có thể gặp ở người có kháng nguyên tương hợp HLA - B 270 (hội chứng này do *chlamydia*, *bedsonia* chứ không phải *shigella* nhưng hay xảy ra đồng thời với ly trực khuẩn).

## IX. ĐIỀU TRỊ

### 1. *Điều trị đặc hiệu*

Ở người mạnh khỏe, bệnh có thể tự giới hạn. Kháng sinh có vai trò rút ngắn thời gian bệnh và thời gian thải khuẩn ra phân, dùng kháng sinh ngấm qua niêm mạc ruột.

Với các kháng sinh như sulfamide, streptomycin, tetracyclin, chloramphenicol không nên dùng vì tỷ lệ kháng thuốc quá cao, còn ampicilline thì chỉ nhạy ở vài địa phương, có thể dùng cotrimoxazol hay acide nalidixic trong khi đợi kết quả kháng sinh đồ. Do đặc điểm đề kháng nhanh với kháng sinh đang dùng, người ta tìm kiếm các kháng sinh mới và an toàn hơn. Hiện một số kháng sinh mới có hiệu quả tốt trong điều trị ly trực khuẩn như:

+ Nhóm fluoroquinolon:

Liều lượng : ở người lớn, dùng 1 trong các loại sau :

- Ofloxacin 200mmg x 2 viên/ ngày
- Ciprofloxacin 500 mmg x2 -3 viên / ngày

Các fluoroquinolone điều trị ly trực trùng người lớn với hiệu quả tốt, nhưng trẻ em chưa được đánh giá vì gây tổn thương sụn xương và chậm tăng trưởng xương ở súc vật thí nghiệm.

+ Nhóm cephalosporin thế hệ 3:

- Cefixime 8 mg/kg/ngày, người lớn 400 mg/ngày
- Ceftriaxone 50 mg /kg /ngày, người lớn 2g/ngày

Ngoài ra trong trường hợp kháng thuốc có thể dùng:

Azithromycin: 12 mg/kg ngày thứ nhất, 6 mg/kg x 4 ngày tiếp theo

Thời gian điều trị kháng sinh là 5 ngày .

## 2. Điều trị triệu chứng

- Bồi hoàn nước và điện giải: Trong giai đoạn khởi phát tiêu chảy ồ ạt dễ dẫn đến rối loạn nước và điện giải nên cần thực hiện như các trường hợp tiêu chảy khác với dung dịch ORS uống sớm hoặc chuyển dịch nếu mất nước và điện giải nặng. Trong trường hợp suy kiệt nặng cần truyền plasma, alvesin, chuyển máu nếu mất máu nhiều.

- Không được dùng các thuốc làm giảm nhu động ruột và giảm đau, các loại dẫn xuất từ cây thuốc phiện vì không những chúng làm chậm thải vi khuẩn và kéo dài thời gian bệnh mà còn có thể làm cho bệnh nặng thêm, làm ức chế hô hấp, liệt ruột, chướng bụng. Trường hợp bệnh nhân đau bụng nhiều, mót rặn nhiều, đe dọa sa trực tràng có thể cho thuốc an thần như diazepam

- Hạ nhiệt khi sốt cao , kèm theo thuốc an thần phòng co giật.

## 3. Chế độ ăn

Bệnh nhân ăn đủ chất dinh dưỡng, giáo dục nhân dân bỏ tập quán ăn kiêng khi bị ỉa chảy nói chung và đặc biệt là ly trực khuẩn vì là một bệnh gây suy dinh dưỡng nhanh nhất.

## X. TIÊN LƯỢNG

Tử vong ít xảy ra đối với trẻ khỏe mạnh, trẻ lớn hay người lớn trái lại trẻ suy dinh dưỡng, trẻ nhỏ, người già suy kiệt, bị hạ thân nhiệt mất nước và rối loạn điện giải nặng, suy thận, vãng khuẩn huyết là những yếu tố tiên lượng nặng .

## XI . PHÒNG BỆNH

### 1. Giáo dục y tế

Quần chúng phải được đả thông về cách lây truyền và cách phòng chống sự lây truyền đó, có thể tuyên truyền giáo dục tại nhà, cơ sở y tế, trường học

### 2. Rửa tay bằng xà phòng

Có thể là biện pháp hữu hiệu nhất để phòng chống sự lây nhiễm, việc này cần được khuyến khích đến từng gia đình, rửa tay sạch sau khi đi cầu, sau khi rửa ráy cho một đứa trẻ khi đi cầu sau khi đổ phân của trẻ, trước khi nấu ăn và trước khi ăn, nếu không có xà phòng có thể lấy tro để rửa bàn tay.

### 3. An toàn thực phẩm

- Không ăn thức ăn sống trừ những rau quả tươi có thể bóc vỏ và ăn ngay sau khi bóc
- Đun nấu thức ăn cho đến khi chín
- Ăn thức ăn khi còn nóng hoặc đun lại hoàn toàn trước khi ăn
- Giữ thức ăn đã nấu và bát đĩa sạch cách riêng với những thực phẩm sống và những bát đĩa có thể bị ô nhiễm .
- Rửa kỹ tay bằng xà phòng trước và sau nấu ăn
- Không để ruồi bâu vào thức ăn bằng cách đậy lồng bàn.

### 4. Nước uống sạch

Nước cung cấp bằng hệ thống ống phải được clor hóa cẩn thận với hàm lượng cho phép . Khi dùng nước lấy từ sông ngòi hồ ao hoặc giếng khơi chỗ lấy nước đó phải được bảo vệ để tránh cho người và súc vật làm ô nhiễm, không được để cho nước mưa chảy vào chỗ lấy nước uống, chỗ phóng uế không được phép gần chỗ lấy nước trong phạm vi 10 m và phải dưới nguồn nước. Khi nguồn nước tại chỗ chắc chắn bị ô nhiễm phải cung cấp nước uống tạm thời bằng xe có téc chở nước. Gia đình có thể trữ nước trong các chum vại có nắp đậy không cho súc vật đến gần và dùng 1 gáo giềng có cán dài để múc. Nước uống phải đun sôi .

### 5. Thái phân

Phải bảo đảm xử lý an toàn các chất thải của người, phải có hệ thống hố xí thích hợp với điều kiện địa phương .

Giáo dục y tế cần nhấn mạnh đến việc từng người phải sử dụng đúng các hố xí kể cả trẻ con, cần phải nhấn mạnh đến việc phóng uế ra đất gần nguồn nước. Ở những nơi không có hố xí việc phóng uế phải thực hiện trong những nơi quy định và phải chôn phân

### 6. Phòng chống sự lây lan tại các cơ sở y tế

Cung cấp đầy đủ nước và xà phòng để rửa tay

Rửa tay bằng xà phòng trước và sau khi khám bệnh. Không được phân những nhân viên y tế phục vụ những bệnh nhân lỵ vào việc nấu bếp hay phục vụ việc ăn uống chung.

Phải đổ phân bệnh nhân vào nhà vệ sinh, thường xuyên giặt giũ và tẩy uế quần áo , đồ vải trải giường của bệnh nhân.

### 7. Không dùng kháng sinh

Để phòng chống lỵ trực trùng, việc này không tỏ ra có kết quả mà còn làm tăng kháng thuốc và làm cho việc điều tra bệnh trở nên khó khăn.

### 8. Vaccine

- Các vaccine chứa vi khuẩn chết thường không có hiệu quả.
- Người ta đã nghiên cứu 1 loại vaccine chứa vi khuẩn sống giảm khả năng gây bệnh bằng cách làm mất khả năng xâm nhập hay chuyển 1 phần nhiễm sắc thể từ E.coli sang shigella . Tuy nhiên các phương pháp này chưa cho kết quả hoàn hảo.

## Câu hỏi ôn tập

1. Vai trò của độc tố trong bệnh sinh của lỵ trực khuẩn

2. Nêu một chế độ ăn cụ thể cho một bệnh nhân ly trực khuẩn và giải thích
3. Lâm sàng của ly trực khuẩn thể kéo dài
4. Chẩn đoán phân biệt ly trực khuẩn và ly amip
5. Điều trị một trường hợp ly trực khuẩn có trụ tim mạch

**Bài 10.****BỆNH DỊCH TẢ***Ths, BsCKI Đặng thi Nga***Mục tiêu**

1. Phân tích được các đặc điểm dịch tễ học của bệnh dịch tả
2. Giải thích cách gây bệnh của vi khuẩn tả
3. Mô tả lâm sàng một bệnh nhân dịch tả và đánh giá độ mất nước, rối loạn điện giải
4. Chỉ định các xét nghiệm có giá trị chẩn đoán xác định.
5. Điều trị được bệnh tả và tuyên truyền phòng chống bệnh dịch tả

**Nội dung****I. ĐẠI CƯƠNG**

Bệnh dịch tả là một bệnh nhiễm trùng nhiễm độc cấp tính của đường tiêu hóa, có thể lan tràn thành dịch lớn gây ra do Vibrio - cholera chủ yếu nhóm O<sub>1</sub> và O<sub>139</sub>

Lâm sàng đặc trưng là tiêu chảy dữ dội kèm nôn mửa dẫn đến hậu quả mất nước điện giải, nếu không điều trị kịp thời sẽ tử vong do kiệt nước và rối loạn điện giải.

**II. TÁC NHÂN GÂY BỆNH**

Tác nhân gây bệnh do Vibrio cholera. Vi khuẩn này là loại trực khuẩn gram (-), hình hơi cong như dấu phẩy, di động được nhờ có một lông ở đầu.

Vibrio cholera có kháng nguyên thân O và kháng nguyên lông H. Căn cứ vào tính đặc hiệu của kháng nguyên thân O người ta chia vi khuẩn tả ra làm 6 nhóm ký hiệu O<sub>1</sub>-O<sub>6</sub>. Vi khuẩn gây bệnh nằm ở nhóm O<sub>1</sub>. Nó gồm có hai type sinh vật là Vibrio Cholera và Vibrio Eltor và ba nhóm huyết thanh Inaba, Ogawa, và Hikojima. Ngoài ra còn nhóm huyết thanh mới serotype O<sub>139</sub> có thể gây bệnh ở Ấn độ và Banglades.

Vi khuẩn tả có sức đề kháng yếu, bị tiêu diệt ở nhiệt độ 55°C/1giờ và 80°C/5 phút. Ở ngoại cảnh sống được khá lâu như sông ngòi, ao hồ nhất là khi nước nhiễm mặn có thể 3- 50 ngày. Không sống được trong sữa chua, rượu vang, môi trường khô ráo ....

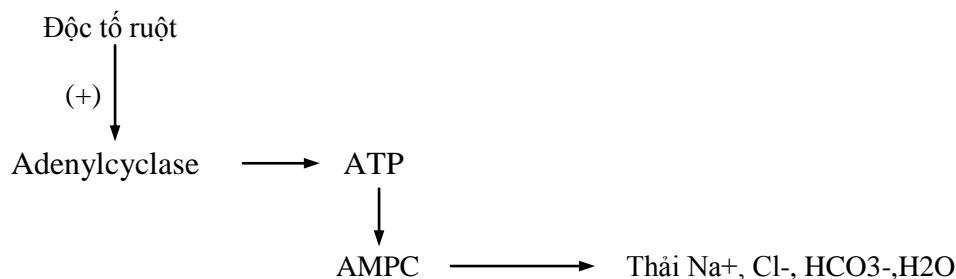
Nuôi cấy được khi có 10<sup>6</sup> vi khuẩn/g phân. Môi trường nuôi cấy thường là canh thang, pepton kiềm pH 8,6 hoặc thạch kiềm muối, hoặc thạch TCBS (Thiosulfat Citrate Bile Salt).

Độc tố vi khuẩn tả: Vibrio Cholera sản xuất độc tố ruột gọi là choleraegen (giống như cholera enterotoxin) gồm 2 thành phần

A: Phần hoạt độc (Active)

B: Phần gắn dính (Binding)

Phần B của độc tố gắn với thụ thể GM<sub>1</sub> ( ganglioside) ở bề mặt tế bào biểu mô niêm mạc ruột, sau đó phần A sẽ xâm nhập vào tế bào biểu mô ruột. Sự có mặt của phần A trong tế bào sẽ gây một chuỗi rối loạn trong đó đáng kể là sự hoạt hóa men adenylcyclase (có ở thành tế bào niêm mạc ruột), làm cho ATP (có trong tế bào niêm mạc ruột) biến thành AMP vòng. Khi AMP vòng gia tăng thì tế bào biểu mô ruột sẽ tăng thải điện giải qua màng tế bào vào lòng ruột kéo theo một lượng lớn nước.



**Sơ đồ cơ chế gây ỉa chảy trong tả**

### III. DỊCH TỄ

Bệnh tả có từ lâu trên thế giới, bắt nguồn từ châu thổ sông Hằng (Ấn độ) và đã có nhiều đại dịch xảy ra. Ngày nay nhờ có vaccine và biện pháp kiểm dịch chặt chẽ do đó bệnh xảy ra chủ yếu ở các nước kém phát triển.

Trong 3 thập niên cuối của thế kỷ 20, đại dịch lần thứ 7 trên toàn cầu đã xảy ra, do V. Cholera O<sub>1</sub>, biotype Eltor đã lan tràn từ Ấn độ và Đông nam Á sang châu Phi, Trung, Đông, Nam châu Âu và các đảo Tây Thái Bình Dương.

Năm 1991 dịch tả nhóm V. Cholera O<sub>1</sub>, serotype Inaba biotype Eltor đã lan đến Peru và hầu hết các nước Bắc và Nam Phi. Ở Mỹ, có rải rác vài trường hợp do người du lịch từ châu Mỹ la tinh hoặc Châu Á mang sang được ghi nhận.

Năm 1992 có 358.581 trường hợp mắc bệnh và tử vong 3871 trường hợp trong 14 nước ở Bắc và Nam Phi

Năm 1993 dịch xảy ra do V. Cholera O<sub>1</sub>, biotype Eltor. Tổng số có 376.845 người mắc và 6781 trường hợp tử vong /78 nước. Tỷ lệ tử vong là 1,8%. Đây là con số các nước có tả cao nhất chưa bao giờ có. Đặc biệt trong vụ dịch 1993 xuất hiện serotype non O<sub>1</sub> đó là do V. Cholera O<sub>139</sub> (ở Bengal), được phân lập từ năm 1992 trong vụ dịch lớn ở Ấn độ, lại xuất hiện tại 7 nước ở châu Á.

- Theo WHO năm 2001 châu Á có 10.340 trường hợp, tử vong 138; châu Phi có 173.359 trường hợp, tử vong 2590; châu Mỹ có 535 trường hợp, không tử vong; châu Âu có 58 trường hợp, không tử vong

- Ở Việt nam bệnh tả được ghi nhận đầu tiên năm 1862 ở quân đội viễn chinh Pháp xâm lược nước ta, làm tử vong gần 1/3 quân số

- Riêng ở Việt nam theo thống kê của viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương năm 2002 thì từ năm 1991 đến năm 2000 luôn luôn có bệnh dịch tả xảy ra trên toàn lãnh thổ. Tác nhân gây bệnh đã được phân lập trong các vụ dịch là Vibrio El Tor O<sub>1</sub>, có typ huyết thanh là Inaba và Ogawa. Từ năm 1996 tỷ lệ mắc luôn luôn dưới 0,85/100.000 dân. Tần số mắc cao nhất là ở miền Trung và miền Nam. Tuy nhiên năm 2000 miền Bắc có dịch xảy ra ở Nghệ an, Thái bình, Nam định, nhưng ở miền Nam không thấy xuất hiện trường hợp nào.

#### 1. Nguồn bệnh

Đa số người đang mắc bệnh thải một lượng lớn vi khuẩn ra môi trường xung quanh. Đây là nguồn lây chính. Người lành mang vi khuẩn là nguồn gieo rắc vi khuẩn tên phạm vi rộng lớn

#### 2. Cách lây truyền

Bệnh có thể lây truyền theo hai cách:

- Gián tiếp: Là chủ yếu, thường do:

+ Nguồn nước bị nhiễm vi khuẩn: nguồn nước bị nhiễm vi khuẩn đóng một vai trò chủ yếu trong các vụ dịch. Khi dịch đã xảy ra, thì chính nhờ vào nguồn nước mà dịch lan ra nhanh

chóng và phát triển thành đỉnh cao ngay vào tuần lễ thứ 2. Nếu xử lý tốt nguồn nước, thì dịch chỉ kéo dài khoảng 10 đến 20 ngày.

+ Thức ăn: cũng đóng một vai trò đáng kể như rau sống bón phân tươi trong vụ dịch không xử lý kỹ, tôm, sò, hén mắm ruốc ...

- Trực tiếp: ít gặp, chỉ xảy ra ở nhân viên y tế, người nuôi bệnh hoặc nhân viên khám liệt tử thi

### 3. Các yếu tố nguy cơ

- Bệnh thường xuất hiện ở vùng dân cư đông đúc, điều kiện vệ sinh kém, nước khan hiếm
- Người có ít dịch vị như cắt dạ dày, teo niêm mạc dạ dày, hoặc pH dịch vị cao
- Tại vùng dịch lưu hành, trẻ em dễ mắc bệnh hơn người lớn, vì người lớn được miễn dịch mắc phải trước đó. Còn trong vùng chưa có dịch, khả năng nhiễm bệnh của mọi người và mọi giới như nhau
- Người có nhóm máu O có nguy cơ mắc bệnh cao hơn

### 4. Mùa

Ở nước ta dịch xảy ra vào mùa khô nắng từ tháng 5 đến tháng 8 khi nước ao hồ cạn kiệt, nước sông bị nhiễm mặn, nhưng cũng có khi tản phát vào mùa đông. Dịch có xu hướng xảy ra 4 năm một lần. Tỷ lệ tử vong cao ở người già và trẻ con nhất là trẻ bị giun sán và suy dinh dưỡng.

## IV. SINH LÝ BỆNH

Quá trình gây bệnh của vi khuẩn tả có thể chia làm 3 giai đoạn:

### 1. Vượt qua hàng rào dịch vị

Vi khuẩn vào cơ thể qua đường tiêu hóa. Một phần lớn bị tiêu diệt ở dạ dày bởi pH acide ở đây. Do vậy mà thức ăn đóng vai trò quan trọng để vi khuẩn vượt qua, vì thức ăn có thể trung hòa tạm thời acide dịch vị.

### 2. Vi khuẩn sinh sản và phát triển ở tá tràng và ruột non

Phẩy khuẩn tả sống trong môi trường kiềm cho nên tá tràng là một môi trường thích hợp cho sự phát triển của vi khuẩn. Chỉ sau 7 giờ vi khuẩn sẽ bao phủ toàn bộ bề mặt của tá tràng và sau đó lan nhanh xuống ruột non. Khi vào đến ruột non vi khuẩn phát triển mạnh hơn, bám chặt vào thành ruột đến tận tận đáy các nhung mao, nhưng không xâm nhập gây tổn thương tế bào biểu bì niêm mạc ruột.

### 3. Sản xuất độc tố

Vào đến ruột non vi khuẩn phát triển và sản xuất độc tố. Độc tố tả vào trong tế bào niêm mạc ruột khoảng 10 phút sau thì kích hoạt, gây các biến đổi lớn ở:

- Tế bào crypt (hang): tăng thái điện giải và nước dữ dội.
- Tế bào goblet (tiết nhầy): tăng tiết các chất nhầy (lâm sàng thấy các hạt lợn cợn trắng).

Các tế bào villus (nhung mao) không bị ảnh hưởng, do đó khả năng hấp thu nước và điện giải vẫn nguyên vẹn, nhưng khi khối lượng nước và điện giải tiết ra nhiều vượt quá khả năng tái hấp thu của tế bào villus thì sẽ xuất hiện tiêu chảy trên lâm sàng.

Dịch tiết ra trong lòng ruột non là một thứ dịch được xem như gần đẳng trương so với huyết tương gồm có  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ ; không có hồng cầu, bạch cầu; protein < 200 mg % và nước.

Tiêu chảy nhiều đưa đến hậu quả giảm thể tích tuần hoàn, choáng và tử vong.

Thành phần điện giải trong phân có khác nhau tùy lứa tuổi, nhìn chung trẻ em mất nhiều  $\text{K}^+$  còn người lớn thì mất nhiều  $\text{HCO}_3^-$

Miễn dịch trong tả là một loại miễn dịch không bền. Sự hình thành kháng thể được xuất hiện bởi bản thân vi khuẩn và độc tố tả, do đó có kháng thể kháng khuẩn và kháng thể kháng độc tố. Dựa trên tính chất này người ta sản xuất được 2 loại vaccine: vaccine vi khuẩn và vaccine độc tố (sử dụng phần B của độc tố)

## V. GIẢI PHẪU BỆNH

- Ruột: các quai ruột màu đỏ tím, trên vi thể lớp biểu bì vẫn nguyên vẹn.
- Thận: Tổn thương là hậu quả của sự mất nước không bù được
- Gan: có thể to ra, túi mật có thể chứa một chất dịch màu đen rất quánh, có khi tìm thấy vi khuẩn tả trong mật
- Các cơ quan khác: Chỉ tìm thấy một tình trạng kiệt nước trầm trọng

## VI. LÂM SÀNG

Có nhiều hình ảnh lâm sàng khác nhau từ nhẹ đến nặng

### 1. Thể điển hình

#### 1.1 Thời kỳ ủ bệnh:

Vài giờ đến vài ngày, trung bình 4 giờ đến 1 ngày không có triệu chứng đặc biệt.

#### 1.2 Thời kỳ khởi phát:

Đột ngột, bệnh nhân có thể thấy khó chịu, sôi bụng, buồn nôn và nôn, kèm tiêu chảy. Lúc đầu nôn và tiêu chảy còn có thức ăn và phân, về sau toàn nước .

Toàn thân không sốt, không đau bụng (trừ người già), có khi cảm thấy gai rét và đau bụng lâm râm.

#### 1.3 Thời kỳ toàn phát

Nôn mửa, tiêu chảy ồ ạt và kiệt nước

- Tiêu chảy xối xả: Phân toàn nước đục lờ hoặc trong có vài hạt trắng lờn nhón như hạt gạo. Vi khuẩn rất nhiều trong phân, thường  $> 10^6/g$  phân. Số lần có thể 5-7 lần/ngày hoặc 20- 30 lần/ngày. Mỗi lần có thể lên đến 1 lít nước. Phân tanh, không nhầy máu, pH kiềm (8- 8,5). Lượng nước mất tối đa trong 24 giờ đầu sau đó giảm đi
- Nôn: nhiều tương đương với tiêu chảy. Nôn xuất hiện sớm là do độc tố tả tác dụng lên bộ phận cảm thụ ở dạ dày ruột, về sau nôn do toan huyết. Trong chất nôn cũng chứa nhiều vi khuẩn .
- Kiệt nước và rối loạn điện giải: là hậu quả của nôn và tiêu chảy . Lâm sàng rất rõ với:
  - \* Da khô, casper (+), mắt trũng .
  - \* Mắt khô, không có nước mắt
  - \* Họng khô, nói thều thào, thở nhanh nông
  - \* Chuột rút các cơ (cơ bụng thì phải chẩn đoán phân biệt với đau bụng)
  - \* Mạch nhanh nhỏ, huyết áp tụt kẹp, trụ mạch hoàn toàn, đái ít hoặc vô niệu. Bệnh nhân vẫn tỉnh táo hoàn toàn cho đến khi chết

Căn cứ vào sự mất nước, có thể chia làm 3 độ để xử trí

- \* Độ 1: Dấu mất nước nhẹ, casper (+) khát nước. Mạch nhanh nhưng huyết áp ổn định. Mất  $< 5\%$  trọng lượng. Mất 50 ml / kg.
- \* Độ 2: Nôn mửa, tiêu chảy nhiều, casper (++), mạch 100 lần /phút, huyết áp tối đa 70- 80 mmHg. Mất 6-9 % trọng lượng, hoặc 70- 80 ml/kg
- \* Độ 3: Trụ mạch hoàn toàn . Mất  $> 10\%$  trọng lượng hoặc 100- 120 ml /kg. Vô niệu, rối loạn nhịp thở, tim nhanh nhỏ, ý thức lơ mơ, u ám thiếu oxy tế bào.

Tiến triển: ở độ 1 và 2 được điều trị hồi phục nhanh sau 3- 4 giờ. Ở thể nặng nếu bù dịch nhanh chóng và kịp thời hồi phục tốt sau 2 ngày. Da hồng, chi ấm, casper (-), mạch, huyết áp ổn định, tiểu được. Không điều trị tử vong cao  $> 50\%$  trong bệnh cảnh cô máu, trụ mạch .

## VII. CHẨN LÂM SÀNG

### 1. Xét nghiệm đặc hiệu

Phân lập vi khuẩn từ phân và chất nôn

- Soi tươi phân:



- \* Kính hiển vi thường không thấy vi khuẩn tả, chỉ thấy phân không có HC, BC .
- \* Kính hiển vi nền đen: Chẩn đoán nhanh thấy vi khuẩn di động dạng ruồi bay .

Chẩn đoán type nhờ kháng huyết thanh chuyên biệt cho từng type

- Cây: Chẩn đoán (+) sau 24 giờ

## 2 Các xét nghiệm khác

- CTM: HC tăng, BC tăng
- Hct: tăng
- Tỷ trọng huyết tương tăng
- Rối loạn về điện giải đồ:  $\text{Na}^+$  bình thường hoặc giảm.  $\text{K}^+$  lúc đầu tăng sau giảm (nhưng sẽ tăng nếu có suy thận cấp), dự trữ kiềm giảm .
- pH phân kiềm

Chẩn đoán sớm dựa vào: Bệnh xảy ra trong vụ dịch, nôn mửa dữ dội, tiêu chảy ở at, phân toàn nước có lẫn nhớt các hạt trắng mùi tanh, không sốt, không đau bụng. Các dấu hiệu này phải được tuyên truyền rộng rãi trong cộng đồng bằng các phương tiện thông tin đại chúng, nhằm phát hiện sớm trường hợp tử đầu tiên để kịp thời có biện pháp ngăn ngừa không cho dịch xảy ra

## VIII. CHẨN ĐOÁN GIÁN BIỆT

### 1. Các bệnh tiêu chảy nhiễm khuẩn

- Nhiễm trùng nhiễm độc thức ăn do tụ cầu vàng: Lâm sàng gần giống nhưng phân thối, tác dụng của độc tố nhanh hơn, tiêu chảy ngắn hơn nhưng nôn nhiều hơn và có thể trụy mạch.
- Nhiễm salmonella hoặc shigella: Phân lỏng, thối, có đau bụng và có vẻ mặt nhiễm trùng, có sốt, kèm nhức đầu
- Ỉa chảy do *Vibrio parahemolyticus*, *Vibrio minicus* ... Lâm sàng gần giống tả nhưng tác dụng của độc tố nhanh hơn và thời gian tiêu chảy ngắn hơn, có sốt có đau bụng .

### 2. Các bệnh tiêu chảy không nhiễm khuẩn

- Sốt rét ác tính thể tiêu hóa
- Ngộ độc: Arsenic, nấm, sắn, thủy ngân.
- Tăng urê máu...

## IX. ĐIỀU TRỊ

Cần phải nhanh chóng, khẩn trương, đúng quy cách.

Nguyên tắc điều trị

- Cấp cứu trụy tim mạch: bù nước và điện giải. Có thể bù bằng đường uống hoặc truyền tĩnh mạch. Với đường uống có thể sử dụng các loại nước sẵn có như nước gạo rang, nước hoa quả, nước cháo, dung dịch ORS,
- Kháng sinh đặc hiệu. Tetracycline là thuốc ưu tiên được chọn lựa để điều trị tả. Đây là loại kháng sinh thông thường, rẻ tiền, có thể sử dụng rộng rãi tại cộng đồng khi có dịch xảy ra, ngoại trừ trẻ nhỏ và phụ nữ có thai thì thay bằng ampicilline hoặc bactrim

### 1 Bù nước và điện giải

Có hai giai đoạn mất nước cần được quan tâm là lượng nước mất trước khi điều trị và trong khi đang điều trị.

#### 1.1 Xác định lượng nước mất để tính lượng dịch bù

Độ	Mất	Tương đương	Bù
I	< 5 %	50 ml / kg	40- 50 ml/kg
II	6- 9 %	70- 80 ml /kg	60-80 ml/kg
III	> 10 %	100- 120ml / kg	100-110 ml/kg

**Bảng 8: Độ mất nước và lượng dịch bù**

### 1.2 Chọn dịch: Thành phần phân tử có khác nhau giữa người lớn và trẻ em

Nồng độ mEq/l	Thành phần			
	Na <sup>+</sup>	K <sup>+</sup>	Cl <sup>-</sup>	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>
Phân tử người lớn	135	15	100	45
Phân tử trẻ em	105	25	90	30

Một dung dịch thay thế cần phải bảo đảm cung cấp

Na<sup>+</sup>: 130 -155mEq/l,

Cl<sup>-</sup>: 90 - 110 mEq/l, với áp lực thẩm thấu 250-290 mosmol/l

HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>: 28 - 52 mEq/l

K<sup>+</sup>: 15- 20 mEq/l

Vì chức năng hấp thu của niêm mạc ruột vẫn tốt và glucose sẽ chiếm chỗ liên kết của phân tử độc tố ở niêm mạc ruột nên Tổ chức y tế thế giới khuyến cáo nên uống sớm dung dịch ORS. Ngoài ra, ở trẻ em mất K<sup>+</sup> rất quan trọng, ngoài việc uống ORS, truyền dịch nên kết hợp uống kèm KCl nếu dịch không chứa đủ K<sup>+</sup>.

Dung dịch ORS được cho trong 4 h đầu

Tuổi	< 4 th	4-11 th	12-23 th	2-4 tuổi	5-14 tuổi	>15 tuổi
Trọng lượng (kg)	< 5	5-7,9	8- 0,9	11-15,9	16-29,9	> 30
Lượng dịch ORS (ml)	200-400	400-600	600-800	800-1200	1200-2200	2200-4000

### 1.3 Các giai đoạn bù dịch

- Giai đoạn 1: Bù nhanh đủ lại khối lượng tuần hoàn, có thể truyền 2-3 dây. Trẻ em có thể bơm trực tiếp tĩnh mạch, cho đến khi có mạch bắt được, giảm tốc độ dịch truyền (1/2 lượng nước mất bù trong 1- 2 h đầu, 1/2 còn lại trong 2-3 giờ kế). Chú ý bệnh nhân già, có bệnh tim, phù mãn tính giảm tốc độ dịch truyền .

- Giai đoạn 2: Dịch duy trì: Nên nhớ bệnh nhân vẫn tiếp tục nôn và tiêu chảy trong giai đoạn đầu điều trị vẫn nên phải tiếp tục duy trì dịch với tốc độ nhanh hay chậm tùy theo diễn biến lâm sàng (có thể > 100 giọt/phút) dùng vôi giảm tốc độ dịch truyền còn 20- 30 giọt/ phút vì bệnh nhân dễ trụy mạch trở lại và tránh suy thận do giảm cung lượng tuần hoàn quá lâu.

Khi HA, M trở về bình thường bệnh nhân đỡ nôn nên cho uống ORS. Ngừng truyền khi tơi tỉnh da, niêm mạc bình thường, hết tiêu chảy, phân sệt vàng (thường khoảng 12- 24 giờ sau khi bù dịch )

Nên nhớ không dùng các thuốc nâng HA như: Isuprel hoặc dopamin, corticoide...

## 2 Kháng sinh

Kháng sinh đặc hiệu để điều trị vi khuẩn tả là:

	Kháng sinh	Liều lượng	
		Trẻ em	Người lớn
Chọn lựa đầu tiên	Tetracycline	12,5mg/kg x 4l/j x 3j	500mg x4l/j x 3j
	Doxycycline	Liều duy nhất 6mg/kg	300 mg liều duy nhất
Khi đề kháng với Tetracycline	IMP-SMX	5mg+25mg/kg x2l/j x3j	(160+800)ng x2l/j x3j
	Furazolidone	1,25mg/kg x4l/j x3j	100mg x4l/j x3j

Hầu hết kiểm tra phân (-) sau 48 giờ

Có thể dùng Chlorocidine, Bactrim, Ampicilline...

### 3. Điều trị triệu chứng

Không nên cầm tiêu chảy bằng các thuốc làm giảm nhu động ruột như morphin, atropine... hoặc các thuốc loại hấp phụ như pectin, kaoline, than hoạt... vì lượng nước mất vẫn tiếp tục tiết ra trong ruột mà không tống ra ngoài, nên không tính được lượng nước mất thực sự.

Có thể dùng aspirin, indomethacine, chlopromazin... để giảm sự bài xuất nước, điện giải qua cơ chế giảm AMP vòng.

Các tai biến cần chú ý trong khi điều trị tả

- Co giật do truyền nhiều nước quá
- Suy tim trái, OAP do thừa nước hoặc vận tốc truyền quá nhanh
- Choáng dịch truyền
- Giảm  $K^+$  gây liệt ruột và ngừng tim

#### 4. Vấn đề nuôi dưỡng

- Vẫn tiếp tục cho trẻ bú mẹ hoặc bú bình.
- Khi ngừng nôn mửa, chế độ tiết thực bình thường không thay đổi

## IX. PHÒNG BỆNH

### 1 Giáo dục sức khỏe

Giáo dục sức khỏe cho dân chúng là điều thiết yếu trong phòng chống bệnh tả. Các thông tin quan trọng phải đến tận nhóm dân hay vùng cần quan tâm bằng các phương tiện truyền thông đại chúng hoặc phổ biến tại trường học, các buổi họp ở thôn xã .

### 2 Giám sát tả

Theo quy định của tổ chức y tế thế giới (WHO 1969) thì cơ quan phụ trách y tế quốc gia phải báo cáo các trường hợp nghi ngờ tả tại nơi của mình cho tổ chức y tế thế giới càng nhanh càng tốt và báo cáo số trường hợp mắc bệnh cũng như tử vong do bệnh tả .

Để giúp việc giám sát tại địa phương được thực hiện dễ dàng, báo cáo phải đầy đủ chi tiết sau:

- Tuổi
- Vị trí địa lý/ địa chỉ
- Nhập viện hay không nhập viện
- Kết quả điều trị

Các thăm tra về dịch tễ học của vụ dịch cần phải cho những thông tin chi tiết về nguồn lây và đường lây truyền bệnh.

### 3 Đề phòng sự lan truyền rộng rãi của bệnh tả

- Cách ly dịch, kiểm tra dịch và kiểm soát biên giới khi đang có dịch xảy ra ở một vùng nào đó

- Hạn chế tập trung đông người như trong các tang lễ, hội hè, họp chợ trong vùng dịch tả đang đe dọa, vì dịch có thể lan rất nhanh qua thức ăn, nước uống. Nếu cần thiết phải tổ chức các cuộc hội họp thì phải thiết lập các biện pháp bảo đảm cung cấp nước sạch, nấu ăn an toàn và xử lý phân hợp vệ sinh

- Cung cấp nước và vệ sinh: Bảo đảm cho mọi người có đầy đủ hệ thống xử lý phân và nước uống an toàn, đi tiêu đúng nơi quy định, uống nước đã đun sôi để nguội, sát trùng hệ thống phân phối nước và hệ thống nước tại nông thôn bằng clo và iod .

Vệ sinh thực phẩm:

\* Tránh không để thức ăn, nước uống bị nhiễm bởi phân, không ăn trái cây, rau sống ở gần đất được tưới bằng nước bị nhiễm phân hay bón phân tươi. Nên ăn thức ăn đã nấu chín .

\* Không nên ăn thức ăn được chế biến hay thu hoạch tại vùng nước bị ô nhiễm như sò, hến, tôm làm gỏi (không nấu) hoặc nấu chưa chín .

\* Các thức ăn ướp lạnh hay đông lạnh chỉ hạn chế sinh sản của vi khuẩn tả nhưng lại kéo dài sự sống của nó .

\* Các thức ăn có thể xem là an toàn, ít có nguy cơ chứa Vibrio Cholera như:

Thức ăn chua pH < 4,5

Thức ăn đã đun nóng, tiệt trùng, đóng hộp.

Hoặc các thức ăn chứa ít nước như: Rau khô, sữa bột, thức ăn bảo quản bằng muối như cá muối, thức ăn bảo quản bằng đường như mứt.

#### 4 *Chủng ngừa*

Ngày nay có ba loại vaccine tả uống cho thấy an toàn và hiệu quả. Những vaccine này được phép sử dụng ở một số nước và khách du lịch.

Một loại vaccine kết hợp giữa xác toàn phần *Vibrio cholera* O<sub>1</sub> với phần B của độc tố tả tái tổ hợp được tinh chế (WC/rBS: killed Whole Cell V cholera O1 with purified recombinant B-Subunit of cholera toxin). Kết quả thử nghiệm ở Bangladesh, Colombia, Peru, Sweden thấy an toàn và hiệu lực bảo vệ 85 - 90% sau 2 lần uống cách nhau 1 tuần. Ở Bangladesh hiệu lực bảo vệ giảm nhanh sau 6 tháng ở trẻ nhỏ, nhưng vẫn còn khoảng 60% ở trẻ lớn và người lớn sau 2 năm.

Một biến thể của vaccine WC/rBS không chứa phần độc tố B tái tổ hợp được sản xuất và thử ở Việt Nam. Dùng 2 liều cách nhau 1 tuần. Thử nghiệm ở Việt Nam từ 1992 - 1993 thấy hiệu quả bảo vệ khoảng 66% trong 8 tháng ở các nhóm tuổi. Chỉ có giấy phép dùng ở Việt Nam.

Một loại khác là CVD - 103 -HqR được thử nghiệm nhiều nơi với một liều duy nhất cho thấy hiệu quả an toàn và miễn dịch cao. Trên người tình nguyện ở Mỹ cho thấy 1 liều vaccine uống duy nhất hiệu quả bảo vệ đến 95% chống lại *Vibrio cholera* cổ điển và 65% chống lại *Vibrio cholera* El Tor sau 3 tháng.

Tháng 5/1999 WHO đã triệu tập một cuộc họp bàn về giá trị sử dụng của vaccine tả uống và đưa ra khuyến cáo như sau:

- Vaccine tả uống WC/rBS nên được xem như là một công cụ để ngăn chặn bệnh tả trong cộng đồng có nguy cơ bệnh tả xảy ra trong vòng 6 tháng và không vừa trải qua một vụ dịch, bao gồm cả những cộng đồng có nguy cơ cao như người tỵ nạn, những người dân thường trú trong các khu ổ chuột của thành phố.

- Một lô ít nhất là 2 triệu liều vaccine tả uống WC/rBS nên được trang bị để sử dụng trong những vùng có nguy cơ cao, cơ số này cần được bổ sung kịp thời.

- Lô vaccine này được đánh giá bởi một nhóm cố vấn ở các nước qua theo dõi từng trường hợp và phải thường xuyên liên hệ với nhà sản xuất vaccine

- Việc sử dụng vaccine tả từ lô này nên được liên kết chặt chẽ để đánh giá ảnh hưởng của nó trên sức khỏe cộng đồng.

#### 10.5 *Hóa dự phòng*

Trước đây người ta có áp dụng biện pháp hóa dự phòng rộng rãi bằng kháng sinh cho cộng đồng đang có dịch nhưng không mang lại kết quả mong muốn hạn chế việc lan truyền bệnh tả vì bệnh thường lan truyền rất mạnh trước khi hóa dự phòng được tổ chức và hiệu quả của thuốc chỉ có 1- 2 ngày sau đó nguồn uống dễ dàng bị nhiễm bệnh .

Để có hiệu quả tối đa, hóa dự phòng chọn lọc phải thực hiện nhanh trong khi trường hợp đầu tiên xảy ra ở gia đình, tất cả những người ăn uống chung, sinh hoạt chung với bệnh nhân đều phải uống thuốc. Kháng sinh và liều dùng dự phòng cũng giống như trong điều trị trong dịch tả

Thuốc ưu tiên là doxycycline uống 1 liều duy nhất 300 mg: người lớn và 6 mg /kg trẻ em.

#### **Câu hỏi ôn tập**

1. Trình bày các đặc điểm dịch tễ học của bệnh dịch tả
2. Mô tả cơ chế bệnh sinh của vi khuẩn tả
3. Mô tả bệnh cảnh lâm sàng, đánh giá độ mất nước, rối loạn điện giải do bệnh dịch tả gây ra.
4. Mô tả cách điều trị bệnh dịch tả.
5. Tóm tắt cách phòng chống bệnh dịch tả

**Bài 11.****BỆNH THƯƠNG HÀN***BsCK2, Ths Phan Quận***Mục tiêu**

1. Xác định được tầm quan trọng, tính phổ biến của bệnh đối với đời sống nhân dân.
2. Mô tả các đặc điểm chính của tác nhân gây bệnh, cách lây và các yếu tố nguy cơ.
3. Giải thích triệu chứng lâm sàng, biến chứng bằng cơ sở giải phẫu bệnh và sinh lý bệnh.
4. Chẩn đoán lâm sàng sớm, muộn, các biến chứng, và các thể lâm sàng
5. Điều trị được thể bệnh thông thường và mô tả cách thức phòng chống bệnh.

**Nội dung****I. ĐẠI CƯƠNG**

Vi khuẩn Salmonella gây bệnh ở người gồm các bệnh cảnh chính như nhiễm khuẩn khu trú, viêm dạ dày - ruột cấp tính, nhiễm khuẩn huyết, bệnh thương hàn - phó thương hàn. Viêm dạ dày - ruột cấp là nguyên nhân hay gặp ở các nước đang phát triển, thứ đến bệnh thương hàn - phó thương hàn. Trong phạm vi bài này chúng tôi chỉ trình bày về bệnh thương hàn. Viêm dạ dày - ruột cấp tính (còn gọi nhiễm trùng - nhiễm độc thức ăn) được trình bày một bài riêng trong một phần khác của giáo trình này, riêng nhiễm khuẩn khu trú và nhiễm khuẩn huyết các bạn có thể tham khảo thêm đâu đó trong các giáo trình bệnh truyền nhiễm đã được xuất bản trong và ngoài nước dưới tiêu đề nhiễm Salmonella không gây bệnh thương hàn (Salmonella spp.).

**1. Định nghĩa**

Thương hàn - phó thương hàn, bệnh nhiễm khuẩn - nhiễm độc toàn thân do Salmonella typhi, Salmonella paratyphi A,B,C gây ra. Lây theo đường tiêu hóa, có bệnh cảnh lâm sàng phong phú: sốt, nhức đầu, thường gây sốt kéo dài nếu không được điều trị, có thể gây biến chứng. Là bệnh xảy ra quanh năm, cao điểm vào mùa hè - thu, gây dịch.

**2. Tác nhân gây bệnh**

Thuộc nhóm Salmonellae (Salmonella group), trực khuẩn, có lông, di động, ái khí và kỵ khí tùy nghi, nội bào tùy ý, sống lâu trong mật.

Kháng nguyên H (lông vi khuẩn), kháng nguyên O (thân vi khuẩn) là nội độc tố được giải phóng khi vi khuẩn bị phân hủy. Vi kháng nguyên bề mặt, phản ánh độc tính vi khuẩn, cho phép tránh sự thực bào, có ở Salmonella typhi, Salmonella paratyphi C, Salmonella Dublin, gần giống kháng nguyên O. Vi khuẩn thương hàn tồn tại lâu môi trường bên ngoài.

**3. Dịch tễ học****3.1. Phân bố và tỷ lệ**

Nước ta bệnh lưu hành nặng ở miền Nam, nhất là đồng bằng sông Cửu Long, một số tỉnh duyên hải miền Trung, một số tỉnh miền Bắc. Thường có dịch xảy ra. Phân bố số mắc bệnh năm 1995: miền Nam 90,9%; miền Trung 5,2%; miền Bắc 3,5%; Tây Nguyên 0,4%.

Năm 1986 - 1995 tỷ lệ mắc chung là 0,01 %. Tỷ lệ chết/mắc 0,3%.

Trên thế giới bệnh gặp các nước đang phát triển ; các nước phát triển bệnh tản phát hoặc nhập vào từ các nước đang phát triển do du lịch, công tác hoặc do dân nhập cư. Tỷ lệ chung 0,36%, các nước đang phát triển 0,5%.

Bệnh hay gặp độ tuổi thanh thiếu niên, lao động (10 - 40), càng lớn tuổi bệnh càng ít.

Người lành mang mầm bệnh gặp ở nữ, tỷ lệ nam / nữ: 1/4, 85% người lành mang mầm bệnh > 50 tuổi.

### 3.2. Cách thức lây truyền: có 2 cách lây

Trực tiếp: do tiếp xúc trực tiếp các chất thải của bệnh nhân có vi khuẩn như phân, nước tiểu, đồ dùng-quần áo; từ người lành mang mầm bệnh hoặc bệnh nhân.

Gián tiếp: cách lây chủ yếu, thức ăn, nước uống nhiễm khuẩn. Ruồi đóng vai trò lây truyền bệnh; nguồn nước như sông, giếng, ao bị nhiễm khuẩn; thực phẩm như ốc, sò, hến, rau, thịt, trứng, sữa bị nhiễm khuẩn.

### 3.3. Các yếu tố nguy cơ

Môi trường bị ô nhiễm nặng, cung cấp không đủ nước sạch cho nhân dân.

Vấn đề vệ sinh thực phẩm không an toàn.

Tập quán sinh hoạt, vệ sinh kém.

Tập quán ăn uống của một số bộ phận dân cư còn lạc hậu, dễ làm cho bệnh lây lan.

Nguyên nhân gây giảm dịch dạ dày: viêm mạn tính, cắt dạ dày, thuốc kháng acid kéo dài.

Người mang mầm bệnh trong cộng đồng chưa được nghiên cứu và xử lý một cách đầy đủ.

## II. SINH LÝ BỆNH

Sau khi ăn, vi khuẩn Salmonella vượt qua hàng rào của dạ dày để tới ruột non. Qua thực nghiệm  $10^3$  vi khuẩn không gây bệnh, mà  $10^5$  vi khuẩn gây bệnh lâm sàng chừng 27%, ở người tình nguyện cho thấy: người nhiễm lượng vi khuẩn càng lớn thì càng dễ mắc bệnh.

Các nghiên cứu ở động vật gợi ý rằng Salmonella xâm nhập vào phần trên của ruột non, rồi vào máu gây nên vi khuẩn huyết không triệu chứng và thoáng qua sẽ bắt đầu theo thời kỳ ủ bệnh. Các vi khuẩn Salmonella này bị các đại thực bào bắt, bên trong đại thực bào chúng vẫn còn sống. Bắt đầu thời kỳ khởi phát, vi khuẩn huyết tồn tại lâu. Do chưa có kháng thể đặc hiệu diệt khuẩn, các vi khuẩn bị thực bào trong dạng còn sống, do đó các vi khuẩn này phát triển và nhân lên trong đại thực bào nhờ vào các yếu tố nội tại của vi khuẩn (kháng nguyên Vi), giúp cho vi khuẩn đề kháng sự thực bào. Khi lượng vi khuẩn trong đại thực bào đạt mức độ tối đa, chúng làm vỡ rồi vào máu, một số bị ly giải giải phóng nội độc tố thúc đẩy tình trạng miễn dịch qua trung gian tế bào, đặc biệt là hoạt hóa tế bào Lympho T. gây ra đáp ứng viêm toàn thân tạo nên tình trạng sốt kéo dài trên lâm sàng. Tiếp đến vi khuẩn xâm nhập vào tổ chức để tạo nên một số triệu chứng: viêm túi mật, chảy máu tiêu hóa, thủng ruột...

Khi xâm nhập túi mật, các mảng Peyer vi khuẩn lại vào lòng ruột, nên tuần thứ 2 cây phân dương tính. Xâm nhập vào thận, cấy nước tiểu dương tính.

Nội độc tố vi khuẩn lipopolysaccharide (LPS) góp phần gây sốt, hạ BC, và các triệu chứng toàn thân khác qua trung gian của cytokin phóng thích ra từ các đơn nhân đại thực bào, khi cơ thể bị nhiễm Salmonella. Bệnh có miễn dịch bền ít khi mắc lại lần 2.

## III. CƠ THỂ BỆNH

Bệnh ảnh hưởng đến nhiều cơ quan, như gây tổn thương rõ nét ở ruột, hạch mạc treo.

### 1. Ruột

Thường gặp ở đoạn 30 cm cuối hồi tràng, hiếm khi ở đại tràng, thương tổn chủ yếu là các nang kín, mảng Peyer, các thương tổn trải qua 3 giai đoạn:

#### 1.1. Giai đoạn thâm nhiễm

Trong giai đoạn khởi phát, niêm mạc bị xung huyết viêm long, các nang bạch huyết kín, các mảng Peyer sưng và gồ lên bề mặt của niêm mạc, có màu hồng, lúc đầu còn cứng sau mềm nhũn.

#### 1.2. Giai đoạn loét

Từ sau ngày thứ 10, vùng giữa mảng Peyer bắt đầu hoại tử, loét rộng hình bầu dục, có lúc dày 2 cm, có lúc loét sâu vào lớp thanh mạc dễ gây xuất huyết và thủng ruột.

### 1.3. Giai đoạn hóa sẹo

Thường xảy ra vào tuần thứ 4, tăng sinh và phát triển tổ chức hạt, nhưng không bao giờ gây hẹp lòng ruột.

### 2. Các cơ quan khác

#### 2.1. Dạ dày

Chảy máu khu trú loét rất hiếm khi xảy ra.

#### 2.2. Lách

Sung màu đỏ tía, các tiểu thể Malpighi cũng diễn biến qua 3 giai đoạn trên: thâm nhập bạch cầu đa nhân và đại thực bào, các ổ hoại tử khu trú, hóa sẹo.

#### 2.3. Gan

Thường sưng, tụ tập tế bào mônô ở chủ mô gan, phản ứng viêm đường mật, có thể có áp xe nhỏ trong gan. Viêm túi mật.

#### 2.4. Tim

Viêm cơ tim, cơ tim nhạt màu và có chấm xuất huyết rải rác, thoái hóa hạt, thoái hóa mỡ, hoặc thoái hóa hyalin.

## IV. LÂM SÀNG

### 1. Thể bệnh điển hình

#### 1.1. Thời kỳ ủ bệnh

Thường là 15 ngày, ngắn dài phụ thuộc vào lượng vi khuẩn xâm nhập, không triệu chứng.

#### 1.2. Thời kỳ khởi phát

Trung bình 1 tuần, bệnh có tính chất tăng dần.

- Ảnh hưởng toàn thân : nhức đầu, mệt mỏi, mất ngủ.

- Sốt: lúc đầu nhẹ, tăng dần lên trong vòng 4-7 ngày, sáng thấp chiều cao, chênh 0,5 - 1<sup>0</sup>C, sốt nóng có khi kèm theo lạnh run.

- Rối loạn tiêu hóa: chán ăn, táo bón, buồn nôn.

- Chảy máu cam: 1- 2 lần.

- Khám lâm sàng: lưỡi đỏ hoặc trắng bẩn, bụng chướng nhẹ, diện lách đục, mạch nhiệt phân ly (dấu cổ điển) hiện nay ít gặp.

#### 1.3. Thời kỳ toàn phát

Bắt đầu tuần thứ 2, kéo dài 2 - 3 tuần.

- Nhức đầu, ù tai, lãng tai.

- Dấu hiệu toàn thân: người rất mệt, mất ngủ.

- Sốt: mức tối đa 39,5 - 41<sup>0</sup>C, liên tục dạng cao nguyên, sáng chiều chênh nhau 0,5<sup>0</sup>C.

- Rối loạn tiêu hóa: phân lỏng vàng, có khi đen, 2 -3 lần/ngày, có khi tiêu chảy nhiều lần, chán ăn, đau bụng lan tỏa.

- Dấu Tophos: vẻ mặt bất động, ngơ ngác, nhìn chăm chăm mắt không chớp nháy, thỉnh thoảng nói lảm nhảm, lay gọi không trả lời.

- Khám lâm sàng:

+ Mạch nhiệt phân ly (hiếm gặp).

+ Bụng chướng, óc ách hố chậu phải, lách to mềm, gan to nhẹ, ấn đau.

+ Đáy phổi phải gõ đục; hoặc vài ran phế quản, có khi ở cả 2 phổi; ho khan.

+ Hồng ban có thể gặp, 3 dạng:

Ban dát: gặp ở lưng, ngực, tay, chân là một đám hồng ban có giới hạn rõ ràng. Ban bèo tấm: gặp ở bụng, vùng trước 2 mạng sườn, dưới vú, trên rốn, không bao giờ quá 30 nốt. Ban dạng sởi: như sởi, mọc một lúc từ đầu xuống chân.

+ Loét họng Duguet:

Ổ loét ở trụ trước màn hầu, đối xứng, bầu dục, đáy sạch, nuốt không đau, họng không đỏ, không sưng hạch vệ tinh.

- + Mạch nhanh, tim nhanh, có khi tiếng tim mờ (viêm cơ tim).
- + Lưỡi khô bản.

#### 1.4. Thời kỳ lui bệnh

Bệnh nhân được điều trị kháng sinh sau 3 ngày (tối thiểu) - 7 ngày (tối đa) nhiệt độ hạ dần, thời kỳ lại sức ngắn. Nếu bệnh nhân không được điều trị sẽ thời kỳ lui bệnh kéo dài, hồi phục kéo dài.

### 2. *Thể lâm sàng*

#### 2.1. Thể khởi phát bất thường

- Khởi phát đột ngột: sốt cao 39 - 40<sup>0</sup>C, lạnh run, đau mỏi toàn thân như cúm, do nhiễm một lượng lớn vi khuẩn (phó thương hàn > thương hàn).
- Có khi sốt vài hôm kèm theo rét run, rồi xuất huyết tiêu hóa, hoặc thủng ruột làm cho bệnh cảnh nặng lên.

- Có khi khởi đầu bằng sốt, kèm dấu hiệu viêm phế quản, ruột thừa viêm, viêm đường mật trong gan, dễ làm lệch hướng chẩn đoán.

#### 2.2. Thể bệnh theo tuổi, cơ địa

- Thương hàn ở phụ nữ có thai: có nguy cơ sảy thai, sinh non, các dấu hiệu ở bụng thường khó giải thích (đau bụng, chướng bụng...)
- Người lớn tuổi: bệnh ít khi gặp, thường là nặng, sốt ít hay có biến chứng trụ tim mạch, biến chứng phổi, hồi phục kéo dài.
- Trẻ nhỏ: hiếm gặp < 6 tháng tuổi, khó chẩn đoán lâm sàng, cấy máu khó, cấy phân thuận lợi.
- Trẻ lớn: mạch nhanh, hiếm có dấu Tuphos, không li bì mê sảng, sốt thất thường, đi lỏng hơn là táo bón, hiếm khi biến chứng giảm. Khó chẩn đoán lâm sàng.

#### 2.3. *Thể phối hợp*

Bệnh thương hàn có thể phối hợp với một bệnh khác, làm cho bệnh cảnh lâm sàng phức tạp thêm, khó chẩn đoán. Hay gặp là phối hợp với sốt rét, lỵ trực trùng...

## V. TIẾN TRIỂN VÀ TIÊN LƯỢNG

Diễn biến tự nhiên không điều trị, bệnh nhân có thể tử vong trong thời kỳ toàn phát do một số thể bệnh nặng, nếu tiến triển thuận lợi sau thời kỳ toàn phát các triệu chứng giảm dần, thời kỳ hồi phục kéo dài và có thể xảy ra các biến chứng.

Từ khi có kháng sinh trị liệu (1948, chloramphenicol), diễn biến bệnh được rút ngắn nhưng điều trị không đủ liệu trình bệnh sẽ tái phát 7 - 15 ngày sau khi ngừng thuốc .

Trước thời đại kháng sinh tỷ lệ tử vong cao, tùy theo nhóm kinh tế xã hội. Khi có Chloramphenicol đến nay tỷ lệ tử vong <1% tại các nước phát triển, ở các nước chậm phát triển tỉ lệ này cao hơn. Nước ta, tỷ lệ rất thấp.

## VI. BIẾN CHỨNG

### 1. *Biến chứng tiêu hóa*

#### 1.1. Xuất huyết tiêu hóa

Loét các mảng Peyer làm vỡ mạch máu ; xuất huyết nhẹ đi cầu phân đen ; xuất huyết nặng phân có nhiều máu bầm, máu tươi, người bệnh mệt lả, xanh nhợt, mạch nhanh, huyết áp hạ, có thể tử vong nếu không phát hiện, điều trị kịp thời. Xuất huyết tiêu hóa báo trước dấu hiệu thủng ruột.

#### 1.2. Thủng ruột

Cần phân biệt giả thủng gặp ở thương hàn nặng, điều trị muộn ; do ảnh hưởng thần kinh giao cảm bụng, triệu chứng như thủng ruột, chỉ khác: giả thủng không có liềm hơi.

- Thủng ruột thể kịch liệt (sthenic form)



Thường râm rộ, đau bụng dưới hoặc hố chậu phải, bụng chướng, phản ứng thành bụng (+). Khám: bụng cứng, túi cùng đau khi thăm trực tràng, bí trung đại tiện, vùng đục trước gan mất, huyết áp tụt, mạch nhanh, nhiệt độ hạ, bệnh nhân rơi vào tình trạng sốc, Xquang: liềm hơi dưới cơ hoành; xử trí: mổ cấp cứu, hồi sức nội khoa.

- Thủng ruột thể âm ỉ (asthenic form)

Triệu chứng không rõ, khó phát hiện: bụng chướng nhẹ, đau không nhiều, khu trú không rõ, mạch nhanh-huyết áp hạ. Cần lưu ý tình trạng sốc: mặt mày hốc hác, da lạnh, râm rập mồ hôi. Phải chụp X quang tìm liềm hơi khi nghi thủng ruột.

1.3. Các biến chứng tiêu hóa khác và cơ quan kế cận

- Thương hàn thể đại tràng: ỉa chảy nhiều lần, đau bụng, bụng chướng.

- Viêm ruột thừa, viêm phúc mạc.

- Viêm gan nhiễm trùng, viêm đường mật trong gan, viêm túi mật.

2. *Biến chứng tim mạch*

2.1. Viêm cơ tim

Nhịp tim nhanh, tiếng tim mờ, loạn nhịp, tiếng ngựa phi, viêm cơ tim gây suy tim cấp, tiên lượng xấu, ECG: PR kéo dài, T và ST đảo ngược, QRS điện thế thấp.

2.2. Trụy tim mạch

Nhiệt độ tụt, huyết áp hạ, mạch nhanh, chân tay lạnh, da nhợt nhạt, vã mồ hôi, mặt mày hốc hác; tiên lượng nặng.

2.3. Các biến chứng hiếm gặp khác

Viêm màng ngoài tim, nội tâm mạc; viêm động mạch chi dưới, tĩnh mạch (thường ở chi trái).

3. *Biến chứng thần kinh*

3.1. Não viêm thương hàn

Biến chứng nặng, ảnh hưởng đến não giữa, thành não thất, các nhân xám trung ương, vùng trán bên hoặc toàn bộ trục thần kinh. Tiên lượng xấu.

3.2. Viêm màng não thương hàn

Thường gặp ở trẻ em hơn là người lớn, có khi nước não tủy trong, tăng lymphô hoặc mờ đục, có khi cấy Salmonella typhi (+); có khi chỉ là phản ứng màng não.

4. *Các biến chứng hiếm gặp khác*

4.1. Hô hấp

Viêm phế quản, viêm phế quản phổi; tràn dịch màng phổi (gặp ở trẻ em).

4.2. Viêm xương, viêm khớp.

4.3. Viêm thận, viêm đa cơ, viêm dây thần kinh thị giác.

## **VII. CHẨN ĐOÁN**

1. *Chẩn đoán lâm sàng*

1.1. Chẩn đoán lâm sàng giai đoạn sớm (thời kỳ khởi phát):

Thường khó, dựa vào một số triệu chứng có tính chất định hướng

- Sốt tăng dần, kèm mệt mỏi tăng dần, nhức đầu, mất ngủ, môi khô lưỡi bẩn.
- Táo bón rồi sau đó đi lỏng.
- Khám không thấy biểu hiện nhiễm trùng rõ nét ở một bộ phận cụ thể nào.
- Bệnh nhân sống vùng dịch lưu hành.
- Bạch cầu máu giảm hoặc bình thường, lymphô tăng tương đối.

1.2. Chẩn đoán lâm sàng ở thời kỳ toàn phát

Khi triệu chứng của bệnh xuất hiện càng lúc càng rõ nét hơn như đã mô tả ở phần lâm sàng.

1.3. Chẩn đoán khi có các biến chứng

Xuất huyết tiêu hóa, thủng ruột, viêm cơ tim, viêm não. Xảy ra, khi bệnh cảnh lâm sàng kéo dài.

2. *Chẩn đoán bằng xét nghiệm*

### 2.1. Công thức máu

Bạch cầu giảm hoặc thường,  $4-5 \times 10^9/L$ , giảm Neutrophile (40-50%), định hướng chẩn đoán.

### 2.2. Cây máu

Tỷ lệ (+) 80-90% tuần đầu, 50% tuần thứ 2, về sau tỷ lệ thấp (cấy máu trước dùng KS).

### 2.3. Cây phân

Kết quả (+) cao tuần thứ 2; chẩn đoán bệnh và phát hiện người mang mầm bệnh (sau 1 năm (+)).

### 2.4. Cây tủy xương

Kết quả (+) cao, thậm chí sau khi đã dùng kháng sinh một thời gian ngắn.

### 2.5. Phản ứng Widal

- Tối thiểu xét nghiệm 2 lần để xác định động lực kháng thể.

- Kháng thể O (+) ngày thứ 7-10, tồn tại trong vòng 3 tháng.

- Kháng thể H (+) ngày thứ 12 -14, tồn tại nhiều năm.

O có giá trị hơn H. Nồng độ kháng thể O = 1/100, H = 1/200 là (+) ở người chưa chủng ngừa.

Tuy nhiên, có thể (+) và (-) giả, vì có trường hợp cấy máu (+) mà Widal (-) hoặc Widal (+) nhưng không phải thương hàn.

Widal có thể (+) trong vài bệnh: do các Rickettsia, một số bệnh gan mạn tính, một số nhiễm khuẩn gram (-), nên phản ứng Widal có giá trị định hướng chẩn đoán mà thôi.

Tóm lại, để chẩn đoán xác định bệnh thương hàn:

- + Bệnh cảnh lâm sàng + Cây máu hoặc cấy phân hoặc cấy tủy (+).

- + Bệnh cảnh lâm sàng + Widal (+) với động lực kháng thể cao.

3. Một số kỹ thuật chẩn đoán mới (chỉ để tham khảo thêm): chưa dùng phổ biến ở nước ta.

### 3.1. Phương pháp ELISA

- Tìm kháng thể kháng Lipopolysaccharide của Salmonella (typhi-paratyphi A,B,C) và kháng thể kháng Porines.

- Tìm kháng - kháng nguyên bao Vi để phát hiện người mang mầm bệnh mạn tính.

### 3.2. Phương pháp ngưng kết hồng cầu thụ động

Để tìm kháng - kháng nguyên bao Vi.

### 3.3. Phương pháp PCR (phản ứng chuỗi polymerase)

Lượng DNA vi khuẩn trong các mẫu nghiệm (mật, máu, phân) sẽ được khuếch đại để xác định.

### 4. Chẩn đoán phân biệt

Trên thực tế có nhiều tình trạng lâm sàng có diễn biến gần giống thương hàn.

#### 4.1. Giai đoạn sớm của bệnh (thời kỳ khởi phát)

- Sốt siêu vi:

Sốt đột ngột, đau mỏi toàn thân, bạch cầu bình thường hoặc giảm, không diễn biến kéo dài.

- Sốt mò (Orientia tsutsugamushi):

Khởi phát đột ngột; xung huyết kết mạc, da; phát ban; mệt mỏi; vết loét vùng kín: thất lung, bẹn nách....Điều trị bằng tetracycline, chloramphenicol.

- Sốt rét tiên phát:

Khởi phát đột ngột, sốt liên tục, rối loạn tiêu hóa, tìm KST sốt rét, yếu tố dịch tễ.

- Nhiễm trùng cấp ở các mức khác nhau tại các bộ phận cơ thể.

#### 4.2. Giai đoạn toàn phát

Phân biệt một số trường hợp có thể gây sốt kéo dài.

- Các ổ nung mủ sâu (áp xe gan, viêm quanh thận...)

- Các trường hợp nhiễm trùng huyết: cấy máu, ổ nhiễm tiên phát, di bệnh thứ phát, sốc.

- Lao phổi: sốt thất thường, ho kéo dài, X quang phổi, VS, cấy máu (-), IDR. Hoặc lao nơi khác.

- Viêm nội tâm mạc cấp, bán cấp: dễ nhầm với thương hàn nếu không có kết quả cấy máu.

## VIII. ĐIỀU TRỊ VÀ DỰ PHÒNG

### 1. Điều trị

#### 1.1. Thuốc đặc trị

Ở phòng thí nghiệm vi khuẩn thương hàn nhạy cảm nhiều kháng sinh, trên cơ thể vi khuẩn sống nội bào tùy ý, nên thuốc ngấm nội bào tốt mới dùng điều trị. Các thuốc cổ điển Chloramphenicol, Bactrim, Ampiciline. Thuốc mới như Cephalosporine thế hệ II (cefuroxim), III (cefotaxim...); fluoroquinolon rất hiệu quả. Tuy nhiên, nước ta một số nơi vi khuẩn thương hàn kháng acid nalixidic, khi dùng Fluoroquinolone thời gian cắt sốt dài hơn (7 ngày ; thường 3 ngày).

Thuốc có hai dạng uống và tiêm, chỉ dùng một thuốc không phối hợp.

#### 1.2. Liều lượng

1.2.1. Nơi chưa bị kháng thuốc kinh điển: vẫn có thể dùng các thuốc sau (rẻ, dễ kiếm).

- Chloramphenicol:

Người lớn: 1 - 1,5 g/ngày, uống 2 lần (sáng - chiều).

Trẻ em : 50 mg/kg/ngày, uống 2 lần (sáng-chiều).

- Ampiciline hoặc Amoxiciline: 50 - 100 mg/kg/ngày /ngày/ 4 lần.

- Co-trimoxazol: (Trimethoprim - Sulfamethoxazol): 50 mgTri. + 10 mg Sulfa. /kg/ngày / uống 4 lần,

Tất cả các thuốc trên đều dùng liên tục trong 14 ngày.

1.2.2. Vùng bị kháng thuốc kinh điển: Dùng thuốc mới

- Pefloxacin 400mg; Ofloxacin 200mg; Ciprofloxacin 500mg. Dùng 1 trong 3 loại trên, ngày 2v x 7 -10 ngày, uống 2 lần (sáng-chiều).

- Cefuroxim 1,5g/ngày x 10 ngày (viên 250mg), uống 3 lần /ngày.

- Rocephine 1- 2g/ngày hoặc Ceftriaxone 1- 2g/ngày x 10 ngày, tiêm bắp 2 lần /ngày.

Hết sốt sau 3 - 4 ngày điều trị.

Phụ nữ có thai, trẻ < 15 tuổi, dùng Cephalosporine thế hệ 2 - 3. Không dùng Fluoroquinolone.

Chọn lựa điều trị theo vùng, sự chấp nhận của bệnh nhân theo khả năng chi trả. Tuy nhiên, thuốc mới có lợi hơn về kinh tế và chống tình trạng người mang mầm bệnh do diệt sạch vi khuẩn

### 2. Điều trị triệu chứng, chăm sóc và ăn uống

#### 2.1. Truy tìm mạch, viêm cơ tim

Giảm liều KS hoặc ngừng, hồi sức tim mạch, Hydrocortison hemisuccinate 100 mg/ngày x 2-3 ngày.

#### 2.2. Não viêm hoặc nhiễm độc nặng

Nhiễm độc nặng dùng Hydrocortison hemisuccinate 100 mg/ngày x 2-3 ngày. Não viêm: Dexamethazone 3 mg/kg, sau 30 phút 1mg/kg cứ 6 giờ/lần/ 24 giờ (tiêm tĩnh mạch 1-2 ngày) + kháng sinh (Harrison 1992), theo một số tác giả nước ngoài thì hiệu quả cứu sống 50% trường hợp não viêm thương hàn.

#### 2.3. Chảy máu tiêu hóa nặng

Truyền 1 - 2 đơn vị máu, chườm đá ở bụng.

#### 2.4. Kiệt sức, suy kiệt do ốm lâu

Huyết tương, đạm thủy phân, polyvitamin. Chăm sóc vệ sinh răng miệng hàng ngày.

#### 2.5. Chế độ ăn

Đang sốt thì ăn lỏng, xúp nghiền. Hết sốt cho ăn nhão, cháo, xúp rồi ăn đặc dần nhưng tránh chất xơ. Đủ chất dinh dưỡng.

### 3. Phòng bệnh

#### 3.1. Khi chưa có bệnh (dự phòng cấp 0)

- Tăng cường giám sát dịch tại các ổ dịch cũ, các vùng có nguy cơ cao (đông dân cư; vệ sinh kém, sử dụng nước ao, hồ, sông; vùng bệnh lưu hành).

- Báo cáo đều đặn bệnh trong khu vực theo quy định Bộ Y tế.
- Tăng cường cải thiện cung cấp nước sinh hoạt, xử lý chất thải bệnh viện, kiểm tra biện pháp vệ sinh an toàn thực phẩm, vệ sinh môi trường.
- Tăng cường công tác tuyên truyền, giáo dục vệ sinh phòng bệnh cộng đồng, ăn chín, uống chín, cộng đồng tham gia phòng bệnh bảo vệ cá nhân-cộng đồng.

### 3.2. Với bệnh nhân (dự phòng cấp 1)

- Điều trị dứt điểm, đủ liều thuốc, tránh điều trị dở dang dễ thành người mang mầm bệnh.
- Phát hiện, quản lý và điều trị người lành mang mầm bệnh.

### 3.3. Khi có dịch

- Biện pháp tổ chức
  - + Thành lập ban chỉ đạo chống dịch của tỉnh, thành phố.
  - + Tổ chức đội lưu động, trang bị thuốc men, hóa chất, phương tiện, hỗ trợ nơi có dịch.
- Biện pháp kỹ thuật:
  - + Giám sát phát hiện, điều trị sớm các ca bệnh đầu tiên được phát hiện tại bệnh viện; phát hiện lâm sàng, cấy máu, phân, làm kháng sinh đồ.
  - + Thông báo cho cơ quan y tế dự phòng cùng cấp, để có biện pháp chống dịch và hỗ trợ.
- Các biện pháp vệ sinh môi trường, tham gia chống dịch của cộng đồng .
  - + Xử lý phân: xử lý vôi bột hoặc hóa chất phân bệnh nhân trước khi vào hệ thống chung.
  - + Khử nước sinh hoạt bằng Chloramin B nồng độ chlore 0,3mg/l, nước giếng cũng vậy.
  - + Giải quyết rác: vôi bột, diệt ruồi, xử lý rác công cộng.
  - + Vệ sinh thực phẩm ăn uống.
  - + Lấy mẫu thực phẩm, nước để phân lập vi khuẩn, đặc biệt, khu vực có bệnh nhân.
  - + Kiểm tra, thanh tra vệ sinh thực phẩm thường xuyên, đột xuất.
  - + Tuyên truyền ăn chín, uống chín.
  - + Xét nghiệm phân các đối tượng: người phục vụ ăn uống, chế biến thực phẩm, cô nuôi dạy trẻ, người tiếp xúc bệnh nhân. Để phát hiện người lành mang mầm bệnh.
- Vắc xin phòng bệnh:
  - Có 2 loại vắc xin phòng bệnh (uống và tiêm).
  - Có thể dùng vắc xin cho người tiếp xúc bệnh nhân, các đối tượng ở vùng nguy cơ cao, ổ dịch cũ. Dùng theo hướng dẫn sử dụng.

### Câu hỏi ôn tập

1. Mô tả các đặc điểm chính về dịch tễ học bệnh thương hàn ở nước ta.
2. Mô tả các đặc điểm chính tác nhân gây bệnh, cách lây, yếu tố nguy cơ của bệnh thương hàn.
3. Mô tả giải phẫu bệnh, sinh lý bệnh để giải thích triệu chứng và dấu hiệu lâm sàng thương hàn.
4. Trình bày chẩn đoán lâm sàng sớm, muộn, biến chứng, và các thể lâm sàng bệnh thương hàn.
5. Mô tả điều trị thể thông thường và thể nặng bệnh thương hàn.

## BÀI 12.

**BỆNH SỐT MÒ**

BsCK2, Ths Phan Quận

**Mục tiêu**

1. Mô tả tính chất của tác nhân gây bệnh, đường lây, đặc điểm côn trùng trung gian, đối tượng có nguy cơ mắc bệnh.
2. Mô tả lâm sàng, giải thích một số triệu chứng bệnh bằng cơ sở giải phẫu bệnh và sinh lý bệnh.
3. Chẩn đoán bệnh sốt mò thể thông thường.
4. Mô tả các cách thức điều trị.
5. Mô tả cách thức phòng chống bệnh sốt mò.

**Nội dung****I. ĐẠI CƯƠNG**

Bệnh sốt mò có mặt trên 1.000 năm trước ở Nhật, Trung Quốc. Sau này bệnh được xếp vào nhóm bệnh do Rickettsia, một người Mỹ nghiên cứu và sau ông chết vì bệnh này khi nghiên cứu, đó là Howard Taylor Ricketts (1871-1910). Hiện nay, do cấu trúc di truyền có sự sai biệt với nhóm các rickettsia, nên được xếp vào một nhóm riêng, được gọi là Orientia tsutsugamushi và cũng thuộc họ Rickettsia. Côn trùng trung gian bệnh là ấu trùng mò. Năm 1906 Kitashima và Miyajima xác định được tác nhân gây bệnh và thành công trên thực nghiệm, vài năm sau đó Wolff phát hiện huyết thanh của bệnh nhân sốt mò ngưng kết dịch nuôi cấy vi khuẩn Proteus OX-K (Không ngưng kết với huyết thanh của bệnh nhân mắc các Rickettsia khác).

**1. Định nghĩa**

Sốt Mò, bệnh cấp tính do Orientia tsutsugamushi (O.T.), tác nhân gây bệnh lây truyền qua vết ấu trùng mò đốt. Bệnh có đặc điểm khởi phát đột ngột, gồm sốt 40-41<sup>0</sup>C, kết mạc-da xung huyết, phát ban, người mệt nhiều, thần kinh trì trệ, có khi nói sảng. Đặc biệt nơi mò đốt có sẩn đỏ, sau đó đóng vảy đen. Bệnh có thể tử vong do biến chứng phổi, tim và gặp trong thể nặng.

**2. Tác nhân gây bệnh**

Orientia tsutsugamushi (O.T.) gây bệnh sốt Mò, trung gian giữa virus và vi khuẩn, giống vi khuẩn vì có lớp vỏ, bào tương, và các hạt vùi bên trong, mặt khác giống virus vì đây là loài vi khuẩn ký sinh nội bào bắt buộc, nghĩa là chỉ có thể phát triển và tồn tại bên trong nhân của tế bào đích.

Cuối cùng người ta xếp vào lớp vi khuẩn gram âm đa dạng (pleomorphis), vì có khả năng sao chép và nhân lên trong tế bào vật chủ, các phần tử cấu thành tương tự vi khuẩn gram âm khác. Chúng nhạy cảm với kháng sinh.

O.T. có nhiều dòng, nhưng 3 dòng KARP, GILLIAM, KATO được sử dụng kháng nguyên rộng rãi.

Hình dạng O.T. giống các Rickettsia khác, do sống nội bào bắt buộc cho nên phát triển tốt trên môi trường nuôi cấy có tế bào, tốt nhất là phôi gà-vịt ; tiêm vào tiền phòng mắt thỏ, khi chuột nhất. Tiêm vào tinh hoàn vật thí nghiệm để gây viêm tinh hoàn thực nghiệm. Chuột nhất trắng nhạy cảm với O.T. và dùng để chẩn đoán sinh vật học.

O.T. phát triển tốt trong điều kiện khí hậu, địa lý nhiệt đới và bán nhiệt đới với nhiệt tối ưu 27-28<sup>0</sup>C (22-35<sup>0</sup>C), mưa nhiều (lượng mưa > 1300mm), độ ẩm cao (> 85%), cây cối rậm, nhiều sông suối, rừng núi rậm rạp.

### 3. Dịch tễ học

Người ta ghi nhận sốt mò có mặt rất sớm, nhiều tài liệu mô tả bệnh hết sức phong phú nhiều nơi ở châu Á. Với nhiều tên gọi khác như sốt triền sông Nhật Bản; Tsutsugamushi, giả thương hàn, sốt bụi rậm (scrub typhus).

Trên thế giới, có ở Đông Nam Á, Nhật Bản, các quần đảo Tây Thái Bình Dương, đặc biệt là vùng Pakistan, Ấn độ, Srilanca, tới Tây-Nam Trung Quốc, Triều Tiên, Đài Loan, Tây Tạng, và phía bắc Liên Bang Xô Viết cũ, Tân Guinea, Phi luật Tân, từ duyên hải phía bắc bang Queensland tới phía đông Australia.

Nước ta, theo Bùi Đại, bệnh có mặt ở vùng Tây Bắc, Sơn La, Nghệ Tĩnh, Mộc Châu.

Nam vĩ tuyến 17, trong thời tạm chiếm, một số y văn ghi lính Mỹ đã mắc bệnh.

Như vậy, dựa vào sinh thái, đặc điểm khí hậu, tư liệu, cho thấy nước ta có sự lưu hành của bệnh và có thể nhiều ổ dịch tự nhiên. Số bệnh nhân có thể nhiều, nhưng do nhiều lý do khác nhau mà chẩn đoán nhầm với bệnh khác như thương hàn, sốt rét, leptospira, dịch hạch, nhiễm khuẩn máu, sốt dengue..., nếu không chú ý.

Tại miền Trung, trên thực tế lâm sàng nhiều trường hợp bệnh xuất hiện.

Bệnh theo mùa, vùng địa lý rõ. Khu vực triền sông, vùng bán sơn địa nhiều bụi rậm và dưới nhiều chất mùn, quanh năm ẩm ướt; vùng nông nghiệp, người hay lui tới dễ nhiễm bệnh.

#### 3.1. Côn trùng trung gian

Đó là ấu trùng mò *Trombicula* (acarion), ngoài có màu nhung đỏ hoặc cam tươi, ấu trùng mò chứa O.T., có sự truyền O.T. từ thể hệ mò trưởng thành sang thể hệ ấu trùng mò.

Trứng của mò bị nhiễm tồn tại trong đất ẩm nhiều chất mùn, thành ấu trùng rồi bò vào các bụi cây thấp lên tận đến lá, chúng sẽ bám vào các động vật có xương sống (loài có vú hoặc chim) khi có điều kiện, trên thân các động vật này vài ngày rồi rơi xuống đất và phát triển thành nhộng (nymphs) và rồi mò trưởng thành. Khi chu kỳ này được tiếp tục, thì sự truyền O.T. qua trứng sẽ đảm bảo cho thể hệ sau bị nhiễm.

O.T. nhân lên trong tuyến nước bọt ấu trùng mò với lượng lớn, vì vậy dễ gây nhiễm cho vật nhạy cảm khi bị đốt.

Cần lưu ý, chỉ có ấu trùng mò mới đốt người và súc vật và chỉ đốt một lần trong chu kỳ sống, mò trưởng thành không đốt.

Ở người, ấu trùng mò thường bám vào cẳng, đùi rồi di chuyển đến những nơi kín, có mồ hôi ẩm, dừng lại ở đó (thắt lưng, bẹn, ngực, nách...), chúng cố định bằng cách chích vòi vào da. Ấu trùng mò không ăn máu, khi đốt chúng bơm nước bọt vào vết đốt trong đó có O.T., nước bọt chứa các enzyme tiêu protein để làm tiêu các tế bào vật chủ rồi tạo nên một chất nhão có chất dinh dưỡng mà ấu trùng chỉ việc hút chúng, sau khi đã no ấu trùng rơi xuống đất mùn để tiếp tục chu kỳ sống. Ấu trùng mò đốt vào ban mai và lúc trời sắp tối.

Ở khu vực khí hậu nóng ẩm, bệnh xảy ra quanh năm (nước ta), trái lại vùng lạnh như Nhật Bản thì hay gặp vào mùa thu.

#### 3.2. Vật chủ

Vật chủ chứa tác nhân gây bệnh rất đa dạng, mà loài gặm nhấm đóng vai trò cơ bản duy trì O.T. trong thiên nhiên, loài chuột bị bệnh không rõ, tạo điều kiện lây nhiễm cho vec tơ truyền bệnh (ấu trùng mò), chủ yếu là chuột *Rattus rattus* đồng và nhà, các loài chuột khác, thỏ cũng có thể là nơi lưu giữ mầm bệnh.

Loài chim nhiễm tự nhiên, cũng có thể dùng thực nghiệm, đặc biệt là chim sẻ, chúng mang mầm bệnh tiềm tàng và là nơi lưu trú của mò *Trombicula*, do đó mà chúng làm lan toả O.T.

và vec tơ truyền bệnh cho các quần đảo trên đại dương, nơi mà chúng lưu trú trong quá trình di chuyển.

Mò trưởng thành được xem là vật chủ thứ yếu vì có chứa O.T.

### 3.3. Các yếu tố nguy cơ

- Những người làm nông nghiệp, lâm nghiệp, công tác kiếm lâm..., có điều kiện tiếp xúc côn trùng truyền bệnh tại các bờ sông suối, nhiều bụi rậm.
- Những người tham quan du lịch vào vùng bệnh lưu hành.
- Những người chưa tiếp xúc ổ dịch dễ mắc bệnh hơn những người trong vùng dịch lưu hành.

## II. CƠ THỂ BỆNH

### 1. Tại vị trí bị ấu trùng mò đốt

O.T. nhân lên và phát triển, rồi lan toả. Ở đây, có vết loét hoại tử, ảnh hưởng đến lớp tế bào biểu mô da, tạo thành ổ loét hình tròn có giới hạn rõ ràng.

### 2. Hạch bạch huyết

Liên quan tới vị trí ấu trùng mò đốt; hạch vệ tinh sung, hoại tử trung tâm của hạch. Có thể sung hạch toàn thân (tuy nhiên, không hoá mù như các vi khuẩn sinh mù).

### 3. Mạch máu

O.T. có ái tính với các tế bào nội mạc mạch máu, gây thương tổn nội mạch, xung quanh các mạch máu nhỏ và lớn (động, tĩnh mạch, mao mạch, giương mao mạch) đặc biệt là ở mạch da, cơ tim, não, phổi.

### 4. Phổi

Người ta tìm thấy tổn thương trong lòng mạch với hiện tượng thuyên tắc và chảy máu, các tế bào mono, tương bào, lymphô xâm nhập thành mạch và thành mạch bị phù nề, thành phế nang dày lên, khoang giữa các phế nang có hiện tượng xuất tiết huyết thanh và ứ đọng hồng cầu.

### 5. Cơ tim

Tế bào mono xâm nhập khe cơ tim và hoại tử khu trú, viêm kẽ cơ tim, mao mạch nhỏ của cơ tim bị nhồi máu li ti từng đám.

### 6. Não

Rải rác có phản ứng viêm quanh mạch não và tăng sinh tế bào đệm, các mao mạch của tổ chức não có tế bào mono xâm nhập và hoại tử khu trú do nhồi máu li ti.

### 7. Lách

Lách sưng to và có các biến đổi như trong nhiễm khuẩn máu, kèm theo hoại tử khu trú.

### 8. Gan

Gan sưng, xung huyết, hoại tử khu trú.

### 9. Thận

Có vài khu vực thận xung huyết, vỏ thận nhạt màu và sung.

Bằng kỹ thuật huỳnh quang, người ta có thể phát hiện ra O.T. trên tổ chức não, phổi, cơ tim và các tổ chức khác

## III. BỆNH SINH - SINH LÝ BỆNH

O.T. phát triển và nhân lên tại vị trí ấu trùng mò đốt; sau một thời gian ủ bệnh chúng thâm nhập vào máu, thường là vài giờ trước khi phát bệnh, chúng lại tiếp tục xâm nhập các tế bào nội mạc mạch máu, ở đó chúng tăng sinh và phát triển tạo ra các biến đổi tại mạch máu, gây viêm, xung huyết và phát ban.

Trường hợp nặng (giai đoạn sớm), gây suy tuần hoàn ngoại biên, thường xuất hiện trong tuần đầu của bệnh do hiện tượng dẫn mạch và ứ trệ máu lưu thông, chưa có hiện tượng tăng thẩm mao mạch, hoặc thoát dịch ra khoảng gian bào. Và lại, trong các trường hợp nặng (giai đoạn muộn), có thương tổn tăng sinh và thuyên tắc xuất hiện trong các mao mạch nhỏ, kết quả gây nên

hiện tượng hoại tử và tăng thâm mao mạch ít nhiều gây giảm thể tích máu, phù nề khoảng khe quanh mạch máu (phù trên lâm sàng), đặc biệt nhất là giai đoạn muộn trên bệnh nhân nặng.

Bệnh còn biểu hiện phù và thiếu máu cơ tim, trên tổ chức học và điện tim, đôi khi loạn nhịp xoang nặng.

Kết quả của suy tuần hoàn ngoại biên gặp trong các trường hợp bệnh nặng, gây thiếu niệu, vô niệu trên lâm sàng, tăng urê máu, creatinin máu; giảm protid máu, natri máu; phù và hôn mê. Có khi rối loạn chức năng gan hoặc cả đông máu rải rác nội mạch.

Các nghiên cứu về các tế bào bị nhiễm O.T., các đại thực bào trên tổ chức nuôi cấy, người ta thấy có sự tăng thâm mao mạch gây ra thoát huyết tương vào khoảng gian bào. Nguyên nhân này là do các tế bào nội mạc mao mạch và đại thực bào thương tổn giải phóng các prostaglandin (nhất là PG1 và PG2) và Leucotrienes.

Bệnh có miễn dịch không bền, dễ mắc lại, dân bản địa ít mắc và nhẹ hơn dân ngoại lai, có chủng 1 - 2 tháng, có chủng đến 2 năm.

#### **IV. LÂM SÀNG**

##### *1. Thể bệnh điển hình*

##### 1.1. Ủ bệnh

Trung bình 10-15 ngày, có nốt sẩn đỏ do ấu trùng mò đốt, có thể gặp từ 10-90% trường hợp, tùy từng nơi. Ngoài ra, không có triệu chứng nào khác.

##### 1.2. Khởi phát

Khởi phát đột ngột với cơn rét run, sốt cao, người mệt mỏi toàn thân, nhức đầu nhiều vùng trán hoặc thái dương, đau dọc cột sống-cơ khớp-các chi; sau thời gian ngắn rồi vào thời toàn phát.

##### 1.3. Toàn phát

- Sốt: sốt cao 40-41<sup>0</sup>C, dạng cao nguyên trong vài 3 ngày đầu, sau đó giảm, rồi tiếp tục tăng đến 39-40<sup>0</sup>C và duy trì mức ấy trong 2-3 tuần, nhiệt sáng thấp chiều cao.

- Tim mạch: nhanh (bệnh nặng), chậm (thể nhẹ). Có thể truy tim mạch (mạch nhanh, hạ huyết áp, khó thở & tím tái), viêm cơ tim hay gặp (tim nhanh, tiếng tim mờ), có khi ngoại tâm thu.

- Hô hấp: biểu hiện viêm phế quản (nhẹ), viêm phổi không điển hình do O.T. (nặng).

- Thần kinh: nhức đầu nhiều, sợ ánh sáng, mất ngủ; bệnh nặng có dấu kích động, vật vã, mê sảng, u ám, mệt nhiều về đêm, lãng tai, nhưng nước não tuỷ bình thường. Nếu viêm màng não thường là nặng.

- Tiêu hoá: lưỡi khô, đỏ xung quanh, trắng hoặc đen cháy ở giữa. Đôi khi tiêu chảy hoặc xuất huyết tiêu hoá. Lách lớn, gan sưng.

- Da và kết mạc: xung huyết; phát ban gặp 2/3 trường hợp, xuất hiện ngày thứ 4-7, khởi đầu ở đầu mặt sau đó lan ra thân mình, tứ chi. Loại ban dát sẩn đôi khi biến thành mọng nước, thường mất đi khi ỉn; chấm xuất huyết (thể nặng); ban chỉ xuất hiện một đợt. Nội ban ở màn hầu, họng.

Tại vết đốt xuất hiện mọng nước, sau đó hoại tử và hình thành một lớp vảy khô, đường kính 4-5mm, xung quanh hơi đỏ, có khi ngứa-đau nhẹ, có sưng hạch khu trú kèm theo nhưng không hoá mủ. Nốt loét thường ở bẹn, bìu, thắt lưng, lỗ rốn, nách, ngực, đùi tai...

- Tiết niệu: đái dầm, bí đái, albumin và trụ niệu, urê máu bình thường, hiếm khi viêm thận.

- Hạch toàn thân: đôi khi có gặp, rõ nhất là ở cổ, nách và bẹn, hơi rắn, ấn đau nhẹ, hạch không hoá mủ, hạch sẽ mất đi trong thời gian hồi phục.

##### 1.4. Lui bệnh

Sau 14-30 ngày, nhiệt độ giảm nhanh, bệnh nhân cảm thấy dễ chịu, đái nhiều. Người còn yếu và mệt, ăn uống kém. Thời gian hồi phục kéo dài nhiều tuần tới nhiều tháng. Bệnh nhẹ thời kỳ này ngắn hơn.

##### *2. Thể bệnh không điển hình*



Không có nốt loét, không phát ban và chỉ sốt trong vòng 5-10 ngày, khó chẩn đoán. Một số thể bệnh biểu hiện ở cơ quan nhất là phổi biểu hiện viêm phổi không điển hình có khó thở, thể bệnh viêm cơ tim, v.v..

## V. TIỀN LƯỢNG & BIẾN CHỨNG

Tiến triển nặng nhẹ tùy địa phương, tuổi bệnh nhân (tuổi cao bệnh nặng). Tỷ lệ tử vong một số nơi như Indonesia-Đài Loan 5-20%, Nhật 20-60%; Mã Lai 15%, Việt Nam 0,6% (thể nhẹ).

Nguyên nhân tử vong thường do trụy tim mạch, viêm cơ tim, xuất huyết, bội nhiễm phổi, biến chứng viêm não- màng não.

Nếu được phát hiện và điều trị sớm bệnh giảm sốt nhanh trong vòng 12, 24-48 giờ; thời kỳ hồi phục và lại sức sớm.

## VI. CHẨN ĐOÁN

### 1. Lâm sàng

Chủ yếu dựa vào tính chất khởi phát đột ngột với

- Sốt cao liên tục
- Nốt loét, kèm sưng hạch vệ tinh (nốt loét là dấu điển hình trong bệnh sốt mò, tuy nhiên có khi không tìm thấy cho nên khó chẩn đoán)
- Xung huyết kết mạc, da; phát ban
- Sưng hạch toàn thân
- Viêm cơ tim

### 2. Cận lâm sàng

- Bạch cầu máu: thường không tăng, thay đổi từ  $3-22 \times 10^9 / \text{mL}$ , lymphocyte > 70%.
- Chẩn đoán miễn dịch học:

+ Kháng thể huỳnh quang gián tiếp (Indirect Fluorescent Antibody: IFA): Dùng kháng thể KARP, GILLIAM, KATO để phát hiện kháng nguyên (khá nhạy). Bệnh nhân có nồng độ 1: 40 từ ngày thứ 9 của bệnh trở đi, nồng độ cao nhất vào tuần thứ 2. Giá trị (+) tùy thuộc từng phòng thí nghiệm có thể 1 : 640 hoặc 1 : 1280, nhưng nếu được điều trị trong 4 ngày đầu thì đáp ứng miễn dịch có thể giảm (xét nghiệm chuẩn của WHO, nhưng do khó về kỹ thuật, chưa áp dụng rộng).

+ Miễn dịch gián tiếp Peroxidase ( indirect Immunologic Peroxidase: IIP) là phương tiện hỗ trợ tốt tiệt rằng không được dùng phổ biến.

- Phản ứng Weil Felix: Phản ứng (+) với OX-K bắt đầu từ ngày 5 sau sốt, hiệu giá cao nhất vào tuần thứ 3, rồi giảm dần từ tuần thứ 4. Các trường hợp có hiệu giá ngưng kết với OX-K trên 1 : 160 về độ hoà loãng, hoặc lần 2 gấp lần đầu 4 lần đều có giá trị chẩn đoán, với 2 lần cách nhau 2 tuần.

- Phân lập O.T.: Lấy máu bệnh nhân lúc sốt cao, tiêm phúc mạc chuột, nếu trong vòng 13-16 ngày chuột chết chứng tỏ trong máu có O.T.. Nhuộm tử thiết gan, lách, hạch bằng giemsa, soi kính hiển vi sẽ phát hiện O.T., đôi khi phải tiêm chuyển tiếp 2-3 chuột mới phát hiện (+).

### 3. Dịch tễ học

Bệnh nhân đang sinh sống, làm việc, hoặc vào vùng bệnh lưu hành.

## VII. ĐIỀU TRỊ

### 1. Nguyên tắc điều trị

- Điều trị đặc hiệu càng sớm càng tốt.
- Chống chỉ định các thuốc có Sulfonamide vì sẽ làm cho bệnh nặng thêm.
- Trong trường hợp có sưng hạch toàn thân, hạch vệ tinh thì cần điều trị kéo dài để chống tái phát.
- Điều trị hỗ trợ, nhất là trường hợp nặng sẽ góp phần làm giảm các biến chứng và tỷ lệ tử vong.

### 2. Điều trị thực tế

#### 2.1. Điều trị đặc hiệu

- Nếu điều trị sớm, trước khi phát ban thì rất hiệu quả, nhiệt độ trở về bình thường trong vòng 24 giờ, nếu điều trị muộn khi ban đã xuất hiện, có xuất huyết thì đáp ứng chậm hơn.

- Thuốc có hiệu lực Chloramphenicol; Tetracyclin (Doxycyclin); còn Azithromycin có tác dụng với dòng O.T. đề kháng Tetracyclin trên ống nghiệm, ứng dụng có hiệu quả lâm sàng.

- Liều lượng:

Chloramphenicol 30 mg/ kg/ ngày; Tetracyclin 20-30 mg/ kg/ ngày; Doxycyclin 100mg x 2 viên / ngày (người lớn). Chỉ dùng một thuốc; dùng 7 ngày; khi hạch sưng dùng 14 ngày. Kháng sinh dùng bằng đường uống; nhưng bệnh nặng và có điều kiện dùng tĩnh mạch (vd: bệnh kèm theo viêm màng não)

Chú ý: Fluoroquinolone không hiệu quả với O.T. chỉ với Rickettsia conorii (Mediterranean spotted fever).

## 2.2. Điều trị hỗ trợ

- Dịch truyền: Glucose hoặc Ringer's Lactate nhằm hồi phục nước & điện giải, lượng tuần hoàn; cần lưu ý trường hợp viêm phổi, viêm cơ tim không truyền nhiều.

- Chế độ ăn uống: nên ăn xúp, cháo loãng khi còn sốt, đảm bảo chất dinh dưỡng.

- Vệ sinh răng miệng, lau sạch toàn thân hằng ngày, tránh loét cho các trường hợp nặng.

- Thiếu máu do xuất huyết tiêu hoá, nên truyền máu tươi.

- Trường hợp nặng hoặc có biến chứng (tim, phổi, thần kinh...) và nhất là các ca điều trị muộn, tùy trường hợp dùng thêm corticosteroid liều cao, ngắn ngày :

Hydrocortison: 100 mg / ngày x 3 ngày, có thể thay bằng Depersolon.

## VIII. PHÒNG & CHỐNG BỆNH SỐT MÒ

*1. Khi chưa mắc bệnh: có các hướng dự phòng như sau*

### 1.1. Diệt vật chủ và côn trùng trung gian

Tại khu vực dân cư sinh sống, cơ quan đơn vị đứng chân, nhân viên y tế cần quan tâm dịch lưu hành nhất là vùng trung du, đồng ruộng, có nhiều bụi rậm và sông suối.

Chuột và các loài gặm nhấm: nơi có dịch lưu hành, nơi lao động cần phát động phong trào diệt chuột thường xuyên bằng mọi biện pháp từ thủ công đến hoá chất.

Cần tổ chức phát quang, làm sạch cỏ và bụi rậm quanh nhà ở, phát quang rồi đốt tập trung, có thể phối hợp phun hoá chất diệt côn trùng (Trung quốc áp dụng có hiệu quả không có mò tồn tại đến 40 ngày). Công việc này cần tiến hành thường xuyên.

### 1.2. Bảo vệ cá nhân, hạn chế, tránh ấu trùng mò đốt

Khi lao động, di chuyển đến vùng có bụi rậm cần cột chặt ống quần tay áo, hoặc mang dày có bít tất cao cổ.

Thời gian nghỉ sau lao động, nghỉ dọc đường, không nên nằm hoặc bỏ áo quần trên cỏ rậm.

Sau lao động hoặc vào các khu vực trên nên tắm ngay trong ngày, lau sạch người nhất là các vùng kín (bẹn, nách, thắt lưng, cổ...)

### 1.3. Vaccine

Trong thế chiến II, các tác giả Anh, Mỹ đề xuất loại vắc xin Rickettsia chết, không hiệu quả.

Năm 1952, các nhà khoa học Mã lai đề nghị dùng vắc xin chết kết hợp kháng sinh, đề xuất này không hợp lý, vì gây bệnh rồi dùng kháng sinh thì bệnh nhẹ nhưng không tạo miễn dịch bền được.

### 1.4. Điều trị dự phòng

Ngay sau khi bị ấu trùng mò đốt uống 1 lần 2gram chlorocid hoặc 1.5 gram Tetracyclin, sau đó hằng tuần uống 1 lần, trong thời gian 4 tuần, thì bệnh nhẹ hoặc không phát ra. Tốt nhất, bệnh mới chớm dùng thuốc bệnh sẽ nhẹ hơn nhiều.

## 2. Khi có người mắc bệnh

Cần phát hiện sớm để điều trị, nhất là vùng bệnh lưu, hành nhân viên y tế cần quan tâm đến bệnh cảnh lâm sàng để phát hiện sớm. Khi có bệnh nhân cần theo dõi các biến chứng có thể xảy ra.

**Câu hỏi ôn tập**

1. Mô tả tính chất tác nhân gây bệnh, đường lây, đặc điểm côn trùng trung gian, đối tượng nguy cơ mắc bệnh.
2. Trình bày về sinh lý bệnh của bệnh sốt mò
3. Mô tả các điểm chính giải phẫu bệnh của bệnh sốt mò
4. Trình bày về sinh lý bệnh và giải thích diễn triển lâm sàng của bệnh sốt mò.
5. Mô tả cách thức điều trị bệnh sốt mò.

**Bài 13.****BỆNH NHIỄM NÃO MÔ CẦU***Ts, BsCKI Nguyễn Lô***Mục tiêu**

1. *Chẩn đoán sớm và chuyển kịp thời những bệnh nhân nhiễm não mô cầu nặng.*
2. *Biết cách điều trị và phòng bệnh não mô cầu cho nhân dân.*

**Nội dung**

Nhiễm trùng huyết và viêm màng não mủ do não mô cầu là hai biến chứng nặng và hay gặp nhất của loại vi khuẩn này. Cần nhớ, nhiễm não mô cầu có tiến triển rất nhanh, có thể gây tử vong nhanh chóng trong vòng 24 giờ một người trước đó đang còn khỏe mạnh. .

**I TÁC NHÂN GÂY BỆNH**

Dựa trên bản đồ gen, người ta xếp não mô cầu vào nhóm  $\beta$ -proteobacterium có liên hệ đến các họ vi khuẩn Bordetella, Burkholderia, Kingella, và Methylomonas, xa hơn là các họ Vibrio, Haemophilus, và Escherichia coli.

Theo cổ điển người ta xếp loại não mô cầu dựa trên các hệ thống phân loại huyết thanh, căn cứ vào sự khác nhau ở vỏ (nhóm huyết thanh), ở các protein chính ở mặt ngoài màng tế bào (major outer-membrane : OMP) tại các lỗ thông ở màng tế bào (type huyết thanh), các OMP khác (các phân type huyết thanh), các lipo-oligosaccharide (LOS, type miễn dịch).

Ví dụ : một chủng não mô cầu có ký hiệu là B:2b:P1.5:L3,7,9 nghĩa là : chủng này thuộc nhóm huyết thanh (B), type huyết thanh (2b), phân nhóm (P1.5), và type miễn dịch (L3,7,9).

Não mô cầu được xếp thành các nhóm huyết thanh tùy thuộc vào tính kháng nguyên của polysaccharide của vỏ, phản ánh cấu trúc khác nhau của các carbohydrate. Trên thế giới có 5 nhóm huyết thanh (A, B, C, Y và W135) gặp trong hơn 90% bệnh cảnh của não mô cầu. Các chủng thuộc nhóm A, thường gây những vụ dịch lớn trong nửa đầu thế kỷ XX, hiện nay thường gây những vụ dịch tái hồi ở vùng hạ sa mạc Sahara (Phi châu) và một số địa phương khác ở những nước đang phát triển. Nhóm B và C thường gây những ca rải rác hay thành dịch ở những nước đã kỹ nghệ hoá. Ở Hoa kỳ và Canada, trong suốt thập niên 1990, nhóm B hay gặp nhất ở những trường hợp rải rác, còn nhóm C thường gây dịch bộc phát. Nhóm Y mới được phát hiện gần đây và chiếm gần 1/3 bệnh cảnh não mô cầu ở Hoa kỳ. Nhóm Y thường gây bệnh ở những người gốc Phi, có sẵn một bệnh mạn tính. Nhóm Y và W 135 cũng hay gặp ở những bệnh nhân có biểu hiện viêm phổi do não mô cầu.

Xếp loại theo nhóm huyết thanh có khuyết điểm là không theo dõi được quá trình thay đổi nhóm của vi khuẩn, vì các gen mã hóa sinh tổng hợp vỏ vi khuẩn có thể chuyển đổi từ vi khuẩn này sang vi khuẩn khác, và do đó chúng có thể thay đổi nhóm huyết thanh. Hiện nay có nhiều phương pháp xếp loại khác tốt hơn, cho phép theo dõi quá trình thay đổi của các chủng vi khuẩn. Các type huyết thanh và cả các phân type huyết thanh được xác định bởi kháng nguyên của các OMP đặc hiệu khác nhau. Điện di enzyme nhiều vị trí (multilocus) giúp phân loại vi khuẩn theo các type điện di. Ngoài ra còn có phương pháp xếp loại theo điện di gel

trong trường xung điện hoặc phương pháp khuếch đại chuỗi gen bằng PCR. Các phương pháp này được dùng để phân lập các chủng gây bệnh ở các vụ dịch não mô cầu.

Chẳng hạn trong vụ dịch ở Nepal từ 1983 - 1984, lần đầu người ta đã tìm được phức hợp dòng vi khuẩn III-1 có độc lực của vi khuẩn nhóm huyết thanh A. Chủng này lan đến Mecca, sau đó tới vùng dưới sa mạc Sahara và đến vùng châu Phi ôn đới. Phức hợp ET-5 thuộc nhóm huyết thanh B phân lập lần đầu ở Na uy vào thập niên 1970, sau đó gây những vụ dịch ở châu Âu, Cuba, Nam rồi Bắc Mỹ, gần đây nhất là ở Tây Bắc Thái bình Dương. Phức hợp ET -37 (còn gọi là ET- 24) thuộc nhóm huyết thanh C từng gây bộc phát dịch và những ca rải rác ở Canada và Hoa kỳ, và thường kết hợp với tỷ lệ mắc bệnh và tử vong cao.

## II. DỊCH TỄ HỌC

Bệnh não mô cầu phổ biến toàn thế giới, thành từng ca rải rác hay những vụ dịch nhỏ ở làng, xã, tập thể, cơ quan, nhưng cũng có thể thành những vụ dịch lớn. Mặc dầu có kháng sinh và cả vaccine có hiệu quả, não mô cầu vẫn là một nguyên nhân gây viêm màng não và nhiễm trùng nặng hàng đầu trên thế giới, gây tử vong nhanh chóng cho một người trước đó còn khoẻ mạnh bình thường.

Não mô cầu là tác nhân gây bệnh duy nhất trong số những vi khuẩn gây viêm màng não có thể gây thành dịch bên cạnh những ca rải rác. Tính chung, hàng năm có đến 300.000 đến 500.000 trường hợp viêm màng não trên toàn thế giới do não mô cầu (số bệnh nhân chỉ gặp ở những vụ dịch lớn !). Tỷ số bệnh mới hàng năm của viêm màng não do não mô cầu chiếm từ 1 - 2/100.000 dân trong những trường hợp mắc bệnh rải rác, từ 5 - 10/ 100.000 ở những vùng có dịch nhỏ và từ 10 cho đến > 1000 ca /100.000 trong những vụ dịch lớn hay đại dịch. Vòng đai hạ sa mạc Sahara đến nay vẫn là vùng có rải rác và bùng thành nhiều đợt dịch não mô cầu. Vụ dịch lớn nhất ở vùng này từ 1996 -1997 ghi nhận hơn 300.000 người bệnh trong đó 30.000 tử vong do vi khuẩn nhóm A. Những vụ dịch do nhóm B và các đợt bộc phát do nhóm A hay C cũng được ghi nhận ở châu Âu, Hoa kỳ, Canada, Trung quốc, Nepal, Mông cổ, New Zealand, Cuba, Braxin, Chilê, Ả rập Saudi, và Nam Phi từ 1990. Trong những năm 200 -2002, những vụ dịch viêm màng não do nhóm W135 thường kết hợp với những đợt hành hương của người Hồi giáo tới Mecca và vùng đai não mô cầu ở hạ sa mạc Sahara.

Những trường hợp đầu tiên của dịch viêm màng não do não mô cầu thường xảy ra do những tiếp xúc trong gia đình hơn là từ cộng đồng. Tỷ lệ lây nhiễm cho người thứ hai là 400 - 1000 /100.000 thành viên trong gia đình. Lây lan ở trường học cũng được ghi nhận, nhưng tỷ lệ chỉ 2 - 4 /100.000. Trong các vụ dịch ở làng Đại học, tỷ lệ lây lan cao nhất ở những sinh viên ở cư xá. Những trường hợp lây đa số xảy ra trong vòng 2 tuần kể từ khi có trường hợp mắc bệnh đầu tiên, nhưng cũng có trường hợp kéo dài đến vài tháng sau.

Vi khuẩn não mô cầu có trong mũi hầu (người mang vi khuẩn) và có thể tồn tại hàng tháng. Trong giai đoạn không có dịch khoảng 10 % người bình thường có mang vi khuẩn này. Những yếu tố thuận lợi để lây não mô cầu là sống chung nhà với người đã mắc bệnh hay đang mang vi khuẩn, nhà hay cơ quan chật chội, hút thuốc lá chủ động hay thụ động và tiền sử có nhiễm trùng đường hô hấp trên gần đây. Các yếu tố này cũng làm tăng nguy cơ viêm màng não do não mô cầu.

Người là nguồn bệnh duy nhất. Vi khuẩn thường khu trú ở vùng mũi hầu. Lây truyền chủ yếu qua đường hô hấp. Thân nhân người nhiễm, các tập thể ( doanh trại quân đội, trại giam..), các khu phố đông đúc, vệ sinh kém là những điều kiện thuận lợi gây nên những vụ dịch não mô cầu.

Não mô cầu nhóm A, trước đây thường gây dịch. Hiện nay ưu thế thuộc về nhóm B và C. Nhóm B thường gây bệnh ở trẻ nhỏ. Nhóm C ở nhóm trẻ lớn và người trẻ tuổi.

## III. BỆNH NGUYÊN

Từ niêm mạc mũi, não mô cầu có thể xuyên qua các tế bào này, lách qua thành mạch để vào máu. Ở đó, nếu cơ thể có sẵn kháng thể đặc hiệu, vi khuẩn sẽ bị tiêu diệt ngay. Nếu

không, vi khuẩn sẽ sinh sôi nảy nở, tạo nên nhiễm trùng huyết và theo máu đến các nơi khác trong cơ thể, đặc biệt là màng não (nó xuyên qua hàng rào mạch não, đến đầu tiên ở não thất rồi lan đến khoang dưới nhện), da, khớp, thượng thận, tim, màng ngoài tim..

Nhiễm não mô cầu còn tùy thuộc vào cơ địa bệnh nhân. Đa số đều có kháng thể chống não mô cầu. Những tháng đầu sau khi sinh do mẹ truyền cho. Về sau, được miễn dịch từ những chủng không gây bệnh có kháng nguyên tương tự.

Những người có hệ miễn dịch không toàn vẹn thường dễ nhiễm não mô cầu : thiếu một thành phần bổ thể (Từ C5-C9), thiếu properdin, giảm  $\gamma$ -globulin máu, cắt lách ( hay lách mất chức năng). Nhiễm cúm cũng là một yếu tố thuận lợi cho nhiễm não mô cầu.

#### IV. LÂM SÀNG

99% biểu hiện của nhiễm não mô cầu là nhiễm trùng huyết (NTH), viêm màng não mủ hay phối hợp cả hai. Nhiễm não mô cầu khu trú ở những cơ quan khác rất ít gặp. Thông thường, bệnh nhân có triệu chứng hô hấp trước khi có bệnh cảnh NTH hay viêm màng não.

##### 1. Nhiễm trùng huyết

30-40% nhiễm trùng huyết đơn thuần không có kèm thêm viêm màng não. Bối cảnh lâm sàng rất khác nhau. Khởi bệnh đột ngột, với sốt, ớn lạnh, buồn nôn, nôn, nổi ban, đau khớp, đau cơ. Sốt thường cao ( 39-41 độ C) mặc dầu trong trường hợp ác tính có thể không sốt hay hạ nhiệt. Ban là một triệu chứng quan trọng ( gặp 3/4 cas) có thể dạng dát sần, xuất huyết hay mảng bầm máu. Ban dát sần thường xuất hiện sớm ngay sau phát bệnh, đường kính 2-10 mm, màu hồng, phân bố thưa thớt ở thân và các chi. Ở giữa có thể có chấm xuất huyết. Trong vòng vài giờ, nếu bệnh tiến triển nặng, ban này có thể biến thành xuất huyết. Ban xuất huyết có đường kính 1-2 mm thường có ở thân và chân, nhưng cũng có thể gặp ở mặt, vòm miệng và kết mạc. Những ca tương đối nặng, ban xuất huyết tụ lại thành một bọng xuất huyết và loét lan rộng.

Ban xuất huyết lan rộng, hạ huyết áp, giảm tuần hoàn ngoại vi, không có viêm màng não kèm theo là những chỉ điểm tiên lượng xấu.



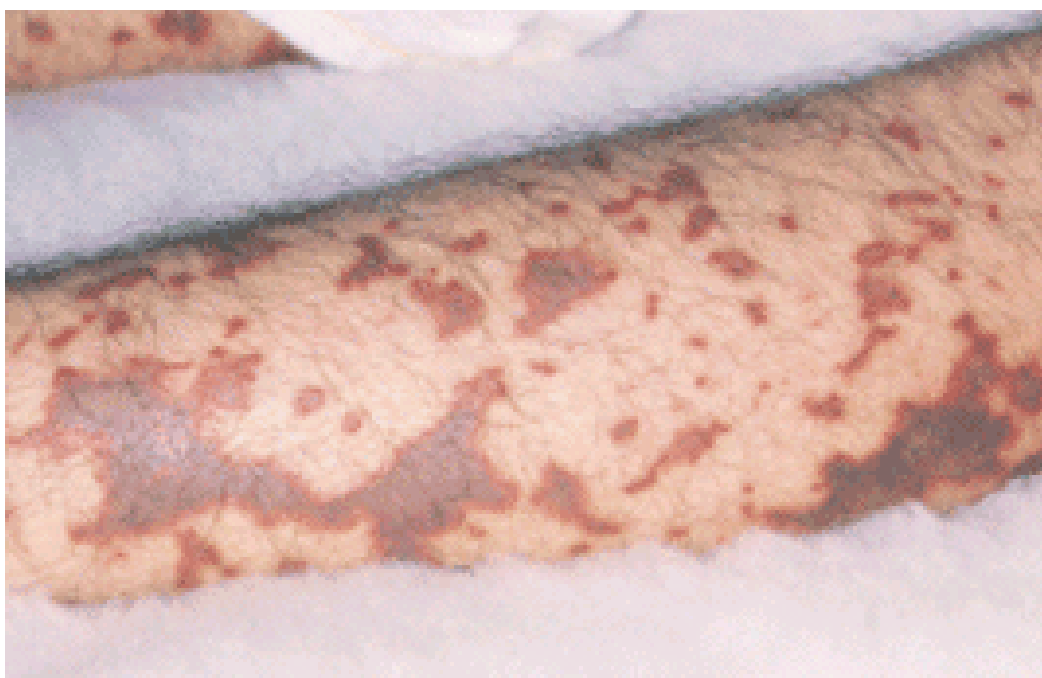
Copyright (c) 1994-5, 1996, 1997 The Learning Company Inc. All Rights Reserved

#### **Ảnh 1 : Ban xuất huyết trong nhiễm não mô cầu**

##### 1.1. Nhiễm trùng huyết ác tính (Hội chứng Waterhouse- Frederichsen).

Chiếm 10-20% với đặc điểm tiến triển nặng rất nhanh : các ban xuất huyết lan rộng thành các mảng bầm máu, sốc, đông máu rải rác lòng mạch (DIC), và suy nhiều cơ quan. Đáng lưu ý là bệnh nhân có thể vẫn tỉnh táo dù rằng hạ huyết áp.

Các ban xuất huyết lớn nhanh, gây tổn thương da, niêm mạc, cơ vân, tuyến thượng thận và đôi khi cả tuyến yên. Cơ tim giảm sức co bóp, góp phần vào tình trạng sốc. Rối loạn toàn thân gồm toan máu, rối loạn điện giải, thiếu niệu, bạch cầu giảm, giảm các yếu tố đông máu. Tỷ lệ tử vong rất cao, lên đến 50-60% ngay cả ở các trung tâm hồi sức tiên tiến.



**Ảnh 2 : Ban xuất huyết hình sao trong nhiễm trùng huyết ác tính do não mô cầu**

### 1.2. Nhiễm trùng huyết mạn

Chiếm 1-2% gồm : từng đợt sốt hồi quy, ban dát sần, đau khớp kéo dài hàng tuần hay hàng tháng. Các ban dát sần có thể biến thành ban xuất huyết. Giữa những đợt, bệnh nhân gần như bình thường. Tuy nhiên, nếu không điều trị có thể dẫn đến nặng.

### 2. Viêm màng não.

Thường kết hợp với nhiễm trùng huyết. Khi bệnh có tính chất toàn thân, các triệu chứng màng não thường không rõ. Tuy nhiên, hầu hết các bệnh nhân sau đó đều xuất hiện các triệu chứng điển hình của viêm màng não

### 3. Các biểu hiện khác của nhiễm não mô cầu.

Ít gặp. Có thể viêm khớp, viêm phổi, viêm xoang, viêm tai giữa, viêm kết mạc, viêm nội tâm mạc, viêm màng ngoài tim, viêm niệu đạo.

### 4. Biến chứng

Chiếm 5% những người thoát chết.

- Hô hấp : thường có bội nhiễm VK khác, nhất là khi có thở máy.
- Thần kinh : viêm não, áp xe não, co giật, dấu thần kinh khu trú, phù não, ứ dịch dưới màng cứng, tổn thương các dây thần kinh sọ não (điếc).

## V. CẬN LÂM SÀNG

- Phân lập được vi khuẩn trong máu, dịch não tủy, dịch khớp, các dịch các xoang như màng ngoài tim và ngay cả trong các ban xuất huyết.
- PCR tìm DNA vi khuẩn : đặc hiệu và nhạy nhưng đắt tiền.
- Công thức máu : thường có bạch cầu tăng cao, chủ yếu bạch cầu đa nhân trung tính. Tuy nhiên, trong nhiều trường hợp ác tính, bạch cầu lại giảm. Tùy theo tình trạng và giai đoạn của sốc, ta có các xét nghiệm về toan máu, suy hô hấp, giảm tưới máu cho mô..

## VI. CHẨN ĐOÁN

- Giai đoạn sớm : rất khó phân biệt với bối cảnh một nhiễm virus, nhất là khi không có viêm màng não. Tuy nhiên, triệu chứng gợi ý là ban hồng sáng như trong thương hàn. Khi ban đã trở thành ban xuất huyết thì bệnh cảnh đã khá rõ ràng. Chú ý phân biệt với các ban do các bệnh virus, Mycoplasma ..
- Chẩn đoán xác định nhờ vào phân lập được vi khuẩn ở trong bệnh phẩm. Chú ý: phân lập vi khuẩn ở mũi hầu không có giá trị chẩn đoán bệnh vì có thể chỉ là người mang vi khuẩn.

## VII. ĐIỀU TRỊ

Do tính chất nghiêm trọng và tiến triển nhanh của bệnh, cần điều trị ngay khi nghi ngờ, hoặc chuyển cấp cứu lên tuyến trên lập tức. Lấy ngay các bệnh phẩm cần thiết (cấy máu, dịch não tủy..) sau đó điều trị ngay không chờ kết quả.

### 1. Điều trị nguyên nhân: Kháng sinh liệu pháp

Khi không phân biệt được não mô cầu với các nguyên nhân gây bệnh khác, nhất là trong viêm màng não, có thể dùng ngay cephalosporine thế hệ ba như cefotaxime hay ceftriaxone. Liều: cefotaxime 150-200mg/kg/ngày TM (tối đa 12 g), Ceftriaxone : 75-100 mg/kg/ngày TM (tối đa 5g).

Tuy nhiên, khi biết chắc não mô cầu và còn nhạy cảm với penicilline thì Penicilline G vẫn là thuốc tốt nhất. Liều 200.000-300.000 UI/kg/ngày TM. (Tối đa 24 triệu UI). Khi bệnh nhân dị ứng với Penicilline, có thể dùng Chloramphenicol 75-100mg/kg/6 giờ TM. Tối đa 4g/ngày.

### 2. Điều trị nâng đỡ

Phải luôn luôn cảnh giác vì diễn tiến của không tiên lượng trước được và diễn tiến rất nhanh. Theo dõi rất kỹ trong 48 giờ đầu các chỉ số huyết áp, mạch, nhiệt độ trung tâm và ngoại biên, lưu lượng nước tiểu, tình trạng tưới máu, thông khí để phát hiện sốc, chảy máu thượng thận. Khi có sốc : tham khảo thêm bài sốc nhiễm trùng.

## VIII. PHÒNG BỆNH

Nước ta chưa xử dụng rộng rãi vaccine não mô cầu. Phòng bệnh chủ yếu cho những người sống gần bệnh nhân (trong gia đình, khu tập thể, nhân viên y tế săn sóc người bệnh)

Thuốc dùng : Rifammycine 10 mg/kg/12 giờ ( tối đa 600mg/12 giờ) trong 2 ngày đối với những người có tiếp xúc với bệnh nhân. Với trẻ < 1 tuổi : dùng liều 5 mg/kg.

Người lớn có thể dùng Ofloxacin 400mg/ngày thay cho Rifampin.

Phụ nữ có thai : dùng ceftriaxone 250mg TB một lần duy nhất. Trẻ < 12 tuổi cũng có thể dùng thuốc này với liều 125mg.

### Câu hỏi ôn tập

1. Kể các đối tượng có nguy cơ nhiễm não mô cầu nặng
2. Trình bày lâm sàng và cận lâm sàng các thể nhiễm trùng huyết do não mô cầu
3. Chẩn đoán xác định nhiễm não mô cầu
4. Các nguyên tắc điều trị nhiễm trùng huyết tối cấp do não mô cầu
5. Phòng bệnh cho cộng đồng khi xảy ra dịch do não mô cầu.



**Bài 14.****BỆNH NHIỄM TỤ CẦU***Ths, BsCKI Đặng thị Nga***Mục tiêu**

1. Mô tả được một số hình thái lâm sàng nhiễm tụ cầu hay gặp
2. Liệt kê được các biến chứng do nhiễm tụ cầu gây ra
3. Phát hiện sớm và xử trí đúng các biến chứng do nhiễm tụ cầu
4. Tuyên truyền phòng nhiễm tụ cầu

**Nội dung****I. ĐẠI CƯƠNG**

Tụ cầu chủ yếu là tụ cầu vàng, là một tác nhân gây bệnh quan trọng ở người, nó định cư ở da và niêm mạc của kí chủ. Nếu hàng rào bảo vệ ở da và niêm mạc bị phá vỡ do chấn thương hoặc phẫu thuật, tụ cầu sẽ xâm nhập vào tổ chức bên dưới, phát triển, định cư thành ổ absces.

Mặc dù những nhiễm trùng dưới da không nguy hại, tự giới hạn, nhưng cũng có trường hợp tụ cầu xâm nhập vào hệ thống bạch huyết và máu dẫn đến một loạt các biểu hiện toàn thân nặng nề với nhiều biến chứng nguy hiểm.

**II. BỆNH NGUYÊN***1 Đặc tính*

Tụ cầu thuộc họ Micrococcaceae Đó là một loại cầu khuẩn Gr (+), đường kính 0,7-1,2 nm, ái khí hoặc yếm khí không bắt buộc. Trên thạch máu nó mọc thành các khuẩn lạc có đường kính 1-4mm, tròn nhẵn, bóng và được bao bọc xung quanh một vòng tan huyết.

Tụ cầu có sức đề kháng khá vững, 40°C giữ nguyên sinh lực trong 3 tháng, bị tiêu diệt ở môi trường khô ráo, 58°C/60', nồng độ muối cao, thuốc sát khuẩn thông thường như: Iode..

Chúng gây bệnh chủ yếu là tụ cầu vàng vì chúng có độc lực cao. Tụ cầu trắng cũng hiện diện ở da và niêm mạc, tương đối ít gây bệnh; một phần nhỏ chúng sẽ trở nên gây bệnh như viêm nội tâm mạc hoặc nhiễm trùng huyết

*2.Cấu trúc tế bào*

Ba thành phần chính của vách tế bào vi khuẩn tụ cầu vàng là: Peptidoglycan, Phosphat Containing Polymer và Protein A.

*3.Các yếu tố gây bệnh của tụ cầu**3.1 Độc lực của tụ cầu*

Phức hợp peptidoglycane làm vách của vi khuẩn vững chắc khó bị phá vỡ và có thể hoạt hoá bổ thể mạnh mẽ góp phần tham gia vào cơ chế sinh shock và CIVD. Ngoài ra tụ cầu còn sản sinh nhiều enzym mà chính enzym này góp phần vào sự gia tăng độc lực của vi khuẩn như : nuclease, protease, lipase, catalase, hyalurmidade, lisozyme,  $\beta$ latamase, actate dehydrogenase.

Tụ cầu còn sản xuất ra một lượng lớn ngoại độc tố làm rối loạn nhiều chức năng nghiêm trọng như: hemolysine, leukocidin, enterotoxin, epidermolytic toxin A và B, TSST<sub>1</sub> (Toxic Shock Syndrome Toxin group 1)

*3.2 Sức đề kháng của vật chủ*

Khi hàng rào da và niêm mạc bị tổn thương vi khuẩn tụ cầu xâm nhập vào, hơn 50% nhiễm trùng tụ cầu ở tổ chức sâu đều bắt nguồn từ biểu bì, một số nhỏ từ đường hô hấp, tiêu hoá,

hiếm khi từ đường niệu sinh dục. Bệnh nhân ở bệnh viện thì tụ cầu vàng có thể được đưa vào máu từ cathetere tĩnh mạch hoặc từ những người lạm dụng thuốc.

Tại ổ nhiễm trùng có phản ứng viêm hoại tử tại chỗ, phần lớn tụ cầu bị bạch cầu đa nhân trung tính và đại thực bào tiêu diệt, các mao mạch chung quanh tắc nghẽn, fibrine lắng đọng chung quanh và sau đó tế bào xơ làm thành vỏ bọc, ổ absces được hình thành. Như vậy ổ absces bao gồm: phần trung tâm chứa bạch cầu, vi khuẩn chết cộng với dịch tiết, chung quanh được tổ chức xơ bao bọc, do đó khó đáp ứng kháng sinh. Khi cơ thể giảm sức đề kháng, tụ cầu vào hệ thống bạch huyết rồi vào máu đến định cư ở các nơi khác như đầu các xương dài, phổi, thận, valve tim, cơ tim, gan, lách, não.. Một số tụ cầu vàng có thể sống trong thực bào nên bệnh khó điều trị và sẽ tái phát.

Tất cả các lứa tuổi đều có thể bị nhiễm tụ cầu nhưng đặc biệt là người già và trẻ em thì thường gặp hơn và nhất là khi có bệnh mạn tính

### **III. MỘT SỐ HÌNH THÁI LÂM SÀNG NHIỄM TỤ CẦU HAY GẶP**

#### *1 Các ổ nhiễm trùng nông*

##### 1.1. Da

- Chốc lở: có bọng nước trong, sau vài giờ đục khô và để lại vảy vàng như sáp ong, ngứa. Thường gặp ở mặt, da, tứ chi.
- Nhọt sau khi có mụn thì tổ chức xung quanh bị hoại thư nếu nhọt cụm lại gọi là hậu bối (gặp ở vai)
- Chín mé
- Viêm nang lông
- Viêm bạch mạch, viêm mao mạch

##### 1.2. Tổ chức dưới da

- Thường gặp là viêm mô tế bào (cellulite)
- Nhiễm tụ cầu các ống tuyến nhất là tuyến mồ hôi ở nách, chung quanh hậu môn, sinh dục

##### 1.3. Niêm mạc

- Viêm hạch hạnh nhân
- Viêm xoang
- Viêm tai
- Nhọt tiền đình mũi

#### *2. Các nhiễm tụ cầu cơ quan*

##### 2.1 Nhiễm khuẩn huyết

Nhiễm khuẩn huyết do tụ cầu không hẳn là sự sinh sản của vi khuẩn trong máu mà chỉ là sự lan tràn của vi khuẩn trong chốc lát sau đó vào các nội tạng (vãng khuẩn huyết) tạo thành các ổ di bệnh tại các cơ quan. Tìm nhiễm khuẩn huyết do tụ cầu rất khó, đa số là vãng khuẩn huyết.

Vãng khuẩn huyết do tụ cầu có thể bắt nguồn từ bất cứ một nhiễm khuẩn tại chỗ nào, những trường hợp này do dùng kháng sinh bừa bãi hoặc xảy ra sau phẫu thuật xương, thần kinh, tim mạch, hô hấp, tiết niệu, hoặc các thủ thuật đặt sonde, cathetere, mở khí quản, khai khí quản, và thông thường đa số là do can thiệp không đúng các nhọt (nặn nhọt sớm, vẩy bản..)

Lâm sàng của vãng khuẩn huyết : Hay gặp với:

- Sốt dao động, rét run, có khi sốt liên tục
- Lách to
- Trên da có phát ban, đôi khi thấy các microabsces
- Tiên lượng nặng vì tiến triển không lường trước được, shock xảy ra khoảng 8-10%, đặc biệt là khi nhiễm tụ cầu có vỏ bọc vì vỏ bọc là nguyên nhân gây shock.

##### 2.2 Viêm nội tâm mạc

Đây được xem như là một biến chứng của nhiễm khuẩn huyết do tụ cầu. Valve 2 lá và valve động mạch chủ là hai vị trí hay bị tấn công nhất. Lâm sàng biểu hiện với:

- Sốt dao động, rét run, có khi sốt liên tục
- Lách to
- Xuất hiện các tiếng tim bệnh lý bất thường.
- Thiếu máu
- Bệnh tiến triển nặng với các biến chứng suy tim, tắc mạch nhiều nơi
- Siêu âm có thể phát hiện được các đám sùi trên các valve.

### 2.3 Viêm phổi và tụ cầu phổi màng phổi

- Ở trẻ lớn và người lớn khỏe mạnh, viêm phổi do tụ cầu thường xảy ra sau khi mắc một bệnh nhiễm trùng hô hấp như cúm, sởi hoặc các virus khác. Bệnh khởi phát đột ngột với sốt cao, ho, đau ngực, khạc đờm có thể có lẫn máu hoặc mủ thực sự.
- Ở trẻ nhỏ viêm phổi do tụ cầu thường biểu hiện bằng sốt cao và ho. Sau đó hình thành các ổ abscess có thành mỏng hoặc hình ảnh các ổ thương tổn có mức hơi nước trên phim chụp X quang. Một đôi khi các ổ abscess cạnh lá tạng vỡ vào màng phổi gây nên tràn mủ màng phổi.
- Tụ cầu thường cư trú ở các phế quản của trẻ em bị bệnh xơ hóa nang và có thể gây nên các đợt viêm phế quản phổi tái phát

### 2.4 Các bệnh cảnh khác của nhiễm tụ cầu cơ quan

- Xương khớp: (xa khuỷu gần đầu) như xương chày, xương đùi, cánh tay, cổ tay, viêm đĩa đệm, viêm mủ các khớp lớn, xương ức.
- Não màng não: Abscess não, viêm màng não mủ.
- Viêm cơ.
- Tiết niệu, sinh dục: viêm tinh hoàn, viêm tấy quanh thận, abscess tuyến liệt tuyến

### 3 Nhiễm trùng nhiễm độc thức ăn

- Vi khuẩn gây bệnh bởi một loại độc tố ruột trong thực phẩm bị nhiễm mầm bệnh, đa số được lây nhiễm từ người lành mang mầm bệnh
- Thời gian ủ bệnh ngắn khoảng 1-6 giờ sau khi ăn, bệnh nhân nôn, đau bụng, ỉa chảy
- Bệnh khỏi sau 12 giờ.

### 4 Các bệnh gây ra do độc tố tụ cầu

#### 2.1 Hội chứng bong da: SSSS ( Staphylococcus Scalded Skin Syndrome)

- Do nhiễm tụ cầu có men gây tróc vảy (epidermatolysine) hoặc độc tố gây tróc vảy ( exfolicitin toxin) hay gặp ở trẻ sơ sinh, trẻ còn bú, hiếm gặp ở người lớn
- Bệnh khởi đầu với nhiễm trùng dưới da tại chỗ; khu trú hay lan toả, phát ban dạng scalatin tại chỗ sau đó hình thành bong nước rồi vỡ ra để lại da trần ửng đỏ khi dùng tay chà nhẹ da bong ra ngay

#### 2.2 Hội chứng sốc độc tố TSST1: (Toxic Shock Syndrome Toxin group I)

- Phát hiện đầu tiên do Tood, năm 1978 mô tả trên trẻ em
- Lâm sàng: sốt cao, ban râm nắng da (sunburn rash) hoặc bong vảy, huyết áp hạ; phân lập được tụ cầu vàng nhóm 1

## IV. CHẨN ĐOÁN

Chẩn đoán xác định :

- Tìm vi khuẩn ở thương tổn và cấy máu ( cần cẩn thận khi lấy bệnh phẩm vì tụ cầu hiện diện ở nhiều nơi)
- Chẩn đoán xác định khi cấy máu (+) nhiều lần hoặc tìm thấy vi khuẩn trong phân, hoặc nước tiểu, nước não tủy, các mô, các mẫu sinh thiết xương, nước rửa nội khí quản.

## V. ĐIỀU TRỊ

### 1. Tụ cầu ở da và niêm mạc

- Sát trùng da và làm vệ sinh, nếu mụn nhọt hay tái đi tái lại hoặc vùng có nguy cơ dùng:  
\* Cephalosporine thế hệ I : cụ thể Cephalexin 1,5g - 2g/ ngàyx 7 ngày

\* Hoặc Oxacilline 2g / ngày x 7ngày

## 2. Nhiễm tụ cầu nặng

- Nguyên tắc cấy bệnh phẩm và làm kháng sinh đồ trước khi cho kháng sinh.
- Thuốc dùng bằng đường tĩnh mạch hay tiêm bắp. Thường là
  - \* Chủng không sinh Penicillinase : Penicillin G :4 triệu đơn vị/4h
  - \* Gentamycine 1mg/kg/8h
  - \* Cephalosporin thế hệ I
  - \* Nếu dị ứng Penicilline hoặc nhiễm tụ cầu kháng Methiciline thay bằng Vancomycine 0,5g/6h

## 3. Nhiễm khuẩn huyết

Phối hợp kháng sinh là bắt buộc

- Nếu còn nhạy cảm với Penicillin : Penicillin (M) + Gentamycine
- Nếu dị ứng Penicillin : Cephalosporin thế hệ I + Gentamycine
- Nếu tụ cầu kháng Methiciline

- \* Glycopeptide (vancomycine) + Aminocyclitol
- \* Phosphomycine + Rifamycine
- \* Fluoroquinolone + Glycopeptide hoặc Aminocyclitol

## 4 Nhiễm khuẩn nặng viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn

- \* Glycopeptide (vancomycine) + Aminocyclitol
- \* Phosphomycine + Aminocyclitol

## 5 Thời gian điều trị nhiễm khuẩn huyết có khu trú

- \* Tim: 4 tuần
- \* Phổi: 4 - 6tuần
- \* Nội tâm mạc: 6 tuần
- \* Xương khớp: 6 tuần - 3 tháng

## VI. PHÒNG BỆNH

### 1. Cá nhân

Người lành mang tụ cầu không gây nguy hiểm cho bản thân. Người bị nhọt hủoặc mang tụ cầu ở mũi cần lưu ý điều trị đúng để nhiễm trùng toàn thân.

### 2. Tập thể

- Cách li bệnh nhân có nhiễm tụ cầu
- Dùng thuốc sát trùng để điều trị nhiễm trùng da tại chỗ
- Kiểm tra đều đặn nhân viên kỹ nghệ thực phẩm để phát hiện người mang mầm bệnh
- Tôn trọng quy chế thanh trùng khi phẫu thuật
- Không dùng kháng sinh sai chỉ định để tránh chủng tụ cầu đa kháng kháng sinh
- Dùng kháng sinh luân chuyển, dành các kháng sinh mạnh điều trị trường hợp nặng.

### Câu hỏi ôn tập

1. Trình bày các đặc điểm sinh vật học và các yếu tố gây bệnh của tụ cầu.
4. Trình bày một số hình thái lâm sàng nhiễm tụ cầu hay gặp.
5. Mô tả và giải thích các các biến chứng do nhiễm tụ cầu gây ra.
6. Trình bày cách chẩn đoán và các biến chứng do nhiễm tụ cầu gây ra.
4. Trình bày cách thức điều trị và phòng bệnh do tụ cầu gây ra.

**Bài 15.****BỆNH UỐN VÁN***Ts, Bs Trần xuân Chương***Mục tiêu**

1. Mô tả được các đặc điểm chính của tác nhân gây bệnh và tầm quan trọng của bệnh uốn ván.
2. Trình bày được các triệu chứng lâm sàng, thể lâm sàng, các biến chứng bằng kiến thức sinh lý bệnh.
3. Chẩn đoán được và tiên lượng được các thể bệnh uốn ván và biến chứng.
4. Mô tả được cách thức điều trị bệnh, biến chứng và cách thức dự phòng.

**Nội dung**

Uốn ván (Tetanus, Tetanos) là một rối loạn thần kinh, đặc trưng bởi tăng trương lực cơ và các cơn co giật, gây nên bởi độc tố Tetanospasmin. Bệnh uốn ván có nhiều dạng, bao gồm uốn ván toàn thân, uốn ván cục bộ, uốn ván sơ sinh.

**I. NGUYÊN NHÂN**

Vi khuẩn gây bệnh là *Clostridium tetani*, kỵ khí, Gram(+), thường tồn tại khắp nơi quanh chúng ta dưới dạng bào tử, rất khó tiêu diệt. Bào tử có thể tồn tại nhiều năm trong nhiều môi trường, bền vững với nhiều loại thuốc diệt khuẩn và đun sôi dưới 20 phút. Khi nhiễm vào cơ thể và có điều kiện thuận lợi, bào tử chuyển thành dạng hoạt động, tiết ra độc tố Hemolysin và Tetanospasmin gây bệnh.

- Hemolysin ít quan trọng trên lâm sàng
- Tetanospasmin gây ra các triệu chứng của bệnh uốn ván. Tetanospasmin là một chuỗi polypeptide đơn, bao gồm 1 chuỗi nặng (100 kDt) và 1 chuỗi nhẹ (50 kDt). Chuỗi nặng gắn vào thụ thể tế bào thần kinh và thâm nhập vào trong tế bào còn chuỗi nhẹ ức chế sự phóng thích các chất dẫn truyền thần kinh.

**II. DỊCH TỄ HỌC**

- Trục khuẩn uốn ván được tìm thấy trong lớp nông của đất, trong đất giàu chất hữu cơ và trong phân một vài động vật như trâu, bò, ngựa..., gặp ở vùng khí hậu nóng và ẩm.
- Bệnh không gây dịch mà là bệnh lưu hành địa phương, do nhiễm bào tử uốn ván qua vết thương ngoài da hoặc niêm mạc.
- Bệnh phổ biến trên toàn thế giới, chủ yếu ở các nước nghèo, y tế lạc hậu, không tiêm phòng uốn ván cho toàn dân. Năm 2000 toàn thế giới có 9.766.000 trường hợp uốn ván, trong đó có 309.000 tử vong (theo số liệu của Tổ chức Y tế Thế giới).
- Nước ta chưa có thống kê đầy đủ trên phạm vi toàn quốc nhưng nhờ chương trình tiêm chủng mở rộng và phát triển mạng lưới hộ sinh, tỷ lệ uốn ván rón giảm rõ rệt. Tuy nhiên, tỷ lệ ở người lớn vẫn còn cao. Ở BVTU Huế, số bệnh nhân uốn ván trong những năm 1996-2005 khoảng 12-15 người/ năm, chiếm 0,3-0,6% bệnh nhân Khoa Truyền Nhiễm.

**III. SINH LÝ BỆNH**

Đa số vết thương đều có nhiễm bào tử uốn ván. Tuy nhiên chỉ khi có điều kiện thuận lợi, thiếu Oxy, bào tử mới chuyển thành dạng vi khuẩn hoạt động.

Vi khuẩn uốn ván không gây phản ứng viêm. Chúng sản xuất ngoại độc tố Tetanospasmin, độc tố này theo máu đến các đầu mút thần kinh ở đĩa vận động. Độc tố không trực tiếp vào hệ thần kinh trung ương vì không thấm qua hàng rào mạch máu não. Từ đĩa vận

động, độc tố ngược dòng thần kinh vận động vào trung ương, đến phong tỏa các synap có chứa GABA (gamma amino butyric acid) và Glycin là các chất dẫn truyền thần kinh. Sự co cứng cơ toàn thân xuất hiện khi mất sự ức chế của luồng thần kinh từ trung ương đến ngoại vi.

Độc tố uốn ván cũng có tác động lên hệ thần kinh giao cảm, tạo nên một hội chứng cường giao cảm, làm tăng lượng catecholamin, gây nên tăng huyết áp mạnh, mạch nhanh, sốt cao, vã nhiều mồ hôi, tăng tiết đờm dãi..

Biểu hiện lâm sàng là tình trạng co cứng các cơ quá mức, tăng trương lực cơ thường xuyên, rối loạn thần kinh thực vật và một số trường hợp liệt vận động các dây sọ não. Cơ nhai có dây vận động ngắn nhất, nên độc tố vào sớm nhất. Vì vậy bệnh nhân có biểu hiện lâm sàng đầu tiên là cứng hàm.

Miễn dịch không đầy đủ, độc tố chỉ được trung hòa một số nơi, gây nên thể cục bộ.

Độc tố Tetanospasmin rất độc, chỉ một lượng rất nhỏ đã gây bệnh, nhưng không đủ kích thích cơ thể tạo miễn dịch. Vì thế, người bệnh không có miễn dịch mà phải chủng ngừa như người chưa mắc bệnh.

#### **IV. LÂM SÀNG**

##### *1. Thể toàn thân điển hình*

-Ủ bệnh: trung bình 7-10 ngày; có 15% trường hợp < 3 ngày và 10% trường hợp > 14 ngày. Thời gian ủ bệnh càng ngắn, tiên lượng càng nặng.

-Khởi phát: từ khi cứng hàm (trismus) đến khi co cứng toàn thân, thời gian từ vài giờ đến vài ngày, trung bình 48 g. Mức độ cứng hàm tăng dần đến khi khít hàm, lan ra các cơ vùng mặt, vùng hầu họng, vùng cổ làm bệnh nhân khó nhai, khó nói, khó nuốt. Bệnh nhân có vẻ mặt đau khổ (risus sardonius): trán nhăn, lông mày xéch lên, khóe miệng bị kéo trở ra ngoài cả hai bên.

-Toàn phát: cứng cơ lan đến các cơ cổ, cơ lưng, cơ bụng rồi tứ chi. Trương lực cơ tăng thường xuyên. Có khi co thắt đột ngột gây ngạt, gây tử vong bất ngờ. Bệnh nhân thường tăng phản xạ quạ mức. Các cơ cổ, cơ lưng co cứng gây nên tình trạng co cứng toàn thân điển hình của uốn ván: bệnh nhân uốn cong người, lưng rời khỏi giường, tay co rút, các cơ chân duỗi ra (opisthotonos).

Các kích thích nhẹ như ánh sáng, tiếng động, sờ, tiêm thuốc, hoặc những kích thích từ bên trong cơ thể như bàng quang căng đầy nước tiểu, phân ứ đọng do táo bón đều có thể gây những cơn co giật kịch phát trên nền co cứng ấy, gây đau đớn nhiều cho bệnh nhân. Nếu cơn kéo dài, bệnh nhân có thể ngạt thở vì các cơ hô hấp co cứng kéo dài.

Những trường hợp bệnh nặng có rối loạn thần kinh thực vật kèm theo. Biểu hiện nhẹ: vã mồ hôi, sốt (không có bội nhiễm kèm theo), nặng hơn: tăng hay hạ huyết áp kéo dài hoặc xen kẽ, nhịp tim nhanh hoặc loạn nhịp, đôi khi ngừng tim đột ngột.

Bệnh uốn ván diễn tiến kéo dài vì độc tố gắn vào thần kinh rất bền, trung bình 4-6 tuần. Nếu nguồn nhiễm được giải quyết, bệnh nhân hồi phục nhanh hơn. Các cơn co giảm tần số. Hàm há to dần. Bệnh nhân có thể uống được rồi ăn trở lại và lành bệnh. Trong giai đoạn toàn phát có thể xảy ra nhiều biến chứng.

##### *2. Uốn ván sơ sinh*

Đa số do nhiễm khuẩn rốn. Xảy ra ở trẻ sơ sinh và mẹ không có miễn dịch chống uốn ván. Bệnh khởi phát khoảng hai tuần sau sinh. Triệu chứng ban đầu là khó bú, miệng chúm lại rồi không bú được. Sau đó bệnh nhân co cứng, lên cơn co giật toàn thân và thường dẫn đến tử vong do suy hô hấp. Tỷ lệ tử vong rất cao, từ 70-80%.

##### *3. Uốn ván cục bộ*

Chỉ biểu hiện co cứng ở một số cơ, khu trú ở vị trí tương ứng với nơi xâm nhập của vi khuẩn uốn ván. Bệnh thường gặp ở người đã có miễn dịch một phần với Tetanospasmin. Tiên lượng thường nhẹ, tuy nhiên cũng có một số trường hợp tiến triển thành thể toàn thân.

##### *4. Uốn ván thể đầu*

Là một thể đặc biệt của uốn ván cục bộ. Thường do vết thương ở vùng mặt cổ. Biểu hiện gồm cứng hàm, liệt một số dây thần kinh sọ não, thường là dây VII. Có thể chuyển qua thể toàn thân.

### 5. Phân độ uốn ván

Dựa vào mức độ nặng của bệnh, người ta chia làm 4 độ :

- Độ 1 (nhẹ): cứng hàm nhẹ đến vừa phải, co cứng toàn thân, không có cơn co giật, không rối loạn hô hấp.

- Độ 2 (trung bình): cứng hàm vừa phải, cơn giật nhẹ đến trung bình nhưng ngắn, khó nuốt nhẹ, suy hô hấp (tần số thở 30-35 lần/ phút).

- Độ 3 (nặng): cứng hàm nặng, co cứng toàn thân, cơn giật xuất hiện tự nhiên và kéo dài, khó nuốt, suy hô hấp (thở 35-40 lần/ phút), nhịp tim nhanh > 120 lần/ phút.

- Độ 4 (rất nặng): bệnh cảnh lâm sàng như Độ 3 kèm rối loạn thần kinh thực vật: huyết áp cao và mạch nhanh xen kẽ với huyết áp thấp và mạch chậm, huyết áp cao kéo dài (HA tâm trương > 110 mm Hg) hoặc huyết áp thấp kéo dài (HA tâm thu < 90 mmHg).

## V. CHẨN ĐOÁN

### 1. Chẩn đoán xác định

Chủ yếu dựa vào lâm sàng với các dấu chứng :

- Cứng hàm, không kèm theo đau ở vùng mặt cổ

- Dấu tăng trương lực cơ toàn thân liên tục

- Các cơn co giật điển hình từng đợt

- Trong một số trường hợp có thể phát hiện đường xâm nhập của vi khuẩn, thường gặp nhất là vết thương ở chân, tay..

Trong trường hợp uốn ván cục bộ, thể đầu, dấu hiệu cứng hàm giúp ta nghĩ đến bệnh uốn ván. Nếu miệng vẫn há to được nhưng khó khăn khi nhai, nuốt, tăng phản xạ cắn cũng giúp chẩn đoán.

Các xét nghiệm cận lâm sàng chỉ có giá trị chỉ điểm các biến chứng ( bạch cầu tăng trong bội nhiễm, giảm PaO<sub>2</sub> trong suy hô hấp ...)

### 2. Chẩn đoán gián biệt

- Chỉ có triệu chứng cứng hàm : Phân biệt với cứng hàm do bệnh nhân đau không dám há miệng trong các bệnh viêm khớp thái dương- hàm, viêm amidal, áp-xe quanh amidal, tai biến răng khôn. Thường có thêm các triệu chứng khác kèm theo ( sốt trong áp-xe, cứng hàm buổi sáng trong thấp khớp ...). Dùng đèn lưỡi làm há miệng dễ dàng.

- Cứng cổ và cứng lưng : Cần gián biệt với viêm màng não và viêm não.

- Cơn co giật toàn thân : gián biệt với bệnh dại ( có biểu hiện sợ gió, sợ nước ...), tình trạng tetani ( thường không cứng hàm, calci hoặc magne máu thấp hoặc có dấu hiệu kiềm hô hấp ), ngộ độc Strychnin ( tiến triển rất nhanh, tiền sử uống thuốc, tìm thấy chất độc trong dạ dày và nước tiểu...), ngộ độc Phenothiazine hoặc Metoclopramide( cứng hàm kèm theo rung các chi..) và với Hysteria.

## VI. BIẾN CHỨNG

### 1. Do độc tố uốn ván gây co giật

- suy hô hấp cấp ( co thắt thanh hầu, cơn co kéo quá dài gây ngạt )

- ngưng tim đột ngột ( hiếm ), tăng hay giảm huyết áp nghiêm trọng

- gãy xương, nhất là xương sống ở trẻ nhỏ, rách cơ, đứt dây chằng, tụ máu trong bao cơ (do co cứng cơ quá mức)

### 2. Do nằm lâu

- thuyên tắc động mạch phổi, xẹp phổi

- bội nhiễm: viêm phổi thùy hoặc viêm phế quản-phổi, viêm bàng quang, nhiễm trùng huyết ( dùng catheter kéo dài )

- loét dạ dày tá tràng

### 3. Các tai biến do điều trị

- tai biến huyết thanh (dùng SAT ngựa)
- tai biến do mở khí quản : hẹp khí quản, nịt thịt khí quản, sẹo lồng, tràn khí dưới da, tràn khí trung thất
- ngộ độc các thuốc an thần vì dùng quá liều
- tai biến do thở máy kéo dài.

## VII. TIÊN LƯỢNG

Trước đây tiên lượng dựa vào:

- Thời gian ủ bệnh (từ khi vi khuẩn xâm nhập đến triệu chứng đầu tiên): càng ngắn càng nặng. Thời gian ủ bệnh < 3 ngày : uốn ván tối cấp, 3-7 ngày : uốn ván cấp.
- Thời gian khởi bệnh (từ khi cứng hàm đến khi co cứng toàn thân): càng ngắn càng nặng. Nếu dưới 24 giờ: rất nặng. Trên 5 ngày : tương đối nhẹ.
- Đường vào và ổ vi khuẩn: Nếu tìm được và giải quyết triệt để, tiên lượng tốt. Nếu không tìm thấy đường vào hay ổ nhiễm khó can thiệp ( sâu, nhiều góc ngách, ở nội tạng ) : tiên lượng xấu
- Tần số cơn co giật: càng dày càng xấu, nếu hơn 4 cơn/ giờ kèm co thắt họng, thanh quản gây ngạt, khó thở thì tiên lượng rất nặng.
- Rối loạn thần kinh thực vật: sốt > 40C, mạch nhanh > 120 lần/ ph, vã nhiều mồ hôi, tăng tiết đờm dãi : tiên lượng nặng.

Hiện nay, tiên lượng còn phải căn cứ vào tuổi (tuổi > 50 nặng hơn người trẻ), tình trạng sức khỏe (có bệnh lý mạn tính kèm theo như suy thận, xơ gan, bệnh tim, nghiện rượu...bệnh càng nặng),tình trạng miễn dịch của bệnh nhân, chất lượng điều trị...Trong đó chất lượng điều trị là quan trọng nhất.

Tỷ lệ tử vong do uốn ván ở người lớn khoảng 10-20%, riêng ở Khoa Truyền nhiễm (người lớn), Bệnh viện TƯ Huế, trong các năm 1996-2005 khoảng 12-15%.

## VIII. ĐIỀU TRỊ

### 1. Kiểm soát các cơn co giật

Thuốc tốt nhất là Diazepam ( SEDUXEN, VALIUM ), đường tĩnh mạch. Liều dùng: khởi đầu 1-2 ống 10 mg cho người lớn, sau đó nếu cần tiêm lặp lại. Liều tối ưu được xác định khi không chế được các cơn co giật toàn thân mà bệnh nhân vẫn còn tỉnh. Lượng thuốc thay đổi tùy theo từng bệnh nhân và tùy theo diễn biến lâm sàng, nhưng không quá 7 mg/ kg/ ngày.

Khi không có Diazepam hay đã dùng liều khá cao mà không chế ngự được cơn giật, có thể đổi hay phối hợp thêm với Phenobarbital. Tuy nhiên, lưu ý dùng Phenobarbital có ức chế hô hấp. Các thuốc không chế cơn co giật khác như Chlopromazine, Pancuronium chỉ được dùng ở các trung tâm lớn, bảo đảm được hô hấp hỗ trợ.

### 2. Diệt vi khuẩn

- + Penicilline, 3 - 5 triệu đơn vị /ngày, tiêm tĩnh mạch x 10 ngày.
- + Metronidazole 1 - 2 g/ ngày x 10 ngày, truyền tĩnh mạch, có ưu điểm hơn về mặt lý thuyết (không đối kháng với GABA như Penicilline ) lần thực hành, nhưng giá thành đắt hơn. Có thể dùng riêng lẻ hay phối hợp cả hai kháng sinh trên.
- + Nếu tìm được đường vào, phải mở rộng, dẫn lưu, lấy các dị vật, các mô hoại tử và rửa bằng Oxy già. Dùng thêm các kháng sinh khác nếu có bội nhiễm.

### 3. Trung hòa độc tố

+ Globulin miễn dịch uốn ván từ người (HTIG : Human tetanus immunoglobulin): Không gây sốc phản vệ và bệnh huyết thanh, bảo vệ được 8 -14 tuần. Liều dùng : 500 đv tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch có hiệu quả tương đương với liều cao hơn (3000-5000 đv).

+ SAT: Ở nước ta hiện nay chưa có kháng huyết thanh người, chỉ có SAT nguồn gốc từ ngựa. Tuy giá thành rẻ hơn, nhưng SAT ngựa dễ gây phản ứng, bệnh huyết thanh và thời gian kháng thể tồn tại trong người ngắn (chỉ 1 tuần). Liều dùng: 10.000-50.000 đv tiêm bắp. Phải thử phản ứng trước khi dùng. Nếu có dị ứng, phải giải mẫn cảm bằng cách tiêm từng liều



nhỏ tăng dần (phương pháp Besredka). Tuy nhiên, dù test thử âm tính vẫn có thể xảy ra phản ứng thuốc.

#### 4. Săn sóc bệnh nhân

- + Nuôi dưỡng hoặc bằng đường tĩnh mạch, hoặc nếu có thể đặt ống thông dạ dày.
- + Bảo đảm nhu cầu calo, nước, điện giải, protide, lipide, vitamin và muối khoáng cho bệnh nhân.
- + Xoay trở để chống loét. Ở giai đoạn hồi phục, tập và xoa bóp các cơ, phòng cứng cơ và khớp về sau.
- + Có thể dùng thuốc chống đông phòng thuyên tắc.

#### 5. Theo dõi và xử trí các biến chứng

- + Quan trọng nhất là nguy cơ ngạt thở do co thắt thanh môn và suy hô hấp do các cơ hô hấp co cứng kéo dài. Khi không khống chế được cơn co: mở khí quản cấp cứu và hô hấp hỗ trợ (thở máy). Một số tác giả có chỉ định mở khí quản sớm, nhưng phải đủ điều kiện vô trùng và săn sóc bệnh nhân tích cực.
- + Biến chứng ngừng tim thường đột ngột và khó xử trí. Kích thích điện hay cơ học kèm theo xoa bóp tim ngoài lồng ngực có thể cứu được bệnh nhân.
- + Hạ huyết áp: truyền dịch và dùng các thuốc vận mạch
- + Tăng huyết áp: dùng thuốc chẹn alpha - beta như Labetalol
- + Theo dõi các chức năng thận, bàng quang, ruột. Đề phòng loét, chảy máu tiêu hóa
- + Phát hiện và điều trị bội nhiễm.

## IX. PHÒNG BỆNH

### 1. Tiêm phòng

+ Ở nước ta, tiêm phòng uốn ván được triển khai trong chương trình tiêm chủng mở rộng cho trẻ dưới 1 tuổi. Thường phối hợp với vaccine ho gà và bạch hầu (DPT). Tiêm từ tháng thứ 2 trở đi, ba lần liên tiếp, cách nhau 1 tháng. Tuy nhiên, lần tiêm nhắc lại sau 3-5 năm chưa được chú trọng.

- + Phụ nữ có thai được tiêm phòng 2 lần vào quý cuối và 1-2 tuần trước khi sinh.
- + Hữu hiệu nhất là tiêm phòng cho toàn dân. Tiêm liên tiếp 3 mũi, cách nhau một tháng, 5 năm rồi 10 năm tiếp theo, tiêm nhắc lại mỗi lần một mũi, có tác dụng phòng bệnh gần như suốt đời. Bệnh nhân sau khi khỏi uốn ván cũng phải tiêm phòng.
- + Cải thiện chất lượng các nhà hộ sinh cơ sở, nâng cao kiến thức vệ sinh cho nhân dân cũng làm giảm tỷ lệ uốn ván sơ sinh đáng kể, nhất là những vùng chưa tiêm phòng rộng rãi được.

### 2. Xử lý vết thương có nguy cơ uốn ván

Rửa sạch vết thương bằng nước ấm vô trùng. Lấy sạch các dị vật, các mô hoại tử.

Phá bỏ các ngách, dẫn lưu, sát trùng bằng Oxy già, để hở vết thương, kháng sinh.

Trong trường hợp không xử lý triệt để được, bên cạnh kháng sinh có thể dùng SAT (1500-3000 đv, tiêm bắp), sau đó tiêm phòng uốn ván (0.5ml Anatoxin, tiêm bắp, tiêm nhắc lại sau 1 tháng và 6 tháng).

## Câu hỏi ôn tập

1. Mô tả các triệu chứng của giai đoạn khởi phát bệnh uốn ván.
2. Mô tả các dấu hiệu của Hội chứng cường giao cảm ở bệnh nhân uốn ván?
3. Nêu một số biến chứng thường gặp của bệnh uốn ván.
4. Trình bày phác đồ kiểm soát cơn co giật của bệnh uốn ván.
5. Trình bày cách xử lý vết thương để phòng bệnh uốn ván.

**Bài 16.****BỆNH DỊCH HẠCH***Ts, Bs Trần xuân Chương***Mục tiêu**

1. Xác định được tầm quan trọng, nguyên nhân và yếu tố dịch tễ học của bệnh.
2. Trình bày được các triệu chứng lâm sàng và các xét nghiệm.
3. Chẩn đoán sớm và tiên lượng đúng.
4. Điều trị sớm và kịp thời.
5. Xác định được các biện pháp phòng bệnh

**Nội dung****I. ĐẠI CƯƠNG**

Dịch hạch là bệnh truyền nhiễm rất nguy hiểm gây dịch, có thể gây đại dịch do trực khuẩn *Yersinia pestis* gây nên. Hiện nay tuy bệnh không còn phổ biến như trước nhưng nó vẫn là một bệnh quan trọng. Nếu không làm tốt công tác chăm sóc sức khỏe ban đầu và điều tra dịch tễ học bệnh có thể bộc phát thành dịch trở lại do sự phát triển của bệnh rất nhanh.

**II. BỆNH NGUYÊN**

*Yersinia pestis* là một cầu trực khuẩn Gr (-), sức đề kháng của *Y. pestis* tương đối kém. Có 2 loại độc tố

- Ngoại độc tố: không chịu nhiệt, hòa tan, gồm 2 thành phần, phần A và phần B
- Nội độc tố: chịu nhiệt, không hòa tan

Cả hai loại độc tố tác dụng trên các mạch máu ngoại vi gây cô đặc máu và sốc, nội độc tố có ái tính với hệ thần kinh.

**III DỊCH TỄ HỌC****1. Yếu tố nghề nghiệp**

Những người làm nghề có tiếp xúc với các loài gặm nhấm, động vật hoang dại như người làm rừng, thợ săn, kiểm lâm, nông dân .. nguy cơ mắc bệnh cao hơn.

**2. Nguồn bệnh**

Động vật gặm nhấm là vật chủ mang mầm bệnh dịch hạch, có 2 loại nguồn bệnh :

- Vật chủ chính gặp trong ổ dịch thiên nhiên, có sức duy trì mầm bệnh lâu dài
- Vật chủ thứ yếu tuy có vai trò trong quá trình sinh dịch nhưng riêng một mình nó

khó duy trì dịch liên tục nhiều năm nếu thiếu những nguồn truyền bệnh chính

**3. Côn trùng trung gian**

Bọ chét là côn trùng trung gian truyền bệnh trong các giống chuột và từ chuột sang người. Tất cả các loại bọ chét đều có thể là môi giới truyền bệnh đặc biệt là *Xenopsylla cheopis* là môi giới chính, ngoài ra người ta đã tìm thấy *Y. pestis* trong *Pulex irritans*.

**IV. SINH LÝ BỆNH**

Vi khuẩn dịch hạch xâm nhập vào cơ thể qua da ( chủ yếu do vết đốt của bọ chét) và niêm mạc (màng tiếp hợp, niêm mạc hầu họng, ống tiêu hóa, đường hô hấp). Sau đó theo dòng bạch huyết đến hạch khu vực, rồi vi khuẩn lại theo dòng bạch huyết đến các hạch sâu hoặc xa hạch khởi điểm, cuối cùng mới vào máu. Trong máu vi khuẩn còn bị đại thực bào giữ lại và tiêu hóa. Quá trình bệnh lý có thể dừng lại ở đây. Ngược lại nếu gan lách không lọc được thì vi khuẩn sẽ tràn vào máu gây nhiễm trùng huyết.

Độc tố của vi khuẩn dịch hạch có ái tính với tổ chức thần kinh gây li bì mê sảng và các tổn thương thoái hóa xuất huyết, lan rộng trong nội tạng.

Trong dịch hạch thể phổi, vi khuẩn qua mũi xâm nhập vào niêm mạc đường hô hấp trên nhưng không nhất thiết phải đưa đến viêm phổi.

Bệnh gây miễn dịch khá bền vững, hiếm khi tái phát.

## V. LÂM SÀNG

### 1. Thể viêm hạch

Chiếm 90 -95% trong dịch hạch.

#### 1.1. Thời kỳ nung bệnh

Từ 1 đến 5 ngày, có thể ngắn hơn (vài giờ) hay dài hơn (8 -10 ngày) nhưng ít gặp.

#### 1.2. Thời kỳ khởi phát

Trước khi nổi hạch, bệnh khởi đột ngột ở người khỏe mạnh với mệt mỏi, khó chịu, nhức đầu, chóng mặt, đau khắp người, sốt, có khi rét run. Có trường hợp khởi phát bằng triệu chứng nhiễm độc, đau nhiều ở vùng sắp nổi hạch .

#### 1.3. Thời kỳ toàn phát

- Viêm hạch: ở bất kỳ nơi nào của hệ thống bạch huyết ngoại biên, liên quan đến nơi bọ chét đốt, thường xuất hiện 1-2 ngày sau sốt, phần nhiều nổi hạch ở bẹn (62- 80%) , kế đó là nách (14 -20%), cổ, dưới hàm, dọc cơ ức đòn chũm (15 -18%), hạch ở trên khủy tay hoặc ở khoeo chân rất hiếm, thường chỉ 1 hạch.

Đặc điểm hạch viêm: Đau xuất hiện sớm trước khi sưng, đau càng nhiều bệnh càng nặng. Khi hạch viêm tấy thì rất đau, lúc đầu còn di động, dần dần quanh hạch bị viêm dính nên khó xác định ranh giới và kích thước.

- Hội chứng nhiễm trùng nhiễm độc: Sốt, mạch nhanh, nhịp thở tăng, người lừ đừ, mệt mỏi, hốt hoảng và mê sảng. Vết mặt nhiễm trùng nhiễm độc.

#### 1.4. Thời kỳ lui bệnh

Hạch viêm sẽ hóa mủ, tự vỡ, để chảy ra một chất nước hung hung đỏ. Bệnh có thể khỏi sau > 1 tháng với vết sẹo co rúm. Nhưng thường tiến triển đến các thể nặng như nhiễm trùng huyết hay viêm phổi làm chết nhanh. Nếu được điều trị đúng phác đồ, hạch sẽ tiêu nhỏ, hết sốt, bệnh sẽ khỏi sau 1 tuần điều trị .

### 2. Thể nhiễm trùng huyết

#### 2.1 Tiên phát

Bệnh khởi đột ngột, kịch liệt với sốt cao 40-41<sup>0</sup>C, kích động, mê sảng, nôn mửa, tiêu chảy, bụng chướng, thở nhanh, xuất huyết, sau đó choáng nhiễm trùng, đông máu rải rác thành mạch và tử vong nhanh chóng

#### 2.2 Thứ phát: sau viêm hạch

Bệnh cấp tính nhưng ít rầm rộ. Tiên lượng khả quan hơn nếu được điều trị tích cực.

### 3. Thể phổi

#### 3.1 Tiên phát

Hiếm gặp. Nung bệnh ngắn chừng vài giờ. Sốt rất cao kèm rét run, mạch tăng, bệnh nhân mệt mỏi nhức đầu ngày càng tăng. Khoảng 20 -24 h sau các biểu hiện tổn thương ngày càng rõ: đau ngực, ho từng cơn, khạc nhiều đàm, khó thở. Triệu chứng thực thể thường nghèo nàn ít khi nghe rales bệnh lý .

Xquang: Hình ảnh đặc phổi hay hình ảnh bong bóng như trong tụ cầu phổi .

#### 3.2 Thứ phát

Thường gặp hơn, là biến chứng của thể hạch không được phát hiện và điều trị kịp thời. Chẩn đoán: dựa vào hình ảnh chụp X quang, xét nghiệm: vi khuẩn có mặt ở chất nhày họng.

## VI. CẬN LÂM SÀNG

- Bệnh càng nặng bạch cầu càng tăng, ở thể nhiễm trùng huyết tiên phát bạch cầu tăng rất cao tới 50.000/mm<sup>3</sup>, N > 80%; có khi bạch cầu giảm 1000/mm<sup>3</sup>, L >80%

- Tiểu cầu giảm trong thể nặng, nhất là khi có hiện tượng rối loạn đông máu.

Tìm Yersinia pestis trong các bệnh phẩm như chọc hút hạch, máu, đờm, chất nhày ở cổ họng, dịch não tủy.

- Soi phết máu ngoại vi (+) :thường gặp trong thể nhiễm trùng huyết tiên phát. Soi phết máu ngoại vi thường (-) trong nhiễm trùng huyết thứ phát.
- Cây máu : Thường (+) ở thể nhiễm trùng huyết, viêm phổi.
- Tìm kháng thể trong huyết thanh bệnh nhân .

## VII. CHẨN ĐOÁN

Dịch tễ học

- Vùng dịch lưu hành
- Mức độ chuột và bọ chét tăng cao
- Có chuột chết tự nhiên và nhiều
- Chưa tiêm phòng dịch hạch

Lâm sàng: Hội chứng nhiễm trùng nhiễm độc nặng kèm đau vùng hạch (lúc hạch chưa sưng)

Cận lâm sàng: Công thức máu bạch cầu tăng.

## VIII. ĐIỀU TRỊ

### 1. Các biện pháp xử lý sớm

- Phải dùng kháng sinh sớm
- Cách ly bệnh nhân ở trạm xá phường xã
- Nên tổ chức điều trị tại chỗ, nếu xét cần phải chuyên sớm

Điều trị sớm khi nghi ngờ, thể thông thường giảm tỷ lệ tử vong 40 %, thể phổi giảm 5-10%

### 2. Phác đồ điều trị

2.1. Thể nhẹ: Dùng một kháng sinh uống 7 ngày liên tục Tetracycline hoặc Chloramphenicol 40mg /kg /ngày hoặc cotrimoxazol 480 mg X 4 viên /ngày.

2.2. Thể trung bình: streptomycine 50mg /kg/ngày tiêm bắp + tetracycline uống 50mg /kg /ngày hoặc chloramphenicol 7-10 ngày liên tục, trợ sức, truyền dịch nếu cần.

### 2.3. Thể nặng

-Kháng sinh dùng phối hợp 3 kháng sinh với liều như trên, khi bệnh giảm 2 thứ kháng sinh sau có thể dùng đường uống.

- Corticoide: Depersolone 30 -60 mg
- Biện pháp hồi sức: Truyền dịch, thở Oxy, trợ sức, nâng cao thể trạng, trợ tim mạch.
- Thuốc an thần hạ nhiệt độ.
- Chăm sóc bệnh nhân: vệ sinh răng miệng, thân thể.

## IX. PHÒNG BỆNH VÀ CHỐNG DỊCH

Các biện pháp chống dịch hạch khi có dịch :

- Báo cáo dịch khẩn cấp và bắt buộc
- Cách ly bệnh nhân hoàn toàn
- Chất thải của bệnh nhân như nước tiểu, phân, đờm, mủ xử lý bằng nước Javen.
- Xử lý tử thi bệnh nhân dịch hạch: Tử thi bọc trong vải tẩm lysol 5% hoặc chloramin 3% . Bên trong quan tài phải rắc chlorua vôi, sau đó đem chôn sâu 1,5 - 2 mét.

- Uống thuốc phòng

Đối tượng cho uống thuốc phòng khẩn cấp là người tiếp xúc bệnh nhân và người sống chung nhà bệnh nhân hay người sống nhà có nhiều chuột chết tự nhiên, nghi ngờ dịch hạch.

Thường dùng Tetracycline 1 g/ngày hay Cotrimoxazol 480 mg x 4 viên /ngày x 7 ngày  
 Những người tiêm phòng dịch hạch chưa quá 6 tháng không cần uống phòng .

- Tiêm chủng : Đã được nghiên cứu từ lâu nhưng hiệu lực của nó không cao.

Khi có dịch bùng phát nên tiêm phòng cho nhân dân ở các vùng lân cận, không tiêm cho người ở trong ổ dịch. Thường dùng loại vắc xin sống giảm độc lực, tiêm một lần, tạo miễn dịch nhanh (5 - 7 ngày sau khi tiêm)

- Diệt bọ chét và diệt chuột (diệt bọ chét trước diệt chuột)
- Đẩy mạnh công tác tuyên truyền để nhân dân hiểu rõ sự nguy hiểm của bệnh.

## Câu hỏi ôn tập

1. Nguồn bệnh và côn trùng trung gian gây bệnh dịch hạch là gì ?
2. Nêu đặc điểm viêm hạch trong dịch hạch thể hạch ?
3. Đặc điểm lâm sàng của dịch hạch thể phổi ?
4. Phác đồ điều trị dịch hạch thể nhẹ và trung bình ?
5. Các biện pháp chống dịch hạch khi có dịch ?

**Bài 17.****BỆNH NHIỄM LEPTOSPIRA  
(LEPTOSPIROSIS)***BsCK2, Ths Hồ thị Thuỳ Vương***Mục tiêu**

1. Trình bày được tính chất phổ biến và các yếu tố dịch tễ của bệnh nhiễm Leptospira.
2. Mô tả được triệu chứng lâm sàng, các biến chứng thường gặp của bệnh nhiễm Leptospira.
3. Trình bày được các phương pháp điều trị bệnh nhiễm Leptospira.
4. Mô tả được các biện pháp dự phòng bệnh nhiễm Leptospira trong cộng đồng.

**Nội dung**

Nhiễm xoắn khuẩn Leptospira là bệnh của súc vật hoang dại và gia súc lan truyền cho người. Bệnh có đặc điểm lâm sàng đa dạng, gây tổn thương cùng lúc nhiều cơ quan. Hội chứng Weil là một bệnh cảnh nặng của nhiễm xoắn khuẩn, đặc trưng bởi xuất huyết, vàng da, suy thận.

**I. NGUYÊN NHÂN**

Leptospira là một loại xoắn khuẩn thuộc họ Leptospiraceae, có kích thước rất nhỏ, trên kính hiển vi nền đen có thể giống như chuỗi cầu trùng, không bắt màu nhuộm gram thông thường, chỉ phát hiện bằng nhuộm nitrat bạc, có nhiều type huyết thanh khác nhau. Có đến hơn 200 type, chia thành 23 nhóm. Chỉ có một số type hay gặp và gây bệnh cho người. Tác nhân gây bệnh thường gặp nhất là *L. ictero haemorrhagiae*.

Một type huyết thanh có thể gây nhiều bệnh cảnh khác nhau. Ngược lại, một bệnh cảnh lâm sàng có thể do bất kỳ type nào trong nhóm gây bệnh tạo nên.

**II. DỊCH TỄ HỌC**

Leptospira là bệnh chủ yếu của các động vật, nhất là các động vật gặm nhấm như chuột và gia súc như chó, heo, trâu, bò.... Người chỉ mắc bệnh khi tiếp xúc với đất, nước có xoắn khuẩn thải ra từ nước tiểu động vật hay từ máu hoặc xác động vật mắc bệnh.

Bệnh thường xảy ra vào mùa hè-thu, lúc con người phải lao động hay giải trí ngoài trời. Nam mắc bệnh nhiều hơn nữ. Tuổi từ 10-50 tuổi hay mắc. Nhiễm xoắn khuẩn cũng là bệnh nghề nghiệp, liên quan đến công việc dầm nước và đất ẩm hoặc tiếp xúc với gia súc : nông dân, công nhân vệ sinh cống rãnh, thợ mỏ, cán bộ thú y ...vì thường xuyên tiếp xúc với nguồn bệnh.

**III. GIẢI PHẪU BỆNH VÀ SINH LÝ BỆNH**

Sau khi qua da và niêm mạc, Leptospira vào máu, lan tràn khắp cơ thể gây những biểu hiện bệnh lý ở nhiều cơ quan..

Leptospira di chuyển xoắn ốc nên có thể lách qua các mô liên kết dễ dàng. Ngoài ra, cũng phát hiện hyaluronidase từ chất lọc canh cấy Leptospira, chính chất này giúp Leptospira xâm nhập bất thường vào nhiều cơ quan

Những phát hiện về lâm sàng và mô học trên người và động vật cho thấy tính chất gây bệnh của Leptospira một phần do nội độc tố, một phần do enzyme và các chất biến dưỡng khác tạo ra từ sự ly giải của Leptospira

Bản chất của các rối loạn là thương tổn màng các mạch máu nhỏ, đưa đến viêm mao mạch, thoát dịch và xuất huyết. Tổn thương thường biểu hiện rõ ở các cơ quan gan, thận, cơ, và từ các mao mạch có thể gây tổn thương cho bất kỳ cơ quan nào khác như màng não, tim, phổi, mô dưới da..

- Gan: hoại tử trung tâm các thùy kèm các tế bào Kuffer phình to. Tuy nhiên không có hoại tử tế bào gan nặng nề.

- Thận: Thường có viêm thận kẽ và hoại tử ống thận. Leptospira thường được tìm thấy trong lòng ống thận. Nguyên nhân chính của tổn thương ống thận có lẽ do thiếu oxy máu hoặc tác động gây độc trực tiếp của Leptospira. Các biến đổi của hiện tượng viêm tại thận có thể thấy ở giai đoạn muộn, có phức hợp miễn dịch lưu hành và sự lắng đọng bổ thể tại cầu thận, gợi ý viêm vi cầu thận do phức hợp miễn dịch

- Leptospira có thể tìm thấy dễ dàng trong dịch não tủy vào tuần đầu của bệnh, thường lúc đó không có dấu màng não. Biểu hiện viêm màng não chỉ xuất hiện khi nồng độ kháng thể trong huyết thanh bắt đầu tăng, khi đó leptospira đã biến mất trong dịch não tủy. Điều này gợi ý viêm màng não có lẽ do phản ứng kháng nguyên- kháng thể.

- Cơ:: Mặc dù đau cơ xuất hiện sớm và trầm trọng nhưng thay đổi mô học thường không đáng kể. Các tế bào cơ thường thường phù và thành lập nhiều không bào. Giai đoạn khỏi bệnh nhiều sợi cơ mới được thành lập.

#### IV. LÂM SÀNG

Bệnh cảnh lâm sàng có thể nhẹ hoặc rất nặng. Thể nặng đặc trưng bởi xuất huyết, vàng da, suy thận (hội chứng Weil) do *L. autumnalis*, *L. bataviae*, *L. copenhageni*...gây ra. Bệnh thường diễn biến theo 2 pha :

##### 1. Pha nhiễm khuẩn huyết (*Acute leptospiremic phase*)

###### 1.1. Thời kỳ ủ bệnh

Trung bình từ 1-2 tuần, có thể dao động trong khoảng 2-26 ngày.

###### 1.2. Thời kỳ khởi phát

Khởi phát thường với các triệu chứng sốt, nhức đầu, sợ ánh sáng, rét run, vã mồ hôi và đau cơ. Sốt thường rất cao: 39-40<sup>0</sup>C, trước khi sốt thường có cơn rét run. Nhức đầu có thể ở vùng trán, hai bên thái dương, có thể ở vùng chẩm. Bệnh nhân van nhức mỗi các cơ, nhất là các cơ vùng đùi, cơ lưng, cẳng chân. Xoa bóp cơ làm cơn đau tăng lên. Vàng da xuất hiện 5-7 ngày sau khi khởi phát.

###### 1.3. Thời kỳ toàn phát

Các triệu chứng trên tiếp tục phát triển nặng hơn. Bệnh nhân đau cơ nhiều hơn, có khi không đi được, kèm theo nôn mửa. Bóp vào cơ càng đau hơn. Mất bị xung huyết. Trên da thường có nổi các ban đỏ dạng dát hay dạng ban lấm tấm khu trú hay rải rác. Ở thời kỳ này bệnh nhân có thể có chảy máu cam, đau họng, ho.

Cận lâm sàng : trong giai đoạn toàn phát (thường là tuần đầu tiên), ta có thể tìm thấy vi khuẩn trong máu, trong dịch não tủy và tuần thứ hai ở trong nước tiểu. Tuy nhiên ở giai đoạn này các xét nghiệm huyết thanh thường âm tính.

Công thức máu cho thấy bạch cầu tăng cao, chủ yếu đa nhân trung tính trong phần lớn trường hợp. Có thể có những biểu hiện tăng urê máu và creatinine máu tạm thời.

###### 1.4. Thời kỳ hồi phục tạm thời

Phần lớn các triệu chứng biến mất sau 1 tuần. Sau 1-3 ngày, các triệu chứng xuất hiện trở lại ở một số trường hợp. Đó là pha miễn dịch của bệnh.

##### 2. Pha miễn dịch (*Immune leptospiruric phase*)

Sự bắt đầu pha miễn dịch có liên quan đến sự xuất hiện các kháng thể. Biểu hiện hay gặp là viêm màng não, suy thận, viêm gan. Có khi viêm cơ tim và viêm não.

- Viêm màng não: thường có hội chứng màng não rõ, nhưng dịch não tủy trong, không tìm thấy vi khuẩn. Bạch cầu tăng cao, chủ yếu là lympho như trường hợp viêm màng não virus. Tuy nhiên trong máu công thức bạch cầu có thể vẫn cao, chủ yếu đa nhân trung tính.

- Suy thận cấp : có thể xảy ra ngay trong giai đoạn toàn phát và kéo dài, không có giai đoạn hồi phục tạm thời Khởi đầu thường thiếu niệu rồi vô niệu. Xét nghiệm có thể có hemoglobin niệu, hồng cầu, trụ hạt, các cặn lắng của hồng cầu và các mảnh của tế bào ống thận. Urê máu và creatinin máu tăng cao.

- Viêm gan: Thể viêm gan cấp với các triệu chứng gan to, đau. Vàng da rõ do ứ mật .
- Xuất huyết nhiều nơi : biểu hiện thường ở dưới da với những mảng rộng là một biểu hiện nặng của bệnh có thể tử vong vì thiếu máu và suy khối lượng tuần hoàn.
- Hội chứng Weil : Là thể nặng nhất của bệnh, đặc trưng bởi vàng da, suy thận, xuất huyết và có tỷ lệ tử vong cao. Các triệu chứng trên thường xuất hiện sau khoảng 4-9 ngày. Vàng da không có liên quan đến hoại tử tế bào gan. Suy thận là hậu quả của hoại tử ống thận cấp, gây ra bởi giảm thể tích tuần hoàn và giảm tưới máu thận.

## V. CẬN LÂM SÀNG

### 1. Công thức máu:

Bạch cầu thường tăng khoảng 10.000 – 20.000/mm<sup>3</sup>, đa số đa nhân trung tính, có thể bạch cầu bình thường hoặc giảm. Bệnh nhân vàng da càng nặng bạch cầu càng tăng cao.

Hồng cầu giảm nhiều nếu có tán huyết nội mạch hoặc xuất huyết

Tiểu cầu giảm, hiếm khi đến mức độ gây xuất huyết nặng

2. Nước tiểu: hemoglobin niệu, hồng cầu, trụ hạt, các cặn lắng của hồng cầu và các mảnh của tế bào ống thận

3. Chức năng thận: Uré, creatinin máu thường tăng rất cao trong các trường hợp có vàng da, ngay cả khi bệnh nhân có điều trị kháng sinh

4. Chức năng gan: SGOT, SGPT thường tăng dưới 5 lần trị số bình thường. Bilirubin tăng thường dưới 20 lần trị số bình thường.

### 5. Chẩn đoán vi sinh:

+ Soi: Phương pháp quan sát trực tiếp xoắn khuẩn trong máu hay nước tiểu bằng soi kính hiển vi nền đen có độ nhạy ( 40,2%) và độ đặc hiệu (60,1%) thường thấp

Một số phương pháp nhuộm như nhuộm miễn dịch huỳnh quang, nhuộm nitrat bạc thường không được sử dụng rộng rãi do thiếu hoá chất và độ nhạy tương đối thấp

+ Phân lập xoắn khuẩn

- Cây máu: Chỉ dương tính trong tuần đầu tiên của bệnh.

- Cây nước tiểu: Chỉ dương tính sau tuần đầu tiên của bệnh và kéo rất dài về sau vì bệnh nhân có thể thải xoắn khuẩn ra theo đường tiểu hàng tháng sau khi khỏi bệnh.

Có thể phân lập được xoắn khuẩn từ dịch não tủy, dịch thẩm phân phúc mạc

+ Các xét nghiệm huyết thanh : Các phương pháp chẩn đoán hay dùng hiện nay là :

- Ngưng kết vi thể (MAT: microscopic agglutination test) dương tính khi hiệu giá 1/100. Chỉ phát hiện vào tuần thứ hai của bệnh.

- Test ELISA ( enzyme-linked immuno-absorbent assay) : nhạy nhưng đắt tiền.

- PCR: Được dùng để phát hiện chuỗi DNA của *Leptospira*; chỉ thực hiện ở các trung tâm lớn.

## VI. CHẨN ĐOÁN

Chẩn đoán xác định nhờ tìm được vi khuẩn trong máu hay trong nước tiểu. Ngoài ra còn có thể xác định bằng các xét nghiệm huyết thanh và kỹ thuật PCR.

### 1. Các dấu hiệu gợi ý trên lâm sàng :

+ Tiền sử có tiếp xúc với nguồn bệnh trong vòng 1 tháng.

+ Nghề nghiệp có nguy cơ nhiễm xoắn khuẩn.

+ Các triệu chứng : sốt, đau cơ, vàng da, xung huyết kết mạc, suy thận, xuất huyết.

### 2. Xét nghiệm cận lâm sàng:

- Cây máu : Chỉ dương tính trong tuần đầu tiên của bệnh.

- Cây nước tiểu : Chỉ dương tính sau tuần đầu tiên của bệnh và kéo rất dài về sau vì bệnh nhân có thể thải xoắn khuẩn ra theo đường tiểu hàng tháng sau khi khỏi bệnh.

- Các xét nghiệm huyết thanh

## VII. ĐIỀU TRỊ

### 1. Điều trị nguyên nhân

Xoắn khuẩn nhạy cảm với hầu hết các kháng sinh thông thường. Trường hợp nặng nên dùng Pénicillin G, Amoxicillin, Ampicillin hoặc Erythromycin đường tĩnh mạch.



Liều Pénicillin: 6 triệu đơn vị/ ngày, chia 4 lần trong 7 ngày.

Liều Amoxicillin và Ampicillin : 4g/ngày x 7 ngày.

Trường hợp bệnh nhẹ có thể dùng Tetra cyclin, Doxycyclin, Amoxicillin hoặc Ampicillin bằng đường uống.

Tuy nhiên kháng sinh chỉ có hiệu lực khi dùng sớm, trong vòng 5 ngày kể từ khi phát bệnh. Khi đã chuyển qua pha 2, kháng sinh thường không có hiệu quả.

## 2. Điều trị triệu chứng

Cần tái lập cân bằng nước và điện giải. Bệnh nhân có hội chứng Weil cần được truyền máu và tiểu cầu. Chạy thận khi có suy thận cấp, Thở máy khi có suy hô hấp, nhất là ARDS .

## VIII. PHÒNG BỆNH

### 1. Các biện pháp chung

- Diệt chuột và các loài gặm nhấm, tránh tiếp xúc với nước tiểu và động vật chết.
- Sử dụng găng tay, ủng bảo hộ khi phải làm việc trong môi trường có nhiều xoắn khuẩn như khai thông cống rãnh, làm mỏ, cày ruộng...
- Theo dõi định kỳ các nghề nghiệp có nguy cơ mắc xoắn khuẩn cao.
- Trường hợp mới nhiễm có thể dùng Doxycyclin, 200mg, liều duy nhất mỗi tuần.

### 2. Tiêm chủng

- Vaccine có khả năng bảo vệ chống xoắn khuẩn vàng da xuất huyết (*L. icterohemorrhagiae*) trong 3 năm. Hiệu lực bảo vệ xuất hiện sau lần tiêm thứ ba (mỗi lần cách nhau 15 ngày, 1ml/lần). Có thể tiêm phòng vaccine cho súc vật: trâu bò, chó, heo...

## Câu hỏi ôn tập

1. Các yếu tố nguy cơ của bệnh leptospira
2. Lâm sàng của bệnh leptospira pha miễn dịch
3. Các xét nghiệm giúp chẩn đoán xác định bệnh leptospira
4. Điều trị một trường hợp bệnh leptospira có suy thận cấp
5. Trình bày các biện pháp phòng bệnh do leptospira.

## Chương 3. CÁC BỆNH DO NHIỄM VIRUS

### Bài 18.

# NHIỄM HIV/ AIDS

*Ts, BsCKI Nguyễn Lô*

#### Mục tiêu

1. Tư vấn được cho người nhiễm HIV, thân nhân và những người có nguy cơ nhiễm HIV về đường lây truyền, cách phòng chống lây nhiễm.
2. Theo dõi và săn sóc có hiệu quả người nhiễm HIV trong mỗi giai đoạn

#### Nội dung

### I. ĐỊNH NGHĨA

Nhiễm HIV là tình trạng có virus HIV trong cơ thể. Tuy chậm, nhưng chúng ngày càng tấn công một số cơ quan và chức năng của cơ thể, như hệ thần kinh trung ương, và đặc biệt hệ miễn dịch, làm cơ thể mất dần khả năng miễn dịch và cuối cùng tử vong do nhiễm trùng hay do chính virus HIV.

Đến nay, là một bệnh chưa có thuốc điều trị thật sự, chỉ kìm hãm được tiến triển của bệnh, và tử vong chắc chắn khi không có thuốc hay sự kìm hãm mất hiệu quả do nhiều nguyên nhân khác nhau.

### II. SƠ LƯỢC LỊCH SỬ

Những trường hợp nhiễm trùng cơ hội hay u Kaposi do suy giảm miễn dịch đầu tiên được ghi nhận chính thức tại Hoa kỳ năm 1981. Năm 1983, Luc Montagnier (Pháp) phân lập được HIV 1, năm sau 1984, tìm được HIV2.

Bệnh được nhanh chóng lan truyền và phát hiện lần lượt trên thế giới một cách nhanh chóng, đặc biệt các nước châu Phi, Mỹ và châu Âu trong cuối thập niên 1980, lan đến châu Á muộn hơn, nhưng hiện nay có nguy cơ tăng nhanh hơn các châu lục khác, sau châu Phi.

Trên lâm sàng, nhiều phương thức để cố gắng hệ thống hóa biểu hiện hết sức đa dạng của căn bệnh này. Những cách xếp loại của hội nghị Bangui (1985), của Walter Reed (1986), của CDC (1987), của WHO rồi của CDC cải tiến (1993) với những ưu và khuyết điểm riêng, lần lượt ra đời để giúp cho các nhà lâm sàng, dịch tễ và miễn dịch, thống nhất quan điểm, phân loại và theo dõi bệnh nhân.

Về điều trị, cũng có những tiến bộ vượt bậc. Thuốc kháng HIV đầu tiên (AZT) được thử nghiệm (1985) rồi nhanh chóng áp dụng (1987). Tiếp theo các nhóm thuốc kháng HIV khác lần lượt phát hiện. Kể từ 1995, liệu pháp kết hợp 3 thuốc kháng HIV đã đem lại nhiều hiệu quả trong việc chặn đứng tiến triển của bệnh, thậm chí có hy vọng biến nhiễm HIV thành một bệnh mạn tính suốt đời. Tuy nhiên do giá thành quá đắt, tác dụng phụ và sự xuất hiện virus kháng thuốc khi dùng lâu dài làm cho hiệu quả áp dụng thực tế trên thế giới còn rất nhiều hạn chế.

### III. TÁC NHÂN GÂY BỆNH và SINH LÝ BỆNH ĐẠI CƯƠNG

Virus HIV hiện nay được phát hiện có 2 loại HIV<sub>1</sub> và HIV<sub>2</sub>, khác nhau khá nhiều về một số kháng nguyên. Tuy nhiên về cơ chế gây bệnh và diễn tiến lâm sàng không khác nhau lắm. Nhiễm HIV<sub>2</sub> có tiến triển đến giai đoạn AIDS chậm hơn HIV<sub>1</sub>.

Cả hai loại đều là những Retrovirus, với acid nhân là RNA, chúng có khả năng tổng hợp thành DNA từ những mã di truyền của RNA nhờ vào một men đặc biệt gọi là men sao mã ngược (reverse transcriptase, viết tắt là RT). Sự sao mã ngược này thường không hoàn chỉnh, hay có sai sót so với nguyên bản ban đầu. Điều này, giúp cho virus thay đổi kháng nguyên, tạo nên nhiều biến chủng khác nhau, giúp cho virus thoát khỏi sự tìm diệt của hệ miễn dịch.

Virus được bọc bởi một lớp vỏ ngoài, gồm các glycoprotein 120 và glycoprotein 41, có khả năng nhận diện các receptor là nhóm CD4 và các coreceptor khác. Hai coreceptor nổi tiếng của HIV là những thụ thể của chemokine, một có cấu trúc dạng –CCR5, một có cấu trúc –CXCR4. Một số người (thường thuộc chủng tộc Cacaouse, da trắng), không có thụ thể CCR5, nên miễn dịch một phần với virus HIV, điều này giải thích những trường hợp nhiễm HIV tiến triển kéo dài đến 15-16 năm.

Một nhóm men quan trọng của virus là các men tiêu proteine (các protease). Các men này giúp các thành phần virus vừa được tổng hợp, nhóm lại thành những virus hoàn chỉnh và phá vỡ tế bào vật chủ để phóng thích các virus thế hệ sau ra bên ngoài, tiếp tục tấn công các tế bào đích khác. Ức chế được nhóm men này sẽ ức chế được sự nhân lên của virus.

Virus HIV không có khả năng tồn tại lâu ở ngoại cảnh. Chúng bị diệt bởi nhiệt độ > 56 độ C, với cồn, với các chất tẩy và diệt trùng thông thường như dung dịch cloramin, nước Javel, hơi nước nóng.

Tuy nhiên trong cơ thể người nhiễm, virus khó bị tiêu diệt. Chúng tấn công các tế bào có mang phân tử CD4 cùng với các phân tử có ái tính với chemokin như các tế bào lympho T giúp đỡ (được gọi là các tế bào CD4<sup>+</sup>), tế bào Langerhans dưới da, các tế bào đệm (glial cell) ở hệ thần kinh, các đại thực bào, các tế bào mono và các tế bào lympho ở vùng mầm của hạch bạch huyết.

Chúng ẩn trong các hạch bạch huyết ở giai đoạn đầu, khả năng thay đổi kháng nguyên thường xuyên giúp tránh được các kháng thể và các tế bào giết đang tìm cách diệt chúng. Sau đó, nhờ vào chức năng trình diện kháng nguyên của các đại thực bào, chúng được tiếp cận với các tế bào có receptor thích hợp, đặc biệt tế bào T CD4<sup>+</sup>, xâm nhập và phá hủy tế bào này.

Tế bào T CD4<sup>+</sup> là tế bào quan trọng trong điều hòa miễn dịch của cả hai hệ miễn dịch thể dịch và miễn dịch trung gian tế bào. Sự giảm dần số lượng T CD4<sup>+</sup> làm cơ thể mất khả năng miễn dịch với ngoại cảnh, dẫn đến nhiễm trùng dễ dàng và tử vong.

Bản thân virus HIV cũng có thể tấn công một số cơ quan có nhiều tế bào mang receptor CD4 như tế bào đệm thần kinh, gây nên các biến chứng thần kinh quan trọng.

#### IV. DỊCH TỄ HỌC

Từ những phát hiện đầu tiên năm 1981 tại Hoa kỳ, bệnh nhanh chóng lan truyền khắp thế giới theo chân sự nghiện chích ma túy và mại dâm. Từ đó lan đến cho người hôn phối và trẻ em ra đời từ những người mẹ HIV (+). Một số trường hợp lây qua đường truyền máu và chế phẩm của máu, nhưng đường này ngày càng hạn chế do những biện pháp phát hiện HIV trước khi cho máu ngày càng tốt hơn và hầu như được xử dụng bắt buộc.

Báo cáo của WHO vào 31/12/2007: Ước tính toàn thế giới có khoảng 65 triệu người nhiễm HIV, tử vong chừng 33,2 triệu, Phân bố theo địa lý như sau

Châu Mỹ	:	3.000.000
Châu Âu	:	1.880.000 trong đó đông Âu 1.3 triệu
Châu Phi vùng hạ sa mạc Sahara	:	25.000.000
Bắc Phi và Trung Đông	:	480.000
Châu Úc	:	32.000
Châu Á	:	chủ yếu ở Nam Á và ĐNA 7.400.000.

Tuy nhiên, số người nhiễm mới ở các nước phát triển như Tây Âu và Bắc Mỹ ngày càng giảm, trong khi đó tăng rất nhanh ở các nước Đông Âu và Đông Nam Á. Vùng biển Caribe và châu Phi vùng hạ sa mạc Sahara vẫn còn giữ ở mức độ cao.

Ở Việt Nam, báo cáo của Ủy ban phòng chống HIV/AIDS quốc gia ước tính đến cuối 2007 có khoảng 400.000 người nhiễm HIV (tỷ lệ 1/200 dân số). Các tỉnh và thành phố có số lượng nhiễm HIV cao : TP HCM, Hà nội, An giang, Hải phòng, Quảng ninh, Vũng tàu, Đồng tháp, Đồng nai, Nghệ an, Cần thơ

Nguồn lây : Hiện nay HIV chỉ có vật chủ là người. Các virus tương tự (như SIV), có thể gây bệnh cho một số loài, nhưng lại không gây bệnh cho người. Ngược lại, HIV<sub>1</sub> và HIV<sub>2</sub> cũng không gây bệnh cho các động vật khác, kể cả các loài khỉ. Tuy nhiên, mô hình mắc bệnh ở khỉ tương tự nhiễm HIV ở người và là mô hình tốt để nghiên cứu HIV ở người.

Đường lây truyền: Hiện nay, HIV lây qua ba đường :

- Đường máu: Máu, huyết tương, các dịch cơ thể người nhiễm HIV đưa trực tiếp vào máu hay qua da và niêm mạc bị xây xước đều có thể lây bệnh. Tuy nhiên, mức độ lây tùy thuộc vào nồng độ virus. Nồng độ này thay đổi tùy theo giai đoạn của bệnh nhân, tùy theo loại dịch. Các dịch ngoại tiết như mồ hôi, nước bọt, đờm, nước tiểu, phân...có mật độ virus thấp. Chỉ lây khi có cơ hội tiếp xúc rất lâu hoặc rất nhiều lần và nơi tiếp xúc là da hay niêm mạc đã bị xây xước. Dịch sinh dục và các dịch kín trong cơ thể (dịch não tủy, dịch khớp, máu, huyết tương...) có mật độ virus cao. Nhưng trừ quan hệ tình dục, đa số lây qua các dịch này là tai nạn nghề nghiệp của ngành y tế.

Trong thực tế, lây truyền qua đường máu chủ yếu xảy ra ở những người nghiện chích ma túy dùng chung bơm và kim tiêm. Lây nhiễm từ truyền máu hay các chế phẩm của máu ngày càng ít, nhưng không triệt tiêu hẳn vì không thể phát hiện được nhiễm HIV trong thời kỳ cửa sổ. Các xây xước qua da và niêm mạc do dùng chung những dụng cụ như dao cạo râu, dụng cụ cắt móng tay, dụng cụ y tế không thanh trùng kỹ.. là những đường lây cần lưu ý. Đến nay chưa có bằng chứng lây qua các côn trùng hút máu (muỗi, rận, rệp...)

- Đường tình dục: Là con đường lây truyền khá phổ biến và khó ngăn cản do thiếu hiểu biết. Nguy cơ lây lan tùy thuộc vào nhiều yếu tố: Nguy cơ lớn hơn khi giao hợp qua đường trực tràng, sang chấn khi giao hợp, có bệnh hoa liễu khác ở bộ phận sinh dục. Nam thường gây nhiễm cho nữ nhiều hơn.

- Lây từ mẹ qua con: có thể lây trong giai đoạn thai kỳ, trong thời gian chu sinh và trong khi cho con bú dù rằng mật độ virus trong sữa mẹ thấp.

## V. CÁC GIAI ĐOẠN NHIỄM HIV

### 1. Giai đoạn sơ nhiễm

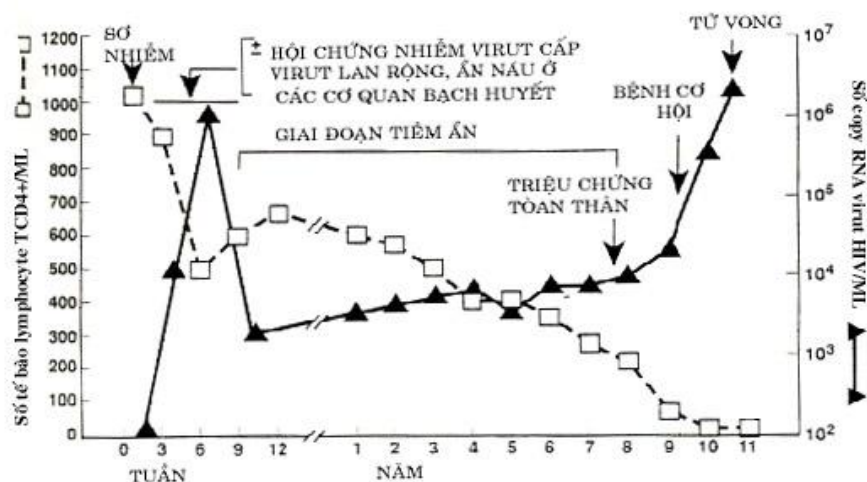
Giai đoạn này tính từ lúc virus HIV xâm nhập vào đến lúc cơ thể có kháng thể chống lại HIV (chuyển đổi huyết thanh). Thường kéo dài 4-6 tuần. Trong giai đoạn này, mật độ virus rất cao, nên rất dễ lây nhiễm. Số lượng tế bào T CD4<sup>+</sup> giảm thấp.

Giai đoạn này, bệnh nhân có một số biểu hiện lâm sàng của nhiễm virus chung chung như sốt, đau cơ, nhức đầu, đau khớp, nổi hạch. Có khi biểu hiện viêm phổi, rối loạn tiêu hóa, thậm chí những triệu chứng thần kinh. Những biểu hiện sơ nhiễm có giá trị tiên lượng thời gian tiến đến AIDS. Biểu hiện càng nặng, càng nhanh tiến đến giai đoạn cuối.

Trong giai đoạn này, các xét nghiệm tìm kháng thể đều âm tính vì cơ thể chưa sản xuất. Chỉ phát hiện virus (phương pháp PCR) hay các sản phẩm của HIV (gp 20, gp40...). Ở nước ta, các xét nghiệm này chưa phổ biến.

Cuối giai đoạn sơ nhiễm, lượng virus trong máu giảm xuống, và kháng thể kháng HIV bắt đầu xuất hiện. Lúc này các xét nghiệm tìm trực tiếp virus có thể âm tính do lượng virus quá thấp hay do virus ẩn trong các hạch bạch huyết. Nhưng các xét nghiệm tìm kháng thể vẫn

chưa dương tính. Giai đoạn âm tính giả này gọi là giai đoạn cửa sổ.



**Biểu đồ 1: Diễn biến số tế bào T CD4+ và nồng độ HIV ở người nhiễm HIV**

### 2. Giai đoạn tiềm ẩn

Sau thời kỳ sơ nhiễm, cơ thể bắt đầu tạo kháng thể tìm diệt HIV. Trong giai đoạn này, virus thường khu trú trong vùng mầm (germinative zone) của các hạch bạch huyết. Chúng thay đổi kháng nguyên và ở trong các đại thực bào nên tránh được sự tìm diệt của các tế bào gây độc và tế bào giết. Mật độ virus lúc này trong máu thấp, nhưng nguy hiểm vì người nhiễm không có biểu hiện gì, vẫn tham gia sinh hoạt bình thường trong xã hội, tiếp tục hoạt động tình dục nên làm tăng khả năng truyền bệnh.

Bên trong cơ thể virus tiếp tục sinh sản và hủy hoại dần tế bào T4. Sau một giai đoạn khá dài, thay đổi tùy từng cá nhân (Nhanh nhất là 3 năm, dài nhất có thể đến 16 năm. Trung bình 10 năm), lượng tế bào T4 không còn khả năng bù trừ sự hủy diệt của virus sẽ có biểu hiện suy giảm miễn dịch. Nồng độ virus trong máu tăng dần theo thời gian (do đó khả năng lây càng mạnh hơn). Do được bù trừ, lượng T4 ở giai đoạn này vẫn nằm trong giới hạn bình thường. Giai đoạn này có thể phát hiện nhiễm HIV bằng các phương pháp tìm kháng thể, hiện đang sử dụng ở nước ta.

3. *Giai đoạn tiền AIDS* (Trước đây gọi là giai đoạn có biểu hiện các phức hợp liên quan đến AIDS) :

Giai đoạn này, bệnh nhân thường có các biểu hiện lâm sàng với những hội chứng gợi ý đến nhiễm HIV: sốt kéo dài, tiêu chảy trên 1 tháng, sụt cân 10% trọng lượng cơ thể MÀ KHÔNG TÌM ĐƯỢC LÝ DO nào khác (lao, cường giáp, ung thư, đái đường không điều trị...). Bệnh nhân thường bị nấm candida xoang miệng, ở âm đạo, đáp ứng kém với điều trị. Phụ nữ có thể loạn sản hay K cổ tử cung tại chỗ, viêm vòi trứng đưa đến áp xe buồng trứng-vòi trứng.

Zona nhiều vùng trên cơ thể, tái phát nhiều lần là một bệnh hay gặp ở giai đoạn này. Giai đoạn này T4 đã giảm nhưng còn cao hơn 200/mm<sup>3</sup>.

### 4. *Giai đoạn AIDS*

Theo quy định của CDC, mọi trường hợp có T4 < 200/mm<sup>3</sup> đều xếp vào giai đoạn AIDS. Hệ miễn dịch lúc này không còn có khả năng bảo vệ cơ thể. Trên lâm sàng bệnh nhân thường mắc các nhiễm trùng cơ hội, một số bệnh ác tính có thể có nguồn gốc virus (K cổ tử cung xâm lấn, u Kaposi). Một số có các biến chứng do chính virus HIV gây ra (viêm não do HIV...). Các bệnh này được xếp vào nhóm C trong phân loại của CDC 1993. Các bệnh cơ hội

thường khó chữa, và dễ kháng thuốc. Nếu chữa khỏi thường hay tái phát, đòi hỏi phải uống thuốc phòng đều đặn và suốt đời. Bệnh nhân lại thường mắc nhiều bệnh nhiễm trùng cùng lúc cho nên rất khó điều trị và bệnh nhân thường tử vong.

Giai đoạn này mật độ virus trong máu rất cao. Nhưng do không còn hoạt động được nên nguy cơ lây lan cho xã hội giảm nhiều. Chủ yếu lây cho bạn cùng tiêm chích hay do tai nạn nghề nghiệp y tế.

Trong bối cảnh ở nước ta, người nhiễm HIV thường có những biểu hiện nhiễm trùng cơ hội. Một số có biểu hiện ung thư như lymphoma, K cổ tử cung xâm lấn. Nhưng u Kaposi, dù rất phổ biến ở các nước, ở nước ta chưa thấy báo cáo. Các bệnh do chính virus HIV thì chưa có phương tiện để khẳng định. Vì thế, ở đây chỉ đề cập đến nhiễm trùng cơ hội.

## VI. NHIỄM TRÙNG CƠ HỘI (NTCH)

### 1. Định nghĩa

NTCH là những bệnh chỉ xảy ra trên những cơ địa suy giảm miễn dịch (leucemie, dùng thuốc ức chế miễn dịch, hay nhiễm HIV giai đoạn AIDS). Trên cơ thể bình thường các tác nhân gây bệnh thường bị hệ miễn dịch cơ thể tiêu diệt.

Tuy nhiên, khái niệm này hiện nay được mở rộng gồm cả những bệnh nhiễm trùng ở những bệnh nhân suy giảm miễn dịch do AIDS mặc dù chúng cũng có thể gây bệnh ở người bình thường như lao, viêm phổi vi khuẩn thông thường. Điều khác biệt là trên bệnh nhân AIDS, các bệnh này thường tiến triển nhanh chóng, đáp ứng chậm với kháng sinh đặc hiệu, tái phát nhiều lần.

### 2. Một số bệnh cơ hội hay gặp ở Việt Nam

Danh sách bệnh cơ hội trong AIDS rất nhiều, và ngày càng được bổ sung thêm. Nó tùy thuộc vào môi trường, tập quán, cơ địa của bệnh nhân và vùng bệnh nhân sống. Chúng tôi chỉ kể đến một số bệnh hay gặp ở nước ta.

#### 2.1. Lao

Lao là bệnh cơ hội hàng đầu ở người nhiễm HIV nước ta. Lao làm tiến triển HIV nhanh hơn đến giai đoạn cuối. Ngược lại, nhiễm HIV làm lao dễ lan tỏa toàn thân, khó điều trị và làm xuất hiện các chủng kháng thuốc nhiều hơn.

#### 2.2. Nấm Candida

Hay xuất hiện ở xoang miệng và âm đạo. Tuy nhiên khi tình trạng miễn dịch giảm, nấm lan đến thực quản, gây nuốt đau, khó nuốt hay lan vào nhu mô phổi ...thậm chí gây nhiễm nấm huyết, lan đến các nội tạng khác. Điều trị rất khó.

#### 2.3. Nhiễm nấm *Penicillium marneffei*

Loại nấm này chỉ phổ biến ở Đông nam Á, có nguồn gốc từ chuột đồng (Bambou Rat). Ở Thái Lan được báo cáo là NTCH thứ ba. Ở Việt Nam, tuy chưa có công bố chính thức, nhưng đã phát hiện nhiều trường hợp ở cả ba miền. Thường có biểu hiện nhiễm nấm huyết, phổi và da. Ở da, biểu hiện dễ lầm với u nhầy lây (*Molluscum contagium*). Điều trị khó khăn với thuốc kháng nấm. Tử vong cao. Điều trị với Itraconazol tiêm TM 400mg/ngày khi có nhiễm nấm huyết hay nội tạng. Uống thường cho kết quả chậm hơn. Sau khi điều trị khỏi phải uống thuốc phòng (Fluconazole suốt đời cùng với thuốc kháng HIV).

#### 2.4. Viêm phổi do *P. jirovecii* (trước đây gọi là *Pneumocystis carinii*)

Là bệnh cơ hội phổ biến ở các nước Châu Âu và Mỹ. Ở nước ta báo cáo chính thức chỉ có 5 trường hợp ở thành phố HCM. Trong thực tế chúng ta có thể gặp nhiều trường hợp viêm phổi kẽ, không đáp ứng với các kháng sinh phổ rộng và các thuốc kháng nấm, nhưng đáp ứng với Bactrim liều cao. Có thể đây là do nhiễm *P. jirovecii*. Đây là một bệnh phòng được. Khi bệnh nhân có  $TCD4^+ < 200/mm^3$ . Cần cho dùng thuốc này hàng ngày để dự phòng.

## 2.5 Tiêu chảy

Do rất nhiều nguyên nhân. Với các vi khuẩn thông thường, dù có đáp ứng với Fluoroquinolone phối hợp với Metronidazole, bệnh thường tái phát nhiều lần với khoảng cách rất gần. Có trường hợp chỉ đáp ứng với Bactrim .

## 2.6. Viêm màng não do nấm Cryptococcus neoformant

Cần cảnh giác khi bệnh nhân HIV(+) có hội chứng màng não. Cần cho xét nghiệm dịch não tủy (nhuộm bằng mực tàu để phát hiện). Điều trị với Amphotericine B hay Fluconazole.

## 2.7. Nhiễm Toxoplasma

Là một bệnh có thể phòng được bằng cách khuyên bệnh nhân không tiếp xúc với mèo và phân mèo. Có thể phòng bệnh bằng cách sử dụng Bactrim hay Pyrimethamine.

# VII. CHẨN ĐOÁN

## 1. Chẩn đoán nhiễm HIV

Do tính chất quan trọng về tính trầm trọng (không chữa được, chắc chắn tử vong) cho cá nhân cũng như nguy hiểm cho cộng đồng, ảnh hưởng rất lớn đến đời sống bệnh nhân về mặt thể chất cũng như tâm lý, ảnh hưởng đến uy tín cá nhân và danh dự gia đình, chúng ta phải hết sức thận trọng khi kết luận một người nhiễm HIV. Chỉ định và kết quả xét nghiệm còn tùy giai đoạn của bệnh nhân.

### 1.1 Xét nghiệm phát hiện kháng thể

Là các xét nghiệm đang được sử dụng phổ biến ở nước ta. *Các xét nghiệm này không phát hiện được HIV ở giai đoạn sơ nhiễm.* Vì vậy khi âm tính, phải khuyên bệnh nhân xét nghiệm lần 2, sau 3 tháng không có tiếp xúc với nguồn lây nhiễm nào khác. Nếu vẫn âm tính mới có quyền kết luận là không nhiễm.

Ngược lại, ở trẻ < 1 tuổi, mẹ HIV (+), nếu xét nghiệm dương tính, vẫn không kết luận được cháu bị nhiễm, vì đó là kháng thể kháng HIV của mẹ truyền qua. Do đó phải xét nghiệm lại trong những năm sau từ 18 tháng tuổi trở lên.

Có ba loại xét nghiệm phát hiện kháng thể kháng HIV đang dùng ở nước ta:

**Test Serodia :** độ nhạy thấp, nhưng độ đặc hiệu cao. Chỉ có giá trị sàng lọc ban đầu. Những người Serodia (+) là những người **có thể nhiễm**, cần xác định thêm bằng các xét nghiệm khác trước khi khẳng định. Ngược lại, người Serodia (-) thì rất ít có nguy cơ nhiễm HIV.

**Test ELISA :** phát hiện một loại kháng thể tùy theo kit chọn trước. Phản ứng này có độ nhạy cao, > 90%. Độ nhạy và độ đặc hiệu càng cao với các thế hệ XN sau. Tuy nhiên vẫn không chắc chắn 100%.

**Test Western - Blot :** Kết luận chỉ chắc chắn 100% khi người bệnh có xét nghiệm HIV (+) với phương pháp Western - Blot. Phương pháp này phát hiện một loạt nhiều kháng thể đặc hiệu chống nhiều loại kháng nguyên khác nhau của virus HIV. Do đó loại trừ được phản ứng dương tính giả.

Tuy nhiên do xét nghiệm Western-blot rất đắt tiền, không thể sử dụng đại trà mà số người nhiễm HIV ở nước ta ngày càng cao, hiện nay ngành Y tế quy định : ***Vẫn xem như là (+) những trường hợp ELISA (+) 2 lần với 2 loại kit khác nhau (phát hiện 2 kháng thể kháng HIV khác nhau)*** . Xác suất dương tính giả khi xét nghiệm 2 lần với 2 loại kháng nguyên khác nhau hết sức thấp nên hiếm khi gặp sai lầm trong thực tế.

### 1.2. Xét nghiệm tìm trực tiếp virus hay các sản phẩm virus

Người ta có thể phát hiện trực tiếp sự hiện diện của virus trong máu hay dịch cơ thể bằng phương pháp khuếch đại gen (**PCR**), phương pháp dùng gen mồi thăm dò. Các phương

pháp này đặc hiệu, cho phép phát hiện ngay cả trong giai đoạn sơ nhiễm. Ngoài ra, còn dùng để đánh giá hiệu quả của các thuốc kháng virus (đo nồng độ virus trong máu), phát hiện trẻ sơ sinh có nhiễm HIV hay không. Tuy nhiên do kỹ thuật phức tạp và đắt tiền, hiện nay chỉ sử dụng ở các trung tâm nghiên cứu quốc gia, chưa áp dụng đại trà.

Các kỹ thuật tìm các protein virus như *p24* (Hiện nay test ELISA thế hệ 4 vừa cho phép phát hiện kháng thể, vừa phát hiện KN p24) có tính đặc hiệu, nhưng không hằng định.

**Phân lập virus HIV** : chính xác và có thể khảo sát được nhiều đặc tính của virus. Nhưng chưa thực hiện được ở nước ta.

## 2. Chẩn đoán giai đoạn của bệnh

Mặc dầu tiến triển về mặt sinh lý bệnh có 4 giai đoạn, nhưng trên thực tế lâm sàng, biểu hiện bệnh do nhiễm HIV rất phong phú và đa dạng. Do đó, nhiều phương pháp xếp loại được đề nghị phù hợp hơn với lâm sàng và dịch tễ học.

Trên thực tế lâm sàng, người ta thường chẩn đoán giai đoạn nhiễm HIV dựa vào một trong những cách xếp loại được công nhận rộng rãi.

Nổi tiếng nhất là cách xếp loại của CDC 1993 dành cho người lớn nhiễm HIV

Số tế bào T CD4+ /mm <sup>3</sup> hay tỷ %	A	B	C
> 500 (>29%)	A1	B1	C1
200 - 499 (14-28%)	A2	B2	C2
< 200 (<14%)	A3	B3	C3

**Bảng 9: Cách xếp loại của CDC 1993**

Những bệnh nhân thuộc vào nhóm C và/hay có chỉ số 3 được xếp vào giai đoạn AIDS.

Do khuôn khổ có hạn, chúng tôi không trình bày các bệnh cụ thể các triệu chứng và bệnh được xếp vào các nhóm. Người đọc có thể tìm đọc dễ dàng trong rất nhiều tài liệu liên quan đến phân loại giai đoạn nhiễm HIV trên các sách Y học và trên các trang Web liên quan đến lâm sàng và dịch tễ nhiễm HIV.

Những bệnh nhân đã xếp vào nhóm thấp hơn, dù sau đó có cải thiện lâm sàng, vẫn không chuyển nhóm.

Phương pháp xếp loại này có ưu điểm dễ theo dõi, tiên lượng và dễ cân nhắc sử dụng thuốc kháng virus HIV cũng như thuốc dự phòng một số bệnh cơ hội. Tuy nhiên tiêu chuẩn đếm số tế bào T CD4+ khó thực hiện ở đa số các nước nghèo (như Việt nam). Các phương pháp tính gián tiếp số tế bào T CD4+ qua số lượng tế bào lympho ngoại vi, qua các phản ứng bì, được ứng dụng ở một số nơi nhưng kết quả không thống nhất nên chưa được công nhận rộng rãi

Vì thế, Tổ chức Y tế thế giới (WHO) giới thiệu một cách xếp loại khác, trong đó không sử dụng số lượng tế bào T CD4+ mà thay thế bằng mức độ sinh hoạt của bệnh nhân trong ngày. Cách chia của WHO chỉ có 4 giai đoạn. Chúng tôi không trình bày đầy đủ bảng xếp loại theo WHO ở đây vì khuôn khổ bài học .

Các xếp loại của Tổ chức Y tế Thế giới dễ dàng cho các nước nghèo, thuận tiện cho dịch tễ học. Tuy nhiên, nó không giúp nhiều cho các nhà lâm sàng quyết định dùng thuốc kháng HIV hay cho thuốc phòng một số bệnh cơ hội.

Đối với trẻ em, do các đặc thù riêng, được có một bảng xếp loại khác của CDC 1993. Có thể tham khảo trong bài nhiễm HIV ở trẻ em.

## VIII. CHĂM SÓC VÀ ĐIỀU TRỊ NGƯỜI NHIỄM HIV

Do có quá nhiều vấn đề, trong phạm vi bài này, chúng tôi chỉ nêu lên một số nguyên



tác chung. Chi tiết xin tham khảo những tài liệu liên quan.

### 1. Nguyên tắc :

#### 1.1. Chăm sóc toàn diện :

Hiện nay chăm sóc toàn diện người nhiễm HIV bao gồm các lĩnh vực : chăm sóc thể chất, chăm sóc tâm lý, chăm sóc tâm linh, chăm sóc xã hội và phòng bệnh.

#### 1.2. Về thể chất

Khám sức khỏe định kỳ cho bệnh nhân và bất kỳ lúc nào có bệnh. Mục đích theo dõi gồm có : phát hiện bệnh cơ hội và điều trị sớm. Xác định tình trạng miễn dịch của bệnh nhân (lý tưởng là đếm số lượng tế bào TCD4+), tình trạng virus (nếu có điều kiện) để khẳng định hiệu quả của thuốc kháng HIV nếu đang dùng. Khi bệnh nhân sắp rơi vào giai đoạn AIDS, có thể sử dụng thuốc phòng một số bệnh cơ hội như Bactrim (phòng viêm phổi do P. carinii, Toxoplasma..), các thuốc kháng nấm phòng một số bệnh về nấm.. Vấn đề tiêm vắc xin phòng một số bệnh như nhiễm phế cầu, cúm, H. influenza.. cho bệnh nhân HIV ở nước ta chưa được bàn đến. Nếu có chỉ định dùng thuốc ARV, cần tư vấn kỹ và thành lập hợp đồng chặt chẽ với bệnh nhân, người giám hộ và tổ chức mạng lưới cấp thuốc cho bệnh nhân. Tránh tình trạng uống thuốc ARV không đều đặn và không đúng giờ, không đủ liều, tự ý ngưng thuốc vì không ích lợi gì cho bệnh nhân mà còn có thể chọn lọc ra các chủng HIV kháng thuốc. Lưu ý đến các tác dụng phụ của các thuốc sử dụng cho bệnh nhân để có thể điều trị kịp thời

#### 1.3. Chăm sóc tâm lý

Bệnh nhân phải được tư vấn, tránh khủng hoảng tâm lý vào lúc phát hiện nhiễm HIV. Tránh các phản ứng tiêu cực nguy hiểm cho bản thân (tự tử) hay xã hội (trả thù bằng cách cố ý gây lây nhiễm cho người khác).

Nếu có các biểu hiện trầm cảm nguy hiểm, có thể hội chẩn thêm với chuyên khoa tâm thần để hỗ trợ, thậm chí điều trị bệnh nhân bằng thuốc.

Khi tạm ổn định về tâm lý giai đoạn đầu, cần giúp bệnh nhân vượt qua các kỳ thị và phân biệt đối xử cơ xã hội còn hiểu lầm mang lại, giúp họ vượt qua để có một cuộc sống tự tin và hữu ích hơn.

#### 1.4. Chăm sóc tâm linh

Đứng trước bệnh không chữa được và dễ bị kỳ thị, ban đầu và nhất là lúc sắp tử vong, bệnh nhân thường lo lắng, suy nghĩ về những vấn đề triết học (dù tự giác hay không tự giác) như “ Chết là gì? Sau khi chết ta đi về đâu? Có thiên đường, địa ngục không? Có kiếp sau không? Tôi muốn sám hối, cầu nguyện thì làm thế nào ?”...

Chăm sóc tâm linh giúp người bệnh chấp nhận một cách an bình những đau đớn về tinh thần và thể xác họ đang chịu đựng khi y học không giúp được, giúp họ tha thứ hay bình tâm với người thân, người đã gây đau khổ cho họ...

Tùy theo tôn giáo của bệnh nhân (hay không theo tôn giáo nào), tạo điều kiện cho bệnh nhân gặp gỡ các chức sắc tôn giáo khi họ có yêu cầu, tôn trọng những niềm tin và cầu nguyện của họ ngay cả khi đang ở Bệnh viện, nhưng không để bệnh nhân sa vào mê tín dị đoan và vi phạm nội quy điều trị. Cũng không truyền giáo theo tôn giáo mình đang theo cho bệnh nhân.

#### 1.5. Chăm sóc xã hội

Tạo điều kiện cho bệnh nhân ổn định cuộc sống. Giữ bí mật cá nhân cho bệnh nhân. Động viên bệnh nhân có ý thức giữ gìn cho bạn tình, các người khác không bị lây nhiễm. (Xin tham khảo thêm về kỹ thuật tư vấn). Giải thích cho thân nhân và những người liên quan đã biết bệnh nhân nhiễm HIV để đối xử hợp lý với bệnh nhân, không xa lánh, cách ly không cần thiết. Không phân biệt đối xử. Giúp bệnh nhân dành lại một số quyền lợi chính đáng theo quy định của pháp luật mà người nhiễm có thể bị tước đoạt do kỳ thị (quyền thừa kế, di chúc...)

## 1.6. Phòng bệnh :

Người sẵn sóc và thân nhân có thể sinh hoạt với bệnh nhân bình thường, ngoại trừ quan hệ tình dục không bảo vệ. Đồng thời phải biết một số đường lây do vô tình (dùng chung dao cạo râu, bàn chải đánh răng), biết cách phòng hộ cho cá nhân khi phải sẵn sóc bệnh nhân ở giai đoạn cuối (xử lý bệnh phẩm, áo quần, chăn màn có dính máu, dịch của bệnh nhân..). chú ý phòng lây lao phổi nếu bệnh nhân có nhiễm lao như mọi trường hợp nhiễm lao phổi không nhiễm HIV khác

### 2. Thuốc kháng virus HIV

Đến nay có 2 nhóm

#### 2.1. Các thuốc ức chế men sao chép ngược RT: gồm có

- Các thuốc trong tranh có cấu trúc nucleoside : Gồm AZT (Zidovudine), Didanosine (ddI), Zalcitabine (ddC), Stavudine (d4T), Lamivudine (3TC), Abacavir (ABC).

- Các thuốc không có cấu trúc nucleoside: Nevirapine, Efavirenz, Delavirdine. Các thuốc nhóm này dễ bị đề kháng nên không bao giờ được dùng một mình. Nhiều tác dụng phụ.

#### 2.2. Các thuốc ức chế men protease : ức chế giai đoạn trưởng thành của virus.

Gồm : Indinavir (Crixivan), Ritonavir (Norvir), Saquinavir HGC (Invirase), Saquinavir SGC (Fortovase), Nelfinavir (viracept), Amprenavir (Agenerase), ABT 378/r (Lopinavir/r : Kaletra).

#### Một số phác đồ phối hợp 3 thuốc kháng HIV

- AZT + ddI + Indinavir
- AZT + 3TC + Nelfinavir
- d4T + ddI + Ritonavir
- d4T + 3TC + Efavirenz ( hay Nevirapine, Abacavir, Lopinavir)

Có thể thay đổi như sau :

- AZT + ddC + Amprenavir
- DdI + 3TC + Saquinavir...

#### 2.2. Chỉ định

Do những kết quả làm giảm nồng độ virus đáng kể, nhưng không diệt được virus, phối hợp 3 thuốc được những người giàu có xem như là một cứu cánh, thậm chí không còn cảnh giác với căn bệnh. Tuy nhiên, trong thực tế, dùng lâu dài đem đến nhiều tác dụng không mong muốn quan trọng và hiện tượng kháng thuốc, nên chỉ định hiện nay có phần hạn chế hơn so với chỉ định ở những năm đầu tiên khi liệu pháp này mới ra đời. Chỉ định chung cho tất cả mọi người nhiễm HIV dù ở giai đoạn nào đang có nhiều bàn cãi, và chưa ngã ngũ. Tùy thầy thuốc và trường hợp cụ thể. Tuy nhiên, những chỉ định sau đây đã được thống nhất :

1. Những bệnh nhân có triệu chứng ( giai đoạn B và C theo CDC 1993)
2. Bệnh nhân không có triệu chứng nhưng số lượng T CD4+ < 350/mm<sup>3</sup>.
3. Bệnh nhân không triệu chứng, 350 < T4 < 500/mm<sup>3</sup> nhưng nồng độ RNA HIV > 30.000 copies/mm<sup>3</sup>. Nếu RNA < 30.000 thì tùy quyết định thầy thuốc.
4. Bệnh nhân không triệu chứng, T4 > 500 : Hiện nay có khuyến cáo không nên dùng.

#### 3. Điều trị phơi nhiễm (tai nạn nghề nghiệp)

Những người có tiếp xúc với nguồn có nguy cơ nhiễm HIV (tai nạn nghề nghiệp của y tế, có quan hệ tình dục với người nhiễm HIV, bị tấn công bởi dụng cụ có chứa máu hay dịch người nhiễm.)

Nếu có điều kiện, XN ngay nồng độ HIV nguồn nhiễm và ở người bị nạn. Sau đó sử dụng thuốc kháng HIV (3 thuốc, nếu không đủ, có thể sử dụng hai loại thuốc) trong vòng 1

tháng. Sau khi chấm dứt liệu trình, nên xét nghiệm tìm kháng nguyên p24 sau 15 ngày rồi sau 1 tháng, 3 tháng, 6 tháng để theo dõi sự chuyển đổi huyết thanh nếu có. Ngoài ra cũng cần tư vấn cho nạn nhân trong giai đoạn chờ đợi kết quả (+) hay (-).

## IX. PHÒNG BỆNH

Khi tiếp xúc với người bệnh, không dùng chung những dụng cụ có khả năng gây tổn thương da hay niêm mạc như dao, kéo, dụng cụ làm móng tay, cạo râu, bàn chải đánh răng đặc biệt bơm và kim tiêm.

Trường hợp nhân viên y tế, khi thao tác có khả năng xâm nhập vào bệnh nhân nhiễm HIV, cần mang găng có chất lượng, áo quần, khẩu trang, kính đeo mắt, ủng, áo choàng kín. Thanh trùng ngay sau khi dùng. Không vất bỏ bừa bãi các dụng cụ và bệnh phẩm bệnh nhân sau dùng xong. Dụng cụ phải được ngâm cồn, cloramin T hay hấp hơi nước 100 độ/20 phút.

Không quan hệ tình dục với người không biết có nhiễm HIV hay không. Nên nhớ, bao cao su chỉ an toàn khi tiếp xúc tình dục kiểu tự nhiên (sinh dục-sinh dục), không an toàn khi quá trình tình dục có những hành vi khác (tay bị xây xát sẵn tiếp xúc với dịch sinh dục người nhiễm), tiếp xúc miệng-sinh dục không an toàn vì có thể bị xây xát ở lợi, niêm mạc họng, amygdale mà không biết.

Trong truyền máu, tốt nhất là truyền máu tự thân. Truyền máu từ người khác không rõ lai lịch, dù đã được sàng lọc kỹ vẫn không an toàn tuyệt đối vì có giai đoạn cửa sổ.

Phụ nữ nhiễm HIV không nên có thai. Nếu có thai, phải dùng thuốc kháng HIV (AZT, nevirapine để giảm nguy cơ cho thai nhi.). Vấn đề phòng bệnh cho thai nhi khi mẹ nhiễm HIV, xin xem chi tiết ở bài HIV và sức khỏe sinh sản. Mẹ nhiễm HIV không nên nuôi con bằng sữa mẹ. Tuy nhiên, tùy bối cảnh xã hội, có nhiều vùng nghèo khổ, nguy cơ trẻ chết vì suy dinh dưỡng do thiếu sữa mẹ còn cao hơn nguy cơ nhiễm HIV thì vẫn phải cho con bú.

Không nghiện hút ma túy (rồi sẽ đưa đến giai đoạn chích ma túy), không sử dụng chung bơm, kim tiêm khi đã lỡ nghiện chích ma túy. Quyết tâm cai ma túy cho cá nhân.

Về mặt cộng đồng, tăng cường bài trừ ma túy, giúp đỡ những người nghiện ma túy cai nghiện. Hạn chế mãi dâm. Nếu không hạn chế được, phổ biến tình dục an toàn cho những người hành nghề mãi dâm và khách hàng dùng bao cao su.

### Câu hỏi ôn tập

1. Ứng dụng các đặc điểm phân bố HIV trong cơ thể người nhiễm để giải thích tại sao không cần cách ly người nhiễm ra khỏi cuộc sống gia đình và cộng đồng ?
2. Các dụng cụ nội soi thường được diệt trùng bằng cách nào để khỏi lây truyền HIV?
3. Tại sao ở Việt Nam, không nên sử dụng phản ứng bì tuberculine để phòng nhiễm lao cho những người nhiễm HIV?
4. Trình bày các nguyên tắc chăm sóc toàn diện người nhiễm HIV
5. Các nhóm thuốc kháng HIV. Ưu và khuyết điểm cho người nhiễm khi dùng thuốc kháng HIV.

**Bài 19.****BỆNH VIÊM GAN VIRUS***BsCK2, Ths Phan Quận***Mục tiêu**

1. Xác định vai trò quan trọng của viêm gan virus đối với sức khỏe cộng đồng.
2. Phân biệt được các virus gây viêm gan về về cấu trúc sinh học, dịch tễ, và yếu tố lâm sàng.
3. Mô tả được tiến triển lâm sàng của viêm gan do virus B.
4. Mô tả cách phòng và điều trị viêm gan virus cấp và mãn tính.

**Nội dung****I. ĐẠI CƯƠNG**

- Một bệnh nhiễm có tính hệ thống, virus gây bệnh ái tính với gan, gây viêm, tổn thương tế bào gan, thoái hóa tế bào gan - ứ mật và tăng transaminase.

Trên cơ sở virus, dịch tễ học, lâm sàng hiện người ta có 5 loại viêm gan do 5 virus A, B, D (Delta) virus C, E. Thêm 2 virus mới tìm thấy là G và TTV mà vai trò lâm sàng chưa rõ rệt.

- Các virus trên có thể gây viêm gan cấp; virus B, D, và C có thể gây viêm gan mãn tính, gây xơ gan và ung thư tế bào gan nguyên phát (HCC: Hepato cellular carcinoma).

- Theo Viện y học lâm sàng nhiệt đới Hà nội, ở nước ta có mặt 6 loại virus nói trên, trừ TTV.

- Trong các virus gây bệnh trên, viêm gan virus B là vấn đề nghiêm trọng vì:

+ Tỷ lệ mang thai có HBsAg (+) rất cao (12,7%).

+ Nguy cơ lây chu sinh cho con rất cao (44,72%), nếu mẹ có HBeAg (+) 96,49%.

+ Trong dân chúng bình thường không có bệnh gan mà HBsAg (+) 10-14%. Anti - HBs (+) 35-37%, chứng tỏ nhiễm HBV rất cao.

+ Đối tượng nguy cơ cao nhiễm HBV theo thứ tự:

Tiêm chích ma túy, bệnh nhân chạy thận nhân tạo nhiều lần, người được truyền máu (test sàng lọc không đảm bảo).

- Viêm gan do virus C cũng nghiêm trọng:

+ HCV hoạt động (HCV - RNA) ở người cho máu (0,8-16,1%), mà ta chưa có điều kiện xét nghiệm phát hiện HCV một cách đồng loạt ở người cho máu và các mẫu máu.

+ Nếu cho máu ở thời điểm HCV hoạt động thì nguy cơ rất lớn; có thể lây cho người khác nếu phương tiện tiêm chích tiệt trùng không tốt.

+ Kháng thể HCV ở người cho máu cũng rất cao (0,8 – 20,6%).

+ Nhiễm HCV ở quần thể 4 - 9%. Rất cao ở đối tượng tiêm chích ma túy (31-87%), bệnh nhân chạy thận nhân tạo, hoặc truyền máu nhiều lần.

- Virus viêm gan G mới được phát hiện ở ta.

**II. CÁC LOẠI VIÊM GAN VIRUS****1. Viêm gan do virus A**

1.1. Dịch tễ: người là vật chủ duy nhất; lây qua đường tiêu hóa, do thức ăn - nước uống nhiễm virus; có khả năng gây dịch, liên quan môi sinh, kinh tế - xã hội. Lây cao nhất là 2 tuần trước khi biểu hiện lâm sàng. Ngoài ra, có thể lây đường máu (giai đoạn virus huyết).

1.2. Virus viêm gan A (HAV) thuộc họ picornavirus, cấu trúc RNA không vỏ. Trong viêm gan cấp, virus huyết xuất hiện 2 tuần trước hoàng đả và có thể tồn tại vài ngày sau hoàng đả (ngắn), điều này giải thích virus rất ít khả năng lây qua đường máu, xuất hiện trong phân 2 tuần trước hoàng đả và tồn tại 7-10 ngày sau hoàng đả.

1.3. Lâm sàng: Ủ bệnh 2- 6 tuần.

Thể bệnh cấp tính, diễn hình gồm:

- Giai đoạn tiền hoàng đả 1-3 tuần đáng chú ý là:
  - + Chán ăn, ăn khó tiêu, buồn nôn, tức hoặc đau hạ sườn phải.
  - + Người mệt nhiều, mất ngủ.
  - + Biểu hiện như hội chứng cúm: sốt, vàng đầu, đau mỗi cơ khớp.
  - + Nổi mẩn.

- Giai đoạn hoàng đả: mắt - da vàng; nước tiểu ít, đậm màu; hiếm khi ngứa.

Khám lâm sàng không có dấu hiệu gì ngoài gan hơi to, hơi đau và có khi lách to.

Thể không hoàng đả thường gặp (90%): không vàng mắt - da, nhưng tăng transaminase (định hướng chẩn đoán).

1.4. Xét nghiệm sinh học:

- Về gan:

+ Hội chứng tiêu tế bào: tăng transaminase 20-40 lần (thời kỳ tiền hoàng đả có giá trị chẩn đoán viêm gan).

+ Hội chứng ứ mật: tăng bilirubin, chủ yếu là kết hợp. Sắc tố mật, muối mật trong nước tiểu (thời kỳ tiền hoàng đả có giá trị chẩn đoán).

+ Tỷ prothrombine, nếu bệnh rất nặng tỷ P giảm nhiều, đa số là bình thường.

- Về virus:

+ Kháng thể kháng HAV IgM xuất hiện sớm khi có dấu hiệu lâm sàng đầu tiên, chúng tăng nhanh đến cực đại và kéo dài 60-90 ngày sau lây bệnh, Rồi tiếp tục giảm nhưng còn cao, lớp IgG xuất hiện muộn, tồn tại nhiều năm. Miễn dịch đặc hiệu bền (IgG Anti-HAV ).

+ Chẩn đoán (giai đoạn cấp tính) dựa vào IgM anti-HAV bằng phương pháp miễn dịch phóng xạ hoặc miễn dịch enzyme, tìm IgG anti - HAV có giá trị chẩn đoán dịch tế.

1.5. Tiến triển:

- Tốt, trong 10-15 ngày, tiêu trong, phân đậm màu, hoàng đả nhạt dần, các dấu lâm sàng và sinh hóa trở lại bình thường, không có di chứng.

- Một số trường hợp rất hiếm:

+ Thể kéo dài: tồn tại dấu lâm sàng và sinh hóa nhiều tuần, nhiều tháng, không gây viêm gan mạn.

+ Thể ứ mật: triệu chứng như hoàng đả tắc mật cơ học, nhưng gan không lớn, dấu nhiễm trùng (-).

+ Thể tái phát: có thể xảy ra sau một tháng, tiên lượng tốt.

+ Thể tối cấp: rất hiếm  $1/10^4$ .

## 2. Viêm gan do virus B

2.1. Dịch tế: lây đường tiêm truyền, tình dục và mẹ lây sang con trong kỳ chu sinh.

- Toàn thế giới, 2 tỷ người nhiễm HBV, 350 triệu nhiễm virus mãn tính, 1,1 triệu người chết/năm, nguyên nhân gây ung thư hàng thứ 5. Trên thế giới hiện có 3 vùng dịch tế:

+ Vùng dịch lưu hành thấp (Tây Âu, Bắc Mỹ, Úc ): bệnh hiếm ở trẻ em; 3 - 5% người có anti - HBs; 0,1- 0,5% người mang HBsAg mãn.

+ Vùng dịch lưu hành vừa (Địa Trung Hải, Trung Đông, Nam Mỹ, Đông Âu, các nước thuộc Liên Xô cũ): 20 - 50% người có anti - HBs; 2 - 7% người mang HBsAg mãn tính.

+ Vùng dịch lưu hành cao (Trung quốc, Đông Nam Á, cận sa mạc Sahara): hay gặp lây chu sinh trẻ sơ sinh; 70 - 95% người có anti - HBs; 8-15% người mang HBsAg mãn tính.

- Virus huyết kéo dài, cho nên dễ lây qua tiêm truyền, máu, các chế phẩm của máu, tiêm chích (truyền máu nhiều lần, lọc thận nhân tạo nhiều lần, tiêm chích ma túy, nhân viên y tế nhất là người làm việc ở đơn vị thận nhân tạo và phòng xét nghiệm phân tích máu).

- Virus qua các chất tiết chủ yếu qua sinh dục, nhưng nước bọt và sữa nồng độ virus thấp hơn, có thể lây như bệnh hoa liễu. Lưu ý, chừng 50% trường hợp không tìm thấy đường vào.

- Lây mẹ sang con là nghiêm trọng: Nhiễm Virus trẻ sơ sinh có nguy cơ gây viêm gan mãn tính. Chủ yếu gặp viêm gan cấp ở mẹ trong 3 tháng cuối thai nghén hoặc trong kỳ sinh đẻ,

hoặc người có thai viêm gan mãn. Chủ yếu lây bệnh lúc chu sinh, khi mẹ có HBeAg (+) nguy cơ lây cho trẻ này là 90%, nguy cơ thấp hơn (25%) ở mẹ có HBeAg (-).

2.2. Virus viêm gan B (HBV): họ hepadnavirus, virus DNA, có capsid - một vỏ.

- HBsAg có mặt ở lớp vỏ; còn capsid được hình thành do kết hợp 2 kháng nguyên đặc hiệu HBeAg, HBcAg (gọi là kháng nguyên lõi). Tìm thấy HBsAg, HBeAg trong máu, nhưng HBcAg chỉ có trong tế bào gan.

- Virus hoàn chỉnh có vỏ bao quanh capsid gọi là tiểu thể Dane.

- Trong capsid có acid nhân, và 2 enzyme đóng vai trò nhân lên và sự trưởng thành của Virus: ADN polymerase và proteinkinase.

- Khi Virus nhân lên & phát triển trong tế bào gan, cơ thể phản ứng với sự nhiễm virus, điều này cho thấy tính đa dạng của viêm gan virus. Nói chung, việc thải loại tế bào gan bị nhiễm tùy thuộc vào cơ chế miễn dịch thể dịch và tế bào. Bản chất và chất lượng đáp ứng miễn dịch này tuân thủ các yếu tố quyết định di truyền (đa dạng), có 4 mối tương quan giữa cơ thể và virus như sau:

+ Phản ứng miễn dịch **mạnh**: phản ứng mạnh để thải loại virus lưu thông trong máu và trong các tế bào gan bị nhiễm sẽ gây ra **viêm gan cấp tính**, sau thời gian bị bệnh sẽ diễn tiến khỏi bệnh hoàn toàn. Phản ứng có thể quá nặng, kèm hoại tử phần lớn tế bào gan gây **teo gan vàng cấp**, đa số tử vong.

+ Phản ứng miễn dịch **yếu** nhưng **cân bằng**: nhiễm virus không triệu chứng và tiến triển khỏi bệnh.

+ Phản ứng miễn dịch **yếu** và **không cân bằng**: tạo nên tình trạng dung nạp từng phần; kết hợp virus phát triển, nhân lên kéo dài (HBsAg (+) kéo dài) và sự phá hủy âm thầm tổ chức gan, đây là sự thải loại mãn tính, kéo dài nhiều tháng, nhiều năm gây viêm gan mãn, và tiến triển xơ gan. Chính quá trình kéo dài này, và dưới sự ảnh hưởng các đồng yếu tố (co-factor) (ví dụ: chất độc, thực phẩm...), đột biến tế bào gan gây ra ung thư gan nguyên phát.

+ Hệ miễn dịch cơ thể **không phản ứng**: đây là trạng thái người mang virus không triệu chứng, có thể dung nạp hoàn toàn, nhưng có lúc virus B nhân lên mạnh mẽ.

2.3. Lâm sàng:

Đa dạng, nhiễm virus có thể cấp tính, quá cấp, hoặc mãn tính; thương tổn tế bào gan cũng rất khác nhau, gây hủy tế bào không có hoàng đằm hoặc tiềm tàng toàn bộ, hoặc hoại tử cấp hoặc viêm gan mãn tồn tại, tấn công, gây xơ gan rồi ung thư gan nguyên phát.

- Thời kỳ ủ bệnh 4-28 tuần, đa số là 60-120 ngày, nhưng có khi đến 180 ngày, thường nhiễm virus B giới hạn trong các dạng sau:

+ Thể bệnh không triệu chứng (90%), không rõ bệnh xuất hiện lúc nào.

+ Hoặc thể cấp có bệnh cảnh lâm sàng tương tự như viêm gan A.

+ Tiến triển của bệnh nói chung thường kéo dài nhiều tuần.

2.4. Xét nghiệm sinh học:

- Về gan:

+ Hiện tượng tiêu tế bào gan: tăng transaminase (ALAT, ASAT)

+ Khi tỷ Prothrombin > 60% không có dấu hiệu suy tế bào gan.

- Các chỉ điểm (markers) virus B khi xét nghiệm máu:

+ Virus B không thể nuôi cấy được, chỉ có 3 kháng nguyên: HBsAg, HBcAg, HBeAg, có 3 kháng thể tương ứng Anti - HBs, Anti - HBc, Anti - HBe.

+ Như các Virus có vỏ khác, chỉ Anti - HBs có tính bảo vệ (tạo miễn dịch bề sau nhiễm virus, hoặc chủng ngừa)

+ Xét nghiệm về HBsAg và Anti-HBs; HBeAg; Anti-HBc huyết thanh (thực hiện thường qui); DNA polymerase huyết thanh (thực hiện ở phòng xét nghiệm đặc biệt); HBcAg và HBsAg có trong trong tổ chức gan. HBV DNA có trong huyết thanh, trong tế bào gan.

+ HBsAg xuất hiện trong huyết thanh: 1-3 tháng sau lây bệnh; 2-4 tuần trước khi tăng transaminase. HBsAg tồn tại 1- 2 tháng, nhưng có khi tồn tại vài tuần sau khi transaminase trở

về bình thường.

+ Anti - HBc xuất hiện trong huyết thanh 1-2 tuần sau HBsAg xuất hiện; Anti - HBc IgM, là dấu hiệu sơ nhiễm, tồn tại vài tháng.

+ HBeAg (+) trong huyết thanh chứng tỏ virus đang hoạt động, nhân lên mạnh mẽ, tiên lượng xấu, và rất dễ lây lan. HBeAg biến mất trước HBsAg. Sự xuất hiện anti - HBe chưa phải là khỏi bệnh, mà là yếu tố tiên lượng tốt hơn, nói lên virus ngưng hoạt động

Trong 80-90% trường hợp, 1 - 3 tháng sau khi HBsAg biến mất, thì anti- HBs xuất hiện, cho thấy bệnh đã khỏi và có miễn dịch. Anti - HBs tồn tại < 10 năm (nguyên tắc chung) sau khi khỏi viêm gan B. Trong vài trường hợp anti - HBs xuất hiện thoáng qua rồi biến mất trong vài tháng, chỉ tồn tại anti - HBc lớp IgG.

Chẩn đoán mắc viêm gan B mới đây: tìm Anti - HBe IgM.

## 2.5. Tiến triển:

- Viêm gan cấp tính điển hình hoặc không triệu chứng:

Tiến triển lành tính, trong vài tuần transaminase trở về bình thường, HBsAg biến mất, chứng tỏ virus ngừng sự phát triển và nhân lên, Anti - HBs xuất hiện là dấu khỏi bệnh.

- Các thể bệnh cấp tính khác:

+ Thể ứ mật kéo dài, thể tái phát có thể tiến triển như viêm gan điển hình cấp tính.

+ Thể cấp tính nặng: ảnh hưởng gan nặng nề, tỷ lệ prothrombin < 50%.

+ Thể viêm teo gan tối cấp: Hiếm, 1/10<sup>3</sup> của viêm gan B, tỷ prothrombin 30%, bệnh lý não gan, khởi bệnh có triệu chứng lâm sàng như thể thông thường, tiếp đến bệnh lý não gan xuất hiện ( rối loạn ý thức, rung giật nhóm cơ (asterixis) tiến triển trong 2 tuần đầu của thời kỳ hoàng đằm. Có khi, ngay từ những ngày đầu của bệnh, xuất hiện rối loạn ý thức, rồi nhanh chóng đi vào hôn mê, kèm theo hoàng đằm, hạ đường máu, hội chứng tiêu tế bào gan rất rõ, kèm rối loạn đông máu. Thể bệnh này tử vong 80%, nếu không được ghép gan (để viêm gan tái phát sau ghép gan), trường hợp khỏi không để lại di chứng.

- Các thể mãn tính: Gặp 10% trường hợp, virus tồn tại trong tế bào gan, mang HBsAg (+) > 6 tháng, hay gặp sau viêm gan cấp thể không triệu chứng, hoặc biểu hiện lâm sàng nhẹ, đặc biệt hay gặp ở 50% người suy giảm miễn dịch và ở 90% trẻ sơ sinh bị viêm gan.

+ Người mang HBsAg mãn tính không triệu chứng: 30% những người mang HBsAg mãn tính; transaminase bình thường; virus không nhân lên; HBeAg, HBV DNA; DNA polymerase trong huyết thanh (-); vì thế có thể cho thấy thấy tổn thương gan dạng xơ hóa không đáng kể. Tuy nhiên, người mang HBsAg có thể tái hoạt động một viêm gan cho nên cần sinh thiết gan; hoặc xét nghiệm transaminase, HBeAg hoặc HBV DNA, anti - HBs đều đặn (4 – 6 tháng/lần).

+ Viêm gan B mãn: HBsAg (+) và tăng transaminase > 6 tháng. Khi phát hiện HBsAg (+) tình cờ, thì viêm gan mãn được xác định khi anti - HBc IgG (+).

\* Viêm gan mãn tồn tại: 40% những người mang HBsAg mãn tính, hình ảnh sinh thiết gan thấy tế bào viêm xâm nhập và hoại tử tế bào gan **chỉ khu trú khoảng cửa và không lan tỏa**, có thể khỏi bệnh sau 2 - 7 năm tiến triển (hiếm hơn tiến tới viêm gan tồn tại kéo dài), có khi tiến đến viêm gan mãn tấn công và xơ gan.

\* Viêm gan mãn tấn công: 30% viêm gan mãn, sinh thiết thấy có tế bào viêm thâm nhập và hoại tử tế bào gan khu trú ở **khoảng cửa và quanh khoảng cửa**, dẫn tới hoại tử cầu nối làm tách ra tổ chức thùy gan nhỏ, cuối cùng gây xơ gan.

\*\* Lâm sàng:

Triệu chứng viêm gan mãn thường nghèo nàn, có khi bệnh nhân than phiền mệt mỏi, tức hạ sườn phải. Khám lâm sàng không phát hiện gì. Transaminase tăng nhẹ (gấp 1,5 - 2 lần giới hạn trên bình thường). Các xét nghiệm sinh hóa khác bất thường tùy vào tiến triển bệnh ở gan. Kháng thể kháng cơ trơn (-) hoặc (+) nhẹ.

Các biểu hiện ngoài gan gặp trong viêm gan mãn tấn công và cũng gặp ở thể bệnh cấp thông thường, như sưng khớp, viêm cầu thận và viêm nút quanh động mạch.

\*\* Huyết thanh người viêm gan mãn:

(1) HBsAg (+), IgM anti-HBc (-), IgG anti-HBc (+): xác định viêm gan mãn B mãn tính.

(2) HBV DNA (+) và tồn tại HBsAg (+) > 6 tháng: xác định viêm gan B mãn tính.

Nhưng HBsAg (-) vẫn chưa thể loại trừ chẩn đoán (do đột biến đào thoát), tế bào gan bị nhiễm HBV mãn tính có đặc điểm là tổng hợp liên tục HBsAg và hoặc HBcAg chỉ ở trong tế bào gan, mà có thể phát hiện bằng sinh thiết gan và nhuộm miễn dịch huỳnh quang đặc hiệu. Nếu viêm gan mãn mà anti-HBc (+) và HBsAg (-), cần biopsie, đặc biệt nếu Anti-HBc (+) với nồng độ yếu. Mà người ta gọi viêm gan B mãn tính thể ẩn.

(3) HBeAg (+) kéo dài là tiên lượng xấu có nguy cơ viêm gan mãn tiến triển tới xơ gan (chú ý, trường hợp đặc biệt đột biến pre C có HBeAg (-)). Trái lại, anti-HBe (+), xét nghiệm sinh hóa bình thường tức là không còn tổn thương gan là một tiến triển tốt. Trong trường hợp thích hợp hơn cũng thấy lúc đầu HBeAg (+) rồi chuyển đổi huyết thanh qua HBeAg (-) và anti-HBe (+); HBsAg (+) rồi chuyển đổi huyết thanh qua HBsAg (-) và anti-HBs (+).

\*\* Tiến triển viêm gan mãn:

- Diễn tiến khỏi bệnh với chuyển đổi huyết thanh tự nhiên 3% - 5%/năm.

- Hay gặp hơn, tiên lượng thường dè dặt do các biến chứng (những đợt viêm gan tái phát, tự nhiên hoặc do một thuốc giảm miễn dịch khởi động) và nguy cơ do xơ gan và ung thư gan nguyên phát đe dọa đến cuộc sống trước mắt hoặc lâu dài.

Tiến triển của viêm gan mãn có 3 giai đoạn:

+ Giai đoạn đầu: Virus nhân lên & phát triển mạnh mẽ (HBV DNA tăng trong huyết thanh), tăng nhẹ transaminase, trên sinh thiết gan có dấu hiệu viêm gan nhẹ.

+ Giai đoạn hai: vài năm sau, tương ứng đáp ứng miễn dịch mạnh: tình trạng viêm gan tăng lên (tăng transaminase, tổn thương ở mẫu sinh thiết gan) và virus giảm hoạt động. Là giai đoạn hình thành xơ hóa với xơ gan tối đa. Nhiều đợt tái phát của bệnh mãn tính có thể làm virus ngừng phát triển & nhân lên và chuyển đổi huyết thanh mất HBeAg và anti-HBe (+). Trường hợp này, tình trạng viêm gan biến mất (transaminase bình thường, không còn hoại tử và viêm trong gan).

+ Giai đoạn ba: virus không nhân lên và không tiến triển viêm gan. Giai đoạn này, có thể xuất hiện xơ gan và ung thư gan nguyên phát. Cần thiết giám sát alpha - foetoprotein và siêu âm gan đều đặn (6 tháng/1lần). Có thể phát hiện HBsAg (+), có thể xảy ra một viêm gan tái hoạt động (virus nhân lên, tăng transaminase, tổn thương tế bào gan tái xuất hiện). Vì vậy, giám sát transaminase và các kháng nguyên chỉ điểm virus nhân lên là rất cần thiết:

- Xơ gan sau viêm gan:

Là biến chứng tiến triển của viêm gan B mãn tân công, nhưng xơ gan cũng có thể phát hiện nhiễm HBV mãn tính. Ngoài biến chứng do xơ gan (tăng áp tĩnh mạch cửa, suy tế bào gan) còn có từng đợt tái hoạt động viêm gan mãn và ung thư gan nguyên phát. Nhiều yếu tố nguy cơ gây tiến triển xơ gan ở người viêm gan mãn như: lớn tuổi, nồng độ virus cao trong máu, đồng nhiễm virus D, C, HIV, uống rượu, transaminase tăng cao liên tục, kiểu gene C.

- Ung thư gan nguyên phát:

Nói chung, xảy ra ở người có xơ gan trước. Ở vùng dịch tễ viêm gan B lưu hành cao (Phi châu) nhiễm từ khi sinh và hoặc kèm các đồng yếu tố gây ung thư thì tần suất ung thư gan rất lớn: 40-50% số bị nhiễm trong số nhiễm ở trẻ nhỏ chết do xơ gan hoặc ung thư gan. Chủ yếu là u tế bào đơn dòng lan tỏa trong gan.

### 3. Viêm gan virus delta

#### 3.1. Dịch tễ:

Mô tả lần đầu ở Ý, có mặt nhiều nơi trên thế giới, chủ yếu Địa Trung hải, Đông Âu, vài vùng ở châu Phi, Mỹ la tinh; Mỹ và Tây Âu hiếm gặp. Liên quan chủ yếu người nghiện ma túy, quan hệ tình dục bừa bãi. Lây giống như HBV do tiêm chích ma túy, chế phẩm từ máu hoặc do tiếp xúc quá mức thân thiết giữa các cá nhân.

#### 3.2. Virus D (HDV):



Là virus RNA không hoàn chỉnh, sử dụng vỏ của virus viêm gan B (HBsAg). Gây bệnh bằng cách cộng sinh với vỏ HBV có ái tính với tế bào gan.

### 3.3. Lâm sàng:

- Nhiễm đồng thời virus D và HBV: phần lớn trường hợp có triệu chứng như viêm gan B thông thường, có sự hiện diện của virus D không tăng nguy cơ tiến tới viêm gan B mãn. Trái lại, nhiễm đồng thời 2 virus trên làm tăng nguy cơ viêm gan thể teo gan vàng cấp.

- Người viêm gan B mãn bội nhiễm HDV: virus D tìm thấy điều kiện thích hợp ở người viêm gan B mãn (thừa HBsAg) để virus nhân lên nhiều và kéo dài. Bội nhiễm gây nhiều hậu quả:

+ HDV giao thoa với sinh tổng hợp của HBV, người ta thấy giảm nhạy cảm, hoặc biến mất các chỉ điểm (marker) trong huyết thanh và tế bào gan chứng cứ về sự nhân lên của HBV (HBV DNA).

+ HDV làm tăng sự nghiêm trọng các tổn thương gan.

Về lâm sàng, bội nhiễm HDV gây ra viêm gan cấp, trong 80% trường hợp tiến triển qua viêm gan D mãn do biến chứng viêm gan B mãn

### 3.4. Một số điểm chú ý:

Những chỉ điểm huyết thanh một viêm gan D trên bệnh nhân mang HBsAg(+).

+ Phạm vi dịch tễ học: Người tiêm ma túy, quan hệ tình dục bừa bãi, đồng tính luyến ái, liên quan vùng dịch HDV (Ý, Trung Cận Đông).

+ Phạm vi lâm sàng: Viêm gan cấp ở quần thể người nguy cơ viêm gan D, viêm gan cấp ở người mang HBsAg mãn tính, viêm gan mãn hoặc xơ gan ở nhóm người trẻ có nguy cơ viêm gan D, viêm gan cấp tái phát, teo gan vàng cấp, viêm gan cấp có HBsAg (+) và tiến triển nhanh qua viêm gan mãn tấn công.

### 3.5. Tiến triển:

Nhiễm HBV, HDV biểu hiện dưới 2 dạng:

+ Đồng nhiễm HBV/HDV: nguy cơ teo gan cấp 10-20 lần so với viêm gan B cấp.

+ Bội nhiễm HDV ở người nhiễm HBV: dễ tiến tới viêm gan mãn tấn công - xơ gan.

## 4. Viêm gan virus C (HCV)

4.1. Dịch tễ: lây qua máu 90%, qua vật liệu dính máu và vô trùng kém, thường gặp người chích ma túy dùng kim chung (70%). Người khỏe mạnh có thể lây qua tình dục (+/-).

### 4.2. Tác nhân gây bệnh:

Virus C thuộc họ Flavivirus, virus RNA. Không phân lập được virus mà chỉ tách được gene di truyền (acid nhân) trong huyết tương người bị nhiễm (HCV RNA).

### 4.3. Lâm sàng:

Ủ bệnh 4-6 tuần, 95% viêm gan C cấp không triệu chứng và không hoàng đả, thường tăng transaminase nhẹ, bệnh kéo dài nếu không cũng có sự dao động transaminase so mức bình thường. Sau giai đoạn cấp tính 15-20% tiến triển khỏi bệnh, hiếm xảy ra teo gan vàng cấp. Transaminase bình thường > 6 tháng và PCR (-) là khỏi bệnh.

### 4.4. Huyết thanh:

Anti-HCV xuất hiện muộn, 5-6 tháng sau nhiễm (trung bình 15 tuần sau viêm gan). Chưa có test thử IgM anti-HCV hoặc kháng nguyên HCV. Dựa vào test huyết thanh không phân biệt người mang Virus mãn tính với người khỏi bệnh có miễn dịch sau mắc viêm gan C.

Tìm HCV RNA trong huyết thanh bằng phương pháp khuếch đại gene (PCR) để phân biệt người có tiểu thể virus C (viron) trong máu và người viêm gan mãn tính không do HBV mà anti-HCV(-).

Để xác định chẩn đoán viêm gan C cấp, cần loại trừ nhiễm HBV [HBsAg (-) và IgM anti-HBc (-)], loại trừ HAV [IgM anti-HAV(-)], loại trừ Epstein-Barr virus [IgM anti-VCA (-)], loại trừ Cytomegalovirus [IgM anti-CMV (-)], tiền sử không dùng thuốc gây độc gan.

Để xác định viêm gan C mãn tính, phải loại trừ nhiễm HBV và các nguyên nhân gây viêm gan mãn tính hiếm gặp khác. Viêm gan tự miễn, do thuốc, bệnh wilson.

### 4.5. Tiến triển:

Nhiễm HCV có 10 - 15% khỏi bệnh, 20% người lành mang virus, 60 - 70% viêm gan mãn tính trong đó có 20% xơ gan và 3 - 5% ung thư gan nguyên phát/năm. Viêm gan C mãn tính không triệu chứng với transaminase bình thường và tổn thương gan tối thiểu (sinh thiết) 15-25%; số còn lại viêm gan mãn tính tấn công. Trong số viêm gan tấn công, xơ gan xuất hiện 20% trong thời gian 10 - 20 năm sau viêm gan. Các nguy cơ ung thư gặp ở người lớn tuổi, uống rượu, đồng nhiễm HIV hoặc HBV. Khi nhiễm HIV làm tăng nồng độ HCV trong máu sẽ tăng nguy cơ lây qua tình dục và chủ yếu mẹ sang con lúc chu sinh, tăng tiến triển xơ gan và ung thư gan, các nguy cơ này còn tăng lên ở người > 45 tuổi

### 5. Viêm gan virus E (HEV)

#### 5.1. Dịch tễ

Lây qua đường tiêu hóa, bệnh hay gặp ở Á, Phi châu, các trường hợp bệnh gặp ở Bắc Mỹ, Âu châu có liên quan du lịch tới các vùng bệnh lưu hành.

#### 5.2. Tác nhân:

Virus E thuộc họ Calicivirus, virus RNA. HEV được thải ra nhiều trong phân.

#### 5.3. Lâm sàng:

Nhiễm cấp thường có hoàng đả với thể bệnh điển hình.

#### 5.4. Huyết thanh:

Không có chỉ điểm huyết thanh, chẩn đoán viêm gan E cơ bản dựa trên sự lây và loại trừ các nguyên nhân gây viêm gan khác [IgM anti- HAV (-); HBsAg và IgM anti- HBc (-)].

#### 5.5. Tiến triển:

Lành tính, thường gặp **thể nặng chủ yếu ở phụ nữ có thai và nhất là 3 tháng cuối** thai kỳ (tử vong > 10%), bệnh không tiến triển mãn tính.

### 6. Viêm gan virus G (HGV)

- Phát hiện năm 1995, virus có mặt trên thế giới với vùng lưu hành nặng là châu Phi và Đông Âu, cách lây chủ yếu qua máu, nhưng có thể lây mẹ sang con, đường tình dục.

- Họ Flavivirus, cấu trúc gene RNA-có vỏ. Có thể phát hiện virus bằng PCR.

Vai trò gây bệnh chưa xác định, người ta thấy virus nhiễm kết hợp với HCV, có khi HBV trong các trường hợp viêm gan mãn tính

### 7. Virus TTV

Phân lập năm 1997, tỷ lệ người cho máu nhiễm 1% ở Mỹ, 12% ở Nhật và 36% ở Thái lan. Phát hiện virus bằng PCR. Virus DNA chuỗi xoắn đôi, gần gũi với họ Parvovirus, có 2 - 6 genotype khác nhau. Khả năng gây bệnh chưa được xác định, có vai trò nào đó gây viêm gan cấp sau truyền máu hoặc viêm gan mãn tính.

## III. DỰ PHÒNG VÀ ĐIỀU TRỊ VIÊM GAN VIRUS

### 1. Dự phòng

1.1. Dự phòng trước khi nhiễm là quan trọng nhất.

- Với **HAV**:

+ Người lớn: tiêm Havrix (loại người lớn, virus bất hoạt) hoặc Avaxim

Nhân viên y tế, người ở dưỡng đường.

Những người chưa miễn dịch vào vùng dịch lưu hành.

Nhóm nguy cơ: nghiện chích ma túy, đồng tính luyến ái, bệnh ưa chảy máu truyền máu nhiều lần.

Tiêm 2 mũi cách nhau 6 - 12 tháng đáp ứng bảo vệ > 95%, kéo dài ít nhất 10 năm.

+ Trẻ con: trên 1 tuổi tiêm Havrix (loại cho trẻ); hoặc vaccine Twinrix (kết hợp HBV và HAV), tiêm 3 mũi (ngày 0, cách 1 tháng, cách 6 tháng).

- Đối với **HBV, HDV** dùng vaccine dự phòng

+ Các đối tượng có nguy cơ cao:

Nhân viên y tế

Truyền máu nhiều lần (ghép tạng, bệnh ưa chảy máu vv...), người chạy thận nhiều lần.

Tiêm chích ma túy, đồng tính luyến ái mà bạn tình HBsAg (+).

Người nhà có HBsAg (+), trẻ sơ sinh có mẹ HBsAg(+).

Người chưa miễn dịch, người chậm phát triển trí tuệ.

+ Vaccine tái tổ hợp gene (Gen Hevac B Pasteur hoặc Engérix B). Đáp ứng miễn dịch tốt; chỉ 4 - 10% không đáp ứng kháng thể, chủ yếu người lớn > 40 tuổi, người suy giảm miễn dịch, nghiện rượu. Vaccine chỉ chứa HBsAg nên đáp ứng anti-HBs, dung nạp tốt.

Tùy theo tuổi - giới mà hiệu lực vaccine khác nhau. Miễn dịch tốt ở phụ nữ, người < 40 tuổi.

+ Chủng ngừa 3 lần tiêm bắp cách nhau tháng 1 lần, hoặc ngày 0, tháng 1, tháng 6.

+ Nhắc lại 1 mũi sau 5 năm, nếu chủng ngừa sau 25 tuổi và kiểm tra nồng độ kháng thể sau 2 tháng, nếu đủ 10 IU thì không cần tiêm nhắc lại.

+ Phối hợp tiêm HBIg và chủng ngừa viêm gan B (tiêm bắp HBIg 3 lần, 0,1ml/lần x 6 tháng/lần, kết hợp chủng ngừa viêm gan B cho đối tượng mới phơi nhiễm (người chưa miễn dịch tiếp cận máu, tai biến nghề nghiệp, v.v.)

+ Không có vaccine riêng đối với viêm gan Virus D.

- Đối với **HCV** và **HEV** hiện chưa có vaccine đặc hiệu.

1.2. Phòng ngừa sau phơi nhiễm :

Đối với HBV khi mẹ bị nhiễm thì phòng cho con vào kỳ chu sinh, dùng HBIg phối hợp vaccine trong 24 giờ sau sinh, vì các trẻ sơ sinh nhiễm có nguy cơ cao viêm gan mãn.

## 2. Điều trị

2.1. Điều trị viêm gan virus cấp: chủ yếu là hỗ trợ, dinh dưỡng có vai trò nhất định.

- Thức ăn lỏng có ích cho bệnh nhân buồn nôn và nôn. Hạn chế mỡ, đạm. Hồi phục nước - điện giải. Ngừng bia - rượu, chất giải khát lên men. Bệnh nhân chán ăn, suy dưỡng: dùng vitamin. Hạn chế hoạt động khi còn triệu chứng lâm sàng và xét nghiệm viêm gan virus.

- Giám sát, theo dõi bệnh nhân viêm gan cấp chủ yếu dựa vào ASAT/ALAT - bilirubin, chức năng tổng hợp albumin, tỷ prothrombin để đánh giá triển triển của bệnh. Khi bệnh nhân suy gan cấp cho thấy giảm transaminase, giảm Albumin, tăng bilirubin, giảm tỷ Prothrombin; lâm sàng cho thấy mất ngủ, chán ăn.

2.2. Suy gan cấp (teo gan vàng cấp)

- Ngoài viêm gan virus, suy gan cấp có thể do ngộ độ thuốc, thiếu máu gan nặng, độc tố, gan nhiễm mỡ cấp trong thai nghén, bệnh wilson, hội chứng Reye.

- Lâm sàng: bệnh lý não gan, tụt huyết áp, mạch nhanh, vàng mắt - da đậm, xuất huyết tiêu hóa, bội nhiễm, rối loạn đông máu, hạ đường máu, suy thận, rối loạn điện giải - toan kiềm.

+ Đường máu thường giảm < 60mg/dl thì cần truyền thêm đường.

+ Kháng acid, kháng H<sub>2</sub> Receptor, duy trì pH dạ dày > 5 để phòng chảy máu tiêu hóa.

+ Chảy máu nhiều: truyền huyết tương lạnh, máu tươi cùng nhóm.

+ Bệnh nhân có tăng áp nội sọ hoặc hôn mê gan giai đoạn III, IV: dùng mannitol tĩnh mạch 1g/kg, hoặc glucose 30% tĩnh mạch 100 - 150ml, Lasix.

+ Neomycin 0,25g x 4v- 8v ngày chia 2-3lần/ngày x 5 - 7 ngày, có thể metronidazole 1g/ngày x 5 - 7 ngày. Bội nhiễm, dùng kháng sinh không độc gan (Amoxicillin).

+ Thụt tháo phân 2 lần/ ngày, kèm theo Lactulose 50% (đa đường sorbitol, lactose, galactose ) người lớn 2gói/ngày (làm nhuận tràng, tăng đào thải các acid hữu cơ khỏi đại tràng, ức chế vi khuẩn chí, chuyển NH<sub>3</sub> thành NH<sub>4</sub><sup>+</sup> không hấp thu và đào thải theo phân).

+ Ghép gan (trường hợp do HBV, sau ghép gan có thể tái nhiễm virus )

+ Mới đây (2004) N-acetyl cysteine (Acemuc) được dùng trong suy gan bán cấp không rõ nguyên nhân, liều 150mg/ngày trong 3 tuần rồi dùng 75mg/ngày/4 lần/ngày (tiêm TM, nếu bệnh nhân nôn): 7/9 (77%, nhóm dùng thuốc) và 1/6 (17%, nhóm chứng) khỏi bệnh. Dùng trong suy gan cấp do dùng quá liều paracetamol.

- Tử vong do suy gan tiến triển, chảy máu tiêu hóa, nhiễm trùng, rối loạn nhịp tim, trụy mạch, suy thận & vô niệu, hội chứng phổi - gan.

2.3. Viêm gan virus mãn tính

### 2.3.1. Viêm gan B mãn tính

- Chỉ định dùng thuốc cho viêm gan B mãn tính thể hoạt động.
- Mục tiêu điều trị là ức chế sự hoạt động virus cuối cùng làm ngừng tiến triển viêm gan mãn hoạt động và ngăn ngừa xơ gan, ung thư gan. Vì vậy phải điều trị giai đoạn sớm

#### **Interferon alpha**

- Tiêm bắp, dưới da 9 - 10 triệu x 3 lần/tuần (4 - 6 tháng) chuyển đổi huyết thanh 20 - 30%.
- Đáp ứng tốt ở bệnh nhân có: HBV DNA thấp; ALAT tăng cao; có tổn thương viêm-hoại tử trong gan; bệnh nhân không phải người Á châu; nhiễm virus khi lớn tuổi.
- Hiệu quả khi: transaminase bình thường; các marker nhân lên của virus HBV DNA, HBeAg âm tính, anti - HBe (+); lý tưởng là HBsAg (-) và anti-HBs (+). Tuy nhiên có một số trường hợp virus nhân lên và hoạt động lại sau khi ngừng thuốc.

**Pegylated interferon alpha 2a hoặc 2b** (kết hợp interferon với glycol polyethylene, nên thải qua thận chậm, dùng tuần/lần).

- Tiêm bắp, dưới da 180 mcg/tuần Peg. interferon alpha 2a (Pegasys) cho thấy hiệu quả 28% so với interferon alpha 12%, khi dùng 4 - 6 tháng.
- Đáp ứng: mất HBeAg, HBV DNA < 500.000 copies/mL, transaminase bình thường.

#### **Lamivudine**

- Uống 100mg/ngày, ức chế virus nhân lên 80%, nhưng xuất hiện đề kháng do đột biến (15%/năm, chủ yếu dạng YMDD), tuy nhiên, đột biến đào thoát chưa rõ trên lâm sàng, khi có đột biến không ngừng thuốc, trừ khi dùng thuốc thay thế sợ virus phát triển trở lại.

#### **Adefovir dipivoxil**

- Thuốc tương tự nucleoside, tác dụng cạnh tranh với deoxyadenosine triphosphate để ức chế polymerase DNA và enzyme sao chép ngược của HBV, chấm dứt sự tổng hợp chuỗi DNA.
- Liều uống 10 mg/ngày, dùng 48 tuần cùng nhóm placebo có tỷ lệ chuyển đổi anti-HBe tương ứng là 12% và 6%, cải thiện tổ chức học gan 53% và 25%, không phát hiện nồng độ HBV DNA tương ứng là 21% và 0% bệnh nhân. Dùng cho trường hợp kháng Lamivudine.

#### **Tenofovir**

- Thuốc tương tự nucleoside, tác dụng ức chế HBV và HIV.
- Dùng cho người đồng nhiễm HIV và HBV, giảm nồng độ virus > 4 log<sub>10</sub> và hiệu quả trường hợp HBV đề kháng Lamivudine.

#### **Các thuốc khác**

Hiện nay đang điều trị thử các thuốc tương tự nucleoside: Entecavir, Entricitabine, Clevudine.

#### **Phối hợp thuốc**

- Adefovir phối hợp pegylated interferon trong HBV đề kháng Lamivudine.
- Bệnh nhân xơ gan mất bù do HBV không dùng interferon. Nhưng dùng Lamivudine, Adefovir hoặc Tenofovir đơn thuần

### 2.3.2. Viêm gan C mãn tính

#### **Ribavirine**

- Dùng đường uống liều 10,6 mg/kg
- Thuốc có thể gây giảm hemoglobine nhẹ do tán huyết, giảm bạch cầu ngoại biên.

#### **Pegylated interferon alpha 2b hoặc alpha 2a**

Thường dùng Pegasys (Peg alpha 2a) 180 mcg tiêm bắp hoặc dưới da.

#### **Phối hợp thuốc**

Thường kết hợp hai thuốc trên vì ribavirine có tác dụng hiệp đồng với interferon. Cho bệnh nhân uống paracetamol để tránh sốt do interferon.

### **Câu hỏi ôn tập**

1. Trình bày ảnh hưởng của viêm gan virus đối với sức khỏe cộng đồng.
2. Mô tả cấu trúc sinh học, dịch tễ, vài yếu tố lâm sàng của các virus gây viêm gan nguyên phát thường gặp.

3. Trình bày các vùng lưu hành viêm gan B trên thế giới và các hình thái phản ứng của cơ thể khi nhiễm virus viêm gan B.
4. Mô tả tiến triển lâm sàng và biểu thị các marker trong viêm gan B cấp và mãn tính.
5. Trình bày cách thức phòng ngừa và điều trị viêm gan virus cấp và mãn tính.

**Bài 20.****BỆNH NHIỄM VIRUS DENGUE***BsCK2, Ths Phan Quận***Mục tiêu**

1. Xác định tầm quan trọng, tính phổ biến, và phạm vi ảnh hưởng của bệnh.
2. Mô tả một số đặc điểm tác nhân gây bệnh, đường lây, tập tính côn trùng trung gian, các yếu tố nguy cơ gây dịch.
3. Giải thích được các thể lâm sàng bằng cơ thể bệnh học, bệnh sinh-sinh lý bệnh
4. Phân loại thể bệnh, mô tả các bước điều trị sốt dengue, dengue xuất huyết và thể có sốc.
5. Mô tả được cách thức phòng chống sốt dengue xuất huyết.

**Nội dung****I. ĐẠI CƯƠNG**

Bệnh dengue cổ điển gồm sốt cao, đau khớp, đau cơ đã được biết hơn một thế kỷ trước. 1953, lần đầu xác nhận sốt dengue xuất huyết ở Phi luật tân, Thái lan (1958), bệnh lan ra một số nước Đông Nam Á khác.

**1. Định nghĩa**

Sốt dengue và sốt dengue xuất huyết là bệnh nhiễm do virus dengue gây ra, lâm sàng gồm sốt cao đột ngột, gây xuất huyết. Khác với sốt dengue, sốt dengue xuất huyết là bệnh cảnh nặng, có thể sốc và liên quan chặt chẽ tăng tính thấm thành mạch, hạ tiểu cầu và cô đặc máu. Có thể tử vong nếu không được điều trị thích hợp và kịp thời. Có thể gây dịch lưu hành và dịch lớn.

**2. Tác nhân gây bệnh**

Virus dengue, họ Flaviviridae, nhóm Arbovirus (do muỗi truyền), có 4 type huyết thanh D1, D2, D3, D4. Cả 4 type này đều có thể gây dịch sốt dengue, sốt dengue xuất huyết.

Các nghiên cứu cho thấy D2 có liên quan tới sốt dengue xuất huyết / dengue xuất huyết có sốc, gần đây thì liên quan tới D3.

Nhiễm virus dengue lần đầu tạo ra miễn dịch bền suốt đời với type đã nhiễm. Ngoài ra, miễn dịch chéo một phần với 3 type còn lại và có tính bảo vệ nhất thời (6 tháng). Như vậy, nếu nhiễm lần 2 với một type virus dengue khác (nhiễm thứ phát) sẽ mắc bệnh.

**3. Dịch tễ học****3.1. Vật chủ**

Người là vật chủ chính, ngoài ra loài khỉ ở rừng Mã lai và Tây Phi cũng đóng vai trò vật chủ.

**3.2. Đường lây truyền và côn trùng trung gian**

- Lây cho người qua muỗi cái *Aedes aegypti* đốt (gián tiếp), muỗi nhiễm virus có khả năng truyền bệnh khi đốt người. Virus dengue lưu hành trong máu từ khi sốt. Muỗi chưa nhiễm đốt, hút máu bệnh nhân có virus, virus phát triển và nhân lên trong cơ thể muỗi và truyền bệnh sau chừng một tuần.

- Nước ta, *Aedes aegypti* là muỗi truyền bệnh chính, có mặt hầu hết các tỉnh, trừ Đà Lạt, vùng núi cao - khí hậu lạnh phía bắc.

+ Muỗi *Aedes aegypti* sống gần nhà, trong nhà, đẻ ở nước trong và sạch (vật thải rắn đọng nước như vỏ đồ hộp, lốp xe, vỏ chai, hốc cây, hoặc chum vại chứa nước, hòn non bộ...). Đâu nơi treo áo quần, bàn tủ, ít khi ở tường.

+ Muỗi đốt người nhiều nhất lúc 9 - 10 giờ sáng và hoạt động đến 17 - 18 giờ.

+ Chu kỳ phát triển: trứng thành nhộng rồi muỗi trưởng thành.

+ Muỗi phát triển ở 20 - 30<sup>0</sup>c, chu kỳ phát triển nhanh 9 ngày, trung bình 12, chậm 20 ngày.

- Ngoài ra, người ta còn phân lập virus ở muỗi *Aedes albopictus* tại Châu Á - Thái Bình Dương, hiện đã xuất hiện một số nơi trên thế giới, kể cả nước ta.

### 3.3. Sự phân bố và tỷ lệ

#### 3.3.1. Trên thế giới

- Virus dengue có ở các nước nhiệt đới, bán nhiệt đới. Các type huyết thanh lưu hành ở Đông Nam Á: D1, 2, 3, 4; Tây phi: D1, 2; Đông phi: D2; vùng biển Carribea: D1, 4; Bắc mỹ: D2, 3.

- Lần đầu tiên dengue xuất huyết ở Phi luật tân (1953), sau đó Đông Nam Á, các quần đảo Thái Bình Dương, Trung Quốc, Lào, Campuchia, và các nước khác.

- Năm 1956 - 1990 có 3.071.245 ca mắc bệnh, 51.087 ca tử vong (Báo cáo từ 12 nước Châu Á, các đảo Thái Bình Dương, Cu Ba, Venezuela).

#### 3.3.2. Nước ta

- Sốt dengue, sốt dengue xuất huyết quanh năm, dịch thường xảy ra cuối hè, đầu mùa mưa. Vùng đồng bằng sông Cửu Long và các tỉnh ven biển miền Trung là vùng lưu hành cao chiếm 84% số mắc của cả nước. Năm 1997, bệnh xảy ra tại 50/61 tỉnh, thành với 107.188 ca bệnh, 226 ca tử vong. Số mắc tăng 19% so với năm 1996. Năm 1998. Tính đến ngày 16/8 có 84.505 ca bệnh và tử vong 186. Chu kỳ dịch 3-4 năm.

- Đối tượng mắc bệnh chủ yếu trẻ từ 3- 9 tuổi, thanh thiếu niên và trung niên. Các tỉnh phía nam, trẻ em mắc đến 90%. Trong khi ở phía Bắc, tỷ lệ người lớn trong các vụ dịch 9,6% - 38,6%. Không khác biệt giới. Trước đây dịch ở thành phố, thị xã, nay lan rộng đến nông thôn.

#### 3.4. Các yếu tố nguy cơ dịch xảy ra

- Mật độ dân cao, vệ sinh môi trường kém, là điều kiện tồn tại và phát triển muỗi truyền bệnh.

- Ý thức phòng bệnh kém, vất bừa bãi vật dụng thừa, chất thải rắn đọng nước quanh vườn.

- Nhiệt độ thích hợp cho muỗi *Aedes aegypti* phát triển (20 - 30°C), gió mùa làm dịch tăng.

- Chỉ số nhà có bọ gậy *Aedes aegypti* hoặc chỉ số vật chứa có bọ gậy 2% là đủ cho dịch lan truyền (vật chứa bọ gậy/100 nhà, tỷ lệ % vật chứa bọ gậy).

- Người giao lưu mạnh từ vùng dịch đến vùng khác nơi có vector làm dịch lan truyền rộng.

## II. CƠ THỂ BỆNH

- Trường hợp tử vong do sốt dengue xuất huyết, chảy máu da, tổ chức dưới da, niêm mạc ống tiêu hóa, tim, gan ở các mức độ khác nhau. Ít khi chảy máu não, dưới màng nhện chảy máu ít.

- Tràn dịch thanh mạc với protein cao (chủ yếu albumin) như màng phổi, xoang bụng.

- Thành mạch (soi dưới kính hiển vi quang học) thay đổi không có ý nghĩa, hay gặp tại các cơ quan bị tổn thương, tại đây mao động mạch-tĩnh mạch xung huyết và xuất huyết xung quanh. Monocyte và lymphocyte xâm nhập quanh mạch máu. Trong lòng các động mạch nhỏ có những cục máu đông gặp ở bệnh nhân người lớn xuất huyết nặng.

- Phế nang: tế bào đơn nhân thâm nhập vào thành phế nang và tổ chức khe.

- Tim: từng vùng cơ tim xung huyết.

- Gan: tế bào hoại tử khu trú, phù nề; theo Innis (1990) có hình ảnh tế bào lan rộng trên tử thiết. Tế bào Kupffer thoái hóa hyalin; xoang gan, khoảng cửa tụ tập nhiều tế bào Mono và Neutro.

- Tổ chức lymphô: tăng hoạt hệ thống B lymphô, tăng sinh tương bào, mẫu bào lymphô, mầm tăng trưởng trung tâm tăng hoạt mạnh, tăng sinh số lớn nguyên bào miễn dịch.

- Kháng nguyên virus dengue có ở tế bào gan, lách, tuyến hung, hạch bạch huyết, tế bào Kupffer, tế bào lát trong xoang gan, tế bào lát phế nang.

- Tủy xương: thành phần tủy xương bị ức chế, cải thiện sau khi hết sốt.

- Thận: phức hợp miễn dịch dạng viêm cầu thận, khối không để lại di chứng.

- Monocyte và lymphocyte xâm nhập các mao mạch da; bỏ thể, globulin miễn dịch và fibrinogen đọng trên thành mạch máu ở da.

- Mẫu sinh thiết da bệnh nhân sốt dengue xuất huyết soi dưới kính hiển vi điện tử cho thấy trong các tế bào nội mạc, tăng số lượng các không bào và các thể ảm bào, là bằng chứng gây thoát huyết tương từ mao mạch vào khoảng quanh mao mạch.

### III. BỆNH SINH - SINH LÝ BỆNH

#### 1. Các biến đổi bệnh lý trong sốt dengue xuất huyết có sốc

##### 1.1. Tăng thấm thành mao mạch

Thoát huyết tương vào khoảng gian bào và các xoang (màng phổi, màng bụng v.v.), gây cô đặc máu, nếu mất nhiều gây giảm thể tích máu, huyết áp tụt, mạch yếu và sốc. (cần xét nghiệm Hct, thường tăng vào ngày 3-7 sau sốt, vào lúc hạ nhiệt độ).

##### 1.2. Các biến đổi về tình trạng cầm máu: liên quan đến 3 yếu tố chủ yếu:

- Những thay đổi về thành mạch máu.
- Số lượng và độ tập trung tiểu cầu giảm (< 100.000/mL ngày thứ 2-3 sau sốt, trước Hct tăng).
- Rối loạn đông máu.

Cả 3 yếu tố này có ở sốt dengue xuất huyết/dengue xuất huyết có sốc, nhưng mức độ khác nhau quyết định thể lâm sàng.

#### 2. Hai giả thuyết về cơ chế bệnh sinh

##### 2.1. Thuyết nhiễm virus thứ phát

Còn gọi tăng cường nhiễm virus do miễn dịch lần đầu, Halstead đề xuất sau khi nghiên cứu dịch tễ ở Thái lan. Khi nhiễm dengue lần 2; vì lần đầu nhiễm một type khác nên có một phần miễn dịch chéo với lần 2, phần Fc của kháng thể lần đầu gắn với yếu tố nối kết trên tế bào đơn nhân / đại thực bào. Phức hợp này thúc đẩy virus thâm nhập đơn nhân/đại thực bào dễ hơn, gây nhiễm một lượng lớn virus, gây ra các thể lâm sàng nặng.

Tế bào đơn nhân/đại thực bào bị nhiễm virus trở thành đích của cơ chế miễn dịch đào thải, các tế bào này bị hủy, giải phóng các cytokin (IL, TNF), yếu tố hoạt hóa tiểu cầu (PAF) và Urokinase (plasminogen). Chúng là chất trung gian hóa học này gây tăng thấm mao mạch, hoạt hóa bổ thể, suy tuần hoàn, rối loạn thromboplastin tổ chức, rối loạn đông máu.

##### 2.2. Thuyết độc lực virus dengue

Tình trạng nặng sốt dengue xuất huyết / dengue xuất huyết có sốc xảy ra trong nhiễm virus tiên phát, nghiên cứu cho thấy là chủng có độc lực mạnh hoặc yếu. Hiện nhiều quan điểm cho là độc lực của chủng virus là yếu tố quan trọng quyết định mức độ nặng nhẹ của bệnh.

Tóm lại, quan điểm khác nhau về bệnh sinh sốt dengue xuất huyết chưa được thống nhất. Duy chỉ một điều khi nhiễm virus dengue gây hậu quả tăng thấm thành mạch, hạ tiểu cầu, gây rối loạn đông máu cần phải xử trí sớm nếu không có thể tử vong do thể nặng có sốc.

### IV. LÂM SÀNG

Ủ bệnh 4-6 ngày, có 2 tình huống: có triệu chứng, không triệu chứng. Loại có triệu chứng gồm 3 dạng lâm sàng: dengue cổ điển, dengue xuất huyết, dengue xuất huyết có sốc.

#### 1. Sốt dengue

Bệnh cảnh lệ thuộc tuổi, trẻ con và trẻ em có thể có bệnh cảnh sốt không rõ nguyên nhân kèm ban sần.

Trẻ lớn và người lớn thường sốt cao đột ngột, đau đầu nhiều, đau hố mắt, đau cơ - khớp, phát ban; xuất huyết da hiếm gặp (dây thắt (+), hạch ức đòn chũm, hạch trên lồi cầu, gan lách bình thường. BC giảm, có khi tiểu cầu giảm, Hematocrit bình thường, transaminase bình thường, diễn biến trong vòng một tuần, thời gian hồi phục 1-2 tuần, mệt mỏi kéo dài. Vùng Đông Nam Á sốt do virus Chikungunia có bệnh cảnh lâm sàng như sốt dengue.

Sự khác biệt dengue cổ điển (ít có xuất huyết, không tăng Hct) với dengue xuất huyết (có xuất huyết, tăng Hct).

#### 2. Sốt dengue xuất huyết

Sốt dengue xuất huyết điển hình thường có 4 triệu chứng lâm sàng: sốt cao, xuất huyết (có khi gan to, thường suy tuần hoàn), giảm tiểu cầu nhẹ đến nặng, đồng thời với cô đặc máu (Hct tăng) là dấu đặc trưng của sốt dengue xuất huyết.

- Khởi phát đột ngột, sốt cao, mất - mất xung huyết, nhức đầu nhiều, đau sau hố mắt, đau cơ khớp, buồn nôn, chán ăn, có khi đau họng và họng đỏ, khó chịu thượng vị, tức hạ sườn phải, đau toàn bụng hay gập.



- Sốt 2-7 ngày, rồi nhiệt độ bình thường, gần bình thường. Sốt 40-41 độ C, có thể kèm co giật.  
 - Dấu xuất huyết: hay gặp dây thắt (+), có những vết bầm tím, hoặc chảy máu tại nơi tiêm chích, đa số trường hợp: xuất huyết dạng chấm các chi, nách, chảy máu mũi, chảy máu chân răng, có khi đái máu, hành kinh kéo dài, có khi xuất huyết đường tiêu hóa là tiên lượng nặng; phát ban ở da cũng gặp.

- Gan to xuất hiện sớm trong giai đoạn sốt, từ sờ được cho đến 2-4cm dưới sườn, ấn tức. Không có mối liên hệ giữa gan to và độ trầm trọng của bệnh. Nhưng gan to hay gặp trong trường hợp sốc, transaminase tăng nhẹ, gan mềm, có khi (rất hiếm) vàng mắt, da.

- Sưng hạch: trên lồng cầu, dọc theo cơ ức đòn chũm; ấn hơi tức, không đỏ da, có khi sưng hạch toàn thân, hạch xuất hiện sớm.

Diễn biến xấu xảy ra lúc hạ nhiệt, sau sốt 3-4 ngày, có khi kèm dấu hiệu rối loạn tuần hoàn với mức độ nặng nhẹ khác nhau. Nhẹ thì vã mồ hôi nhẹ, đầu chi hơi lạnh, nhịp tim nhanh, huyết áp hơi hạ do thoát huyết tương nhẹ. Với trường hợp nặng do thoát một lượng huyết tương lớn, sốc có thể xảy ra diễn biến tới sốc nặng nếu không cấp cứu kịp thời sẽ tử vong.

Mức nặng nhẹ của bệnh tùy vào việc chẩn đoán, xử trí sớm hoặc muộn. Giảm tiểu cầu và tăng Hct thường có trước sốc.

### 3. Sốt dengue xuất huyết có sốc

Bệnh nhân đang sốt cao, đột ngột tổng trạng xấu đi với dấu hiệu tiền sốc xuất hiện, thường ngày 3-7 của bệnh:

- Thần kinh: Trẻ hơi ly bì, vật vã, hốt hoảng, quấy khóc, người lớn thì tỉnh táo.
- Đau bụng: nhất là đau vùng gan, có khi đau toàn bụng.
- Đầu chi hơi lạnh, trong khi thân nhiệt cao.
- Có thể tụt nhiệt độ.
- Người nhom nhóp mồ hôi trán, mặt

Sốc xuất hiện: Mạch nhanh nhỏ khó bắt, huyết áp kẹp bất kể mức độ nào, hoặc huyết hạ kèm theo da lạnh, đầu chi tím tái, người vật vã; thăm khám, có khi tràn dịch màng phổi, màng bụng, có khi không có xuất huyết ở da. Bệnh nhân sốc có thể tử vong, nếu không điều trị kịp thời và đúng thì sốc sâu hơn, mạch không bắt được, huyết áp không đo được.

Đa số bệnh nhân vẫn tỉnh táo cho đến giai đoạn cuối cùng.

Khi sốc không được xử trí sẽ gây các biến đổi: toan chuyển hóa, chảy máu tiêu hóa (dạ dày - ruột) và các cơ quan khác, có thể xuất huyết ở não gây hôn mê, tử vong.

Thời kỳ hồi phục của sốt dengue xuất huyết/dengue xuất huyết có sốc thường là ngắn, trường hợp sốc nặng nếu qua khỏi trong vòng 2-3 ngày, bệnh nhân ăn ngon trở lại là dấu tiên lượng tốt. Thời kỳ hồi phục thường có mạch chậm, loạn nhịp xoang, có khi rất chậm.

## V. BIỂU HIỆN LÂM SÀNG VÀ BIẾN CHỨNG HIỂM GẶP

### 1. Thần kinh

- Sốt dengue xuất huyết kèm biểu hiện viêm não (ở Mã lai, Miến điện, Thái lan, Cộng hòa Dominica, Puerto - Rico)

- Có khi co giật, co cứng, rối loạn ý thức, có khi kèm theo liệt (dịch não tuỷ bình thường).

### 2. Gan

Tổn thương gan gặp ở trẻ con (< 12 tháng tuổi), lưu ý ngộ độc thuốc do quá liều Paracetamol.

### 3. Thận

Suy thận cấp do sốc kéo dài, hội chứng tán huyết tăng urê máu.

### 4. Đông máu rải rác nội mạch

Có thể xảy ra trong đa số trường hợp sốc nặng, nhất là khi có chảy máu trên lâm sàng.

## VI. XÉT NGHIỆM

### 1. Máu

- Tiểu cầu: < 100.000/ mm<sup>3</sup> (ngày thứ 3-7), độ tập trung giảm.

- Cô đặc máu (Hct tăng) trong trường hợp có sốc Hct tăng > 20% so với mức bình thường.

Là 2 dấu đặc trưng trong sốt Dengue xuất huyết.

- Bạch cầu máu: thường giảm số lượng.

## 2. Một số thành phần khác trong máu

- Protein máu giảm, Natri máu giảm.

- Transaminase tăng nhẹ.

- Toan hóa máu: ở trường hợp sốc kéo dài.

## 3. Các yếu tố đông máu

- Fibrinogen giảm, Prothrombin giảm; VIII, XII, antithrombin III, alpha - antiplasmin, đều giảm; thời gian thromboplastin từng phần kéo dài.

## 4. Phân lập virus (thực hiện trong nghiên cứu hoặc giám sát)

Phân lập từ huyết thanh, huyết tương, từ mẫu sinh thiết - tử thiết (gan, lách, hạch, thymus).

Lấy mẫu nghiệm sớm, trong quá trình bệnh, chuyển nhanh đến phòng thí nghiệm, là xét nghiệm đặc hiệu nhưng tỷ lệ (+) thấp, (chỉ thực hiện ở phòng xét nghiệm cao cấp).

## 5. Chẩn đoán huyết thanh (dùng chẩn đoán xác định và nghiên cứu)

Có 2 loại đáp ứng miễn dịch trong nhiễm dengue cấp tính:

Đáp ứng tiên phát gặp ở người chưa bị nhiễm hoặc chủng vắc xin chống flavivirus (sốt vàng, viêm não Nhật Bản), nồng độ kháng thể tăng chậm.

Đáp ứng thứ phát gặp ở người bị nhiễm hoặc chủng vắc xin ngừa flavivirus (sốt vàng viêm não Nhật Bản), nồng độ kháng thể tăng nhanh.

### 5.1. Phản ứng ức chế ngưng kết hồng cầu ngưng (HI)

Dựa vào khả năng kháng thể dengue ức chế ngưng kết hồng cầu, cần thực hiện càng sớm càng tốt trong quá trình bệnh. Tốt nhất làm cả 4 type và 2 mẫu cách nhau 1-4 tuần, hiệu giá lần 2 gấp 4 lần hiệu giá kháng thể lần đầu là (+) điển hình.

### 5.2. Phản ứng cố định bổ thể

Phản ứng này không nhạy bằng HI, phản ứng này là tiện lợi vì chỉ IgG kháng Dengue mới cố định bổ thể với kháng nguyên dengue. Nồng độ kháng thể cố định bổ thể lần 2 tăng gấp 4 lần đầu, 2 lần lấy mẫu cách nhau < 2 tuần thì có nghĩa nhiễm trùng thứ phát.

### 5.3. Phản ứng trung hòa

Có nhiều loại phản ứng trung hòa trong chẩn đoán nhiễm dengue, nhưng có lẽ đặc hiệu và nhạy cảm nhất là pha loãng huyết thanh. Đối với nhiễm tiên phát, kháng thể trung hòa đơn type được phát hiện sớm trong giai đoạn đầu của kỳ hồi phục. Đối với nhiễm thứ phát, kháng thể trung hòa có nồng độ cao, chống lại 2 tới 4 type virus dengue.

### 5.4. Phát hiện IgM và IgG và những kháng thể kháng dengue khác

- Kháng thể IgM kháng dengue được tạo nên tạm thời cả trong nhiễm tiên phát, lần thứ phát; phát hiện nó có ý nghĩa đang nhiễm hoặc vừa mới nhiễm dengue.

- Kháng thể IgG kháng dengue cũng gặp trong cả nhiễm tiên phát, nhưng lượng kháng thể trong nhiễm thứ phát lớn hơn nhiều so với nhiễm tiên phát.

Người ta có thể dùng phương pháp MAC - ELISA lấy máu chỉ một lần sau ngày thứ 5 của bệnh. (IgM Antibody Capture - ELISA).

Gần đây hơn có phương pháp miễn dịch enzyme (dot enzyme immuno - assay: DEIA) để phát hiện kháng thể dengue có độ đặc hiệu cao (97,3%)

## VII. CHẨN ĐOÁN

### 1. Chẩn đoán lâm sàng

#### 1.1. Chẩn đoán sốt dengue

- Trẻ: sốt + phát ban.

- Trẻ lớn, người lớn:

+ Sốt cao đột ngột

+ Nhức đầu nặng, đau hố mắt.

+ Xung huyết.

+ Đau cơ khớp.

#### 1.2. Chẩn đoán sốt dengue xuất huyết (có hỗ trợ của xét nghiệm)

Gồm 4 tiêu chuẩn:

- Sốt: Tính chất khởi phát đột ngột, cao, kéo dài 3-7 ngày.
- Những biểu hiện xuất huyết: gồm ít nhất đây thắt (+), (2,5cm<sup>2</sup> có trên 20 chấm xuất huyết có thể (-) hoặc (+) nhẹ trong giai đoạn sốc nặng. Rồi (+) có khi rất mạnh giai đoạn khỏi sau sốc) hoặc một trong những triệu chứng sau.
  - + Chấm xuất huyết, đám xuất huyết, đám bầm tím.
  - + Chảy máu cam, chảy máu chân răng.
  - + Nôn máu và / hoặc ỉa phân đen
- Giảm tiểu cầu <100.000/mm<sup>3</sup>.
- Cô đặc máu: Hct tăng (> 20% so với mức bình thường; hoặc chứng có khách quan tăng tính thấm thành mao mạch).

Chẩn đoán sốt dengue xuất huyết có sốc:

Gồm các triệu chứng của sốt dengue xuất huyết + dấu hiệu suy tuần hoàn (-mạch nhanh và yếu; tụt huyết áp hoặc huyết áp kẹt; kèm theo da lạnh, ẩm, người vật vã).

2. *Chẩn đoán độ nặng nhẹ của sốt dengue xuất huyết / có sốc*

Độ I: Sốt + Triệu chứng toàn thân không đặc hiệu + dấu đây thắt (+)

Độ II: độ I + xuất huyết tự nhiên ở da và hoặc nơi khác.

Độ III: Suy tuần hoàn (mạch nhanh, yếu; huyết áp kẹt hoặc hạ; da lạnh ẩm; vật vã)

Độ IV: Sốc nặng (mạch + huyết áp không có).

Hiện diện giảm tiểu cầu, cô đặc máu để phân biệt sốt xuất huyết dengue độ I,II với sốt dengue. Phân độ nặng nhẹ hữu ích về lâm sàng và dịch tễ học trong các vụ dịch ở trẻ em.

*Một số lưu ý khi theo dõi và chẩn đoán*

- Sự khác biệt giữa sốt dengue và sốt dengue xuất huyết ở chỗ sốt dengue không có tăng thấm thành mạch vì vậy thể tích huyết cầu bình thường (Hct) hoặc không có tràn dịch các màng cơ thể, trong khi đó sốt dengue xuất huyết có tăng thấm thành mạch (Hct tăng 20% so với mức bình thường) hoặc có tràn dịch ở các màng cơ thể.

- Nhiễm virus dengue ở người lớn, số lượng tiểu cầu máu có thể giảm < 150.000<sup>tc</sup>/mm<sup>3</sup> và độ tập trung giảm có thể gặp cả trong sốt dengue lẫn sốt dengue xuất huyết, thay vì < 100.000<sup>tc</sup>/mm<sup>3</sup> như tiêu chuẩn của WHO đưa ra, mới gọi là sốt dengue xuất huyết.

- Trong quá trình lâm sàng của nhiễm virus dengue, trong giai đoạn đầu khó có thể phân biệt sốt dengue với sốt dengue xuất huyết, nhất là khi các bằng chứng tối thiểu giúp chẩn đoán chưa được đầy đủ, người thầy thuốc cần quan tâm theo dõi như là một trường hợp sốt dengue xuất huyết. Để phân loại sốt dengue và sốt dengue xuất huyết chỉ có thể thực hiện sau cùng khi mà diễn tiến lâm sàng chấm dứt.

3. *Chẩn đoán gián biệt*

3.1. Giai đoạn sớm của sốt dengue xuất huyết

Gián biệt bệnh nhiễm khuẩn: sốt rét, nhiễm các virus khác với khởi phát đột ngột.

- Xoắn khuẩn *Leptospira*: khởi phát đột ngột đau cơ tự nhiên hoặc thăm khám (cơ căng chân, đùi, thắt lưng); xung huyết kết mạc, da.

- Sốt mò: khởi phát đột ngột, xung huyết ngoài da, đau mỗi cơ khớp, liên quan dịch tễ.

- Cúm: Sốt, viêm long hô hấp, dịch tễ.

- Sốt rét: Sốt liên tục, có khi xung huyết da, kết mạc nhẹ, lách to, liên quan dịch tễ.

3.2. Ngày thứ 3-4 trở đi

Khi có suy tuần hoàn, kèm cô đặc máu và hạ tiểu cầu được gián biệt sốc nhiễm khuẩn não mô cầu hoặc vi khuẩn khác.

## VIII. ĐIỀU TRỊ

1. *Nguyên tắc*

Kịp thời, khẩn trương, đầy đủ, thích hợp.

- Ngay từ khi sốt, tốt nhất nên bồi phụ nước điện giải bằng ORS sẵn có ở trạm y tế.

- Hạ sốt khi  $> 39^{\circ}\text{C}$ , nhất là trẻ em; đắp khăn ướt hạ nhiệt, hạn chế thuốc hạ nhiệt trừ khi cần. Không dùng thuốc có gốc A. salicylique.
- Khi sốc, hồi phục tích cực bằng dung dịch Ringer's, lactate, Natri clorua 9‰; nếu chưa ổn dùng dịch keo.
- Xuất huyết nặng, giảm tiêu cầu nặng có thể truyền máu hoặc tiêu cầu khối.
- Truyền dịch phải theo dõi và kiểm tra bằng Hct, áp lực tĩnh mạch trung tâm nếu có thể.

## 2. Điều trị thực tế

### 2.1. Sốt Dengue xuất huyết (Độ I & II) : Điều trị tại tuyến cơ sở.

- Bù nước điện giải:
  - + Uống ORS, trẻ em 150ml/kg/ngày, người lớn 1-2 gói uống/ngày. Có thể uống nước trái cây, nước dừa, chanh đường v.v..
  - + Truyền dịch: nôn nhiều, không uống được, người hơi vật vã mệt, sốt cao (1 NaCl 9‰ + 1. Glucose 5%, 5%, Ringer's Lacte).
- Lượng dịch và tốc độ tùy thuộc vào lâm sàng: mạch, huyết áp, nhịp thở, Hct.
  - Trẻ em: Khởi đầu 6-7ml/kg/giờ. Lượng dịch trung bình 100-120ml/kg/ngày.
  - Người lớn: 1-1,5 lít/ngày tùy trường hợp.
- Hạ sốt : sốt  $> 39^{\circ}\text{C}$ , để tránh co giật:
  - + Giảm bớt áo quần, chườm khăn ướt.
  - + Paracetamol: Trẻ  $< 12$  tuổi liều không quá 60mg/kg/ngày. Trẻ lớn và người lớn 300-600mg/lần x 3 - 4 lần /ngày.
  - + Khi nhiệt độ tụt cần đắp ấm.
- Điều trị triệu chứng khác:
  - + An thần: Seduxen 0,2-0,8mg/kg/ngày, phòng co giật khi sốt cao.
  - + Vitamin C.
- Người ta có thể dùng thuốc nam : có tác dụng thanh nhiệt, lương huyết, chỉ huyết, giải độc, nâng cao thể trạng. Điều trị dành cho độ I&II. Chỉ uống thuốc nam, nghỉ ngơi, ăn nhẹ (Hướng dẫn của Bộ y tế 4882/YT-YH)

Lá cúc tần 12 gram.

Cỏ nhọ nồi 16 gram.

Mã đề 16 gram.

Trắc bách diệp (sao đen) 16 gram (thay bằng lá sen sao 12 g).

Sắn dây củ 20 gram (có thể thay bằng 16g lá dâu).

Rau má 16 gram.

Gừng tươi 3 lát.

Cách dùng: 60ml nước sạch, đun sôi 30 phút, uống ngày 3 lần, uống lúc còn ấm (người lớn).

Trẻ 1-5 tuổi: 1/3 liều người lớn

6-13 tuổi: 1/2 liều người lớn

$> 14$  tuổi: bằng liều người lớn.

### 2.2. Sốt Dengue xuất huyết có sốc (độ III&IV): điều trị tại tuyến cao hơn.

- Truyền dịch:
  - + Với các dịch đã nêu, tốt nhất là Ringer's Lactae hoặc NaCl 9‰ 20mg/kg/giờ.
  - + Truyền đến khi huyết áp ổn định và mạch chậm, bệnh nhân hết vật vã, tiểu được, sau 1 giờ nếu hết sốc thì giảm xuống còn 10ml/kg/giờ rồi sau giảm xuống còn 3ml/kg/giờ.
  - + Nếu sốc kéo dài: dùng Dextran 40, 10ml/kg/giờ cho đến khi sốc cải thiện.
  - + Rồi duy trì dịch đẳng trương dựa vào Hematorit.
- Lưu ý dịch thừa do tái hấp thu dịch gian bào.
- Thăng bằng kiềm toan: Dựa vào xét nghiệm pH máu,  $\text{HCO}_3^-$ , để bù  $\text{NaHCO}_3$  14‰.
- Khi nào ngừng chuyển dịch ?
- Khi có nguy cơ : hơi khó thở, phổi ran ẩm.
- Tình trạng lâm sàng ổn định: mạch, huyết áp ổn định; HCT ,40%.

Nếu đo được áp lực tĩnh mạch trung tâm (CVP) đạt được 5cm H<sub>2</sub>O, huyết áp ổn định.  
 Khi CVP 5 - 10 cm H<sub>2</sub>O, huyết áp vẫn chưa lên dùng Dopamin 5 mcg/kg/phút hoặc Dobutamin 10 mcg/kg/phút.

- Oxy: cho thở trong trường hợp có sốc.

- Truyền máu:

Xuất huyết nặng - thiếu máu: Hct đã giảm mà huyết áp không lên cần truyền máu.

Xuất huyết nặng, Hct vẫn cao thì truyền huyết tương giàu tiểu cầu, hoặc tiểu cầu khối.

- Thuốc khác:

+ An thần: khi sốt cao hoặc vật vã, Diazepam trẻ 0,2-0,8mg/kg/ngày, người lớn 5-10mg/ngày.

+ Adrenoxyl (10mg) người lớn 1-3 viên, trẻ > 2 tuổi 1-2 viên: khi chảy máu.

+ Lợi tiểu furosemide khi có dấu hiệu thừa dịch.

- Theo dõi điều trị sốc:

+ Mạch, nhiệt, huyết áp, nhịp thở, lượng tiểu 15-30 phút/lần cho đến khi hết sốc, sau đó theo dõi 1-2 giờ cho đến khi ổn định.

+ Có sốc theo dõi Hct (khi sốc 1 giờ/ lần, hết sốc 2 - 3 giờ / lần đến ổn định).

+ Theo dõi bi lan dịch, chú ý không được truyền thừa dịch.

### 3. Tiếp nhận bệnh nhân

- Sốt dengue xuất huyết độ I: điều trị tại tuyến cơ sở, theo dõi chuyển độ, dự báo sốc.

- Sốt dengue xuất huyết độ II: - Có chấm xuất huyết ngoài da: Điều trị tại tuyến cơ sở, theo dõi chuyển độ, dự báo sốc. - Khi có xuất huyết tạng phủ: sơ cứu ở bệnh xá xã, chuyển tuyến trên có nhân viên cấp cứu kèm theo.

- Sốt dengue xuất huyết độ III&IV: - Cấp cứu tại chỗ có tăng cường tuyến trên. - Chuyển bệnh khi đã cấp cứu, duy trì dịch truyền khi chuyển.

## IX. DỰ PHÒNG

### 1. Khi chưa có dịch, bệnh

Biện pháp tốt là giám sát và phòng muỗi *Aedes aegypti*.

1.1. Phòng muỗi *Aedes*: biện pháp hiệu quả, nhất là quản lý môi trường, bằng giám sát môi trường, có cộng đồng tham gia định kỳ theo 3 dạng:

- Thay đổi môi trường: thay đổi lâu đài nơi vector ở (dọn vật đọng nước, đậy kín nước..).

- Vận động môi trường: thay đổi tạm thời, muỗi không có điều kiện sống-sinh sản (dọn vật đọng nước, đậy kín nước, phun thuốc khi có dịch, không thường xuyên).

- Thay đổi nơi ở, hành vi con người: giảm tiếp xúc con người - côn trùng trung gian - tác nhân gây bệnh (nằm màn, không vất rác thải bừa bãi...)

### 1.2. Giám sát muỗi *Aedes aegypti*

Dựa các chỉ số sau để giám sát mật độ muỗi *Aedes aegypti*, nhằm dùng biện pháp kịp thời.

Tỉ lệ phần trăm nhà có bọ gậy; Tỉ lệ phần trăm vật chứa nước có bọ gậy; Chỉ số Breteau = vật chứa có bọ gậy/100 nhà điều tra; Tỷ lệ muỗi đậu hoặc mật độ đậu nghỉ trong 1 khoảng thời gian (phương pháp nhay nhưng tốn kém).

Tại một số nước nhiệt đới, số vùng không *Aedes aegypti* việc giám sát là quan trọng, để tránh muỗi xâm nhập. Chú ý cảng, sân bay, những nơi nhập cảnh.

### 2. Giám sát, phòng, chống dịch bệnh

2.1. Giám sát sốt dengue, sốt dengue xuất huyết: Mục đích là phát hiện sớm vụ dịch, để làm tốt công tác này cần giám sát:

- Giám sát các trường hợp sốt

Phòng khám điểm hoặc tuyến y tế cơ sở có ổ dịch cũ, phải báo số ca sốt/tuần cho cơ quan y tế, theo qui định hệ thống giám sát.

- Số bệnh nhân sốt > 38 độ C. Phương pháp này có thể phát hiện tỉ lệ mới sốt tăng, xác định nguyên nhân sốt bằng nuôi cấy virus hoặc huyết thanh học.

- Phổ biến kiến thức tự chăm sóc cho dân, khi có người mắc bệnh để phòng hậu quả xấu: triệu chứng sốt dengue xuất huyết; đến trạm xá sớm để được chăm sóc (tiêu chuẩn chẩn đoán), pha chế ORS để uống khi bị sốt.

- Nhân viên y tế chẩn đoán sốt dengue, sốt dengue xuất huyết. Ước tính, nếu 100-200 ca sốt dengue sẽ có 1 bệnh nhân sốc do sốt dengue xuất huyết vào bệnh viện.

- Báo cáo ca bệnh

Trường hợp nghi sốt dengue xuất huyết cần báo cáo theo hệ thống.

## 2.2. Giám sát muỗi Aedes aegypti

Thực hiện giám sát cả nước để xác định mật độ quần thể muỗi, lưu hành theo mùa.

## 2.3. Giám sát về virus

Phân lập virus từ bệnh nhân, từ muỗi Aedes aegypti để định type huyết thanh là quan trọng.

## 2.4. Phòng chống dengue xuất huyết

Để phòng dịch bùng phát, phải khống chế muỗi, cách ly-điều trị bệnh nhân ở viện.

- Khống chế muỗi khẩn cấp: khi nghi ngờ có dịch cần tiến hành

+ Truyền thông cho cộng đồng về đặc điểm của bệnh, biện pháp cá nhân dùng để giảm nguy cơ nhiễm bệnh: phun thuốc trong nhà, giảm nơi muỗi ở-sinh sản trong nhà, ngoài vườn.

+ Khoanh vùng khu vực để phun - diệt muỗi, nơi có bệnh nhân, nơi mật độ muỗi cao.

+ Chuẩn bị trước các thuốc diệt muỗi, các phương tiện phun thuốc.

- Cách ly và điều trị bệnh nhân tại viện giảm được nguồn lây

Mục đích: giảm mật độ muỗi nhiễm virus để cắt đường lây, lúc đó người bệnh hồi phục. Thất bại, khi mật độ muỗi không giảm sau chiến dịch.

## 3. Phòng ngừa dịch sốt xuất huyết

Hiện chưa có vắc xin phòng bệnh, nên biện pháp phòng bệnh là phòng muỗi Aedes aegypti đốt.

- Giám sát và điều trị theo tuyến.

- Giám sát và phòng muỗi, quản lý môi trường, khống chế bằng hóa chất, sinh học (thả cá, mesocyclops).

- Dự trữ nước an toàn (đậy kín chum vại nước), quản lý vệ sinh và các chất thải rắn.

- Giáo dục sức khỏe, tuyên truyền y tế cộng đồng, huy động cộng đồng tham gia.

## Câu hỏi ôn tập

1. Mô tả dịch tễ học của bệnh do virus dengue gây ra ở nước ta.

2. Mô tả đặc điểm tác nhân gây bệnh, tập tính côn trùng trung gian, yếu tố nguy cơ dịch sốt dengue xuất huyết.

3. Trình bày cơ thể bệnh học, bệnh sinh-sinh lý bệnh sốt dengue xuất huyết

4. Phân loại thể bệnh, mô tả các bước điều trị sốt dengue, dengue xuất huyết và thể có sốc.

5. Trình bày cách thức phòng chống sốt dengue xuất huyết.

**Bài 21.****BỆNH CÚM, CÚM H5N1 VÀ HỘI CHỨNG HÔ HẤP CẤP TÍNH NẶNG (SARS)***Ts, Bs Trần Xuân Chương***Mục tiêu**

1. Trình bày được tính chất chung của các tác nhân gây bệnh và cách thức lây bệnh cúm, cúm A (H5N1) và SARS
2. Mô tả cách phát hiện, chẩn đoán và điều trị ban đầu những trường hợp cúm có biến chứng, cúm A và SARS..
3. Trình bày cách tổ chức phòng và chống các bệnh trên cho cá nhân và cộng đồng.

**Nội dung****I. BỆNH CÚM**

Bệnh cúm là một bệnh truyền nhiễm cấp tính đường hô hấp do virus influenza gây nên. Tuy trong đa số trường hợp, bệnh chỉ khu trú ở đường hô hấp trên với tiến triển lành tính, nhưng có thể gây tử vong khi có biến chứng. Chúng thường gây nên những vụ dịch, thậm chí đại dịch, do đó số người tử vong vì cúm rất đáng kể.

**1. Tác nhân gây bệnh**

Virus cúm có tên khoa học là virus influenza, thuộc họ Orthomyxoviridae, được phân biệt thành ba typ A,B,C dựa trên sự khác nhau của các kháng nguyên. Cấu trúc của virus cúm gồm hai phần :

- Phần lõi có chứa một sợi ARN mang những thông tin di truyền.

- Phần vỏ có 3 kháng nguyên :

- + Kháng nguyên S (Soluble): là kháng nguyên hoà tan.

- + Kháng nguyên H (Hemagglutinin): giúp virus bám dính vào tế bào cảm thụ

- + Kháng nguyên N (Neuraminidase): giúp giải phóng virus thế hệ sau ra khỏi tế bào.

Hai kháng nguyên H và N của typ thường có những thay đổi. Sự thay đổi kháng nguyên có thể xảy ra từ từ, tạo nên những vụ dịch nhỏ hay có thể đột ngột, tạo nên những đại dịch. Virus B và C ít thay đổi kháng nguyên và chỉ thay đổi chậm nên hiếm khi gây dịch lớn.

- Sự ngưng kết hồng cầu xảy ra khi virus tiếp xúc với bề mặt của hồng cầu. Người ta dựa vào hiện tượng này để nghiên cứu sự nhân đôi của virus và đo nồng độ kháng thể.

**2. Dịch tễ học**

- Bệnh rất dễ lây và lây rất nhanh trong cộng đồng. Trong các vụ dịch, có đến 30-60% dân cư trong vùng có dịch bị mắc bệnh. Các vụ dịch xuất hiện không theo chu kỳ rõ ràng.

- Đường lây : chủ yếu là đường hô hấp. Các giọt nước bọt rất nhỏ của người bệnh dễ dàng lọt vào đường hô hấp của người tiếp xúc và gây bệnh nếu người bị nhiễm không có miễn dịch tương ứng. Người bệnh có thể lây cho người khác từ 6 ngày trước khi có triệu chứng cho đến 1 -2 tuần sau khởi bệnh.

- Sự thay đổi kháng nguyên (nhất là virus typ A) làm giảm khả năng miễn dịch của những người đã từng bị mắc cúm trước đó, do đó làm tăng tỷ lệ mắc bệnh trong cộng đồng, gây nên những vụ dịch, thậm chí đại dịch nếu sự thay đổi kháng nguyên nhiều và đột ngột.

- Bệnh thường xảy ra vào mùa lạnh, từ cuối thu đến mùa xuân năm sau. Dịch đạt đến cao điểm 1-2 tuần sau khi khởi đầu và kéo dài khoảng 1 tháng.

- Tử vong thường xảy ra ở những người có nguy cơ bị biến chứng cao. Đó là những người già yếu (trên 65 tuổi), phụ nữ có thai, có các bệnh về chuyển hoá, có bệnh tim phổi mạn tính, suy thận mạn, những người suy giảm miễn dịch..

### 3. Sinh lý bệnh

Sau khi vào cơ thể theo đường hô hấp, virus bám dính rồi thâm nhập vào tế bào biểu mô của đường hô hấp trên và nhân lên ở đó. Trong quá trình nhân lên và phát triển của vi-rút bên trong tế bào, vi-rút làm rối loạn chuyển hoá tế bào và phá vỡ tế bào lành rò tiếp tục phá vỡ các tế bào khác.

Quá trình này xảy ra khá nhanh nên chỉ trong một thời gian ngắn, virus có thể lan toàn bộ niêm mạc đường hô hấp trên, có khi lan đến tận phế nang. Các tế bào biểu mô sẽ sung huyết, phù nề, hoại tử và bong ra. Sự bong ra của niêm mạc đường hô hấp trùng với sự xuất hiện sốt và sổ mũi. Tuy nhiên sau khi khỏi bệnh, chúng thường được thay thế bởi các tế bào biểu mô mới từ lớp tế bào mầm bên dưới.

### 4. Lâm sàng

#### 4.1 Thể điển hình

##### 4.1.1 Thời gian ủ bệnh

Kéo dài 1-3 ngày, trung bình 48 giờ. Bệnh khởi phát đột ngột với sốt, ớn lạnh, nhức đầu, sổ mũi, đau cơ, mệt mỏi.

##### 4.1.2 Thời kỳ khởi phát

Thường đột ngột, sốt cao 39-40°C, rét run, nhức đầu, buồn nôn, đau mỏi toàn thân.

##### 4.1.3 Thời kỳ toàn phát: có 3 hội chứng:

\* Hội chứng nhiễm trùng:

- Sốt : đột ngột và tăng lên nhanh chóng trong những ngày đầu tiên, có khi lên đến 40 độ C kèm ớn lạnh. Sau đó giảm dần và trở lại bình thường trong vòng 1 tuần.

- Mệt mỏi toàn thân, chán ăn, môi khô, lưỡi bẩn.

\* Hội chứng đau lan toả:

- Nhức đầu: quanh hốc mắt, vùng trán hay thái dương. Có trường hợp ở vùng chẩm. Nhức đầu thường giảm dần từ ngày thứ ba đến ngày thứ năm, gần tương ứng với cơn sốt.

- Đau cơ khớp : đau toàn thân, nhưng rõ nhất là ở cẳng chân và vùng thắt lưng.

\* Dấu hiệu viêm long đường hô hấp trên:

Thường có sổ mũi, ho khan, đôi khi có đàm, rát họng.

- Khám thực thể : có khi không phát hiện gì. Nhiễm virus typ B có thể gặp các triệu chứng ở mắt: đau mắt, sợ ánh sáng, viêm kết mạc.

- Tiến triển : bệnh thường tự hồi phục trong vòng 4-7 ngày khi không có biến chứng. Tuy nhiên chán ăn, ho và mệt mỏi còn kéo dài đến 3 tuần sau, nhất là ở người già.

#### 4.2. Cúm ác tính

Có biểu hiện của hội chứng suy hô hấp cấp do virus cúm gây ra. Thường gặp ở những người suy hô hấp, có bệnh van hai lá, phụ nữ có thai, già yếu hay có suy giảm miễn dịch.

- Lâm sàng: thở nhanh, tím đầu chi, phổi có ran nổ hai bên. Có thể có dấu suy tim phải và rối loạn ý thức. Hiếm hơn có thể viêm cơ tim, viêm màng ngoài tim, suy thận, suy gan..

- X quang phổi : mờ lan toả ở hai phổi. Bệnh nhân thường tử vong do thiếu Oxy nặng.

#### 4.3. Biến chứng

##### 4.3.1. Bội nhiễm phế quản-phổi do vi khuẩn

Đây là biến chứng thường gặp nhất của cúm.

- Tác nhân gây bệnh thường là Haemophilus influenza, phế cầu, liên cầu, tụ cầu vàng..., thường gặp ở người già và người bị suy hô hấp mạn tính.

- Triệu chứng báo hiệu thường là sốt tăng trở lại sau khi đã giảm xuống 1-2 ngày. Bệnh nhân ho nhiều kèm khạc đàm, đau ngực. Nghe phổi có nhiều ran nổ, có thể có hội chứng đặc phổi hoặc viêm phế quản.

- Có thể dùng kháng sinh phòng bội nhiễm ở những người có nguy cơ.



#### 4.3.2. Bội nhiễm Tai-Mũi-Họng

Hiếm gặp hơn, chủ yếu ở trẻ em, bao gồm:

- viêm tai giữa
- viêm xoang
- viêm thanh quản

#### 4.3.3. Biến chứng khác

Rất hiếm gặp, gồm có :

- viêm cơ tim, viêm màng ngoài tim
- viêm màng não lymphô có hoặc không kèm dấu hiệu viêm não
- sảy thai ở phụ nữ có thai
- Hội chứng Reye's : phù não, hạ đường huyết, tổn thương tế bào gan và thận.

Thường chỉ gặp ở trẻ dưới 15 tuổi, có dùng Aspirin để hạ sốt.

- Hội chứng Guillain - Barre

### 5. Chẩn đoán

#### 5.1. Chẩn đoán

Chẩn đoán cúm thường dựa vào :

##### 5.1.1 Lâm sàng

- Các triệu chứng nhiễm virus nói chung : sốt cao đột ngột, mệt mỏi, chán ăn..
- Hội chứng đau
- Dấu hiệu viêm long đường hô hấp trên.

5.1.2 Yếu tố dịch tễ : Có nhiều người cùng mắc bệnh trong vùng bệnh nhân đang sống.

##### 5.1.3 Chẩn đoán xác định

+ Phân lập virus : có thể phân lập virus trong dịch xuất tiết mũi họng hay khí quản, cấy trên tổ chức phôi gà.

+ Chẩn đoán huyết thanh: phương pháp ức chế ngưng kết hồng cầu (Hemagglutination inhibition) hoặc cố định bổ thể (Complement fixation). Cần lấy máu 2 lần, cách nhau 7-10 ngày. Kết quả (+) khi hiệu giá đạt 1/1280 hoặc kháng thể lần 2 tăng gấp 4 lần so với lần đầu.

Các phương tiện chẩn đoán xác định bằng phương pháp huyết thanh học hay phân lập virus rất đắt và không thực tế. Chúng thường chỉ dành cho các nghiên cứu dịch tễ học, phục vụ công tác dự báo và làm vaccine.

#### 5.2 Chẩn đoán biến chứng

Dựa vào các triệu chứng lâm sàng và các xét nghiệm liên quan.

#### 5.3 Chẩn đoán gián biệt

- Trên lâm sàng, rất khó phân biệt với các bệnh do các loại virus khác như virus parainfluenza, rhinovirus, adenovirus.. gây ra. Chủ yếu dựa vào yếu tố dịch tễ.

- Phân biệt với viêm phổi do Mycoplasma, Chlamydia, viêm họng do các vi khuẩn.. Các bệnh này thường không tự giới hạn và đáp ứng với kháng sinh thích hợp.

### 6. Điều trị

#### 6.1 Nguyên tắc

- Không có điều trị đặc hiệu. Chủ yếu điều trị triệu chứng và các biến chứng.
- Nâng cao thể trạng bệnh nhân .

#### 6.2 Điều trị cụ thể

- Nghỉ ngơi, ăn uống và bù nước đủ cho bệnh nhân. Chỉ hoạt động trở lại dần dần khi hồi phục, nhất là những trường hợp nặng.

- Nếu bệnh nhân sốt cao : hạ nhiệt bằng Paracetamol 500 mg x 3-4 lần/ ngày. Không dùng Aspirin hay các dẫn xuất có Salicylate khác, nhất là cho trẻ em.

- Vitamin C, 1 -2 g/ ngày.

- Các thuốc điều trị triệu chứng (kháng histamin, long đàm, giảm ho..): chỉ dùng khi cần thiết. Nếu có ho khan và đau sau xương ức có thể dùng Codeine, 16 - 64 mg mỗi 4 -6 giờ.

- Đối với các bệnh nhân có nguy cơ cao ( trẻ sơ sinh, người già, người có suy hô hấp mạn tính, suy tim.. ) có thể cho kháng sinh phòng bội nhiễm.

- Thuốc chống virus đặc hiệu : Ribavirin, Amantadine và Rimantadine chỉ có hiệu lực nhưng không cao lắm với virus cúm typ A và phải dùng rất sớm ngay sau khi nhiễm virus .

- Điều trị các biến chứng : Kháng sinh thích hợp nếu có bội nhiễm vi khuẩn ( chủ yếu để kháng lại Tụ cầu, Phế cầu và H. influenza ). Bảo đảm hô hấp. Trường hợp hội chứng Reye's: truyền Glucose, chống phù não.

- Điều trị cúm ác tính :

+ Theo dõi và điều trị tại phòng Hồi sức cấp cứu.

+ Hồi sức hô hấp và các biện pháp khác : thở Oxy, thở máy, cân bằng nước-điện giải, kháng sinh.

### 7. Phòng bệnh

- Tuyên truyền rộng rãi kiến thức về cúm cho nhân dân. Đặc biệt nhấn mạnh đến khả năng lây lan mạnh và nhanh, chú ý các đối tượng có nguy cơ biến chứng cao khi mắc cúm.

- Cách ly bệnh nhân nghi cúm. Không cho những người có bệnh tim mạch mạn tính, già yếu..tiếp xúc với bệnh nhân cúm. Nếu có tiếp xúc, có thể dự phòng bằng Amantadine ( hay Rimantadine ) 200 mg/kg/ngày x 3-7 ngày. Khả năng bảo vệ khoảng 70% đối với virus cúm A, nhưng không có hiệu quả đối với virus B. Thuốc kháng virus mới Ribavirin, dùng đường uống hoặc khí dung, tỏ ra có hiệu quả tốt trong dự phòng và điều trị bệnh cúm.

- Trên thế giới, người ta thường chủng ngừa vaccine vào đầu mùa thu (trước mùa dịch hàng năm). Vaccine thường được sản xuất dựa trên các virus cúm gây dịch những năm trước, thường có hiệu quả bảo vệ tốt (khoảng 65 - 70%). Thời gian bảo vệ 3 - 6 tháng. Vì bệnh cúm thường tự giới hạn và tỷ lệ tử vong không cao nên vaccine cúm không được đưa vào chương trình tiêm chủng đại trà. Tuy nhiên khi có đột biến của virus thì người đã chủng ngừa vẫn có thể mắc cúm.

## II. BỆNH CÚM A (H5N1)

### 1. Giới thiệu

Bệnh cúm gà đã xuất hiện lần đầu tiên ở Hồng Kông năm 1997 và ở một số nước khác sau đó. Riêng ở nước ta từ năm 2004 đã xuất hiện cúm gà do virus cúm H5N1 gây ra. Đây là một bệnh có khả năng gây dịch nhỏ tại địa phương cũng như dịch lớn ở nhiều vùng trong cả nước. Dịch này đã gây tổn thất rất lớn cho ngành chăn nuôi nói riêng cũng như cho nền kinh tế nói chung và gây nguy hiểm đến tính mạng của người dân. Tính đến 30.09.2005 ở nước ta đã có hơn 90 bệnh nhân nghi bị cúm H5N1, trong đó có 21 trường hợp tử vong.

### 2. Tác nhân gây bệnh

Tác nhân gây bệnh là virus cúm, thuộc họ orthomyxoviridae. Virus có 3 type, type A thay đổi kháng nguyên rất nhanh và gây hầu hết các vụ dịch cúm. Vỏ của virus có chứa hai protein hemagglutinin (H) và neuraminidase (N). Hiện có 15 phó type của H (được ký hiệu H1-H15) và 9 phó type N (N1-N9). Virus cúm hiện đang gây dịch ở nước ta là loại H5N1.

### 3. Dịch tễ học và cơ chế bệnh sinh

#### 3.1. Dịch tễ học

- Nguồn bệnh:

+ Người đang nhiễm virus.

+ Gà hoặc gia cầm mắc bệnh: người ta nghi ngờ có sự lây lan khi tiếp xúc với gia cầm mắc bệnh hoặc môi trường bị nhiễm virus.

- Đường lây:

+ Đường hô hấp, do nước bọt của người nhiễm virus khi ho, hắt hơi.

+ Do tiếp xúc với nước bọt của người bệnh hoặc với gia cầm bị bệnh rồi đưa vào mũi, miệng người lành.

+ Thời gian lây: 1 ngày trước khi có triệu chứng và kéo dài 3-7 ngày sau khi khởi bệnh.

3.2. Cơ chế bệnh sinh: Tương tự cơ chế bệnh sinh của các bệnh cúm thông thường.

#### 4. Triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng

Xem phần triệu chứng lâm sàng bệnh cúm.

#### 5. Chẩn đoán

##### 5.1. Chẩn đoán

Chẩn đoán cúm thường dựa vào :

- Các triệu chứng nhiễm vi-rút nói chung : sốt, mệt mỏi, chán ăn..
- Tổn thương đường hô hấp, suy hô hấp cấp.
- X quang phổi: có hình ảnh mờ lan tỏa cả hai phổi.
- Yếu tố dịch tễ: Có tiếp xúc với bệnh nhân cúm H5N1 hoặc với gia cầm bị mắc bệnh.

##### 5.2. Chẩn đoán xác định :

+ Phân lập virus: bằng kỹ thuật PCR có thể phân lập virus trong dịch xuất tiết mũi họng hay khí quản.

+ Chẩn đoán huyết thanh: bằng phương pháp ức chế ngưng kết hồng cầu hoặc phương pháp Cố định bổ thể.

#### 6. Điều trị

##### 6.1. Điều trị cúm thông thường

- Nghỉ ngơi tại giường, ăn uống và bù nước đủ cho bệnh nhân. Chỉ được hoạt động trở lại dần dần khi hồi phục, nhất là những trường hợp nặng.

- Nếu bệnh nhân sốt cao: hạ nhiệt bằng Paracetamol 500 mg x 3-4 lần/ ngày. Không dùng Aspirin hay các dẫn xuất có salixylat khác, nhất là cho trẻ em.

- Vitamin C, 1 -2 g/ ngày.

- Các thuốc điều trị triệu chứng (kháng histamin, long đàm, giảm ho..) : chỉ dùng khi thật cần thiết. Nếu có ho khan và đau sau xương ức có thể dùng Codein, 16-64 mg mỗi 4 -6 giờ.

- Đối với các bệnh nhân có nguy cơ cao (trẻ sơ sinh, người già, người có suy hô hấp mạn tính, suy tim..) có thể cho kháng sinh phòng bội nhiễm.

- Điều trị nguyên nhân: Dùng thuốc kháng virus Tamiflu (Oseltamivir). Liều dùng: viên 75mg x 2 lần/ngày trong 5 ngày.

- Điều trị các biến chứng : Kháng sinh thích hợp nếu có bội nhiễm vi khuẩn ( chủ yếu để kháng lại Tụ cầu, Phế cầu và H. influenza ). Bảo đảm hô hấp.

##### 6.2. Điều trị cúm có suy hô hấp

- Cho thở Oxy, thở máy, cân bằng nước-điện giải, kháng sinh.

- Xét nghiệm: công thức máu, khí máu, điện giải đồ..., chụp X quang phổi hàng ngày.

#### 7. Phòng bệnh

- Tuyên truyền rộng rãi các kiến thức về cúm cho nhân dân. Đặc biệt nhấn mạnh đến khả năng lây lan mạnh và nhanh, chú ý những vùng có gia cầm chết hàng loạt không rõ lý do.

- Tất cả gia cầm trong phạm vi 3 km quanh nơi có dịch đều phải được tiêu hủy. Tuyệt đối không vận chuyển gia cầm từ vùng có dịch đến các vùng khác. Gia cầm hoặc thịt gia cầm đều phải được kiểm dịch trước khi bán ra thị trường.

- Tất cả bệnh nhân bị cúm hoặc nghi bị cúm do H5N1 đều phải được cách ly tuyệt đối.

### III. HỘI CHỨNG HÔ HẤP CẤP TÍNH NẶNG (SARS)

#### 1. Giới thiệu

Hội chứng hô hấp cấp tính nặng (Severe acute respiratory syndrome, viết tắt là SARS) hay còn gọi là Hội chứng viêm đường hô hấp cấp, là một bệnh truyền nhiễm cấp tính do virus gây ra, có khả năng gây dịch lớn ở nhiều khu vực trên thế giới. Dịch xuất hiện lần đầu vào tháng 11.2002 ở Quảng Đông (Trung Quốc), sau đó nhanh chóng lan rộng ra nhiều nước, trong đó có Việt Nam. Từ tháng 11.2002 đến 07.08.2003 dịch lan rộng đến 29 nước và vùng lãnh thổ. Tổng số bệnh nhân là 8096 người, có 774 trường hợp tử vong; riêng ở nước ta có 63 bệnh nhân SARS và đã có 5 bệnh nhân tử vong.

Bệnh có tỷ lệ tử vong cao, chưa có thuốc điều trị đặc hiệu và chưa có vaccine. Dịch SARS đã ảnh hưởng nghiêm trọng đến kinh tế, du lịch, chính trị xã hội của nhiều nước. Theo ước tính dịch SARS đã gây thiệt hại hơn 150 tỷ đô-la Mỹ cho các nước trong vùng dịch.

## 2. Tác nhân gây bệnh

Tác nhân gây bệnh là một loại coronavirus, thuộc họ coronaviridae, một loại ARN virus. SARS coronavirus có cấu trúc phân tử giống 60-70% loại coronavirus trước đây. Coronavirus kinh điển thường gây viêm cấp tính nhẹ đường hô hấp trên, chủ yếu ở người trưởng thành. SARS coronavirus là loại rất mạnh, có khả năng phá hủy tổ chức và tế bào đường hô hấp nặng nề hơn coronavirus trước đây.

SARS-CoV có thể sống sót bên ngoài cơ thể tương đối bền vững, nhất là trong điều kiện nhiệt độ thấp, thời tiết mát và lạnh. Virus có thể tồn tại 3-4 ngày trên các vật liệu gỗ, vải, giấy, kim loại, da; 4-5 ngày trong nước bọt và chất thải của bệnh nhân. Virus có thể tồn tại với độc lực cao ở 4-20 °C trong 5 ngày. Tia cực tím và các hoá chất khử trùng y tế ở nồng độ thông thường có thể diệt được virus trong vòng 60 phút.

## 3. Dịch tễ học và cơ chế bệnh sinh

### 3.1. Dịch tễ học

- Sự lưu hành bệnh: Chỉ trong vòng 9 tháng, bệnh SARS đã lan truyền nhanh chóng ra 29 nước ở cả 5 châu lục. Điều này cho thấy khả năng phát tán và lan truyền toàn cầu của bệnh. Các virus corona kinh điển cũng được chứng minh là có mặt ở nhiều khu vực trên thế giới. Như vậy khả năng lưu hành rộng rãi của SARS-CoV là rất cao. Tuy nhiên, cũng như nhiều dịch bệnh đường hô hấp khác, khu vực châu Á với mật độ dân cư đông và nhiều yếu tố tự nhiên thuận lợi cho sự bùng phát dịch hô hấp, có thể vẫn là điểm xuất phát và là nơi lưu hành thường xuyên nhất của dịch bệnh SARS.

- Ổ chứa: Người ta cho rằng nguồn gốc của các tác nhân gây bệnh SARS là súc vật hoang dã. Các nhà khoa học ở Trung Quốc đã xét nghiệm trên 300 mẫu máu từ cây hương ở nơi xảy ra dịch SARS của tỉnh Quảng Đông và đã phát hiện trên 70% số mẫu này có SARS-CoV với những đặc điểm giống như SARS-CoV được phân lập ở người mắc bệnh.

- Nguồn lây: Bệnh nhân SARS đang trong giai đoạn khởi phát và toàn phát là nguồn bệnh nguy hiểm nhất. Người và súc vật mang coronavirus không có triệu chứng cũng là nguồn lây bệnh trong cộng đồng.

- Đường lây:

Đường hô hấp: nước bọt và dịch tiết đường hô hấp của bệnh nhân khi nói, ho, khạc.

Đường tiếp xúc: dịch tiết đường hô hấp và các chất thải khác có virus của bệnh nhân có thể làm ô nhiễm bề mặt phòng bệnh hay trong nhà cùng các vật dụng cá nhân, từ đó qua tay người thâm nhập vào niêm mạc miệng, mũi và mắt.

### 3.2. Cơ chế bệnh sinh

Phần lớn coronavirus nhân lên ở các tế bào biểu mô của đường hô hấp và gây nên các triệu chứng hô hấp tại chỗ. ARN của virus hoà nhập vào nhân tế bào của vật chủ, điều khiển tế bào tổng hợp những thành phần kháng nguyên, các vỏ, các enzym thích hợp. Sau đó chúng sẽ ghép lại thành các virus mới và tiếp tục tấn công các tế bào khác.

Quá trình này xảy ra khá nhanh nên chỉ trong một thời gian ngắn, virus có thể lan toàn bộ niêm mạc đường hô hấp trên đến tận phế nang. Các tế bào biểu mô sẽ sung huyết, phù nề, hoại tử và bong ra. Sự trao đổi khí giữa màng-mao mạch bị giảm sút làm cho nồng độ O<sub>2</sub> trong máu giảm đi nhanh chóng. Ở các khoảng kẽ có sự tăng tiết gây viêm khoảng kẽ.

## 4. Triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng

### 4.1. Lâm sàng

4.1.1 Thời gian ủ bệnh: 7-10 ngày, có thể dao động trong khoảng 3-14 ngày. Trong Thời gian ủ bệnh mặc dù cơ thể đã nhiễm virus chưa ghi nhận trường hợp lây bệnh. Do đó người ta thấy rằng khi tiếp xúc với người bệnh SARS sau 10 ngày mà không bị sốt thì coi như không bị lây nhiễm SARS.

4.1.2 Thời gian khởi phát: trung bình 1 tuần sau khi tiếp xúc với nguồn lây.

\* Triệu chứng toàn thân:

- Sốt cao đột ngột, thường sốt liên tục trên 38<sup>0</sup>C, đôi khi rét run. Thời gian sốt kéo dài 5-15 ngày, trung bình 10 ngày. Mặt đỏ, mạch nhanh, ăn kém.

- Đau đầu và đau mỏi các cơ, đau sau hốc mắt. Có thể sưng hạch ngoại biên.

- Mệt mỏi, ăn uống kém

- Nhức đầu, chóng mặt

-Tiêu chảy: một số bệnh nhân ỉa chảy 3-4 lần/ngày, phân lỏng vàng, không nhày máu.

\* Triệu chứng hô hấp: Có một hoặc nhiều triệu chứng sau:

- Ho: thường ho khan, có thể có đàm trắng.

- Khó thở: thở nhanh, nông, trên 25 lần/phút. Có các dấu hiệu suy hô hấp cấp.

- Nghe phổi có thể có nhiều ran rít, ran ướt hoặc ran ẩm ở một bên hoặc hai bên phổi.

Một số người bệnh không có ran.

- Rung thanh và gõ đều bình thường.

Như vậy biểu hiện tổn thương phổi ở bệnh nhân SARS là đặc trưng của viêm phổi không điển hình.

4.1.3 Thời kỳ hồi phục: Sau khoảng 10-15 ngày bệnh nhân hết sốt, hết ho, ăn ngủ bình thường. Hình ảnh tổn thương phổi dần dần thu nhỏ lại và mất đi.

4.2. Cận lâm sàng

- CTM: Số lượng BC và TC bình thường hoặc giảm. BC tăng khi có bội nhiễm vi khuẩn. Số lượng tế bào lympho tuyệt đối hạ.

- Khí máu: giảm Oxy máu nặng với SpO<sub>2</sub> dưới 90% hoặc PaO<sub>2</sub> dưới 60 mmHg, PaCO<sub>2</sub> bình thường hoặc tăng.

- Số lượng T CD4, T CD3 giảm.

- Transaminase tăng khoảng 2-6 lần. Chức năng thận bình thường.

- X quang phổi: có hình ảnh viêm phổi kẽ, lúc đầu khu trú, sau đó lan toả. Từ ngày đầu có những đám mờ thâm nhiễm ở một hoặc hai bên phổi. Tổn thương tiến triển nhanh từng ngày. Sau 1-2 ngày đã lan đến 1/2 hoặc 2/3 phổi. Trường hợp nặng có thể mờ toàn bộ hai bên phổi làm cho bệnh nhân khó thở và suy hô hấp nặng.

Tổn thương phổi là những đám thâm nhiễm ở khoảng kẽ hoặc những đám mờ ranh giới không rõ rệt ở một bên hoặc hai bên phổi.

5. Chẩn đoán

5.1. Yếu tố dịch tễ

Người bệnh ở vùng dịch lưu hành hoặc có nghi ngờ tiếp xúc với người bệnh SARS. Nhân viên y tế trực tiếp chăm sóc, điều trị bệnh nhân SARS.

5.2. Lâm sàng

Có triệu chứng sốt và khó thở như trên.

5.2.1 Trường hợp nghi ngờ SARS:

- Sốt cao đột ngột (>38<sup>0</sup>C)

- Đau cơ, đau mỏi toàn thân

- Có một hoặc nhiều triệu chứng hô hấp (ho, đau ngực, đau họng, thở nhanh, khó thở)

- Trong tiền sử 10 ngày trước đó có tiếp xúc với người bị viêm đường hô hấp cấp hoặc chất đờm dãi của người bệnh hoặc có đi du lịch đến vùng đang bị dịch SARS.

5.2.2 Trường hợp có khả năng bị SARS:

- Sốt cao đột ngột (>38<sup>0</sup>C)

- Đau cơ, đau mỏi toàn thân

- Có một hoặc nhiều triệu chứng hô hấp (ho, đau ngực, đau họng, thở nhanh, khó thở)

- X quang phổi có viêm phổi hoặc có hội chứng hô hấp cấp

- Trong tiền sử 10 ngày trước đó có tiếp xúc với người bị viêm đường hô hấp cấp hoặc chất đờm dãi của người bệnh hoặc có đi du lịch đến vùng đang bị dịch SARS.

### 5.3. Cận lâm sàng

Có hình ảnh X quang phổi đặc trưng.

Chẩn đoán xác định bằng phân lập virus trong máu, đờm, dịch phế quản bằng phản ứng chuỗi polymerase phiên mã ngược (PCR) hoặc phát hiện kháng thể của virus bằng các phương pháp thử nghiệm miễn dịch men (ELISA), miễn dịch huỳnh quang gián tiếp (IFA).

### 5.4 Chẩn đoán phân biệt

Khi bị viêm phổi do SARS cần phân biệt với:

#### 5.4.1 Viêm phổi thùy do vi khuẩn (phế cầu, liên cầu, tụ cầu...)

Đây là loại viêm phổi điển hình, có các triệu chứng lâm sàng chủ yếu như:

- Sốt cao đột ngột 39-40<sup>0</sup>C, rét run
- Đau ngực dữ dội
- Ho có đờm, đờm có mủ hoặc có máu màu rỉ sắt
- Khó thở, thở nhanh và nông
- Khám thực thể có hiện tượng đông đặc phổi
- Bạch cầu máu tăng, đa số là đa nhân trung tính. X quang có hình ảnh viêm phổi thùy.

#### 5.4.2 Viêm phổi không điển hình do virus: Rất nhiều loại virus đường hô hấp có thể gây viêm phổi không điển hình.

- Triệu chứng lâm sàng: sốt cao đột ngột, ho, nhức đầu, mệt mỏi, sổ mũi. Nghe phổi có ran rít, ran ngáy, ran ẩm.
- X quang: có tổn thương phổi hình mạng lưới, thâm nhiễm thùy phổi, rốn phổi đậm.
- Bạch cầu máu bình thường hoặc giảm.

## 6. Điều trị

### 6.1. Nguyên tắc

- Mọi trường hợp được phát hiện bệnh hoặc nghi ngờ mắc bệnh đều phải nhập viện và cách ly hoàn toàn.
- Chủ yếu là điều trị triệu chứng. Phát hiện và xử trí kịp thời tình trạng suy hô hấp.
- Thông báo ngay tất cả những trường hợp bệnh được phát hiện về Trung tâm Y tế dự phòng của địa phương và Bộ Y tế.
- Phòng điều trị bệnh nhân: Không được dùng máy điều hoà nhiệt độ. Tất cả các cửa sổ phòng phải mở để thông khí và đồng thời làm giảm được mật độ virus trong phòng. Ở một số nước, người ta đóng kín cửa phòng và dùng máy có áp lực âm để thông khí, đẩy không khí trong phòng bệnh ra ngoài và nhận khí ngoài trời vào.

### 6.2. Điều trị nguyên nhân

Ribavirin 400mg tiêm TM 3 lần/ngày trong 3 ngày hoặc đến khi tình trạng bệnh nhân cải thiện, sau đó chuyển sang dùng đường uống, 2400 mg/ ngày, chia 2 lần.

Một số nước có dùng Oseltamivir (Tamiflu), viên 75 mg, uống 2 lần/ ngày hoặc Amantadin 100 mg x 2 viên/ ngày.

Tuy nhiên cho đến nay người ta vẫn chưa chứng minh được các thuốc này có tác dụng kháng virus SARS hay không. Tại Viện Y học LS các bệnh nhiệt đới không dùng thuốc kháng virus cho tất cả bệnh nhân SARS, kể cả những bệnh nhân suy hô hấp nặng.

### 6.3. Điều trị triệu chứng

- Dùng thuốc giảm ho nếu có ho khan nhiều. Nhỏ mũi bằng Naphazolin.
- Hạ sốt: Paracetamol, 2g/ngày cho người lớn, 50-60mg/kg cân nặng/ngày cho trẻ.

### 6.4. Điều trị hỗ trợ

- Methylprednisolon tiêm TM, liều 1mg/kg/ngày khi có suy hô hấp hoặc tình trạng nhiễm trùng nặng nhưng không nên quá 5 ngày.
- Có thể dùng Gammaglobulin truyền TM 200-400mg/kg, chỉ dùng một lần. Hoặc albumin 20% x 100ml/lần truyền TM ba ngày một lần.

### 6.5. Dinh dưỡng

- Đảm bảo đủ dinh dưỡng. Uống nhiều nước hoa quả.

- Truyền dịch NaCl 0,9%, Ringer lactate, Glucose 5%, đạm.. tùy tình trạng bệnh nhân.

#### 6.6. Điều trị suy hô hấp cấp

- Bảo đảm thông khí, thở Oxy qua ống sonde mũi hoặc mặt nạ. Lưu lượng 4-10 l/phút.

- Theo dõi liên tục SpO<sub>2</sub> hoặc PaO<sub>2</sub>.

- Đặt nội khí quản và thở máy khi có rối loạn ý thức, thở nhanh quá 35 l/phút hoặc chậm dưới 10 l/phút, toan hoá máu nặng: pH < 7,25.

#### 7. Phòng bệnh

##### 7.1. Phòng bệnh trong bệnh viện

- Bệnh nhân mắc bệnh hoặc nghi ngờ mắc bệnh SARS phải lập tức được cách ly ở những khu vực riêng trong bệnh viện. Người bệnh đã xác định bệnh phải ở phòng riêng, không ở chung phòng với người nghi ngờ mắc bệnh.

- Cho bệnh nhân súc miệng bằng dung dịch sát khuẩn đường mũi họng.

- Tất cả bệnh nhân phải mang khẩu trang tiêu chuẩn như N95. Mọi thủ thuật, xét nghiệm đều phải được thực hiện tại chỗ.

- Cấm người nhà và khách đến thăm khu cách ly.

- Nhân viên y tế chăm sóc bệnh nhân SARS phải mặc áo choàng bảo hộ (áo giấy, dùng một lần), mang khẩu trang N95, kính bảo hộ hoặc mặt nạ che mặt, găng tay.

- Dụng cụ dùng cho người bệnh phải cọ rửa và tẩy uế bằng xà phòng và hoá chất khử khuẩn hàng ngày. Đồ vải phải hấp ướn dưới áp lực trước khi giặt.

##### 7.2. Phòng bệnh trong cộng đồng

- Tuyên truyền trên các phương tiện thông tin đại chúng về dịch SARS, các triệu chứng thông thường của bệnh và cách phòng ngừa.

- Thành lập các khu vực cách ly ở các vùng có dịch, cảng hàng không quốc tế, cảng biển, cửa khẩu... Tất cả hành khách từ các vùng có dịch phải được theo dõi, kiểm tra và cách ly nếu mang mầm bệnh. Kiểm tra nhiệt độ bằng máy đo thân nhiệt hồng ngoại hoặc nhiệt kế đo qua tai.

#### Câu hỏi ôn tập

1. Trình bày một số đặc điểm dịch tễ học của virus cúm.
2. Trình bày triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng của cúm ác tính.
3. Trình bày nguyên tắc điều trị bệnh cúm.
4. Thế nào là một trường hợp nghi ngờ SARS ?
5. Trình bày các nguyên tắc điều trị bệnh SARS.

**Bài 22.****BỆNH RUBELLA***BsCK2, Ths Phan Quận***Mục tiêu**

1. Mô tả được đặc điểm, tính chất lây, bệnh sinh của virus rubella
2. Xác định được tính nghiêm trọng của bệnh đối với phụ nữ có thai.
3. Mô tả được lâm sàng và chẩn đoán gián biệt rubella mắc phải với một số bệnh phát ban.
4. Mô tả được hình thái rubella bẩm sinh.
5. Mô tả cách thức phòng ngừa rubella

**Nội dung****I. ĐẠI CƯƠNG**

Bệnh virus, có phát ban hoặc không, dễ lây, miễn dịch bền sau mắc bệnh, lành tính, gặp ở trẻ em thời kỳ 2, đáng ngại là thai phụ mắc bệnh tăng nguy cơ thai nhi dị tật bẩm sinh.

**1. Tác nhân gây bệnh**

Virus RNA, rubivirus, họ togaviridae. Gần giống alphavirus, phân biệt cấu trúc kháng nguyên (hemagglutinine, kháng nguyên cố định bổ thể), và của phản ứng huyết thanh đặc hiệu.

**2. Tần suất bệnh và nhóm nguy cơ**

Dịch tễ học của bệnh đã thay đổi nhờ chủng ngừa rộng cho trẻ. Trước đây, dịch tiến triển theo chu kỳ mùa xuân, tăng mạnh mẽ 6 – 9 năm/lần. Các vụ dịch lớn xuất hiện cách đây 30 năm, trong thời gian đó người ta thấy số sinh mắc dị tật bẩm sinh tăng, đã cho biết rõ hơn rubella bẩm sinh (vụ dịch năm 64 – 65 ở Mỹ, ở Anh năm 1978). Trừ trẻ sơ sinh và trẻ con, bệnh gặp ở trẻ đi học (5 – 9 tuổi) và người lớn chưa miễn dịch (10% quần thể người lớn).

**3. Nơi chứa virus và sự lây nhiễm**

- Nhiễm cấp tính, chỉ tồn tại ở người. Có được một miễn dịch xác định. Bệnh lây qua không khí (rubella mắc phải) và qua nhau thai (rubella bẩm sinh).

- Nơi chứa virus gồm:

+ Người nhiễm virus không hoặc có triệu chứng, virus tồn tại ở họng của họ 7 – 10 ngày trước phát ban và 10 – 15 ngày sau phát ban (vì thể biện pháp cách ly không hiệu quả).

+ Trẻ sơ sinh mắc rubella bẩm sinh, rất lây vì thải virus từ 4 - 6 tháng, dù có kháng thể trung hoà trong cơ thể.

- Bệnh lây yếu hơn sởi: 50% trẻ 10 tuổi, 75% vị thành niên, 90% người lớn không miễn dịch.

**II. BỆNH SINH**

Ủ bệnh 14 – 23 ngày (trung bình 14 – 18 ngày) sau khi xâm nhập mũi họng. Virus huyết 8 ngày trước phát ban và biến mất cùng với ban, khi đã có miễn dịch. Miễn dịch bền, IgM đặc hiệu xuất hiện khi phát ban và biến mất sau 3 tháng, rồi IgG xuất hiện. Nếu nhiễm rubella lần 2 sẽ không có virus huyết, không triệu chứng, mà IgG tăng nhanh và có khi tăng IgM.

**III. RUBELLA MẮC PHẢI****1. Lâm sàng**

Rubella không biểu hiện triệu chứng, hoặc không rõ, chỉ phát ban thoáng qua.

Khởi phát ngắn (1 – 2 ngày) và không rõ, sốt nhẹ, đau cơ khớp, hạch cổ sau tai, cổ sau và dưới cằm. Hạch nhỏ, không đau, tồn tại nhiều tuần.

Phát ban không hằng định. Khởi đầu ở mặt và lan rộng trong 24 giờ đến thân và chi trên. Ban dạng sởi, ngày đầu ban dát hoặc ban dát sần, đặc biệt ở mặt, đôi khi dạng scarlatine ngày thứ 2, đặc biệt ở mông và gốc đùi; mất vào ngày thứ 3 không dấu vết.



Nội ban (có nốt xuất huyết vòm hầu, viêm kết mạc, chảy mũi nhẹ), lách sưng nhẹ. Sốt, < 38<sup>0</sup>5C, biến mất từ ngày thứ nhất sau phát ban.

### 2. Chẩn đoán xác định

Huyết đồ: giảm bạch cầu đa nhân, đôi khi tăng lymphô ưa kiềm, có khi tăng tương bào (5 – 10%) giúp định hướng chẩn đoán.

Huyết thanh tương quan chẩn đoán chắc chắn là bằng chứng chuyển đổi huyết thanh. Lượng kháng thể có ngay từ khi phát ban, tăng nhanh trong 2 tuần kế tiếp. Để giải thích kết quả đúng cần xét nghiệm 2 lần cách nhau 10 ngày, lần đầu được thực hiện ngay và nồng độ kháng thể lần 2 tăng gấp 4 lần đầu. Nếu xét nghiệm huyết thanh một lần không giải thích được kết quả. Phải cảnh giác điều mà 2 mẫu huyết thanh được xử lý đồng thời trong cùng một phòng xét nghiệm, phải giữ lại 2 mẫu huyết thanh ít nhất 6 tháng chủ yếu ở các thai phụ.

### 3. Chẩn đoán gián biệt

- Trước một phát ban dạng sởi cần gián biệt với một số bệnh có phát ban:

+ Tinh hồng nhiệt: Chỉ chẩn đoán lâm sàng, bằng chứng sinh học không chắc, không có bằng chứng liên cầu tan huyết nhóm A ở ổ nhiễm ban đầu. Yêu tố gợi ý: độ tuổi (trẻ), viêm họng cấp có trước, phát ban không có khoảng da lành ở các nếp gấp, viêm thanh môn chu kỳ, bong mảng da các đầu chi. Hay gặp thể không điển hình. Tinh hồng nhiệt liên cầu do phẫu thuật và sản khoa biểu hiện như nhau nhưng ngoại ban quanh vết mổ trước khi lan toàn thân.

+ Sởi: ở trẻ 3 – 7 tuổi, các yếu tố chẩn đoán như sự lây lan và chưa chủng ngừa, viêm long hô hấp trên, viêm kết mạc - chảy nước mắt trước khi phát ban sởi, dấu Koplik trước phát ban. Ban phát bắt đầu ở đầu mặt, rồi thân mình đến tứ chi (trong 3 ngày), khi ban xuất hiện thì hết sốt, chỉ một đợt ban. Huyết thanh chẩn đoán IgM chỉ dùng ở thể bệnh không điển hình.

+ Phát ban mùa xuân (exanthème subit): trẻ con sơ nhiễm virus herpes type 6 (HHV-6), chủ yếu sốt kèm phát ban, gây miễn dịch, đặc điểm chỉ gặp ở trẻ 6 tháng – 3 tuổi, không lây nhiễm và không gây dịch. Sốt đơn thuần trước phát ban, đợt ngột 39 – 40<sup>0</sup>C. Sốt 3 ngày rồi hết. Ban xuất hiện chủ yếu cổ và thân, biến mất nhanh, tồn tại 12 – 24 giờ, bạch cầu máu luôn luôn giảm. Chưa có chẩn đoán sinh học.

+ Sơ nhiễm HIV: ban dát sẩn thân, mặt, cổ, gặp ở sơ nhiễm HIV có triệu chứng, trung bình 10 ngày. Các biểu hiện khác: sốt, đau cơ, đau khớp, loét họng và hoặc loét sinh dục, sưng hạch, hiếm hơn là ỉa chảy, nấm miệng, viêm màng não. Giai đoạn này huyết thanh HIV âm tính và chẩn đoán dựa vào kháng nguyên P24 hoặc HIV – RNA máu.

+ Sơ nhiễm Epstein - Barr virus: phát ban dạng sởi tự nhiên chỉ gặp 5 – 10% trong các trường hợp tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn. Trái lại, khi mắc bệnh và dùng ampicillin sẽ gây phát ban dạng sởi hoặc tinh hồng nhiệt. Hội chứng tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn (tăng đơn nhân ưa kiềm gợi ý chẩn đoán) và test huyết thanh để xác định chẩn đoán.

+ Phát ban do enterovirus: các enterovirus không gây bệnh bại liệt như ECHO (entero cyto human orphanan) hoặc Coxsackie, gây phát ban dạng rubella kín đáo, xảy ra ở các vụ dịch nhỏ mùa hè. Phát ban kèm triệu chứng nhiễm trùng không đặc hiệu: giả cúm, ỉa chảy, đau đầu, đau cơ. Đôi khi, chủ yếu là viêm màng não tăng lymphô hoặc bệnh Bornholm (điểm đau khu trú liên sườn, gây khó thở, nhưng không có dấu hiệu triệu chứng của phổi, X quang phổi bình thường, do virus coxsackie) khá gợi ý. Có thể phân lập virus trong phân, hiếm hơn trong nước não tủy. Nhiều type huyết thanh virus có thể là nguyên nhân gây bệnh (ECHO1 – 9, 11, 14, 18, 19, 25, 30, Coxsackie B1 – 6). Đặc hiệu: "phát ban Boston" do virus ECHO16 có đặc điểm gây dịch và "hội chứng viêm màng não - phát ban" do ECHO9 biểu hiện phát ban có xuất huyết với hội chứng màng não. Enterovirus 71: sốt, phát ban tay - chân - miệng, ỉa chảy, viêm não - màng não, hôn mê.

+ Ngoài ra, các virus có thể gây phát ban: virus viêm gan B, adenovirus, virus cúm, myxovirus, arbovirus,.... Một số vi khu ẩn cũng gây phát ban,.... Một số ký sinh trùng.

- Trường hợp sưng hạch cổ kèm dấu nhiễm trùng cần gián biệt bệnh có triệu chứng tương tự:

+ Tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn do virus Epstein – Barr.

- + Do cytomegalovirus.
- + Sơ nhiễm HIV ở giai đoạn sung hạch toàn thân.
- + Nhiễm các adenovirus.
- + Viêm hạch do các vi khuẩn sinh mủ, lao.

#### 4. Tiến triển và biến chứng

##### 4.1. Viêm đa khớp

Ở bệnh nhân vị thành niên, người lớn và đặc biệt là phụ nữ. Xuất hiện ngày thứ 2 trở đi. Các khớp đều liên quan nhưng đặc biệt là các khớp nhỏ, các khớp bàn tay, khớp thái dương hàm, cũng như khớp cổ tay, đầu gối. Viêm khớp có thể bùng phát một đợt viêm khớp dạng thấp củ. Biến mất trong vòng 15 – 30 ngày không di chứng.

Hội chứng đau cơ tồn tại hiếm gặp, mà chủ yếu gặp ở con gái trẻ.

##### 4.2. Xuất huyết giảm tiểu cầu sau phát ban.

Hiếm (1/3.000), hay gặp ở trẻ hơn người lớn, xuất hiện 10 – 15 ngày sau phát ban chấm dứt. Mặc dầu hiếm nhưng nặng, một số trường hợp tiểu cầu giảm rất thấp. Hồi phục 2 – 4 tuần hoặc ngắn hơn khi dùng corticoid. Có thể xuất hiện riêng lẻ và là triệu chứng của rubella.

##### 4.3. Viêm não – màng não

Hiếm hơn (1/5.000 – 1/25.000) so với viêm não do sởi, xuất hiện ngày thứ 2 – 4 sau phát ban với bệnh cảnh lâm sàng thần kinh (co giật, rối loạn ý thức, các chuyển động bất thường, thất điều) và viêm màng não. Nặng (ngủ gà: 20 – 50%). Khởi bệnh không để lại di chứng.

##### 4.4. Các biến chứng khác

Viêm gan tiêu tế bào vừa phải và viêm thần kinh (thần kinh tọa) hiếm gặp.

#### 5. Điều trị

Đơn thuần điều trị triệu chứng.

### IV. RUBELLA BẨM SINH

Nhiễm virus rubella mẹ - con hay gặp, có những vấn đề tế nhị trong việc chẩn đoán và thái độ trị liệu (chấm dứt thai kỳ hay không?)

Tương quan sự lây qua nhau thai với dị tật bẩm sinh trong 3 tháng đầu thai nghén. Rubella bẩm sinh gây ra nhiều vấn đề nghiêm trọng trái lại ở người lớn mắc bệnh thì lành tính.

#### 1. Các dữ kiện dịch tễ học

Tần số Rubella bẩm sinh trong các vụ dịch trên quần thể giảm đáng kể nhờ dự phòng.

Năm 1998, ở thành phố của Pháp, tần số mới nhiễm Rubella hàng năm trong quá trình thai nghén là  $3,7/10^5$  trẻ sơ sinh và tần số dị dạng bẩm sinh do Rubella là  $0,41/10^5$  trẻ sơ sinh.

Số tuần mang thai	Số % dị dạng hoặc khuyết tật
0 – 8	85%
9 – 12	52%
13 – 20	16%
> 20 trở lên	0%

**Bảng: Xác suất nhiễm mẹ - con tương quan trực tiếp với thời gian mang thai**

Trong khi một sự lây bệnh muện không bảo vệ khỏi Rubella tiến triển bẩm sinh.

#### 2. Thai nhi chậm phát triển

Người ta có thể gặp hai bệnh cảnh như sau

##### 1.1. Hội chứng dị dạng (còn gọi là hội chứng Gregg)

Gregg mô tả năm 1941. Phát hiện vào lúc sinh, vì di chứng Rubella bẩm sinh chỉ có thể xác định chắc chắn sau nhiều năm. Thực ra, nhiều tổn thương tiến triển kéo dài. Các khiếm khuyết về tri giác hoặc tâm thần - vận động, chỉ được phát hiện trong quá trình phát triển vận động và tâm thần của trẻ, có khi chỉ phát hiện được ở tuổi đi học.

Mất, cơ quan thính giác, tim, hệ thần kinh trung ương là các cơ quan bị ảnh hưởng chọn lọc. Các dị dạng thường là nhiều và hay kết hợp với nhau.

- Tồn thương tổn mắt: chủ yếu đục thủy tinh thể hai bên. Có thể thấy mắt nhỏ, tăng nhãn áp (glaucome), đục mờ thể mi (cornéenne).
- Thương tổn thính giác: điếc, thường một bên, hiếm khi điếc hoàn toàn. Đây là một giảm thính lực, điều đáng quan tâm là điếc tăng tần số.
- Tim bẩm sinh: có thể tất cả, nhưng thường là tồn tại ống thông động – tĩnh mạch và teo hẹp động mạch phổi.
- Thương tổn thần kinh: chứng đầu nhỏ, chậm phát triển tinh thần.
- Các dị dạng bẩm sinh khác: rất hiếm, nhất là răng (hypoplasie, agénésie de certaines dents, micrognathie).

### 1.2. Rubella bẩm sinh tiến triển

Tương ứng với nhiễm virus mãn tính toàn thân. Virus tồn tại ở các cơ quan và họng, gặp ở trẻ sơ sinh, rất dễ lây (trong vòng 6 tháng). Nói chung chúng kết hợp với các dị dạng được phát hiện khi sinh. Sự tồn tại virus dẫn đến tổn thương nhiều cơ quan tiến triển mà nó có thể thoái lui hoặc tồn tại với nhiều di chứng.

Rubella tiến triển lúc sinh như cầu não kém phát triển (pondérale) và toàn bộ bất thường kết hợp với ít nhiều tính chất phức tạp: xuất huyết giảm tiểu cầu, viêm gan có gan – lách to với hoàng đằm, viêm màng não tăng lymphô có hoặc không triệu chứng thần kinh, viêm cơ tim, viêm phổi kẽ, tổn thương xương trên X – quang (các dây trục métaphysaire mất calci và mờ). Tử vong 1/5 ca.

Về sau, người ta có thể phát hiện các bất thường về thần kinh, chậm phát triển tâm thần - vận động, qua đó có thể phát hiện viêm não do rubella tiến triển. Tiên lượng xa rubella bẩm sinh dè dặt, nhất là liên quan phát triển tâm thần - vận động của đứa trẻ trong tương lai.

### 3. Chẩn đoán

Thường là các bằng chứng hồi cứu và bệnh cảnh dị dạng của đứa trẻ. Trường hợp rubella sơ sinh riêng biệt, cần tiến hành các bước sau:

- Phân lập virus ở trẻ sơ sinh (họng, nước tiểu, nước não tủy).
- Hiện diện IgM đặc hiệu lúc sinh hoặc một chẩn đoán huyết thanh (+) trong vòng 6 tháng.

### 4. Phòng ngừa

Không có điều trị đặc hiệu, chỉ có thể chấm dứt thai kỳ để tránh sinh ra đứa trẻ dị dạng hoặc nhiễm virus nặng.

Xác định huyết thanh rubella ở phụ nữ: khám tiền hôn nhân, khám thai (thai 3 tháng đầu)

#### 4.1. Phòng ngừa cho thai phụ huyết thanh (-) hoặc không biết có miễn dịch chưa

- Các phụ nữ này cần được theo dõi đặc biệt 3 tháng đầu thai nghén và nhiều vấn đề đặt ra trong 2 tình huống xác định sau:

- + Đã tiếp xúc một người nghi là rubella.
- + Nghi ngờ các triệu chứng phát ban ở một phụ nữ.

Chỉ chẩn đoán bằng huyết thanh: xuất hiện một chuyển đổi huyết thanh với IgM đặc hiệu. Cần tiến hành 2 lần xét nghiệm liên tiếp cùng thời điểm tại cùng phòng xét nghiệm với kỹ thuật tin cậy được.

- Chẩn đoán rubella thai nhi chỉ thực hiện bằng cách tìm IgM máu cuống rốn được chọc hút dưới siêu âm; nhưng phải thực hiện ở tuần 22 của thai kỳ.

- Cuối cùng cần phải:

+ Phòng lây cho các nhân viên chuyên nghiệp nhất là phụ nữ trẻ làm việc ở môi trường dễ lây nhiễm (y tế, giáo dục).

+ Hiệu lực của globulin miễn dịch còn bàn cãi.

+ Chỉ định chấm dứt thai kỳ khi xác định nhiễm virus rubella 3 tháng đầu thai nghén.

- Các biện pháp trên sẽ không còn nữa khi chủng ngừa được tiến hành cho mọi quần thể.

#### 4.2. Chủng ngừa trong quần thể

Ở nước ngoài người ta có lịch chủng theo qui định

- + Chủng ngừa cá nhân

Dùng cho phụ nữ tuổi sinh đẻ, hoặc xét nghiệm kháng thể âm tính, hoặc người không có biện pháp bảo vệ đặc biệt. Cần chủng vì số người mang thai ngoài hôn nhân tăng mà không kiểm tra kháng thể trước mang thai. Do vaccine virus sống giảm độc lực, cần tránh thai một tháng trước và 2 tháng sau chủng ngừa. Cảnh giác vì chủng ngừa có thể gây quái thai, chống chỉ định phụ nữ có thai. Tuy đến nay chưa thấy trường hợp rubella bẩm sinh nào do chủng ngừa.

- Tăng cường chương trình chủng ngừa dưới dạng chủng ngừa toàn dân, với các mục đích:  
+ Ngăn ngừa sự lưu hành virus dễ lây cho thai phụ: chủng ngừa cho trẻ em hai giới; với phạm vi bao phủ tăng lên có thể khởi đầu việc loại trừ bệnh rubella.

+ Duy trì và tăng cường chủng ngừa cho trẻ gái 11 – 13 tuổi

- Cách tiến hành tiêm chủng ở trẻ em:

+ Từ 12 tháng tuổi trở đi, chủng ngừa được phối hợp Sởi – Quai bị - Rubella: liều thứ nhất (phối hợp hoặc không với mũi nhắc lại DTCP – *Haemophilus b* được tiêm ở vị trí khác)

+ Giữa 3 đến 6 tuổi, chủng ngừa mũi thứ 2 Sởi – Quai bị - Rubella.

+ Giữa 11 đến 13 tuổi, tiếp tục tiêm phòng Sởi – Quai bị - Rubella với trẻ chưa được tiêm phòng hoặc tiền sử chủng chưa mắc 3 bệnh đó.

## V. PHÒNG NGỪA

- Chỉ có thể phòng ngừa bằng biện pháp chủng ngừa.

- Cá thể, chủng ngừa trước mang thai cho phụ nữ ở tuổi sinh đẻ tránh nguy cơ cho thai nhi.

- Tập thể, dùng vaccine rộng rãi ở trẻ em để làm mất sự lưu hành virus và tránh lây cho thai phụ.

### 1. Chủng ngừa

Vaccine sống giảm độc lực (plotkin RA 27/3), có thể chỉ tiêm một mũi dưới da hoặc bắp thịt, riêng biệt (Rudivax) hoặc phối hợp kháng nguyên sởi và quai bị (ROR Vax, Priorix), có thể được kết hợp với các thuốc chủng phổ biến: DTC, polio, BCG.

- Vắc xin dung nạp tốt: sốt nhẹ, đau khớp và phát ban thoáng qua ở người lớn < 5%.

- Tạo miễn dịch hiệu lực tối đa (97%) sau chủng bền và ổn định. Tiêm nhắc lại không có lợi dù nồng độ kháng thể sau chủng yếu hơn sau mắc bệnh; khi không còn nguy hiểm.

### 2. Chương trình tiêm chủng

- Đạt 2 mục đích:

+ Áp dụng rộng rãi cho trẻ em hai giới để giảm nơi chứa virus, tránh lây cho thai phụ.

+ Bảo vệ phụ nữ trẻ chưa miễn dịch (tiền hôn nhân) trước mang thai lần đầu hoặc ngay sau sinh.

- Được áp dụng cho trẻ cả 2 giới:

+ Chủng ngừa cho tất cả trẻ tuổi 12 tháng – 24 tháng, phối hợp với vaccine Sởi, Quai bị rồi chủng ngừa lại vào tuổi 3 – 6 tuổi (ROR Vax, Priorix);

+ Chủng cho trẻ 2 – 10 tuổi chưa được chủng, có khi tuổi nhà trẻ hoặc tuổi tiểu học;

+ Chủng cho trẻ 12 – 13 tuổi, hoặc là chủng lần đầu hoặc là chủng lại lần 2; có thể với liều nhắc lại được kết hợp với DTP, với BCG;

+ Chủng ngừa cho phụ nữ trẻ, được đề nghị với trường hợp thích hợp (tư vấn tiền hôn nhân hoặc tư vấn tránh thai), và các trường hợp không kiểm tra huyết thanh trước (đặc biệt yêu cầu với nhân viên y tế). Ở phụ nữ trẻ, chủng ngừa cần kiểm soát tránh thai chặt chẽ một tháng trước và hai tháng sau chủng ngừa. Tuy nhiên, chưa có trường hợp rubella bẩm sinh nào do chủng ngừa gây nên.

## Câu hỏi ôn tập

1. Trình bày đặc điểm, tính chất lây, bệnh sinh của virus rubella

2. Mô tả tính nghiêm trọng của bệnh rubella đối với phụ nữ có thai.

3. Trình bày lâm sàng và chẩn đoán gián biệt rubella mắc phải với một số bệnh phát ban.

4. Mô tả các hình thái rubella bẩm sinh.

5. Cách thức phòng bệnh rubella

**Bài 23.****BỆNH VIÊM NÃO NHẬT BẢN***Ths, BsCKI Đặng thị Nga***Mục tiêu**

1. Mô tả được định nghĩa , tầm quan trọng của bệnh viêm não Nhật bản
2. Mô tả được dịch tễ , lâm sàng , cận lâm sàng chính của bệnh viêm não Nhật bản
3. Trình bày được nguyên tắc điều trị , phòng bệnh chính trong bệnh viêm não Nhật bản

**Nội dung****I. ĐẠI CƯƠNG****1. Định nghĩa**

Viêm não Nhật Bản là một bệnh truyền nhiễm cấp tính do một loại virus có ái tính với nhu mô não gây ra. Trên lâm sàng thường có biểu hiện hội chứng nhiễm trùng và rối loạn thần kinh ở nhiều mức độ khác nhau, điều đáng lo ngại là bệnh thường để lại di chứng trầm trọng và tỉ lệ tử vong cao.

**2. Tầm quan trọng**

Là bệnh đã được biết hơn 100 năm trước đây . Cuối thế kỷ XIX liên tiếp các vụ dịch xảy ra ở các vùng núi Nhật Bản vào mùa hè- thu với nhiều bệnh nhân nặng và tỷ lệ tử vong tới 60 %. Bệnh ảnh hưởng tới sức khỏe cộng đồng, những bệnh nhân sống sót sau viêm não có thể để lại nhiều di chứng về tâm thần , vận động, khả năng thích ứng với đời sống gia đình và xã hội bị rối loạn. Ở người lớn có những rối loạn tinh thần và rối loạn nhân cách, mất ý chí, mất kiểm chế, ảo giác, mất các kỹ năng tinh vi trong nghề nghiệp. Ở trẻ em có những rối loạn về trí tuệ và phát triển tâm thần kinh, chậm biết nói, không thể hòa hợp và tiếp thu bài học như các em cùng lớp. Ngoài ra trẻ còn có thể kèm theo yếu liệt chi làm khả năng thích ứng với xã hội càng khó khăn hơn. Do vậy viêm não Nhật Bản là bệnh có tầm quan trọng xã hội to lớn, đòi hỏi các biện pháp dự phòng đặc hiệu có hiệu quả và cả các biện pháp điều trị thích hợp để giảm tối đa các di chứng có thể xảy ra

**II. DỊCH TỄ HỌC****1. Tác nhân gây bệnh**

Virus Viêm não Nhật bản thuộc nhóm arbovirut nhóm B, họ Togaviridae, giống Flavivirus, kích thước 15 -22 nm. Có cấu trúc ARN; phát triển ở tế bào phôi gà và tổ chức nuôi cấy; không chịu nhiệt , chúng bị bất hoạt ở 56°C trong 30 phút , 100°C trong 2 phút .

**2. Đường lây truyền**

Virus được truyền qua muỗi , người là ký chủ tình cờ, nguồn lây chủ yếu là người bệnh, lợn, ngựa. Khối cảm thụ ở người: trẻ em , người chưa được miễn dịch.

**3. Một số đặc điểm dịch tễ học viêm não Nhật bản B**

- Ở dịch thiên nhiên: Viêm não Nhật bản B có ở khắp nơi , virus lưu hành trong các ổ dịch ở các loài thú và chim . Ở Việt nam đã phân lập được virus từ chim liểu điều .

- Côn trùng trung gian truyền bệnh : Trong thiên nhiên virus được truyền từ các vật chủ với nhau và sang người nhờ muỗi giống Culex (các chủng C.pipiens, C.tritaeniarhynchus, C.bitaeeniarhynchus..) là chủ yếu , ngoài ra còn có thể có cả giống Aedes (A. togoi, A. Japonicus) có khả năng truyền bệnh.

- Ở Việt nam loại muỗi Culex tritaeniarhynchus sinh sôi mạnh vào mùa hè (nhất là từ tháng 3 đến tháng 7) , hoạt động mạnh vào buổi chập tối . Loại muỗi này có mật độ cao ở

vùng đồng bằng và trung du , nó là vật chủ trung gian truyền bệnh chủ yếu bệnh viêm não Nhật bản ở nước ta.

Sức cảm thụ cao với trẻ em dưới 10 tuổi , người lớn tỷ lệ có kháng thể cao do vậy ít mắc bệnh hơn. Tỷ lệ mắc bệnh ở đồng bằng cao hơn vùng rừng núi và ở nông thôn cao hơn ở thành phố. Sau khi bị bệnh để lại miễn dịch chắc chắn và vững bền.

### III . LÂM SÀNG

#### 1. Triệu chứng lâm sàng thể thông thường điển hình

##### 1.1.Thời kỳ nung bệnh

Kéo dài từ 5 đến 14 ngày , trung bình là 1 tuần

##### 1.2.Thời kỳ khởi phát

Bệnh thường khởi phát rất đột ngột với sốt cao 39°C - 40 °C hoặc hơn . Bệnh nhân đau đầu, đặc biệt là vùng trán, đau bụng, buồn nôn và nôn. Ngay trong 1 -2 ngày đầu của bệnh đã xuất hiện cứng gáy, tăng trương lực cơ, rối loạn sự vận động nhãn cầu. Về tâm thần kinh có thể xuất hiện lú lẫn hoặc mất ý thức. Những ngày đầu phản xạ gân xương tăng, xung huyết giãn mạch rõ. Ở một số trẻ nhỏ tuổi, ngoài sốt cao có thể thấy đi lỏng, đau bụng, nôn.

Tóm lại trong thời kỳ khởi phát đặc điểm nổi bật của bệnh là sốt cao đột ngột , hội chứng màng não và rối loạn ý thức từ nhẹ đến nặng (li bì, kích thích, vật vã, u ám, mất ý thức hoàn toàn)

Thời kỳ khởi phát của bệnh tương ứng với lúc virus vượt qua hàng rào mạch máu - não vào tổ chức não và gây tổn thương nên phù nề não.

##### 1.3.Thời kỳ toàn phát

Từ ngày thứ 3 -4 đến ngày thứ 6 -7 của bệnh. Thời kỳ này tương ứng với thời kỳ virus xâm nhập vào tế bào não tuy gây huỷ hoại các tế bào thần kinh

Bước sang ngày thứ 3 -4 của bệnh các triệu chứng của thời kỳ khởi phát không giảm mà lại tăng lên. Từ mê sảng, kích thích, u ám lúc đầu dần dần bệnh nhân đi vào hôn mê sâu dần. Các triệu chứng rối loạn thần kinh thực vật cũng tăng lên như vã nhiều mồ hôi, da lúc đỏ, lúc tái, rối loạn nhịp thở và tăng tiết trong lòng khí quản do vậy khi nghe phổi có thể thấy nhiều ran rít, ran ngáy và cả ran nổ. Mạch thường nhanh và yếu .

Nổi bật trong giai đoạn toàn phát là sự xuất hiện các triệu chứng tổn thương não nói chung và tổn thương thần kinh khu trú. Bệnh nhân cuồng sảng, ảo giác, kích động, tăng trương lực cơ kiểu ngoại tháp làm cho bệnh nhân nằm co quắp. Trong trường hợp tổn thương hệ thống tháp nặng có thể thấy co giật cứng hoặc giật rung các cơ mặt và cơ tứ chi hoặc liệt, liệt cứng. Ở một số bệnh nhân xuất hiện trạng thái định hình, giữ nguyên tư thế. Do rối loạn chức năng vùng dưới đồi làm cho mạch nhanh 120 -140 lần / phút , tăng áp lực động mạch và co mạch ngoại vi. Các dây thần kinh sọ não cũng bị tổn thương, đặc biệt là các dây vận nhãn ( III, IV, VI ) và dây VII. Rối loạn trung khu hô hấp dẫn tới thở nhanh nông, xuất tiết nhều ở khí phế quản và có thể thấy viêm phổi đốm hoặc viêm phổi thùy .

Soi đáy mắt trong giai đoạn cấp tính thường thấy xung huyết gai thị, đôi khi thấy cả phù nề và xuất huyết. Bệnh nhân rối loạn nhận cảm màu sắc và ánh sáng, thị trường bị thu hẹp

Tóm lại thời kỳ toàn phát diễn ra ngắn , bệnh nhân nhanh chóng rơi vào tình trạng hôn mê sâu với rối loạn các chức năng sống . Do vậy bệnh nhân thường tử vong trong vòng 7 ngày đầu . Những bệnh nhân vượt qua được thời kỳ này thì tiên lượng tốt hơn.

##### 1.4.Thời kỳ lui bệnh

Từ ngày thứ 7, 8 trở đi, lâm sàng xuất hiện những biến chứng và di chứng . Thông thường bước sang tuần thứ 2 của bệnh, bệnh nhân đỡ dần, nhiệt độ giảm từ sốt cao xuống sốt nhẹ và vào khoảng ngày thứ 10 trở đi nhiệt độ trở về bình thường nếu không có bội nhiễm vi khuẩn khác . Cùng với nhiệt độ, mạch cũng chậm dần về bình thường, nhịp thở không rối loạn. Hội chứng não - màng não cũng dần dần mất: Bệnh nhân từ hôn mê dần dần tỉnh, trương lực cơ giảm dần và không còn những cơn co cứng. Bệnh nhân hết nôn và đau đầu, cổ mềm, các dấu màng não cũng trở về âm tính.

Trong khi hội chứng nhiễm trùng , nhiễm độc và hội chứng màng não giảm dần thì các tổn thương khu trú lại rõ hơn trước. Bệnh nhân có thể bại và liệt chi hoặc liệt các dây thần kinh sọ não hoặc rối loạn sự phối hợp vận động. Thời kỳ này có thể xuất hiện những biến chứng sớm như: viêm phế quản, viêm phổi hoặc viêm phế quản - phổi do bội nhiễm hoặc phải hô hấp viện trợ, hút đờm dãi không vô trùng, viêm bề thận, bàng quang do thông tiểu hoặc đặt sonde dẫn lưu; loét và viêm tắc tĩnh mạch do nằm lâu và rối loạn dinh dưỡng. Những di chứng sớm có thể gặp là bại hoặc liệt nửa người, mất ngôn ngữ, múa giật, múa vờn, rối loạn phối hợp vận động, giảm trí nhớ nghiêm trọng, rối loạn tâm thần..

Từ cuối tuần thứ 2 trở đi là thời kỳ của những biến chứng và di chứng muộn. Những biến chứng muộn có thể gặp là: viêm phổi, viêm bề thận- bàng quang, loét nhiễm trùng, rối loạn giao cảm, rối loạn chuyển hoá. Những di chứng muộn có thể xuất hiện sau vài năm hoặc thậm chí hàng chục năm mà thường gặp là động kinh và parkinson

### 1.5. Tiên lượng

Bệnh có tỷ lệ tử vong cao (25 - 80 %). Tử vong thường xảy ra trong 7 ngày đầu khi bệnh nhân có hôn mê sâu, co giật và những triệu chứng tổn thương hành não. Tử vong ở giai đoạn sau chủ yếu do các biến chứng đặc biệt như viêm phổi, suy kiệt. Những bệnh nhân qua khỏi có thể để lại những di chứng suốt đời mà hay gặp là rối loạn tâm thần

### 2. Một số thể không điển hình

#### 2.1. Thể ẩn

Không có biểu hiện lâm sàng

#### 2.2 Thể cụt

Chỉ có hội chứng nhiễm khuẩn , nhiễm độc

### 3. Thể viêm màng não

Gặp ở trẻ lớn và thanh niên , diễn biến giống viêm màng não do virus khác

## IV. CẬN LÂM SÀNG

### 1. Bạch cầu máu ngoại vi

Những ngày đầu bạch cầu thường cao 15 000 - 20 000 /ml , trong đó bạch cầu đa nhân trung tính tăng 75 -85 % , về sau bạch cầu trở về bình thường

### 2. Biến loạn nước não tủy

Áp lực dịch não tủy tăng, dịch trong, protein tăng nhẹ (60 - 70 mg %), tế bào tăng nhẹ (thường dưới 100 tế bào/ml) và lúc đầu là bạch cầu đa nhân, về sau nhanh chóng chuyển sang lympho, glucoza trong dịch não tủy ít thay đổi hoặc tăng nhẹ (phân biệt với biến loạn nước não tủy do các nguyên nhân khác như viêm màng não mủ , viêm màng não lao ...)

### 3. Phân lập virus

Trong 2 -3 ngày đầu, bệnh phẩm là máu, dịch não tủy hoặc não tử thi mới chết trong vòng 2 giờ

### 4. Huyết thanh chẩn đoán

Phản ứng kết hợp bổ thể (dương tính từ tuần thứ 2) hoặc phản ứng ngưng kết hồng cầu và phản ứng trung hoà (dương tính kéo dài nhiều tháng sau). Phương pháp miễn dịch men (ELISA) là phương pháp được áp dụng rộng rãi có độ nhạy và độ đặc hiệu cao

## V. CHẨN ĐOÁN

### 1. Chẩn đoán xác định

Lâm sàng : Hội chứng nhiễm trùng - nhiễm độc toàn thân nặng + Hội chứng thần kinh  
+ Rối loạn thần kinh thực vật nặng

Cận lâm sàng: xét nghiệm đặc hiệu, Phân lập virus hoặc phản ứng huyết thanh

Dịch tể : nơi có ổ dịch lưu hành

### 2. Chẩn đoán phân biệt

- Viêm não thứ phát sau sởi , cúm , thủy đậu , ho gà .. thương khỏi ít để lại di chứng
- Hội chứng não cấp : do rối loạn chuyển hoá dẫn tới hạ đường huyết , rối loạn nước điện giải nặng

- Viêm màng não mủ hoặc viêm màng não lao

## **VI. ĐIỀU TRỊ**

### *1. Nguyên tắc điều trị*

- Không có thuốc chống virus đặc hiệu
- Điều trị triệu chứng là chủ yếu
- Nâng cao thể trạng
- Phát hiện để kịp thời điều trị phòng các biến chứng

### *2. Điều trị cụ thể*

- Chống phù não:
- Truyền dung dịch ưu trương như dung dịch Glucose 10 - 20 - 30 %
- Các thuốc lợi tiểu như Manitol 20 % 1- 2 g/ kg tốc độ nhanh.
- Trường hợp phù não nặng có co giật thì dùng corticoid: Dexamethason 10 mg tiêm tĩnh mạch , sau mỗi 5 giờ tiêm 4 mg
- An thần: Seduxen qua sonde hoặc tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch . Nếu bệnh nhân có co giật nhiều thì dùng Gardenal
- Hạ nhiệt: thuốc hạ nhiệt qua sonde dạ dày hoặc đặt hậu môn loại paracetamol 0,5g x 2 -3 lần / ngày
- Hồi sức hô hấp và tim mạch : Thở oxy , hút đờm rãi , hô hấp viện trợ khi rối loạn nhịp thở nặng hoặc ngưng thở ,thuốc trợ tim, điều chỉnh nước , điện giải kịp thời
- Phòng bội nhiễm và dinh dưỡng chống loét: Kháng sinh phổ rộng, vệ sinh thân thể, răng miệng, dùng đệm sao su nằm chống loét, chế độ dinh dưỡng: bảo đảm đủ đạm, vitamin qua sonde dạ dày

## **VII. PHÒNG BỆNH**

- Tiêm chủng vaccinee phòng bệnh
- Tuyên truyền các biện pháp phòng bệnh cho nhân dân , vệ sinh môi trường

### *1. Vaccinee*

Mục đích chính của vaccinee là tạo được miễn dịch đặc hiệu bảo vệ sức khỏe

Hai loại vaccinee bất hoạt đã được sử dụng để chống viêm não Nhật bản, một loại sản xuất từ virus mọc trên não chuột và một loại kia lấy từ virus mọc trên tế bào thận chuột Hamster con thuần chủng. Tiêm 2 lần cách nhau 7 - 14 ngày, sau đó 1 năm chích nhắc lại mũi thứ 3, cứ mỗi 3 -4 năm tiêm nhắc lại. Tiêm chủng phòng ngừa là biện pháp giám sát giám sát thực tế nhất nhưng cần xác định đối tượng. Những người nhạy cảm nhất là những người đi từ vùng không có dịch đến vùng có dịch như châu Á, đặc biệt trong mùa mưa nên dùng vacin. Ở Việt nam tiêm phòng cho trẻ từ 3 đến 15 tuổi

### *2. Biện pháp dự phòng cộng đồng*

Khống chế vector truyền bệnh là điều khó thực hiện đối với viêm não Nhật bản B. Biện pháp áp dụng đối với vật chủ là dùng virus sống bất hoạt để tạo miễn dịch cho lợn con dự phòng nhiễm virus máu.

Ở nước ta nên diệt muỗi *Culex tritaeniarhynchus*, chống muỗi đốt cá nhân (dễ thực hiện, ít tốn kém, hiệu quả cao): Vệ sinh nhà cửa, ngủ nằm màn, che phủ da bằng quần áo và bôi thuốc xua muỗi, có thể dùng những biện pháp như diệt côn trùng trung gian, diệt hoặc tạo miễn dịch dự phòng đối với vật chủ tự nhiên và bảo vệ người bằng phương pháp miễn dịch . Nuôi lợn xa nhà vì lợn là ổ chứa, muỗi đốt lợn sẽ lan tràn virus đi xa

## **Câu hỏi ôn tập**

1. Trình bày định nghĩa, tầm quan trọng của bệnh viêm não Nhật bản
2. Trình bày về dịch tễ học bệnh viêm não Nhật Bản.
3. Mô tả lâm sàng bệnh viêm não Nhật bản.
4. Mô tả cận lâm sàng của bệnh viêm não Nhật Bản.
5. Trình bày nguyên tắc điều trị, cách phòng bệnh bệnh viêm não Nhật bản



**Bài 24.****BỆNH ĐẠI***Ts, BsCKI Nguyễn Lô***Mục tiêu**

1. *Chẩn đoán được bệnh đại.*
2. *Biết cách xử trí khi một người bị động vật nghi đại cắn.*
3. *Biết được một số loại vaccine, cách phòng đại trước và sau khi nhiễm virus đại.*

**Nội dung****I. ĐỊNH NGHĨA**

Đại là một bệnh nhiễm virus đại ở hệ thần kinh trung ương. Bệnh ảnh hưởng đến các động vật có vú và truyền qua vết cắn của động vật bị bệnh. Hiếm hoi có trường hợp truyền bệnh qua đường hô hấp hoặc qua đường ghép cơ quan. Bệnh nặng thường gây tử vong.

**II. NGUYÊN NHÂN**

Virus đại thuộc nhóm rhabdovirus, giống lyssavirus. Ra ngoài cơ thể động vật, virus rất dễ chết và bị tiêu diệt dễ dàng bởi xà phòng, ether, các dẫn xuất ammoniac hóa trị 4.

**III. DỊCH TỄ**

Đại là bệnh của động vật máu nóng, có xương sống, người chỉ là vật chủ tình cờ. Có ba dạng dịch:

*1. Dịch hoang dã*

Truyền chủ yếu qua nước bọt các động vật hoang dã. Tùy theo vùng mà có một vật chủ thiên nhiên khác nhau: cáo ở châu Âu, chồn hôi ở Mỹ...

*2. Dịch đường phố*

Chủ yếu do chó nhà .

*3. Dịch do dơi*

Ở Nam Mỹ.

**IV. ĐƯỜNG TRUYỀN BỆNH**

Chủ yếu truyền qua nước bọt động vật bị nhiễm bệnh . Hiếm hoi truyền qua bụi ĩ chứa phân dơi có virus. Động vật mắc bệnh có thể truyền virus 5-7 ngày trước khi có triệu chứng lâm sàng và kéo dài cho đến chết. Virus chủ yếu truyền qua vết cắn, cào. Hiếm có trường hợp truyền qua trung gian đồ vật. Virus không thể xuyên qua da lành.

**V. LÂM SÀNG**

Biểu hiện lâm sàng của đại có thể chia thành 4 giai đoạn: tiền triệu; giai đoạn viêm não; giai đoạn rối loạn chức năng trầm trọng ở cuống não, tạo ra hình ảnh lâm sàng đặc trưng cho đại; chết hay rất hiếm, hồi phục.

*1. Giai đoạn tiền triệu*

Giai đoạn này kéo dài từ 1 đến 4 ngày, với các dấu hiệu sốt, nhức đầu, mệt mỏi, đau cơ, mệt mỏi ngày càng gia tăng. Có thể có buồn nôn, nôn, đau họng và ho khan. Triệu chứng gợi ý đến đại giá trị nhất là dị giác và giật cơ tại chỗ hay quanh vùng nghi có virus xâm nhập.

Những cảm giác này có thể liên hệ đến sự nhân lên của virus ở hạch sống lưng của dây thần kinh cảm giác phân bố vùng bị cắn. Tỷ lệ có các triệu chứng này lên đến 50 - 80 %.

## 2. Giai đoạn viêm não

Giai đoạn này thường được báo hiệu bởi những thời kỳ vận động quá mức, kích động và bất an. Lú lẫn, ảo giác, cứng cơ dạng màng não, tư thế uốn cong người, co giật, liệt khu trú dần dần xuất hiện. Các thời kỳ lú lẫn thường xen kẽ với những thời kỳ hoàn toàn minh mẫn, nhưng khi bệnh tiến triển, thời kỳ minh mẫn càng lúc càng ngắn dần và sau cùng bệnh nhân rơi vào hôn mê. Đây là một diễn biến khá đặc trưng của bệnh. Tăng cảm giác đưa đến sự nhạy quá mức với các kích thích như ánh sáng chói, tiếng động ồn ào, sờ mó và ngay cả với những cơn gió thoảng nhẹ.

Khám thực thể có thể phát hiện bệnh nhân sốt cao, có thể đến 40,6 độ. Kèm theo các dấu hiệu rối loạn thần kinh thực vật như đồng tử giãn một cách bất thường, tăng tiết nước mắt, nước bọt, mồ hôi, hạ huyết áp theo tư thế. Các triệu chứng liệt vận động ở cao, tăng phản xạ gân xương và Babinsky (+) là những dấu hiệu thường gặp. Liệt dây thanh âm cũng là triệu chứng khá đặc thù.

## 3. Giai đoạn rối loạn chức năng cuống não

Giai đoạn này xảy ra chỉ một thời gian ngắn sau giai đoạn viêm não. Liệt các dây thần kinh sọ não gây nên các triệu chứng nhìn đôi, liệt mặt, viêm thần kinh thị và đặc biệt là khó nuốt. Kết hợp hiện tượng tăng tiết nước bọt với khó nuốt tạo nên hình ảnh sùi bọt mép điển hình của dại. Sợ nước, co thắt không tự ý và gây đau dữ dội của cơ hoành, các cơ hô hấp phụ, cơ hầu, cơ thanh quản khi nuốt nước, thường gặp đến 50% trường hợp dại. Tổn thương nhân amygdale ở hành não biểu hiện với cương cứng dương vật và xuất tinh tự nhiên. Bệnh nhân sẽ rơi vào hôn mê, và khi trung tâm hô hấp bị ảnh hưởng, bệnh nhân sẽ tử vong vì ngưng thở.

Các triệu chứng nổi bật của rối loạn chức năng cuống não, khi xảy ra sớm thường cho phép phân biệt với các viêm não khác, nhưng đồng thời cũng báo hiệu bệnh sẽ xấu dần nhanh chóng. Thời gian trung bình từ khi xuất hiện các dấu hiệu của giai đoạn cuống não đến khi chết là 4 ngày. Lâu nhất là 20 ngày.

## 4. Giai đoạn chết hay hồi phục

Hầu hết bệnh nhân tử vong. Một vài trường hợp được hồi sức thành công và thoát chết. Tuy nhiên sau giai đoạn cuống não, những bệnh nhân may mắn phải trải qua nhiều biến chứng như: hội chứng tăng tiết ADH không thích hợp, đái nhạt, loạn nhịp tim, bất ổn mạch máu, hội chứng ARDS, chảy máu tiêu hóa, giảm tiểu cầu, và liệt ruột. Hồi phục rất hiếm, và xảy ra từ từ.

## 5. Các thể khác của dại

### 5.1. Liệt tuần tiến dạng Landry- Guilliam Barré

Thể liệt thường hay gặp ở những bệnh nhân mắc dại từ dơi (Nam Mỹ), sau đó có tiêm vaccine. Thể này cũng thường gặp ở Đông Nam Á.

### 5.2. Dại do ghép giác mạc.

Trong đó người cho có triệu chứng của thể liệt dạng Guilliam Barré. Sau khi tử vong, não người cho và người nhận đều có tiểu thể Negri. Và người ta phân lập được virus dại ở mắt người cho được giữ đông lạnh.

## IV. CẬN LÂM SÀNG

Giai đoạn đầu của bệnh, các xét nghiệm máu và sinh hóa không có gì bất thường. Tuy nhiên, về sau khi bệnh tiến triển, sẽ có các rối loạn xuất hiện. Bạch cầu hơi tăng (12.000 - 17.000/mm<sup>3</sup>), nhưng cũng có trường hợp bạch cầu bình thường hay rất tăng (có trường hợp đến 30.000/mm<sup>3</sup>).

Cũng như các virus khác, chẩn đoán đặc hiệu bệnh dại dựa vào :

- Phân lập được virus trong dịch tiết của cơ thể.(nước bọt, dịch não tủy) hay trong mô mắc bệnh (não)
- Huyết thanh chẩn đoán ở giai đoạn cấp.
- Phát hiện kháng nguyên của virus trong các mô bị nhiễm.
- Phát hiện acide của virus (ARN) bằng phương pháp PCR.

Các mẫu não do sinh thiết hay lấy sau khi bệnh nhân chết, thường được dùng để :

- Tiêm vào chuột để phân lập vi rút.
- Dùng phương pháp kháng thể huỳnh quang để phát hiện kháng nguyên của virus.
- Xét nghiệm tế bào học và mô học với kính hiển vi thông thường và kính hiển vi điện tử (để tìm thể Negri chẳng hạn).
- Phát hiện ARN của virus với kỹ thuật PCR.

Kỹ thuật tiêm vào chuột và phương pháp kháng thể huỳnh quang nhạy và đáng tin cậy. Tuy nhiên nếu người bệnh có khả năng kéo dài cuộc sống và xuất hiện kháng thể chống virus, quá trình “tự vô trùng hóa” có thể xảy ra và hai kỹ thuật trên sẽ cho kết quả âm tính giả.

Cần xác định sự hiện diện virus hoặc trực tiếp bằng huyết thanh học hoặc bằng cách xác định kháng nguyên virus hay ARN khi bệnh nhân đang còn sống . Bệnh phẩm lấy từ sinh thiết da, giác mạc hay nước bọt.

Nếu bệnh nhân không được tiêm phòng dại, hiệu giá kháng thể trung hòa tăng gấp 4 lần cho phép chẩn đoán dương tính.Nếu bệnh nhân đã được tiêm chủng, có thể chẩn đoán dựa vào sự hiện diện của kháng thể trung hòa dịch não tủy. Tiêm phòng sau khi đã bị nhiễm virus dại hiếm khi có kháng thể trung hòa trong dịch não tủy, nếu có cũng chỉ ở mức hiệu giá thấp (< 1/64). Hiệu giá kháng thể ở dịch não tủy một bệnh nhân không chủng ở dịch não tủy thường rất cao, từ 1/200 đến 1/160.000.

## V. CHẨN ĐOÁN GIÁN BIỆT

Rất khó phân biệt giữa dại và những viêm não khác. Chúng có duy nhất để nghĩ đến dại là có tiền sử bị động vật nghi dại cắn.

Ngoài ra ta còn phải phân biệt với các bệnh cảnh khác như :

- Hysterie phản ứng sau khi bị động vật cắn.
- Hội chứng Landry/Guilliam - Barré.
- Bại liệt.
- Viêm não dị ứng sau khi tiêm huyết thanh phòng dại. Biến chứng này xảy ra khi dùng vaccine có nguồn gốc từ não động vật có dại, thường xảy ra 1 đến 4 tuần sau khi tiêm vaccine.

## VI. ĐIỀU TRỊ

Trước một bệnh nhân đến khám nghi ngờ dại, ta phải xác định những yếu tố sau :

- Bệnh nhân có tiếp xúc trực tiếp với nước bọt hay các chất khác có khả năng hiện diện virus dại hay không ?
- Bệnh nhân có ở trong vùng dịch lưu hành của dại không ?
- Tình trạng khi bệnh nhân bị động vật tấn công : Động vật có bị khiêu khích hay không khi cắn bệnh nhân.

Trong trường hợp bị động vật cắn, tốt nhất là giữ động vật lại để theo dõi. Nếu động vật đã bị chết, nên gửi đầu động vật đến viện Pasteur gần nhất.

Nếu không bắt được động vật, tất cả các con vật không biết tung tích, không có chủng ngừa dại, tấn công người bất ngờ mà không bị khiêu khích, thay đổi hành vi đột ngột, hoặc có khả năng tiếp xúc với động vật khác bị dại đều phải xem như bệnh nhân có nguy cơ mắc dại.

Trường hợp gia súc cắn và có thể theo dõi được, nên theo dõi trong 10 ngày. Nếu con vật chết hay có thay đổi hành vi, giết rồi tìm virus dại bằng phương pháp kháng thể huỳnh quang. Nếu động vật vẫn sống và khỏe mạnh, kèm theo không có chứng cứ về dịch tế trong vùng vết cắn, có thể xem như bệnh nhân không bị nhiễm virus dại trong thời gian bị cắn. Tuy nhiên trong vùng có dịch với độ lưu hành cao, nên giết con vật để xét nghiệm não tìm virus.

## VII. PHÒNG BỆNH

### 1. Phòng bệnh sau khi đã tiếp xúc với virus dại.

Gồm có : sẵn sóc vết thương tại chỗ , tiêm vaccine phòng dại và nếu có điều kiện, dùng kháng huyết thanh chống dại.

#### 1.1. Sẵn sóc vết thương tại chỗ

Rất quan trọng trong phòng chống dại. Rửa vết thương với xà phòng. Chà sát mạnh. Sau đó rửa lại bằng nước. Làm sạch vết thương bằng cơ học hay bằng hóa học đều quan trọng như nhau. Các hợp chất ammonium hóa trị 4 như benzalkonium chloride 1% hay 4 % hay Bromide cetrimonium 1% đều có thể bất hoạt virus dại. Tuy nhiên, Benzakonium 0,1% không hiệu quả bằng dung dịch xà phòng 20 %. Ngoài ra, người ta dùng thêm kháng sinh và giải độc tổ uốn ván.

#### 1.2. Miễn dịch thụ động với huyết thanh chống dại

Huyết thanh chống dại có thể từ ngựa hay từ người. Globulin miễn dịch có nguồn gốc người tốt hơn của ngựa vì hiếm khi gây bệnh huyết thanh. Liều dùng: 20UI/kg với huyết thanh người (40UI/kg với huyết thanh ngựa), chia làm hai phần. Một nửa tiêm trực tiếp vào quanh vết thương. Phần còn lại tiêm mông.

#### 1.3. Miễn dịch chủ động với vaccine chống dại

Ở các nước phát triển, người ta thường dùng vaccine sản xuất từ tế bào lưỡng bội của người. Ví dụ : ở Mỹ, người ta dùng Imovax chứa chủng virus dại Pitman - Moure, bất hoạt với propiolactone. Hoặc vaccine của Đại học Michigan, dùng chủng virus dại Kissling cấy trên tế bào lưỡng bội của khỉ Rhesus, bất hoạt với nhôm. Cả hai loại đều có hiệu quả tốt, nhưng giá thành đắt. Tác dụng phụ của cả hai loại vaccine này rất hiếm. Chỉ 1/650 người có mẫn ngứa. Sốt, nhức đầu thường nhẹ và chỉ chiếm 1 -4 % người sử dụng. Các phản ứng tại chỗ tiêm như sưng, đỏ da, cứng vùng tiêm chiếm 15 -20 % bệnh nhân.

Ở các nước đang phát triển, các loại vaccine sản xuất từ tế bào phôi gà, chuột hamster, tế bào Vero, và tế bào phôi vịt đều được sử dụng rộng rãi. Các vaccine này có vẻ an toàn, có tính kháng nguyên và có hiệu quả phòng bệnh.

**Cách dùng :** với vaccine phòng dại loại tế bào lưỡng bội, người ta tiêm 5 lần, mỗi lần 1ml. Liều đầu tiên tiêm càng sớm càng tốt sau khi bị nhiễm virus. Vị trí tiêm tốt nhất là cơ delta. Các liều sau theo thứ tự vào các ngày thứ 3, 7, 14 và 28. Tổ chức y tế thế giới cũng đưa ra các liệu trình 21 và 90 ngày.

Sự phối hợp giữa vắc xanh và kháng huyết thanh chống dại, sẽ tạo nên kháng thể trung hòa virus trong hầu hết bệnh nhân, và có hiệu quả rất cao trong phòng chống dại. Thất bại trong phối hợp rất hiếm gặp. Tuy nhiên, nếu chỉ dùng đơn thuần vaccine, tỷ lệ thất bại cao hơn, nhất là khi vết cắn sâu và nguy hiểm.

Vì lý do kinh tế, ở các nước đang phát triển, người ta thường dùng vaccine theo đường tiêm trong da. Mỗi liều chỉ 0,1 ml.

Phối hợp kháng huyết thanh chống dại với liệu trình tiêm vaccine trong da được chứng minh là có kết quả tốt trên lâm sàng.

Liệu trình vaccine trong da gồm : Ngày đầu tiên tiêm vaccine trong da ở 8 vị trí. Ngày thứ bảy 4 vị trí. Ngày thứ 28 và 91 một vị trí.

Tổ chức Y tế thế giới đưa ra một liệu trình khác : Tiêm trong da hai vị trí vào các ngày đầu tiên, ngày thứ 3, thứ 7 và một vị trí vào ngày 21 và 90.

### 2. Phòng bệnh trước khi tiếp xúc với virus dại

Những người có nguy cơ cao tiếp xúc với virus dại như thú y, những người thám hiểm hang động, nhân viên phòng thí nghiệm virus dại, những người làm các nghề có tiếp xúc thường xuyên với động vật, cần phải tiêm phòng vaccine phòng chống dại. Vaccine từ tế bào lưỡng bội người là tốt nhất.

Tiêm ba lần, tiêm bắp (1ml) hay tiêm trong da (0,1 ml) vào các ngày 0,7,21 và cần thận có thể dùng thêm liều thứ tư vào ngày thứ 28. Nhưng các vaccine điều chế bằng cách hấp phụ thì không tiêm trong da được.

Cần kiểm tra hiệu giá kháng thể trung hòa sau khi tiêm vaccine.

Không nên dùng Chloroquin đồng thời với vaccine vì nó ngăn cản sự đáp ứng tạo kháng thể của cơ thể.

Tùy theo mức độ nguy cơ, cần kiểm tra huyết thanh định kỳ, khoảng cách từ 2 đến 6 năm. Khi hiệu giá kháng thể giảm xuống còn 1/5, cần tiêm nhắc lại. Liều nhắc lại chỉ 1 lần 1ml tiêm bắp hay 0,1 ml trong da.

Với những người đã được tiêm phòng khi có nguy cơ nhiễm virus dại, chỉ cần tiêm lại hai mũi vaccine tế bào lưỡng bội người vào ngày đầu tiên và ngày thứ ba. Kháng huyết thanh không dùng trong trường hợp này.

Tiêm nhắc lại vaccine thường có tác dụng phụ, gây sốt, nhức đầu, đau cơ, đau khớp chừng 20 % bệnh nhân. Sáu phần trăm người tiêm vaccine nhắc lại có phản ứng như là phản ứng của phức thể miễn dịch gồm : nổi mề đay, viêm khớp, buồn nôn, nôn, và đôi khi phù mạch (angioedema). Các phản ứng này thường tự giới hạn và có liên quan đến sự hiện diện của albumin người bị biến đổi bởi (-propiolactone và có sự gia tăng kháng thể IgE với kháng nguyên này.

Những người công tác có nguy cơ cao phải được kiểm tra hiệu giá kháng thể định kỳ, và tiêm nhắc lại bất cứ lúc nào hiệu giá kháng thể thấp.

Những người ít có nguy cơ cao thì không cần phải kiểm tra thường xuyên, nhưng phải tiêm nhắc lại ngay khi có nguy cơ tiếp xúc với virus dại.

### 3. Phòng bệnh chung cho cộng đồng

Phòng bệnh dại cho cộng đồng ở nước ta chủ yếu là phòng dại cho chó.

tiêm phòng dại định kỳ cho chó nhà, hàng năm. Vận động chủ nuôi chó dẫn chó đi tiêm định kỳ và cấp giấy chứng nhận chó có tiêm phòng dại

Vận động, tuyên truyền chủ nuôi chó có biện pháp hữu hiệu không cho chó cắn người khác ( xích chó nuôi trong nhà. Khi ra đường có đeo mõm, có dây dẫn. Khi chó b? bệnh, nhất là khi có biểu hiện hung dữ, thay đổi thái độ, hành vi, tấn công cả người quen hay bại liệt, cần tham khảo ý kiến của thú y và nếu cần phải giết.

Những người có nguy cơ dễ bị dại như bác sỹ thú y cần được tiêm phòng trước.

### Câu hỏi ôn tập

1. Trình bày các yếu tố có thể ảnh hưởng đến thời gian ủ bệnh của bệnh dại.
2. Các đường lây truyền của bệnh dại.
3. Xử lý tức thời một trường hợp bị động vật nghi dại cắn.
4. Phòng bệnh dại trước khi phơi nhiễm cho các đối tượng nào?
5. Các nguyên tắc phòng bệnh dại cho cộng đồng.

**Bài 25.****BỆNH THỦY ĐẬU***Ts, Bs Trần xuân Chương***Mục tiêu**

1. Trình bày được tính chất phổ biến và các yếu tố dịch tễ của bệnh thủy đậu.
2. Mô tả được triệu chứng lâm sàng và các biến chứng của bệnh thủy đậu.
3. Trình bày được các phương pháp điều trị bệnh thủy đậu.
4. Trình bày được các biện pháp dự phòng bệnh thủy đậu trong cộng đồng.

**Nội dung****I. ĐỊNH NGHĨA**

Bệnh Thủy đậu là bệnh truyền nhiễm rất hay lây, do một loại virus gây ra. Bệnh đặc trưng bằng sốt, nổi ban kiểu nốt đậu ở da và niêm mạc. Bệnh được bởi Richard Morton bác sĩ người Anh thông báo lần đầu năm 1694 và được gọi là Chickenpox.

**II. TÁC NHÂN GÂY BỆNH**

Tác nhân gây bệnh là Herpes varicellae hay Varicella-Zostervirus (VZV), thuộc họ Herpesvirus, được phân lập năm 1952. Sở dĩ virus có tên như trên vì khi người ta phân lập virus từ những bệnh nhân bị Thủy đậu và bệnh Zona (Zoster) thì thấy chúng hoàn toàn giống nhau. Theo giả thuyết của Hope-Simpson đưa ra năm 1965 thì Thủy đậu là đáp ứng miễn dịch tiên phát của ký chủ đối với virus, còn bệnh Zona là do sự tái hoạt động của virus đã tồn tại trong cơ thể ở dạng tiềm tàng (latent form) ở các hạch của thần kinh cảm giác.

**III. DỊCH TỄ HỌC**

Bệnh Thủy đậu chỉ ở người. Mọi lứa tuổi đều có thể mắc, nhưng 90% bệnh nhân là trẻ em 1-14 tuổi. Trẻ em < 1 tuổi và người lớn > 19 tuổi chỉ < 3% số bệnh nhân. Tuy nhiên ở các nước nhiệt đới tần suất bệnh ở người lớn thường cao hơn.

Bệnh xảy ra khắp nơi trên thế giới, đặc biệt ở những nơi dân cư đông đúc như nhà trẻ, trường học, khu tập thể.... Ở Hoa Kỳ mỗi năm có khoảng 3 triệu trường hợp mắc bệnh Thủy đậu. Bệnh thường xảy ra vào cuối đông, đầu xuân, cao điểm là vào các tháng 3 - 5.

Đường lây chủ yếu là đường hô hấp qua những bọt nước bắn ra từ người bệnh, một số ít lây do tiếp xúc trực tiếp với nốt đậu. Thời gian lây bệnh bắt đầu 24 giờ trước khi có phát ban và kéo dài cho đến khi các nốt đậu đóng mào (7-8 ngày).

Có thể bị nhiễm VZV mà không có biểu hiện lâm sàng. Thủy đậu gây miễn dịch vĩnh viễn sau khi bị nhiễm virus lần đầu, chỉ có một tỷ lệ nhỏ bệnh nhân bị bệnh lần hai.

**IV. CƠ CHẾ BỆNH SINH**

Sau khi xâm nhập vào cơ thể theo đường hô hấp, virus tăng sinh tại đây rồi đến hệ võng nội mô rồi đi vào máu đến gây tổn thương da và cơ quan nội tạng. Tại da và niêm mạc, các tế bào đáy và tế bào gai của nội mạc vi quản ở lớp sừng bị phình to, chứa nhiều dịch tiết, đồng thời xuất hiện nhiều tế bào đa nhân khổng lồ chứa nhiều ản thể. Ở những nốt đậu đục chứa nhiều dịch tiết với nhiều bạch cầu đa nhân, tế bào thoái hoá, fibrin và rất nhiều virus.

Virus cũng có thể lây qua tiếp xúc trực tiếp với người bị Thủy đậu hoặc Zona.

**V. TRIỆU CHỨNG LÂM SÀNG VÀ CẬN LÂM SÀNG****1. Lâm sàng**

- Thời kỳ ủ bệnh: thay đổi từ 10-21 ngày, trung bình 15 ngày.
- Thời kỳ khởi phát: Bệnh nhân có thể sốt nhẹ, mệt mỏi, nhức đầu, đôi khi có đau bụng nhẹ. Có thể xuất hiện những nốt hồng ban, kích thước vài mm nổi trên nền da bình

thường. Thời kỳ này dài khoảng 24 giờ. Ở thiếu niên và người lớn triệu chứng thường nặng hơn. Bệnh nhân bị suy giảm miễn dịch thường sốt cao hơn và thời gian khởi phát dài hơn.

- Thời kỳ toàn phát: Trên da mặt, đầu, niêm mạc, cổ, lưng nổi những nốt đậu hình tròn hoặc hình giọt nước trên viền da màu hồng. Nốt đậu có đường kính 3-10 mm, lúc đầu chứa một chất dịch trong, sau khoảng 24 giờ thì hoá đục. Chúng mọc nhiều đợt trên một vùng da nên ta có thể thấy chúng ở nhiều lứa tuổi khác nhau : dạng phát ban, dạng nốt đậu trong, nốt đậu đục, dạng đóng mào. Các nốt đậu xuất hiện liên tục trong vòng 5 ngày đầu tiên; chỉ dưới là nơi cuối cùng có các nốt đậu.

Nốt đậu có thể mọc ở niêm mạc miệng, đường hô hấp, tiêu hoá, tiết niệu, âm đạo, gây ra các triệu chứng nuốt đau, khó thở, tiểu rát...

Bệnh nhân thường bị ngứa nhẹ, có thể sốt nhẹ hoặc không sốt. Số lượng nốt đậu càng nhiều bệnh càng nặng. Trẻ nhỏ thường có bệnh cảnh nhẹ hơn trẻ lớn.

Những người suy giảm miễn dịch hoặc dùng thuốc ức chế miễn dịch kéo dài có bệnh cảnh nặng nề và kéo dài hơn. Đa số có sốt cao, ho, đau bụng, đau cơ. Nốt đậu thường mọc nhiều, kéo dài, ở dạng xuất huyết.

Các biến chứng thường gặp là nhiễm trùng da do vi khuẩn Gram (-), viêm phổi, viêm hạch, tổn thương đa cơ quan như phổi, gan, thần kinh trung ương...

- Thời kỳ hồi phục: Sau một tuần, nốt đậu đóng mào, khô và rụng đi, không sẹo.

## 2. Cận lâm sàng

- Công thức máu : bạch cầu bình thường hoặc tăng nhẹ.

- Huyết thanh chẩn đoán : Có thể phát hiện kháng thể kháng virus Thủy đậu bằng các phương pháp sau :

+ Test Kết hợp bổ thể

+ Phương pháp Miễn dịch huỳnh quang trực tiếp

+ Test ELISA và test FAMA (Fluorescent antibody to membrane antigen )

- Phân lập virus từ dịch nốt đậu.

## VI. BIẾN CHỨNG

### 1. Bội nhiễm

Thường gặp nhiễm trùng da do Liên cầu và Tụ cầu vàng. Biến chứng xảy ra do nốt đậu bị vỡ hoặc da bị trầy xước do bệnh nhân gãi. Hoại tử Thủy đậu (varicella gangrenosa ) do Liên cầu nhóm A gây ra là một biến chứng rất nặng .

### 2. Viêm phổi

Chiếm tỷ lệ 20-30% ở người lớn và người bị suy giảm miễn dịch, hiếm gặp ở trẻ em. Bệnh nhân sốt cao, khó thở, đau ngực, ho ra máu. X quang có hình ảnh tẩm nhuận dạng nốt và viêm phổi mô kẽ.

### 3. Hội chứng Reye

Gặp ở trẻ uống Aspirin trong giai đoạn đậu mọc. Ở giai đoạn hồi phục hội chứng Reye xuất hiện với triệu chứng nôn mửa, rối loạn cảm giác, kích thích hoặc hôn mê, co giật do phù não. Bệnh nhân có thể có xuất huyết nội tạng, xét nghiệm có tăng amoniac, tăng đường huyết và Transaminase máu.

### 4. Viêm não

Triệu chứng thường gặp là thất điều, rung giật nhãn cầu, múa vờn, nhức đầu, có thể có co giật, hôn mê. Bệnh thường bắt đầu sau khi nốt đậu mọc 5 ngày và kéo dài vài tuần, có khi đến một tháng. Dịch não tủy có Protein và bạch cầu tăng, đa số là lympho. Tử vong khoảng 5-25%. Các biến chứng thần kinh khác có thể gặp là viêm màng não, áp-xe não hoặc tuỷ sống.

### 5. Dị tật bẩm sinh

Trẻ em có mẹ bị Thủy đậu trong 3 tháng cuối của thai kỳ, sau khi sinh ra có thể bị dị tật bẩm sinh như sẹo da, teo cơ, bất thường ở mắt, co giật, chậm phát triển trí tuệ...

## VI. CHẨN ĐOÁN

### 1. Chẩn đoán xác định

Dựa vào các đặc điểm lâm sàng và kết quả CLS như nêu ở phần trên.

## 2. Chẩn đoán phân biệt

Bệnh Thủy đậu cần chẩn đoán phân biệt với các bệnh sau :

2.1 Zona: Cũng do VZV gây ra. Thường gặp ở người lớn tuổi và những người có tình trạng suy giảm miễn dịch: nhiễm HIV, bệnh Hodgkin, Lymphoma, đang điều trị bằng các thuốc ức chế MD...

Lâm sàng: đa dạng: zona ngực, zona mắt, sau tai, đầu...

- Ở ngực: thường gặp nhất. Các nốt phỏng thường chỉ xuất hiện một bên, dọc theo các dây TK liên sườn. Đầu tiên xuất hiện các nốt nhỏ, màu hồng. Sau đó chúng trở nên tròn và to hơn, nằm thành từng nhóm. Dịch đục sau 5 ngày và lặn sau 10 ngày, để lại sẹo nhỏ màu hồng nhạt.

Zona ngực gây đau đớn cho bệnh nhân. Vùng da tại chỗ thường giảm cảm giác. Tiến triển: 2-3 tuần.

- Ở mắt: Thường gặp ở người già. Tổn thương một trong ba nhánh của dây TK thị giác. Có thể viêm giác mạc kèm liệt vận nhãn.

Biến chứng thường gặp: đau kéo dài sau zona.

2.2 Nốt đậu do HSV (Herpes Simplex Virus): Nhiễm trùng do HSV thường gặp trên những vùng da có sẵn bệnh như chàm, viêm da dị ứng. Bệnh nhân thường không sốt, số lượng và kích thước nốt đậu nhỏ hơn. Chẩn đoán xác định dựa vào phân lập virus.

2.3 Chốc lở (Impetigo): Do Liên cầu tan máu beta nhóm A gây nên. Bệnh thường xảy ra ở trẻ em sau khi da bị trầy xước, bị tổn thương do ghê, chàm...rồi bị nhiễm trùng dẫn đến việc tạo ra nốt đậu.

## VII. ĐIỀU TRỊ

Bệnh Thủy đậu ở trẻ bình thường nói chung lành tính và tự giới hạn, không cần điều trị đặc hiệu. Vệ sinh thân thể tốt có thể hạn chế bội nhiễm. Trẻ nhỏ cần được cắt móng tay và mặc áo quần mỏng để tránh trợt da.

### 1. Điều trị triệu chứng

- Giảm ngứa bằng các loại Antihistamin ( Promethazine, Chlorpheniramine...)
- Giảm đau, hạ sốt bằng Paracetamol. Không dùng Aspirin ở trẻ em.

### 2. Điều trị nguyên nhân

Dùng các thuốc chống virus như Vidarabine , Acyclovir, Interferon alpha...

- Vidarabine (Adenine arabinoside) : Liều dùng : 15mg/kg/ngày, tiêm TM. Có độc tính thần kinh nặng nề và không hồi phục nên ít được dùng.

- Acyclovir (Acyclo-guanosine): hiệu quả chống VZV ở những bệnh nhân có cơ địa miễn dịch bình thường nếu được sử dụng trong vòng 24 giờ sau khi khởi phát. Acyclovir giúp giảm sốt, giảm các triệu chứng toàn thân, giảm số lượng nốt đậu và kéo dài thời gian xuất hiện các nốt đậu mới. Không nên điều trị cho trẻ dưới 6 tuổi bị Thủy đậu chưa có biến chứng.

Liều dùng : 7,5-10 mg/kg/ ngày, tiêm TM mỗi 8 giờ.

Thời gian điều trị : 5-7 ngày.

- Interferon alpha : đã được sử dụng trong điều trị Thủy đậu nhưng hiệu quả chưa được nghiên cứu đầy đủ.

### 3. Điều trị biến chứng

Dùng kháng sinh trong các trường hợp bội nhiễm. Bệnh nhân có hoại tử Thủy đậu phải được điều trị tích cực bằng Penicillin, 150-200 mg/kg/ngày, tiêm TM mỗi 4 giờ kết hợp với cắt lọc.

## VIII. PHÒNG BỆNH

- Cách ly bệnh nhân cho đến khi các nốt đậu đóng mảy. Bệnh Thủy đậu rất khó phòng ngừa vì bệnh có thể lây 24-48 giờ trước khi có nốt đậu.

- Chủng ngừa :



+ Tạo miễn dịch thụ động: Globuline miễn dịch (VZIG) có thể được sử dụng cho những người tiếp xúc với bệnh nhân nhưng chưa có miễn dịch hoặc có các yếu tố nguy cơ như trẻ bị suy giảm miễn dịch mắc phải, phụ nữ có thai, bệnh ác tính, người đang dùng các thuốc ức chế miễn dịch...

Liều dùng : 125 đơn vị / 10kg, tiêm bắp. Liều tối đa 625 đv.

Thuốc chỉ hiệu quả khi dùng trong 96 giờ sau khi tiếp xúc và có thể lặp lại sau 4 tuần.

+ Tạo miễn dịch chủ động : Chỉ dùng cho những người bị suy giảm miễn dịch. Vaccine làm bằng virus sống giảm độc lực. Khả năng tạo miễn dịch khoảng 85-95%; thời gian được miễn dịch kéo dài 10 năm. Biến chứng hiếm gặp là Thủy đậu hoặc Zona nhẹ hoặc vừa.

### **Câu hỏi ôn tập**

1. Đường lây và thời gian lây bệnh của thủy đậu ?
2. Nêu đặc điểm của các nốt đậu trong bệnh thủy đậu ?
3. Nêu các biến chứng thường gặp trong bệnh thủy đậu ?
4. Nguyên tắc điều trị bệnh thủy đậu ?
5. Nêu các biện pháp dự phòng bệnh thủy đậu ?

## BÀI 26.

**BỆNH QUAI BỊ**

BsCK2, Ths Hồ Thị Thuỳ Vương

**Mục tiêu**

1. Trình bày được tính chất phổ biến và các yếu tố dịch tễ của bệnh quai bị.
2. Mô tả được các hình thái lâm sàng khác nhau của bệnh quai bị.
3. Trình bày được các phương pháp điều trị các biểu hiện của bệnh quai bị.
4. Trình bày được các biện pháp dự phòng bệnh quai bị trong cộng đồng.

**Nội dung**

Quai bị là một bệnh nhiễm virus toàn thân cấp tính đặc trưng bởi sưng tuyến mang tai và các tuyến nước bọt khác do một loại Paramyxovirus gây nên.

Bệnh thường gặp ở trẻ em và thanh thiếu niên; bệnh chỉ mắc một lần. Ngoài biểu hiện viêm tuyến nước bọt còn có thể gặp viêm tinh hoàn, viêm tụy, viêm màng não...

**I. TÁC NHÂN GÂY BỆNH**

Nguyên nhân gây bệnh quai bị là *virus thuộc họ Paramyxovirus có hình cầu, không đều, đường kính khoảng 200nm*. Virus có một lớp lõi hình xoắn ốc kín chứa chuỗi RNA được bọc trong một lớp vỏ lipid và protein. Virus quai bị có hai kháng nguyên: kháng nguyên S xuất phát từ màng nhân và kháng nguyên V từ hemagglutinin bề mặt. Kháng nguyên V gây bệnh và ngưng kết hồng cầu.

Hiện nay người ta chỉ biết 1 typ huyết thanh Virus quai bị rất nhạy cảm với môi trường bên ngoài do lớp vỏ lipid kém bền vững, tồn tại ở 4<sup>0</sup>C trong vài ngày, - 65<sup>0</sup>C từ vài tháng đến nhiều năm

**II. DỊCH TỄ HỌC**

Bệnh thường xảy ra cuối mùa Xuân, đặc biệt vào tháng 4 và 5. Lây từ người này sang người khác qua đường hô hấp hoặc qua tiếp xúc trực tiếp với nước bọt. Bệnh thường dễ lây lan ở những nơi tập trung nhiều người như vườn trẻ, trường học, doanh trại bộ đội...

Thời gian lây truyền: Nguy cơ lây truyền cao nhất từ 6 ngày trước khi khởi phát và kéo dài đến 2 tuần sau khi sưng tuyến mang tai. Lây cao nhất khoảng 2-4 ngày sau khi bệnh khởi phát. Người ta phân lập được virus trong nước bọt 7 ngày trước đến 9 ngày sau khi khởi phát, dù cho thời kỳ lây nhiễm có khi ngắn hơn.

Đối tượng: nam nhiều hơn nữ. Bệnh hiếm ở trẻ < 2 tuổi do chúng còn được bảo vệ bởi các kháng thể từ mẹ. Đỉnh cao từ 10-19 tuổi (tuổi thanh thiếu niên), ít gặp ở người cao tuổi.

Bệnh gây miễn dịch bền vững, dù có hay không có triệu chứng lâm sàng.

Ở Việt Nam tỷ lệ mắc bệnh quai bị còn khá cao, tuy nhiên có chiều hướng giảm dần, năm 2002, tại bệnh viện bệnh nhiệt đới có 121 trường hợp quai bị nhập viện và không ghi nhận tử vong

**III. SINH BỆNH HỌC**

Virus quai bị xâm nhập vào cơ thể qua đường hô hấp. Trong suốt thời kỳ ủ bệnh (khoảng 12-25 ngày) virus phát triển, nhân lên trong biểu mô đường hô hấp trên và các tổ chức bạch huyết vùng cổ. Ở giai đoạn xâm nhập, virus theo đường máu đến các cơ quan khác như màng não, tuyến sinh dục, tụy, tuyến ức, gan, tim, thận và thần kinh trung ương, riêng tuyến nước bọt có lẽ thứ phát sau nhiễm virus máu. Ở giai đoạn toàn phát, virus được cố định

ở các cơ quan tuyến và cơ quan thần kinh. Virus được thải chủ yếu qua nước bọt, nhưng cũng được thải qua nước tiểu trong những ngày đầu tiên của bệnh.

#### IV. GIẢI PHẪU BỆNH

Những thay đổi bệnh lý được ghi nhận tại tuyến mang tai trong suốt thời kỳ quai bị cấp gồm phù tổ chức kẽ, tẩm nhuận tế bào lympho và xuất tiết các sợi tương dịch. Ống tuyến chứa đầy tế bào hoại tử và neutrophiles.

Những tổn thương tương tự cũng được tìm thấy ở các cơ quan khác như tụy và tinh hoàn. Trong bối cảnh viêm tinh hoàn do quai bị người ta thấy có những vùng nhồi máu và phản ứng viêm nặng nề, hầu hết những vùng này có hiện tượng tế bào biểu mô sinh tinh bị hyaline hóa và xơ hóa

Khi não bị thâm nhiễm, thì viêm não màng não tiên phát với tiêu hủy tế bào thần kinh hoặc thoái hóa myeline sau viêm não có thể xảy ra.

#### V. LÂM SÀNG

Có khoảng 1/3 trường hợp nhiễm virus quai bị không có triệu chứng.

- Thời kỳ ủ bệnh: trung bình 18-21 ngày (thay đổi từ 12-25 ngày)

- Thời kỳ khởi phát: trung bình 24 - 36 giờ. Toàn thân: mệt mỏi, chán ăn, đau nhức mình mẩy, sốt nhẹ, viêm họng, đau tai kéo dài vài ngày trước khi sưng tuyến mang tai

- Toàn phát: Bắt đầu sưng tuyến mang tai, sốt giảm (chừng 38<sup>0</sup>C), đau đầu, có thể có các biểu hiện triệu chứng tại các cơ quan khác.

##### 1. Biểu hiện ở các cơ quan tuyến

##### 1.1 Viêm tuyến nước bọt mang tai và các tuyến nước bọt khác

Là biểu hiện lâm sàng thường gặp nhất ( khoảng 70 % trường hợp ). Thường đột ngột sau thời kỳ khởi phát, tuyến mang tai sưng đạt tối đa sau 1 - 3 ngày ( có tài liệu : 2 - 6 ngày ) và giảm dần sau 7 - 10 ngày. Đầu tiên chỉ có sưng một bên, sau đó có thể sưng tuyến bên kia. Sưng cả 2 tuyến chiếm 2/3 trường hợp, một đôi khi kèm sưng tuyến nước bọt dưới hàm và dưới lưỡi.

Tuyến mang tai sưng từ tai đến dưới hàm và lan ra tận gò má, mắt rãnh trước và sau tai. Vùng da trên tuyến không nóng và đỏ như trong viêm tuyến mang tai nhiễm trùng, có tính đàn hồi và không để lại dấu ấn ngón tay.

Bệnh nhân có cảm giác đau tai, nhất là khi ăn hoặc uống các thức ăn có vị chua do nghẽn ống Wharton hoặc Stenon. Khám họng thấy miệng các lỗ ống tuyến nước bọt có thể trở nên đỏ, phù nề và có những điểm xuất huyết nhỏ. Có thể sưng các hạch dưới hàm.

Sau 1 tuần tuyến mang tai giảm đau và nhỏ dần, các triệu chứng đau họng, khó nuốt giảm và từ từ khỏi bệnh

##### 1.2 Viêm tinh hoàn-mào tinh hoàn

Xảy ra ở 20-30% nam giới sau tuổi dậy thì bị quai bị, hiếm gặp ở trẻ nhỏ. Trong số này chỉ có 15-25% xảy ra hai bên; 2/3 trường hợp xảy ra trong tuần lễ đầu.

Toàn thân: Sốt cao 39-41<sup>0</sup>C, ớn lạnh, nôn mửa, đau vùng bìu, đau lan lên bụng và đùi. Thăm khám: Vùng da bìu đỏ, nóng, tinh hoàn sưng to gấp 3-4 lần bình thường. Các triệu chứng này biến mất sau 1-2 tuần. Gần 85% trường hợp viêm tinh hoàn là viêm mào tinh hoàn. Có 0,5% trường hợp teo tinh hoàn và thường là 1 bên, nếu teo xảy ra ở 2 bên có thể vô sinh hoặc có thể có bất thường về tinh dịch.

##### 1.3 Viêm tụy

Gặp ở người lớn và trẻ em. Xảy ra ngày thứ 3-7 sau sưng tuyến mang tai. Bệnh nhân sốt 39-40<sup>0</sup>C, nôn mửa, đau thượng vị, bụng có đề kháng nhẹ. Phần lớn trường hợp thường hồi phục hoàn toàn sau một tuần. Hiếm gặp biến chứng sốc hoặc nang giả tuy thứ phát.

#### 1.4 Viêm tuyến vú và viêm buồng trứng

Xảy ra ở nữ sau tuổi dậy thì:

Viêm tuyến vú (7-30%)

Viêm buồng trứng (5%): Triệu chứng gồm: sốt, nôn mửa, đau bụng đau hố chậu. Khám vùng hố chậu thấy buồng trứng căng, biến chứng vô sinh ít gặp.

#### 2. Biểu hiện ở các cơ quan thần kinh

##### 2.1. Viêm màng não

Gặp ở 5 - 10 % trường hợp quai bị, xảy ra 3-10 ngày sau sung tuyến mang tai (có khi 2-3 tuần sau). Lâm sàng thường có một hội chứng màng não có sốt. Các triệu chứng này giảm dần sau 3-10 ngày và thường khỏi hoàn toàn, không để lại di chứng.

Dịch não tủy có những biến đổi bất thường có thể kéo dài khoảng 1 tháng: Protein bình thường hoặc tăng nhẹ, Glucose bình thường, Tế bào < 500/mm<sup>3</sup>, đa số là Lympho, có khoảng 20-25% trường hợp có Neutrophile tăng.

##### 2.2. Viêm não

Viêm não quai bị ít xảy ra hơn, tần suất 0,5%, nam > nữ, xảy ra 7-10 ngày sau sung tuyến mang tai hoặc xảy ra cùng lúc. Lâm sàng: hội chứng nhiễm trùng, hội chứng màng não và các dấu hiệu tổn thương não: dấu thần kinh khu trú, lơ mơ, hôn mê hoặc co giật. Bệnh tiến triển có khi rất nặng và để lại di chứng vận động và/hoặc tâm thần, não úng thủy, tử vong (1,5% trường hợp).

#### 3. Các biểu hiện khác

- Viêm cơ tim và màng ngoài tim,
- Viêm khớp, Rối loạn chức năng thận.
- Viêm tuyến giáp bán cấp, tổn thương tuyến ức
- Biểu hiện ở mắt: Viêm tuyến lệ, thần kinh thị giác, màng bồ đào, kết mạc, võng mạc, tắc tĩnh mạch trung tâm thoáng qua
- Tổn thương gan: Ít triệu chứng lâm sàng, thường chỉ rối loạn chức năng gan
- Hô hấp: Viêm thanh khí phế quản, viêm phổi kẽ, thường gặp ở trẻ dưới 5 tuổi

#### 4. Quai bị ở phụ nữ có thai

Trong 3 tháng đầu của thai kỳ có thể gây sảy thai, dị dạng bào thai. Còn trong 3 tháng cuối có thể gây chết lưu hoặc đẻ sớm. Khả năng gây quái thai của virus quai bị còn chưa rõ.

### VI. CHẨN ĐOÁN VÀ CHẨN ĐOÁN GIÁN BIỆT

#### 1. Chẩn đoán

- Ở tuyến y tế cơ sở: Chủ yếu dựa vào lâm sàng và dịch tễ: Bệnh nhân có các triệu chứng nhiễm virus, sung tuyến nước bọt, viêm tinh hoàn... Trong gia đình hoặc lớp học có người đã bị quai bị trước đó vài ngày hoặc đang bị...

- Ở tuyến tỉnh, trung ương: Chẩn đoán dựa vào lâm sàng, dịch tễ, kết quả xét nghiệm:

+ CTM: Trong quai bị chỉ có BC giảm nhẹ kèm tăng các tế bào

lympho. Trường hợp có viêm tinh hoàn hoặc tổn thương các cơ quan khác bạch cầu có thể tăng với đa số là bạch cầu đa nhân trung tính.

+ Amylase máu và niệu: Tăng trong viêm tụy và viêm các tuyến nước bọt

+ Phân lập virus: Virus có thể phân lập được từ máu, chất tiết ở cổ họng, nước bọt, từ ống Stenon, DNT, nước tiểu.

+ Test ELISA, Miễn dịch phóng xạ, Test cố định bổ thể cho phép xác định hàm lượng các kháng thể IgM và IgG nhanh chóng và đặc hiệu.

#### 2. Chẩn đoán gián biệt

- Trường hợp có sung tuyến mang tai ta cần gián biệt với viêm tuyến mang tai do

nh nhiễm các virus khác (coxsackievirus, virus cúm và phó cúm) hoặc vi khuẩn (có mũ chày ra ở lỗ của ống Stenon, thường do tụ cầu hoặc liên cầu ) hoặc viêm hạch bạch huyết góc hàm do bạch hầu.

- Phân biệt viêm tinh hoàn do quai bị và một số viêm tinh hoàn do nhiễm khuẩn hay gặp là: lậu, lao, Lepstospira, thủy đậu , Brucellose...hoặc xoắn tinh hoàn.

## VII. ĐIỀU TRỊ

Chưa có điều trị đặc hiệu, tác dụng lên virus quai bị. Chủ yếu là điều trị các triệu chứng xuất hiện trên lâm sàng:

### 1. Trường hợp chỉ có sưng tuyến nước bọt đơn thuần

- Vệ sinh răng miệng, tránh thức ăn quá chua, ăn lỏng nhẹ, giàu năng lượng.
- Nghỉ ngơi tại giường khi còn sốt, có thể dùng các thuốc Paracetamol

hoặc Aspirin để kháng viêm, giảm đau và hạ sốt. Tránh dùng các thuốc kháng viêm non-steroid ở trẻ em.

- Có thể dùng thêm vitamine C 1-2 g/ngày/uống.

### 2. Trường hợp có viêm tinh hoàn

- Nghỉ ngơi tuyệt đối tại giường, chườm lạnh, mặc quần lót bó sát..
- Dùng thuốc giảm đau và chống viêm như Aspirin và thuốc kháng viêm non-steroid.
- Vấn đề dùng corticoid chỉ đặt ra khi có viêm não hoặc màng não quai bị hoặc có viêm tinh hoàn trầm trọng , viêm tụy .

### 3. Trong các trường hợp viêm tụy

Cho bệnh nhân nghỉ ngơi, truyền dịch, nhịn ăn, dùng các thuốc giảm đau, chống nôn.

### 4. Viêm não - màng não

Bệnh nhân phải được điều trị ở phòng cấp cứu.

## VIII. DỰ PHÒNG

### 1. Dự phòng tập thể

Tuyên truyền cho cộng đồng biết các dấu hiệu nghi ngờ quai bị và cách phòng bệnh. Người mắc quai bị phải được cách ly tối thiểu 9 ngày khi lâm sàng có triệu chứng sưng tuyến mang tai, nhất là khi bệnh nhân ở trong các tập thể như nhà trẻ, trường học ,trại lính .v.v.

### 2. Tạo miễn dịch chủ động

Vắc xin quai bị có hiệu quả bảo vệ > 95% trường hợp có tiếp xúc với nguồn bệnh. Vắc xin được tiêm dưới da liều duy nhất 0,5 ml, có thể dùng đơn độc hoặc kết hợp với sởi và Rubella (MMR: Mump, Measle, Rubella). Đối tượng chủng ngừa là trẻ >12 tháng trở đi . Trẻ em, thanh thiếu niên và người lớn đều có thể chủng ngừa quai bị.

### 3. Miễn dịch thụ động

Dùng globuline miễn dịch chống quai bị. Chỉ hiệu quả trong 4 ngày đầu sau nhiễm virus. Liều duy nhất 0,3 ml/kg cân nặng, tiêm bắp cho đối tượng chưa có miễn dịch hoặc phụ nữ có thai. tiếp xúc người bệnh.

## Câu hỏi ôn tập

1. Trình bày các yếu tố dịch tễ của quai bị
2. Đặc điểm viêm tuyến nước bọt của quai bị
3. Trình bày một số biểu hiện thường gặp ngoài viêm tuyến nước bọt của quai bị
4. Điều trị một trường hợp quai bị có viêm tinh hoàn
5. Trình bày các biện pháp phòng bệnh đặc hiệu của quai bị

## Chương 4. CÁC BỆNH DO NHIỄM KÝ SINH TRÙNG

### Bài 27.

# BỆNH SỐT RÉT THƯỜNG

*Ths, BsCKI Đặng thị Nga*

### Mục tiêu

1. Mô tả các chu trình của tác nhân gây bệnh và cơ chế bệnh sinh của bệnh sốt rét
2. Chẩn đoán sớm bệnh sốt rét trong cộng đồng và phân biệt với một số bệnh khác
3. Phân biệt tác dụng của các thuốc điều trị sốt rét thông thường
4. Hướng dẫn thực hiện công tác phòng chống sốt rét trong cộng đồng .

### Nội dung

Sốt rét là một bệnh lây thường gặp và là một vấn đề lưu tâm cho các nước sống giữa khoảng 60 độ vĩ Bắc và 40 độ vĩ Nam như Nam Mỹ, Phi Châu, Đông Nam Á. Bệnh do ký sinh trùng Plasmodium gây nên và được truyền từ người này sang người khác qua vết đốt của muỗi Anopheles. Ngày nay có khoảng 2 tỷ 700 triệu người sống trong vùng dịch tễ sốt rét và khoảng 400 triệu người sốt rét hàng năm trong đó có khoảng 2 triệu người chết

### I. TÁC NHÂN GÂY BỆNH, VECTO TRUYỀN BỆNH

#### 1 Tác nhân gây bệnh

##### 1.1 Loài Plasmodium

Có chừng 140 loài Plasmodium, nhưng chỉ 4 loài gây bệnh cho người là P.falciparum, P.vivax, P.malariae và P. ovale. Plasmodium falciparum là nguyên nhân gây sốt rét nặng và tử vong.

Ở nước ta	P. falciparum 70 - 80%	P. malariae 1%
	P. vivax 20 - 29%	P. ovale (nước ta không có, ở châu Phi).

##### 1.2.Chu trình phát triển

Plasmodium phát triển 2 giai đoạn: giai đoạn hữu tính ở muỗi, giai đoạn vô tính ở người.

- Giai đoạn hữu tính

Muỗi Anopheles cái đốt người mang ký sinh trùng sốt rét hút máu, vào trong dạ dày muỗi máu được tiêu hoá. Nếu hồng cầu có giao tử đực và giao tử cái (gametocytes), khi hồng cầu bị hủy sẽ phóng thích ra dạng các phôi tử (gametes), các phôi tử phối hợp nhau để thành hợp tử (zygotes); hợp tử phát triển thành noãn động (ookinets) rồi nang (ocytes), nang bám chặt vào thành dạ dày để lớn lên rồi thành các tế bào hình kim được gọi là thoa trùng (sporozoites), chúng đến thực quản rồi khu trú ở tuyến nước bọt muỗi, khi muỗi đốt chúng sẽ vào cơ thể người.

Giai đoạn này ngắn hay dài tùy vào nhiệt độ môi trường, muỗi và loại ký sinh trùng, trung bình khoảng 7-21 ngày.

- Giai đoạn vô tính: có 2 chu kỳ.

\* Chu kỳ ngoại hồng cầu: 30 phút sau khi vào cơ thể, các thoa trùng xâm nhập vào tế bào gan, phát triển thành thể tư dưỡng (trophozoites), rồi thể phân liệt (schizontes), chúng phá vỡ tế bào gan và thành các tiết trùng còn gọi là tiểu thể hoa cúc (merozoites) vào máu để xâm nhập hồng cầu. Chu kỳ này dài 5-7 ngày với P. falciparum, 10 -15 ngày với P. vivax .

+ Đối với các tiểu thể hoa của P. falciparum sau khi vào máu không tồn tại trong gan nữa, cho nên không gây ra tái phát xa.

+ Đối với các tiểu thể hoa cúc của *P. vivax* một số vào máu một số còn tồn tại trong tế bào gan (còn gọi là thể ngủ) song song với chu kỳ hồng cầu, gây các đợt tái phát xa.

\* Chu kỳ hồng cầu: Các tiểu thể hoa cúc vào máu sẽ xâm nhập hồng cầu, rồi phát triển thành tư dưỡng, rồi thể phân liệt, rồi thành tiểu thể hoa cúc. Các tiểu thể hoa cúc phá vỡ hồng cầu (gây sốt) rồi vào máu và xâm nhập hồng cầu khác tạo một chu kỳ mới và cứ thế ngày một tràn ngập nhiều hơn trong máu nếu không điều trị. Chu kỳ này thay đổi 24 - 48 giờ cho *P. falciparum* (con sốt cách nhật ác tính); 36-48 giờ cho *P. vivax* (con sốt cách nhật lành tính)

## 2. Vector truyền bệnh:

Muỗi Anopheles cái là vector truyền bệnh và là vật chủ tạm thời. Trên thế giới, có chừng 60/400 loài có thể truyền bệnh sốt rét. Nước ta có 4/50 loài truyền bệnh:

- *A. minimus*: ở vùng nước chảy núi rừng sâu trong cả nước.
- *A. dirus* (balabacensis): vùng rừng từ ranh giới Nghệ An, Thanh Hóa vào miền Nam
- *A. sundaicus*: Vùng biển nước lợ Nam bộ.
- *A. subpictus*: Di Linh, Lâm Đồng

Nhìn chung, những loài muỗi này sống ở vùng núi, vừa ở trong nhà, vừa ở ngoài trời. Sinh sản nhiều về mùa mưa, và rất dễ đề kháng với các thuốc diệt muỗi thường dùng như malathion, DDT.

Anopheles cái đốt và hút máu người, rồi đậu một nơi để tiêu hóa và chờ trứng chín, bay tìm chỗ đẻ, sau đó bay đi tìm môi (Anopheles thường hoạt động vào nửa đêm về sáng 22 giờ - 4 giờ). Mỗi lần muỗi đẻ chừng 100 - 200 trứng, trứng phát triển thành bọ gậy - lăng quăng - rồi muỗi trưởng thành.

Ở nhiệt độ tối ưu 20 - 30°C, muỗi Anopheles sống chừng 4 tuần lễ, thời gian này đủ cho Plasmodium có thể hoàn chỉnh chu kỳ hữu tính ở muỗi (khoảng 10 - 16 ngày). Điều này giúp cho Anopheles trở thành trung gian truyền bệnh và vật chủ tạm thời.

## II. DỊCH TỄ HỌC

### 1. Đường lây truyền

Bệnh sốt rét lây truyền qua nhiều đường

- Muỗi đốt là chủ yếu
- Truyền máu bị nhiễm ký sinh trùng.
- Dùng chung kim chích có dính máu mang KSTSR không tiệt trùng (rất hiếm, ở người sử dụng ma túy),
- Qua nhau thai ở mẹ có KSTSR (+) đã được mô tả ở một số nước.

### 2. Các yếu tố nguy cơ

#### 2.1. Môi trường tự nhiên & sinh học

- Nhiệt độ môi trường: tối ưu 20 - 30°C
- Độ ẩm môi trường: > 50%
- Mùa: trước, trong, sau mùa mưa (nước ta từ tháng 4 - 10 hàng năm)
- Vị trí địa lý: núi đồi, cao nguyên, rừng rậm hoặc ven biển nước lợ, phù hợp với điều kiện sinh thái của vector
- Sự nhạy cảm của vector đối với hóa chất đang sử dụng

#### 2.2. Yếu tố kinh tế - xã hội

- Tuổi và giới: mọi lứa tuổi và mọi giới đều có khả năng mắc bệnh
- Phong tục tập quán: thói quen ngủ không có màn, ngủ rẫy của đồng bào dân tộc, di chuyển địa điểm sống hoặc hành hương trong mùa lễ hội.
- Mức sống: nghèo nàn, lạc hậu, thiếu ăn, dinh dưỡng kém, ăn ở tạm bợ.
- Nghề nghiệp: nghề nghiệp dễ tiếp xúc vector như lao động vùng rừng núi, khách du lịch.
- Những hoạt động có khả năng tăng sốt rét: đào hồ ao, phát triển thủy lợi, thủy điện, khai hoang rừng tre nứa để lại gốc

- Các yếu tố làm dễ cho bệnh nặng: phụ nữ có thai, trẻ em, người cao tuổi, nghiện ma túy, suy giảm miễn dịch

### III. MIỄN DỊCH SỐT RÉT

Trong 30 năm qua, do tìm kiếm vắc xin hiệu lực mà miễn dịch sốt rét được nghiên cứu sâu hơn.

#### 1. Miễn dịch tự nhiên

- Người không mắc bệnh do các loài Plasmodium ở chim, bò sát và gặm nhấm.
- Người có HbF, HbS và HbC (homozygous C) có miễn dịch tự nhiên với *P. falciparum*.
- Người Phi châu và Mỹ da đen thiếu kháng nguyên hồng cầu nhóm Duffy - là yếu tố kháng tự nhiên với *P. vivax* nên hiếm bị nhiễm *P. vivax*.

#### 2. Miễn dịch thụ đắc

- Đáp ứng miễn dịch thu được khi mắc sốt rét có 2 tính chất chính là tính ghi nhớ và tính đặc hiệu. Lần đầu tiên tiếp xúc với KSTSR hệ thống miễn dịch ghi lại các thông tin. Khi tiếp xúc lần 2, hệ miễn dịch đáp ứng là nhờ thông tin ghi nhận vào lần đầu. Ở vùng dịch tễ sốt rét, trẻ con dưới 6 tháng tuổi được miễn dịch thụ động qua nhau thai từ mẹ, trong thời gian này nếu trẻ nhiễm KSTSR thì không có triệu chứng lâm sàng do cơ thể có kháng thể và trẻ tự tạo được kháng thể, sau 6 tháng trẻ hết kháng thể của mẹ bảo vệ thì có thể tự chống đỡ với bệnh được.

- Sự nhiễm KST liên tục sẽ tạo cho cơ thể một đáp ứng miễn dịch đối với sốt rét mà người ta gọi là hiện tượng tiền miễn dịch (premunition). Trong lần sơ nhiễm vai trò miễn dịch chủ yếu là hiện tượng thực bào. Trong lần tái nhiễm, miễn dịch tế bào trở nên rầm rộ hơn, mạnh mẽ hơn nhờ các lympho T đã được mẫn cảm với kháng nguyên từ trước. Ngoài ra còn có sự đóng góp tích cực của các Lympho B ghi nhớ, vai trò của kháng thể, nhất là IgG, IgM và IgA. Tuy nhiên IgG tăng cao hơn IgA và tồn tại lâu hơn. Trong huyết thanh, nồng độ IgG cao sẽ chống lại các tiểu thể hoa cúc xâm nhập hồng cầu, do đó KST dễ dàng bị các đại thực bào tiêu diệt.

- Để có tình trạng miễn dịch này, hệ liên võng nội mô cơ thể phải hoạt động hết sức tích cực, phản ánh trên lâm sàng là gan, lách lớn. Lách có một vai trò đặc biệt trong bệnh sốt rét, lách là nơi tập trung và diệt các hồng cầu bị nhiễm KSTSR, nhờ các Lympho T và Lympho B cùng các chất gây độc tế bào khác.

- Nhờ có hiện tượng tiền miễn dịch, lượng KSTSR sẽ duy trì ở mức thấp trong một thời gian dài, mà không có triệu chứng lâm sàng. Miễn dịch đặc hiệu cho từng loài Plasmodium.

- Quá trình hình thành miễn dịch này đòi hỏi một thời gian khá dài phải vài năm và đòi hỏi phải tái nhiễm liên tục. Do đó nếu không tái nhiễm để kích thích miễn dịch thì tính miễn dịch sẽ giảm dần và xuất hiện triệu chứng lâm sàng (gặp ở người ra khỏi vùng dịch tễ sốt rét). Miễn dịch cũng giảm ở người mang bệnh ác tính, cắt lách, suy gan hoặc mang thai... Như vậy, miễn dịch thụ đắc trong sốt rét là miễn dịch không bền.

### IV. TÌNH HÌNH KÝ SINH TRÙNG KHÁNG THUỐC

#### 1. Xác định nhạy và kháng thuốc

- **Nhạy cảm:** Sau 48 giờ điều trị, mật độ ký sinh trùng giảm 75% so với ngày đầu, rồi sạch hẳn vào ngày 6 – 7, không xuất hiện lại trong 28 ngày sau điều trị.
- **Kháng:**
  - \* Độ I (RI): sạch ký sinh trùng như trường hợp nhạy cảm, nhưng xuất hiện lại trong 28 ngày.
  - \* Độ II (RII): mật độ ký sinh trùng giảm 75% sau 48 giờ, nhưng không hết hẳn trong tuần đầu.
  - \* Độ III (RIII): mật độ ký sinh trùng không giảm mà tăng trong 48 giờ đầu, hoặc giảm < 75%



## 2. Ký sinh trùng kháng thuốc trên thế giới

Hầu hết các vùng sốt rét lưu hành trên thế giới có ký sinh trùng kháng thuốc ở các mức độ khác nhau (73/95 quốc gia và lãnh thổ, theo thông báo của WHO, 1994).

- Plasmodium falciparum kháng thuốc

\* Kháng với quinin được phát hiện 1910 ở Brazil.

\* Kháng với Proguanil và pyrimethamin từ đầu những năm 1950.

\* Kháng với Chloroquine 1960 ở biên giới Columbia và Venezuela, tiếp đến Thái lan năm 1961.

\* Kháng với Amodiaquin 1961 ở Brazil. Fancidar ở Thái lan 1980.

\* Kháng với Mefloquin ở Thái lan năm 1982 và tăng nhanh về sau, và có kháng chéo với halofantrin.

\* Kháng với Artemisinin và dẫn chất chỉ thấy trên mô hình động vật thí nghiệm 1985 (P. Bergei).

- Plasmodium vivax kháng thuốc

\* Kháng với Fansidar được thông báo năm 1979.

\* Kháng với Chloroquin được thông báo lần đầu 1989.

\* Kháng với Amodiaquin đã gặp (thông báo 1996).

\* Chưa thấy thông báo kháng quinin hoặc mefloquin

## 3 Nguyên nhân kháng thuốc

### 3.1 Nguyên nhân chủ yếu

- Áp lực thuốc: dùng nhiều một loại thuốc trong thời gian dài ở cộng đồng rộng sẽ tạo điều kiện KSTSR biến dị, hoặc thích nghi dần gây ra kháng thuốc tăng lên. Hiện tượng kháng có thể mất đi sau một thời gian ngừng dùng.

- Di biến động dân cư: làm các chủng kháng thuốc lan ra.

### 3.2 Hậu quả kháng thuốc

- Khó điều trị tiết căn

- Bệnh sốt rét dễ diễn tiến nặng

- Khó khăn phòng các vụ dịch sốt rét

- Chi phí điều trị và phòng bệnh rất tốn kém

## 4 Biện pháp phòng chống kháng thuốc

### 4.1 Ngừa kháng

- Hướng dẫn và giám sát điều trị đúng liều tại cơ sở

- Truyền thông cộng đồng biết tự chẩn đoán và hướng dẫn điều trị đủ liều thuốc

- Tăng cường kiểm tra KST ở bệnh nhân và điều trị tiết căn, đủ liều, không áp dụng điều trị phỏng đoán

- Lựa chọn phác đồ nhạy cảm, dùng đủ liều

- Giám sát ký sinh trùng kháng thuốc.

### 4.2 Biện pháp xử trí đối với ký sinh trùng kháng thuốc

- Tìm phác đồ chống kháng (tối ưu là phối hợp thuốc

- Quản lý tốt nguồn bệnh, tránh mầm bệnh kháng thuốc lan truyền

- Đẩy mạnh điều trị tiết căn, ngừng dùng thuốc bị kháng

- Nghiên cứu sản xuất thuốc mới.

## V. LÂM SÀNG

### 1. Lâm sàng sốt rét điển hình

#### 1.1. Ủ bệnh

Thay đổi tùy loại ký sinh trùng; 7-10 ngày đối với P. falciparum, 14-17 ngày đối với P. vivax, đôi khi lâu hơn. Không triệu chứng.

#### 1.2. Khởi phát

Trong sốt rét tiên phát (mắc bệnh lần đầu) có thể khởi phát theo nhiều cách:

- Sốt cao liên tục.

- Sốt nhẹ, có cảm giác ớn lạnh,
- Sốt nhẹ, nhức đầu và tăng dần (biểu hiện như thương hàn)
- Sốt cơn, có chu kỳ (ít gặp).

Qua giai đoạn này, bệnh đi vào thời kỳ toàn phát, hoặc cơn sốt có thể dứt nhưng vẫn tồn tại ký sinh trùng trong máu. Khi có điều kiện sẽ xuất hiện sốt cơn trở lại

### 1.3. Toàn phát

Đặc điểm cơn sốt: cơn sốt rét có 3 giai đoạn và có tính chu kỳ

- Rét run: hoặc là chỉ cảm giác ớn lạnh dọc xương sống và vai, cơn rét run có thể từ 15 phút đến 1 giờ, tương ứng giai đoạn cường giao cảm.
- Giai đoạn nóng: nhiệt độ tăng cao 39 - 40<sup>0</sup>C, có thể từ 30 phút đến vài giờ.
- Giai đoạn vã mồ hôi: nhiệt độ giảm, vã mồ hôi, dễ chịu.

Giữa 2 cơn sốt, bệnh nhân vẫn bình thường, có thể sinh hoạt. Cơn sốt có chu kỳ. Với *P. falciparum* và *P. vivax* đều là sốt cách nhật nhưng *P. vivax* là sốt cơn cách nhật lạnh tính. Tuy nhiên trong thực tế lâm sàng có khi cơn sốt xảy ra hàng ngày cho cả hai loại trên, do hai chu kỳ của KSTSR gối đầu nhau, điều này đã được cộng đồng khoa học chấp nhận.

- Toàn thân:

- + Nhiều đợt hồng cầu bị phá vỡ sẽ gây thiếu máu, vàng mắt, tiểu vàng.
- + Gan, lách thường to ra.

- Diễn biến: Nếu không được điều trị tích cực bệnh sẽ diễn biến nặng, 85% do *P. falciparum*, nhưng với *P. vivax* và *P. malariae* có thể ngủ nên có thể chuyển sang tái phát gần hoặc xa. Nếu điều trị và phòng bệnh tốt sẽ hạn chế tái phát và tái nhiễm, bệnh nhân thường hồi phục tốt không để lại di chứng, nhất là khi bệnh nhân ra khỏi vùng dịch tễ sốt rét lưu hành

## 2. Sốt rét ở những cơ địa đặc biệt

### 2.1. Phụ nữ có thai

Khi mang thai có tình trạng giảm miễn dịch, nên rất dễ bộc phát bệnh hoặc dễ tái phát nếu có sẵn KSTSR trong người. Bệnh nhân dễ hạ đường huyết khi mắc bệnh do *P. falciparum* và dùng quinin. Khi chuyển dạ, tuy lượng KSTSR giảm xuống sau khi sinh nhưng bệnh nhân lại dễ chuyển sang sốt rét ác tính, chuyển dạ kéo dài, xuất huyết, suy hô hấp. Bệnh nhân mắc sốt rét dễ sảy thai, sinh non, cũng gặp trẻ sơ sinh thiếu cân, hoặc sốt rét bẩm sinh.

### 2.2 Trẻ em

Lâm sàng sốt rét ở trẻ em thường đa dạng, triệu chứng ít rõ nét nhất là trẻ nhỏ, có thể sốt, ói mửa, tiêu chảy, gan lách sưng. Trẻ nhiễm bệnh thường kéo dài, suy dinh dưỡng và thiếu máu, dễ mắc sốt rét ác tính.

### 2.3. Nghiện ma túy và suy giảm miễn dịch

Có thể gặp sốt rét thể giá lạnh, sốt không rõ thường kèm tiêu chảy và hạ đường huyết, kéo máu phát hiện ký sinh trùng tình cờ. Tử vong cao.

## 3. Biến chứng

- Biến chứng trước mắt: Khi nhiễm *P. falciparum* dễ xảy ra sốt rét ác tính nếu không điều trị đúng cách và sớm.
- Nếu ở lâu trong vùng dịch tễ sốt rét. Bị tái phát và tái nhiễm nhiều lần sẽ dẫn đến một số rối loạn chức năng của một số cơ quan như
  - \* Gan: Rối loạn chức năng gan.
  - \* Lách: lách to là đặc trưng của bệnh nhân sốt rét trường diễn. Vì vậy lách to đã được sử dụng làm chỉ số đánh giá về mật dịch tễ học sốt rét. Ngoài ra sự gia tăng chức năng quá mức trong đáp ứng miễn dịch có thể dẫn đến biến chứng cường lách.
  - \* Toàn thân: phù, thiếu máu, suy dinh dưỡng, thiếu vitamin...

## VI. CHẨN ĐOÁN

### 1 Cận lâm sàng

- Công thức máu: hồng cầu giảm, Hb bình thường hoặc giảm. Bạch cầu bình thường, có thể tăng bạch cầu nhất là khi sốt rét ác tính (không đặc hiệu).

- Kéo máu tìm KSTSR trên giọt đặc và giọt đàn.
- Chẩn đoán huyết thanh: Chỉ có giá trị nghiên cứu hơn là chẩn đoán và điều trị.

### 2 Chẩn đoán sớm dựa vào

- Bệnh sử: tìm yếu tố dịch tễ sốt rét
- Lâm sàng: cơn sốt điển hình, gan lách to, thiếu máu
- Kéo máu tìm KSTSR.
- Test nhanh (tìm Pf. HRP<sub>2</sub> đối với *P. falciparum*; còn (+) 14 - 21 ngày sau điều trị thành công)

### 3 Chẩn đoán phân biệt

Đặt ra nhất là khi ký sinh trùng âm tính. Sốt dengue, cảm cúm, nhiễm trùng huyết, thương hàn, nếu có vàng mắt - da cần phân biệt với leptospira, nhiễm trùng đường gan mật, v.v. Có khi phải điều trị thử để loại trừ khi không có phương tiện xét nghiệm.

### 4 Định nghĩa ca bệnh

#### 4.1 Xác định ca sốt rét :

Có ký sinh trùng sốt rét trong máu:

- Nhuộm giêm sa (+).
- Hoặc test nhanh (+) đối với *P. falciparum*.

Bao gồm:

- Sốt rét thường
- Sốt rét ác tính
- Người mang ký sinh trùng lạnh trong 7 ngày qua và hiện không sốt.

#### 4.2 Ca sốt rét lâm sàng (nghi sốt rét)

Đặt ra đối với bệnh nhân không được xét nghiệm máu, chưa có kết quả xét nghiệm hoặc xét nghiệm máu (-) và có 4 đặc điểm sau:

- Hiện đang sốt ( $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ ) hoặc sốt trong 3 ngày vừa qua.
- Không giải thích sốt do các nguyên nhân khác.
- Đang ở hoặc qua lại vùng sốt rét trong 6 tháng gần đây.
- Đáp ứng tốt với thuốc sốt rét trong vòng 3 ngày.

## VII . ĐIỀU TRỊ

### 1. Nguyên tắc

- Chẩn đoán sớm, điều trị sớm, đủ liều lượng.
- Điều trị nguyên nhân: cắt cơn sớm, tiết căn tốt, chống tái phát và chống lây lan.
- Điều trị toàn diện
- Dùng thuốc an toàn, đúng liều tránh đề kháng thuốc

### 2. Các thuốc chống sốt rét

#### 2.1 Quinin

- Thuốc rẻ, ít bị đề kháng, diệt tốt các thể vô tính trong hồng cầu, uống hấp thu hoàn toàn, không bị phá hủy ở ruột, nồng độ cao sau 3 giờ, bán hủy 10 giờ.

- Thuốc có thể gây ù tai, chóng mặt, nhức đầu, nôn, đái Hb (ngừng thuốc ngay), hạ đường huyết, tiêm bắp dễ gây áp xe.

- Liều: 10 mg/kg mỗi 8 giờ . Hoặc 1,5-2 g/ ngày, tổng liều < 15 g/ đợt tấn công.

#### 2.2. Chloroquine (nhóm 4 amino quinolein)

- Viên chloroquin diphosphate 0,25g (150mg base chloroquin) hoặc dung dịch (0,2g) tiêm bắp, tĩnh mạch. Chloroquin sulphate (Nivaquin) viên 0,1g. Amodiaquine viên 0,2g.

- Thuốc diệt thể vô tính trong hồng cầu, nhưng hiện bị *P. falciparum* đề kháng ở nhiều nơi trên thế giới. Thuốc còn diệt giao tử *P. vivax* và *P. malariae*.

- Tổng liều mỗi đợt tấn công < 2,5g. Uống 4v-4v-2v. Tĩnh mạch hoặc tiêm bắp thông thường 0,6g - 0,4g - 0,4g

#### 2.3. Primaquin (Nhóm 8 aminoquinolein: viên 13,2mg, chứa 7,5mg base):

- Thuốc diệt giao bào (chống lây) liều duy nhất 30mg (4 viên/ ngày) chia 1 hoặc 2 lần.
- Chống thể ngủ *P. vivax* (chống tái phát) liều 7,5 mg x 2viên / ngày x 10 ngày

- Tác dụng phụ: Đái Hb ở người giảm men G<sub>6</sub>PD, ăn kém, nôn, tím môi. Không dùng cho phụ nữ có thai và trẻ < 4 tuổi.

#### 2.4. Tetracycline:

Diệt thể vô tính trong cầu nhưng cắt sốt và sạch ký sinh trùng chậm, dễ bị đề kháng nên phải phối hợp thuốc. Liều tetracyclin 1g/ngày x 7 ngày, hoặc doxycycline 100 mg/ngày x 7 ngày.

#### 2.5. Nhóm Diamino pyrimidin

Đại diện pyrimethamin, thường phối hợp với sulphamide chậm (fansidar = sulphadoxine + pyrimethamin). Tác dụng yếu và chậm, tác dụng chủ yếu trên thể vô tính ngoài hồng cầu.

#### 2.6. Mefloquin (quinoleine methanol)

- Dẫn xuất 4 amino quinolein; viên 250mg. Tác dụng tốt với vô tính trong hồng cầu và thoa trùng *P. falciparum*.

- Liều duy nhất 1250- 1500 mg/ngày chia 3 lần: giờ đầu 750 mg, cách 8 giờ 500 mg, 8 giờ sau 250 mg (3-2-1). Khi phối hợp artesunate thì liệu trình như sau: 3 ngày đầu liều artesunate là 4v - 2v - 2v; ngày thứ 3 dùng mefloquin 3 viên (750mg) liều duy nhất.

- Tác dụng phụ (liên quan liều lượng) gồm: buồn nôn, chóng mặt, có khi rối loạn tâm thần và co giật. Có thể gây chậm nhịp xoang nên chống chỉ định dùng chung với các thuốc ức chế (hoặc ức chế calci). Không dùng cùng quinin hoặc quinidin vì gây tăng độc tính.

#### 2.7. Halofantrin

Thuốc tan nhanh trong mỡ, viên 250mg, 500 mg. Uống khi đói, tác dụng gần giống mefloquin. Liều 500mg x 3 lần cách nhau 6 giờ, liều duy nhất, đạt nồng độ đỉnh 6 – 7 giờ.

#### 2.8. Sesquiterpen lacton (qinghaosu và dẫn chất)

Qinghaosu được lấy từ cây *Artemisia annual* (Trung quốc, rừng Tây bắc nước ta). Tác dụng diệt nhanh ký sinh trùng vô tính trong hồng cầu, thuốc tốt nhờ làm sạch nhanh ký sinh trùng máu, ít tác dụng phụ và rẻ. Ngoài ra còn tác dụng ức chế giao bào, chống hồng cầu nhiễm ký sinh trùng kết dính liên bào nội mạch và tạo hoa hồng Hiện nay, song song với quinin thuốc dùng rất hiệu quả để điều trị sốt rét. Tuy nhiên, thời gian bán hủy nhanh, nên dễ tái lại, vì vậy cần phối hợp thuốc.

- Artesunate (theo phát đồ mới của Bộ Y tế năm 08/2003)

+ Viên 50 mg x 4 viên / ngày đầu; các ngày sau uống 2 viên/ngày (6ngày) (liều 800mg)

+ Ống 60 mg, dung môi Bicarbonate natri 5%. Tiêm tĩnh mạch: 1 ml dung môi hoà thuốc lắc kỹ để thuốc tan hoàn toàn sau đó thêm 5ml muối đẳng trương. Nếu tiêm bắp không cần thêm dung dịch muối đẳng trương, liều đầu 2,4mg/kg (2 ống); 24 giờ sau tiêm nhắc lại 1,2mg/kg (1 ống); sau đó mỗi ngày tiêm 1 ống cho đến khi bệnh nhân tỉnh rồi chuyển sang uống đủ liều thuốc.

#### 2.9 Viên sốt rét CV-8

Thuốc dùng điều trị sốt rét không biến chứng tỷ lệ khỏi bệnh cao, ít tái phát. Viên CV-8 có 4 thành phần: 32mg dihydroartemisimin (DHA) + 320mg piperaquin phosphat + 90mg trimethoprim + 5mg primaquin phosphat. Liều người lớn: 4 viên/ngày đầu chia 2 lần: 2viên giờ thứ nhất và 2viên giờ thứ 8; 2 ngày sau mỗi ngày uống 2 viên (tổng 8 viên).

### 3. Điều trị cụ thể

Các thuốc điều trị sốt rét sẵn có tại y tế cơ sở, phát miễn phí, dễ thực hiện ở cộng đồng.

#### 3.1. Điều trị cắt cơn

Dùng thuốc diệt ký sinh trùng vô tính trong hồng cầu. Nên phối hợp 2 thuốc để tránh *P. falciparum* kháng thuốc.

- Với *P. falciparum* cắt cơn sốt là tiết căn: ưu tiên là quinine, artesunate hoặc CV-8

- Với *P. vivax* dùng chloroquine hiệu quả tốt (tuy nhiên, khi không nắm chắc ký sinh trùng, nên điều trị như *P. falciparum*)

### 3.2. Điều trị tiết căn

Đặt ra đối với *P. vivax*, *P. ovale*: chống tái phát xa bằng primaquin 7,5mg x 2v/ngày x 10 ngày để diệt thể ngủ.

### 3.3. Chống lây lan

Primaquin 7,5mg x 4v/ngày, liều duy nhất khi có giao bào trong máu.

### 3.4 Nâng cao thể trạng

Chế độ ăn giàu dinh dưỡng: đạm, đường, mỡ và vitamin.

Truyền máu tươi chỉ khi hồng cầu và thể tích huyết cầu giảm quá nặng.

### 3.5. Điều trị triệu chứng

Hạ nhiệt và an thần đặt ra khi sốt cao và có nguy cơ co giật nhất là trẻ em. Điều trị các triệu chứng khác.

## VIII. PHÒNG CHỐNG SỐT RÉT

Tác hại của sốt rét đối với kinh tế - xã hội rất lớn. Nếu đầu tư một cách thỏa đáng thì việc phòng chống sẽ có hiệu quả. Để phòng chống sốt rét tốt cần tiến hành các biện pháp sau:

### 1. Tuyên truyền giáo dục

Đề cộng đồng tham gia phòng chống sốt rét tại vùng bệnh lưu hành, tuyên truyền giáo dục là biện pháp cần thực hiện thường xuyên, liên tục do đó cần có sự phối hợp liên ngành, dùng mọi phương tiện truyền thông đại chúng.

### 2. Nâng cao sức khoẻ cộng đồng

Cần cải thiện chế độ dinh dưỡng, chế độ lao động của dân sống ở vùng sốt rét lưu hành, nhất là phụ nữ có thai, người già và trẻ em. Vì vậy, cần chăm sóc sức khoẻ của nhân dân, nâng cao đời sống vật chất – tinh thần, phát triển sản xuất

3. *Vắc xin phòng sốt rét*: hiện tại vẫn chưa có vắc xin để sử dụng.

### 4. Hóa dự phòng

Uống thuốc phòng (hóa dự phòng tập thể): biện pháp không được tán thành, vì dùng thuốc kéo dài sẽ gây áp lực thuốc, làm ký sinh trùng dễ đề kháng thuốc, chi phí cao, không có điều kiện dùng thuốc liên tục... Cho nên, uống phòng chỉ áp dụng cho người có nguy cơ mắc bệnh như người chưa có miễn dịch sốt rét hoặc vào vùng sốt rét trong một thời gian ngắn: người đi công tác, du lịch thì dùng: mefloquin 250 mg x 1v / tuần. Dùng 2 tuần trước lúc vào, lúc ở và 6 tuần sau khi ra khỏi vùng dịch.

### 5. Các biện pháp phòng chống vector

Nói chung, các biện pháp phòng chống vector cần áp dụng ở nơi có vector, các biện pháp thích hợp được dùng gồm:

#### 5.1. Cải tạo môi trường

Làm vệ sinh ngoại cảnh, khơi thông cống rãnh, lấp các ao tù nước đọng, phát quang, vệ sinh chuồng gia súc... để loại trừ nơi muỗi sống. Việc phát triển kinh tế - xã hội đi kèm phát triển các hệ thống thủy lợi, xây hồ chứa nước, thủy điện ... đã tạo điều kiện cho muỗi truyền bệnh phát triển, vì vậy, cần theo dõi và giám sát chặt chẽ mật độ muỗi, bọ gậy, nhất là khi có sự hiện diện của muỗi truyền bệnh trong vùng đó, để có biện pháp khống chế thích hợp.

#### 5.2. Bảo vệ cá nhân

Biện pháp được dùng rộng rãi và dễ thuyết phục nhất: nằm màn, rèm, võng tẩm permethrine. Nếu được áp dụng đúng kỹ thuật và giáo dục nhân dân vùng sốt rét có thói quen nằm màn tẩm sẽ giảm được tỷ lệ mắc bệnh.

#### 5.3. Biện pháp sinh học

Để diệt bọ gậy, làm giảm mật độ vector ở những vùng sốt rét không ổn định. Biện pháp đang được thực hiện là dùng *Bacillus thuringiensis* H14 và cá (trắm cỏ, rô phi, bẫy màu, sần sất... ) thả vào ao hồ, các nơi có nước.

#### 5.4 Phun thuốc tồn lưu

Hiện nay vector đề kháng nhanh các thuốc phun. Biện pháp này trong thực tế để giảm sự lan truyền bệnh mà không làm giảm tỷ lệ mắc bệnh. Thuốc phun phải an toàn, không mùi và

vết phun được nhân dân chấp nhận, giá cả hợp lý với điều kiện kinh tế của dân ở vùng sốt rét. Cấu trúc nhà cửa cũng ảnh hưởng đến hiệu quả của biện pháp này, ví dụ: nhà phải kín, có diện phun, tường nhà phải phù hợp với tồn lưu của hóa chất. Do đó cần chuẩn bị hóa chất và dụng cụ phun theo khuyến cáo của WHO. Trong y tế cộng đồng, phun tồn lưu cần chọn thuốc tan trong nước, thuốc hiện đang dùng là ICON. Tuy nhiên, hiện đang cố gắng giảm dần phun hóa chất tồn lưu; chỉ thực hiện ở các ổ bệnh vùng trọng điểm, vùng sốt rét lưu hành nặng và nơi không áp dụng được tấm màn bằng permethrine.

Tóm lại: Sốt rét là một vấn đề lớn của các nước ở trong vùng nhiệt đới. Việc chẩn đoán bệnh sớm và đúng, điều trị sớm, đủ liều và có biện pháp phòng chống tốt và toàn diện sẽ khống chế được bệnh sốt rét đến mức thấp nhất.

### **Câu hỏi ôn tập**

1. Mô tả các chu trình của tác nhân gây bệnh sốt rét
2. Trình bày cơ chế bệnh sinh của bệnh sốt rét
2. Mô tả cách chẩn đoán sớm và chẩn đoán gián tiếp bệnh sốt rét.
3. Liệt kê và phân biệt tác dụng của các thuốc điều trị sốt rét thường
4. Trình bày cách hướng dẫn công tác phòng chống sốt rét.

**Bài 28.****BỆNH SỐT RÉT ÁC TÍNH***Ths, BsCKI Đặng thị Nga***Mục tiêu**

1. Xác định được các đối tượng và điều kiện có nguy cơ cao xảy ra sốt rét ác tính
2. Phân tích được các biến đổi của hồng cầu trong bệnh cảnh sốt rét ác tính
3. Dự báo các dấu hiệu chính trên lâm sàng của sốt rét ác tính.
4. Phân loại các thể lâm sàng của sốt rét ác tính.
5. Giáo dục, kiến tạo toàn mạng lưới y tế địa phương để giảm tỷ lệ sốt rét ác tính.
6. Thiết kế phát đồ điều trị một số thể lâm sàng của sốt rét ác tính.

**Nội dung****I. ĐẠI CƯƠNG**

Sốt rét ác tính là một tình trạng nhiễm KST sốt rét nặng nề có nhiều biến chứng ở nhiều cơ quan quan trọng như não, gan, thận, phổi...nguy cơ tử vong cao.

Sốt rét ác tính do Plasmodium falciparum gây ra và vector truyền bệnh là muỗi Anopheles cái.

**II. DỊCH TỄ HỌC**

Nguy cơ xảy ra sốt rét ác tính (SRAT) ở những điều kiện sau:

- Người chưa có miễn dịch, chưa bị sốt rét lần nào hoặc mắc dưới 6 lần (tỉ lệ 97,2%)
- Dân tộc kinh chiếm đa số hơn dân tộc ít người (tỉ lệ 93,4%)
- Người mới vào vùng dịch tễ sốt rét dưới 6 tháng dễ bị hơn người sống lâu ở đó (tỉ lệ 81,7%)
- Tuổi 16 -30 (tỉ lệ 74%)
- Làm rừng rẫy, lao động nặng hoặc đang di chuyển hành quân
- Nhà xa trạm xá hoặc phát hiện muộn và điều trị muộn
- Đang có dịch sốt rét xảy ra trong vùng chiếm tỉ lệ 51,2%

**III. CƠ CHẾ BỆNH SINH**

1. Các đặc điểm của *P. falciparum* khi xâm nhập vào hồng cầu

- Plasmodium Falciparum có khả năng xâm nhập vào hồng cầu ở mọi lứa tuổi: non, trẻ, già, do đó có thể 40 -50% hồng cầu bị nhiễm KST. Mật độ KST càng cao càng có nhiều biến chứng

- Khi xâm nhập vào cơ thể, KSTSR có khả năng giải phóng ra độc tố, bản chất độc tố là glycosyl - phosphotidin - inotide - lipide làm hồng cầu dễ vỡ

- So với các loại Plasmodium khác thì trong một hồng cầu số lượng các merozoide (tiểu thể hoa cúc) có thể gấp đôi. Cụ thể là có thể lên đến 16 -32 merozoide/1 hồng cầu trong khi đó đối với *P.vivax* chỉ là 6 - 12 merozoide / 1 hồng cầu

- Khi xâm nhập vào bên trong hồng cầu một số KSTSR như *P. Falcifarum* tạo nên các nốt lồi (knobs )trên bề mặt các hồng cầu. Các nốt này sẽ gắn vào các receptor tương ứng ở bề mặt các liên bào nội mạc của mạch máu sâu tạo nên hiện tượng kết dính hồng cầu bị nhiễm với các tế bào nội mạc mạch máu gây nên tắc mạch nhất là ở não Các protein ở nốt lồi làm chức năng nhận biết các receptor là:

Pf.EMP1 ( Plasmodium Falciparum Erythrocyte Menbranous Protein 1)

Pf.EMP 2 ( Plasmodium Falciparum Erythrocyte Menbranous Protein 2)

Pf.HRP1 ( Plasmodium Falciparum Histidin Rich Protein 1)

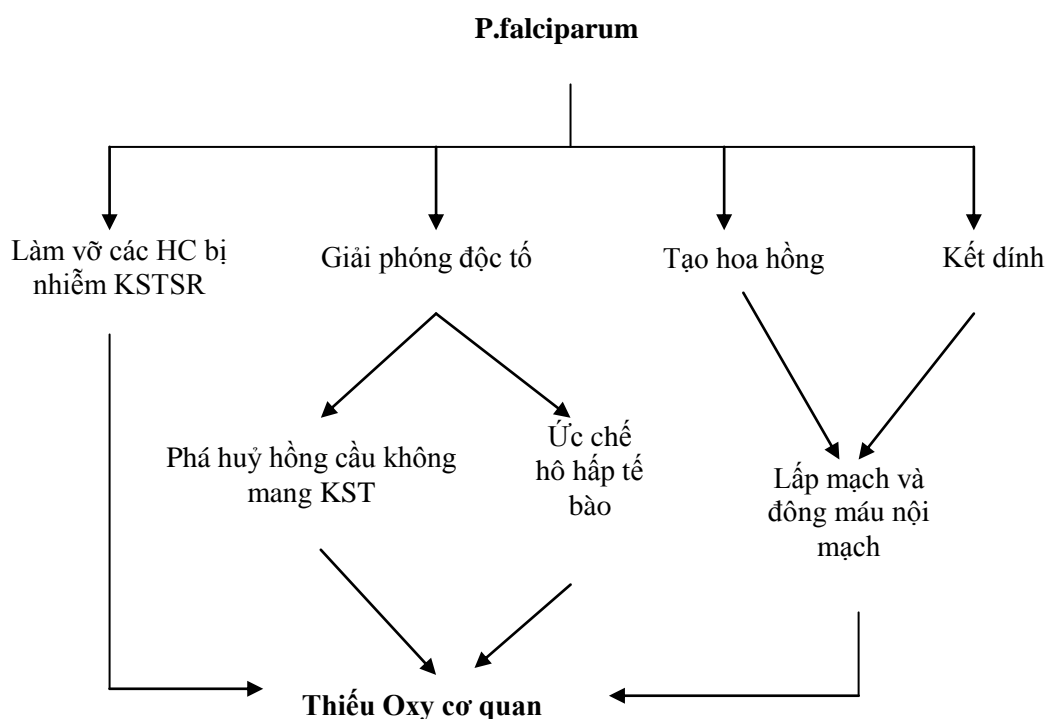
**Pf. HRP 2 ( Plasmodium falciparum Histidin Rich Protein 2)**

- Hồng cầu bị nhiễm KSTSR (thể trophozoite già ) có thể dính các hồng cầu không mang KSTSR tạo ra hiện tượng hoa hồng dễ gây tắc mạch (không xảy ra với *P. vivax*).

**2. Các biến đổi chính của hồng cầu khi bị nhiễm KSTSR**

- Bề mặt hồng cầu xuất hiện các nụ lồi nên không trơn, dễ dính và gây tắc mạch.
- Độ đàn hồi màng HC giảm - mất khả năng mềm dẻo nên khó đến mao mạch sâu.
- Màng hồng cầu tăng tính thấm đối với Natri làm cho hồng cầu dễ vỡ gây tán huyết
- Độ bền của màng hồng cầu giảm sút do đó khi thể phân liệt phát triển nhiều dễ vỡ hồng cầu, đặc biệt ở những người thiếu men G6PD.

Có thể tóm tắt cơ chế bệnh sinh của SRAT như sau:



**Bảng 10: Tóm tắt cơ chế bệnh sinh**

**3. Biến đổi ở các cơ quan**

**3.1 Toàn thân**

- Sốt: do tác dụng của sắc tố sốt rét và độc tố KST tiết ra tác động lên trung tâm điều nhiệt và do tác dụng của các lymphokin được tiết ra từ các đại thực bào khi phân hủy mảnh vụn hồng cầu và KSTSR.

- Thiếu máu: Vỡ hồng cầu hàng loạt mà cơ chế đã nói ở trên

- Hạ đường huyết: do

- + Tăng nhu cầu sử dụng oxy và glucose của cơ thể .
- + Tăng nhu cầu glucose do phân hủy glucose theo con đường yếm khí.
- + Gan không tạo được glucose từ glycogen và tân tạo glucose từ các chất khác.
- + Việc sử dụng quinine sẽ kích thích đảo langerhan của tụy tiết insulin gây hạ glucose máu.
- + Ăn uống kém.

- CIVD: Nghẽn mạch tạo điều kiện cho CIVD ở các trường hợp nặng. Trong các trường hợp này phức hợp V, VII, VIII, X giảm kèm với giảm tiểu cầu và fibrin cũng như giảm prothrombin gây chảy máu nặng.

3.2 Các cơ quan: Nói chung là do hiện tượng thiếu oxy do cơ chế bệnh sinh đã mô tả trên.



- Não: có 3 thương tổn chính là tắc nghẽn các mao mạch, phù nề và xuất huyết quanh các mao mạch

+ Nghẽn mạch là hiện tượng phổ biến nhất, nhưng hầu như không để lại di chứng khi khỏi bệnh.

+ Thiếu oxy não làm cho quá trình chuyển hóa glucose ở não chuyển sang con đường yếm khí sản sinh ra nhiều sản phẩm chuyển hóa dở dang trong đó lactate gia tăng dữ dội trong sốt rét ác tính thể não, phản ánh qua dịch não tủy có sự gia tăng lactate.

+ Trong các trường hợp nặng sự thiếu oxy lâu sẽ dẫn đến hiện tượng phù nề và xuất huyết quanh các mao mạch, đặc biệt được quan sát ở não của các bệnh nhân tử vong

- Thận: Thương tổn ở ống thận do đái Hb. Thiếu oxy gây hoại tử vỏ thận, làm rối loạn chức năng bài xuất nước tiểu và suy thận.

- Gan: Tăng hoạt hệ thống võng nội mô để thực bào, phản ánh qua sự tăng sinh các tế bào kuffer và các lympho histocytes ở khoảng cửa. Nghẽn mạch gây thiếu máu, thiếu oxy, các tế bào phình to, hoại tử kèm ứ mật tế bào gan chung quanh các tĩnh mạch trung tâm

- Phổi: Do độc tính của KST cùng các chất lymphokine của đại thực bào giải phóng ra sẽ gây tăng tính thấm mao mạch làm thoát dịch gây phù phổi.

#### IV. CÁC THỂ LÂM SÀNG

Để phát hiện sớm một sốt rét thường có nguy cơ chuyển sang sốt rét ác tính, phải theo dõi các dấu hiệu ưu tiên:

- Sốt liên tục kéo dài koặc nhiều cơn kế tiếp nhau, vã mồ hôi nhiều
- Mất ngủ nặng > 2 ngày, nhức đầu nhiều .
- Rối loạn tinh thần nhẹ thoáng qua hoặc thỉnh thoảng mất định hướng không gian, thời gian.
- Li bì hoặc kích thích vật vã.
- Mật độ KST cao: 1 -10 KST/ vi trường.
- Nôn nhiều hoặc ỉa chảy.

Tổ chức y tế thế giới đưa ra các tiêu chuẩn để chẩn đoán SRAT bao gồm:

1. Trong SRAT thể não phải hôn mê ít nhất ở giai đoạn 2 (glasgow 7 điểm cho người lớn và 2 điểm cho trẻ em ).
2. Co giật toàn thân > 2 cơn /ngày
3. Thiếu máu : Hematocrit < 15 - 20 % hoặc hemoglobin <5 -6 g/l
4. Suy thận: Số lượng nước tiểu < 400ml/24 giờ, hoặc 12 ml / kg /24 giờ
5. Phù phổi với dấu hiệu suy hô hấp cấp.
6. Hạ đường huyết: Glucose máu < 2,2 mmol/ lit ( 0,4 mg%)
7. Trụy tim mạch.
8. Chảy máu hay đông máu rải rác nội mạch.
9. Toan chuyển hóa.
10. Đái Hb khối lượng lớn

Ngoài ra còn có các tiêu chuẩn phụ, nhưng khi những tiêu chuẩn phụ này đứng riêng rẽ thì không đủ điều kiện để khẳng định SRAT:

1. Tri giác u ám, chưa hôn mê độ 2.
2. Mật độ ký sinh trùng trong máu: > 5%.
3. Vàng da: bilirubin máu > 50 mmol/l hoặc > 30 mg%.
4. Sốt cao > 41°C hay hạ nhiệt < 36°C.

##### 1. Sốt rét ác tính thể não

Ở nước ta, sốt rét não chiếm 55% trong số sốt rét ác tính. Gọi sốt rét ác tính thể não khi bệnh nhân hôn mê độ 2 trở lên (glasgow < 7 điểm ) kèm dấu thần kinh nổi bật là co giật.

##### 1.1 Thời kỳ khởi phát

- Có thể đột ngột sốt cao liên tục hoặc sốt cơn, nhưng nhiều cơn liên tục kế tiếp nhau.
- Rối loạn tri giác, rối loạn ý thức, li bì hoặc kích thích cuồng sáng.

## 1.2 Thời kỳ toàn phát

- Sốt vẫn tiếp diễn
- Các dấu hiệu thần kinh nổi bật với li bì rồi đi vào hôn mê, co giật.
- Hôn mê thường ở trạng thái nằm yên, giảm trương lực cơ, nhưng khi có tình trạng tổn thương não giữa sẽ có tình trạng duỗi cứng mắt não (tay duỗi, chân duỗi) hoặc co cứng mắt não (2 tay co, 2 chân duỗi, lưng uốn cong, mắt ngược nhìn lên) thường nặng.
- Co giật: thường xảy ra cơn co giật toàn thân ngắn theo kiểu động kinh hoặc các dấu tổn thương thấp hoặc ngoại thấp nhất thời, nếu hồi phục không để lại di chứng.
- Các dấu hiệu toàn thân khác
  - + Rối loạn hô hấp: tăng tiết đờm rãi, rối loạn nhịp thở, ẽm rối loạn tuần hoàn .
  - + Tiết niệu: Tiểu ít, ure creatinin máu có thể tăng.
  - + Gan, lách có thể lớn, vàng da nhẹ.
- Cận lâm sàng:
  - + Công thức máu: hồng cầu giảm, có thể thấy hồng cầu non ở máu ngoại vi. Bạch cầu bình thường có khi tăng nhất là neutrophile
  - + Kéo máu tìm KSTSR
  - + Có rối loạn về men gan: SGOT, SGPT tăng, bilirubin tăng

## 1.3 Tiên triển và tiên lượng

### - Diễn biến tốt khi

- + Đang hôn mê bệnh nhân đột ngột la hét vật vã
- + Các phản xạ (gân xương, da bụng, da bium, mí mắt) giảm hoặc mất xuất hiện trở lại .
- + Nhiệt độ hạ dần, mạch và huyết áp ổn định
- + Bệnh nhân tiểu nhiều hơn

### - Diễn biến xấu khi

- + Hôn mê ngày càng xấu hơn và kéo dài trên 3 ngày kèm mất phản xạ nuốt
- + Co giật nhiều kèm những cơn ngừng thở tím tái
- + Sốt cao liên tục hoặc hạ thân nhiệt kèm rối loạn tuần hoàn, huyết áp tụt kẹt.
- + Đái ít hoặc vô niệu
- + Nôn nhiều, ra dịch dạ nầu hoặc máu

Thường tử vong trong tình trạng suy hô hấp hoặc suy tuần hoàn

## 2. Sốt rét ác tính thể đái Hb

Thường xuất hiện sau cơn tán huyết đột ngột, giải phóng lượng lớn Hb tự do, nước tiểu có Hb (lúc đầu màu hồng, về sau màu nâu đen) kèm theo thiếu máu cấp và vàng mắt nhẹ.

Sốt rét đái Hb thường xuất hiện ở những bệnh nhân sống ở vùng dịch tễ sốt rét hoặc bị sốt rét nhiều lần để cơ thể có thời gian hình thành miễn dịch. Trong trường hợp này các hồng cầu chứa ký sinh trùng sốt rét biến dạng thay đổi cấu trúc và cơ thể sản xuất ra các kháng thể kháng hồng cầu làm vỡ hàng loạt các hồng cầu nhiễm và không nhiễm ký sinh trùng sốt rét

Bệnh nhân thiếu G6PD mắc sốt rét có thể đái Hb khi điều trị quinine hoặc primaquine.

Lâm sàng thường biểu hiện:

- Khởi phát từ từ với sốt không rõ hoặc đột ngột với sốt cao, nôn mửa nhiều ra nước vàng xanh, nhức đầu và đặc biệt là đau vùng hố hông, tiểu vàng đậm

- Toàn phát: Sốt liên tục hoặc thành cơn, thiếu máu lâm sàng nhanh như niêm mạc mắt nhạt màu, da xanh, vàng nhẹ sau đậm dần tương ứng với các đợt tán huyết kèm mệt mỏi, suy nhược; nước tiểu từ vàng sẫm chuyển sang màu nâu đen đậm như bã cà phê.

- Gan, lách to ra

- Cảm giác đau ê ẩm vùng lưng kèm nôn ói. Nếu tình trạng tán huyết trầm trọng có thể tụt mạch và huyết áp, thiếu niệu, rồi vô niệu. Thương tử vong trong bệnh cảnh suy thận

Cận lâm sàng

- Máu: Hồng cầu giảm, bạch cầu bình thường có khi tăng cao chủ yếu neutrophiles Hct giảm. Có thể không thấy ký sinh trùng sốt rét.

- Nước tiểu: Hb niệu (+), không có hồng cầu nguyên vẹn, sắc tố mật (+)
- Ure, creatinine máu tăng (nhiều hay ít tùy mức độ tổn thương thận)
- Bilirubin toàn phần tăng trong đó chủ yếu là bilirubine gián tiếp.
- G6PD có khi giảm hoặc mất hoàn toàn.

#### Diễn biến và biến chứng

- Nếu điều trị đúng, tích cực các đợt tán huyết giảm đi nước tiểu trong dần và lui bệnh
- Biến chứng thường gặp và nặng nhất là suy thận cấp do viêm tắc ống thận; tử vong do rối loạn chuyển hóa và ion, tăng kali máu, toan chuyển hóa.

#### 3. Sốt rét ác tính thể gan mật

- Sau thời kỳ khởi phát, bệnh cảnh lâm sàng nặng nề với sốt cao, da mắt vàng đậm, nôn nhiều, nôn ra mật, có khi nôn ra lẫn máu bầm
- Gan to, đau tức
- Xét nghiệm chức năng gan cho thấy: Bilirubin tăng, tỉ lệ prthrombin giảm, SGPT, SGOT tăng. Các xét nghiệm này sẽ hồi phục khi khỏi bệnh .

#### 4. Sốt rét ác tính thể phổi

Chủ yếu là dấu hiệu phù phổi với khó thở, tím tái, thở nhanh 40 -50 l/ph, khạc đờm có bọt hồng, nghe phổi đáy phổi có rales ẩm to và nhỏ hạt.

Tiền lượng chung: theo GS. Trịnh kim Ánh (bệnh viện Chợ Rẫy) đánh giá tiên lượng chung như sau:

Nhóm I: SRAT thể não đơn thuần, tử vong 0 -10%

Nhóm II: Thể phù tạng đơn thuần: tử vong 0 -20 %.

Nhóm III: SRAT thể não+ biến chứng 1 phủ tạng tử vong 0 -20 %.

Nhóm IV: SRAT thể não + > 2 phủ tạng: tử vong 50%.

### V. ĐIỀU TRỊ VÀ DỰ PHÒNG

SRAT là một biến chứng nặng do *P. falciparum* .Vì chưa có vaccine phòng sốt rét và biện pháp hóa dự phòng tập thể không áp dụng trong vùng có dịch sốt rét lưu hành, do đó dễ làm giảm tỉ lệ SRAT và tử vong cần:

- Nâng cao mức sống của người dân vùng dịch tễ sốt rét để giảm nguy cơ mắc bệnh
- Cải thiện chế độ lao động hợp lý.
- Ở vùng bệnh lưu hành, giáo dục quần chúng phòng chống bệnh để giảm tỷ lệ mắc.
- Tổ chức và kiện toàn mạng lưới y tế cơ sở để phát hiện trường hợp bệnh, điều trị đúng - đủ liều sẽ giảm số sốt rét thường chuyển sang sốt rét nặng.
- Có sổ theo dõi và quản lý đối tượng có KSTSR (+) và điều kiện làm việc, sinh hoạt của họ. Kéo máu định kỳ để phát hiện KSTSR.

- Tại đơn vị điều trị, SRAT cần chăm sóc, điều trị sớm, đúng để giảm tỷ lệ tử vong.

Nguyên tắc điều trị sốt rét ác tính

- Phải làm giảm và diệt KSTSR trong máu càng sớm càng tốt bằng thuốc kháng sốt rét như quinine và artesunat nhất là ở trẻ con và phụ nữ có thai

- Chăm sóc và hồi sức như một cấp cứu nội khoa: chống phù não, co giật, suy thận, suy hô hấp, thiếu máu, phù phổi, suy gan, cân bằng điện giải toan kiềm, chống bội nhiễm.

Điều trị cụ thể

#### 1. SRAT thể não

##### 1.1 Chăm sóc theo dõi

- Bệnh nhân hôn mê: đặt tư thế nằm nghiêng, hút đàm giải đờ đường thở thông thoáng.
- Chống loét ở các điểm tiếp xúc bằng xoa bóp, thay đổi tư thế hoặc kê đệm hơi.
- Vệ sinh hàng ngày

1.2 Điều trị nguyên nhân: Các thuốc chống sốt rét là phương tiện có sẵn ở trạm xá, rẻ tiền, dễ được cộng đồng chấp nhận

Dùng thuốc kháng sốt rét: Thuốc đề nghị được dùng ưu tiên là Quinine và Artesunate ( diệt KST nhanh và ít đề kháng ) giai đoạn đầu thuốc hoàn toàn đường tĩnh mạch

- Quinine chlohydrate hoặc dichlohydrat: 8 -10 mg /kg /8h pha vào dung dịch glucose 5% hoặc chlorua natri 9%o chuyển TM XXX /1 phút. Lần đầu tiên có thể dùng liều tải 20mg/kg nếu chưa dùng quinin trước đó. Tiếp tục trong 2-3 ngày đầu . Khi ra khỏi hôn mê, chuyển biến tốt, chuyển sang đường uống cho đủ tổng liều(<13,2 g).

- Artesunate: Trong sốt rét ác tính luôn luôn phải phối hợp artesunate với một loại thuốc kháng sốt rét khác. Có thể dùng đường tiêm bắp, tiêm tĩnh mạch hoặc uống qua sonde dạ dày hoặc nhét hậu môn . Thường thì dùng artesunate 60 mg TB hoặc TTM, tổng liều <400 mg. Giờ thứ 1: 2ống. Sau đó cứ 24 giờ tiêm 1 ống đến khi bệnh nhân tỉnh thì chuyển sang uống đủ 7 ngày.(phác đồ của Bộ Y tế)

- Có thể dùng Artesunate: viên đạn đặt hậu môn: 100mgx3 viên/ngày đến khi bệnh nhân tỉnh thì chuyển sang uống cho đủ 7 ngày

### 1.3. Điều trị hỗ trợ

- Chống co giật:

Phenobarbital 0,2g x 1 ống tiêm bắp khi lên cơn

Seduxen 10 mg x 1 ống TM

- Chống phù não: bằng các dung dịch ưu trương glucose 20% hoặc manitol 20%

- Chống suy hô hấp do ứ đọng đờm dãi và phù phổi.

- Bù dịch và cân bằng điện giải: chú ý bệnh nhân luôn luôn bị đe dọa bởi hiện tượng phù phổi, phù não và suy thận, nhưng cũng dễ bị tình trạng thiếu nước do sốt cao, nôn, ảnh hưởng đến tuần hoàn. Do đó bệnh nhân phải được theo dõi bằng điện giải đồ và đo áp lực tĩnh mạch trung tâm (CVP).Dịch vào thường là Ringer, glucose 5%, chlorua natri 9%o, có thể dùng glucose 10 % nếu có nguy cơ hạ đường huyết.

- Chống bội nhiễm nhất là khi nằm lâu và có can thiệp các thủ thuật như đặt sonde, đặt catheter, CVP ... Thường dùng kháng sinh có phổ khuẩn rộng.

### 2.Điều trị sốt rét đái huyết sắc tố

Ở bệnh nhân đái Hb cần hỏi tiền sử, bệnh sử, dùng thuốc và xét nghiệm tìm KSTSR.

- Nếu bệnh nhân đang điều trị với một thuốc sốt rét não đó và đái ra Hb thì xem xét lại và ngưng thuốc đó, thay bằng thuốc khác; đồng thời làm xét nghiệm tìm men G6PD . Nếu không thấy thiếu men G6PD thì có thể tiếp tục dùng quinine, artesunate .

- Luôn luôn theo dõi màu sắc và số lượng nước tiểu mỗi 8 giờ và tổng lượng nước tiểu 24 giờ, cố gắng duy trì lượng nước tiểu từ 1,2 -1,5 l / 24 giờ.

- Phải luôn luôn nhớ nguy cơ cao của SRAT đái Hb là viêm tắc ống thận dẫn đến suy thận do đó phải theo dõi và giải quyết triệt để khâu này bằng:

- Thuốc lợi tiểu: chỉ sử dụng sau khi đã bù dịch đủ mà không có nước tiểu hoặc tiểu ít. Thuốc được sử dụng là Furosemide: liều khởi đầu 40 mg TM. Sau đó nếu vẫn không có nước tiểu thì tùy tình hình mà tăng dần liều 80 mg, 160 mg...

- Nếu vẫn vô niệu có thể hoại tử ống thận cấp cần theo dõi ure, creatinine máu, điện giải đồ và chức năng đông máu toàn bộ để chạy thận nhân tạo lúc cần.

- Corticoide: có thể kiểm soát được cơn tán huyết, dùng Depersolon 100 mg hoặc hydrocortisol hemisuccinate 200 mg/ ngày, cho đến khi nước tiểu trong.

- Việc truyền máu tốt nhất nên kiểm tra hồng cầu và Hct thường xuyên, khi thấy 2 trị số này tụt nhanh chóng (Hct <20%, HC <2 triệu) phải đặt ra ngay nên truyền máu tươi.

- Cân bằng nước - điện giải và toan kiềm: dựa bilan nước, kiểm hóa nước tiểu để tránh Hb kết tủa lắng đọng tại ống thận.

Tóm lại SRAT là một biến chứng nặng của sốt rét P. falciparum, chẩn đoán sớm, điều trị đúng, cũng như tuyên truyền vận động phòng chống sốt rét sẽ giảm tỉ lệ tử vong SRAT.

## Câu hỏi ôn tập

1. Trình bày các điều kiện và các đối tượng có nguy cơ cao sốt rét ác tính.

2. Trình bày các biến đổi hồng cầu trong sốt rét ác tính và các dự báo sốt rét ác tính trên lâm sàng.
3. Phân loại và mô tả các thể lâm sàng sốt rét ác tính.
4. Trình bày cách giáo dục, kiện toàn mạng lưới y tế nhằm giảm tỷ lệ sốt rét ác tính.
5. Thiết kế phát đồ điều trị một số thể lâm sàng của sốt rét ác tính.

**Bài 29.****BỆNH LY AMIP***BsCK2, Ths Hồ thị Thuỳ Vương***Mục tiêu**

1. Xác định được nguyên nhân và một số đặc điểm dịch tễ học của ly amip
2. Mô tả được lâm sàng, cận lâm sàng và biến chứng của ly amip cấp và mạn
3. Chẩn đoán sớm và điều trị đúng phác đồ phòng bệnh diễn sang mạn tính.
4. Xác định được các biện pháp phòng bệnh

**Nội dung****I. ĐẠI CƯƠNG**

Bệnh amip là một bệnh phổ biến ở nước ta cũng như trên thế giới và là một bệnh quan trọng vì nó ảnh hưởng đến sức khỏe của nhân dân

Nhiễm Amip là tình trạng mang *Entamoeba histolytica* có hay không có triệu chứng lâm sàng. Theo tổ chức Y tế thế giới, bệnh amip được phân loại như sau :

- Bệnh amip không triệu chứng
- Bệnh amip có biểu hiện lâm sàng:
  - + Bệnh amip ruột: Ly amip, Viêm đại tràng mãn, U Amip, Viêm ruột thừa do Amip
  - + Bệnh amip ngoài ruột: Bệnh Amip gan, phổi, não, lách, da ...

Ly amip là tình trạng nhiễm trùng ở ruột già do *E. histolytica*,

**II. BỆNH NGUYÊN***1. Hình thái*

*Entamoeba* gây bệnh cho người tồn tại ở ba dạng:

**1.1. Thể hoạt động ăn hồng cầu**

Đường kính 30-40 micromet sống trong vách đại tràng, tăng trưởng tốt dưới điều kiện kỵ khí, sự hiện diện vi khuẩn khác giúp cho amip phát triển, tìm thấy trong phân bệnh nhân ly cấp tính, có giả túc, trong tế bào chất có không bào, hồng cầu và 1 nhân.

**1.2. Thể không ăn hồng cầu**

Tìm thấy trong phân ngoài giai đoạn cấp tính, đường kính 14-16 micromet, các giả túc di chuyển chậm, trong tế bào chất không có hồng cầu, chỉ có vi trùng và glycogen.

**1.3. Thể bào nang (kén)**

Đường kính 10-15 micromet, hình cầu, chiết quang, kén non có một nhân, kén trưởng thành có 4 nhân .

*2. Hệ thống enzym*

Amip có gây hoại tử mô nhờ enzym tiêu hủy protein tổ chức (hoạt tính giống pepsine, trypsin, hyaluronidase). Thể dưỡng bào gây độc bạch cầu, nhờ vậy mà chúng mới vượt qua hàng rào tổ chức lympho ở ruột đến các phủ tạng, không có nội hay ngoại độc tố.

*3. Đặc tính sinh bệnh của Entamoeba histolytica*

Sau khi nuốt, kén amip vào đến ruột non nguyên vẹn, không bị tác dụng của dịch vị. Tại ruột non, dưới tác dụng của dịch tiêu hóa, màng bọc kén bị vỡ ra, bào nang 4 nhân biến thành 8 nhân, từ đó phân chia ra thành 8 Amip.

Thể không ăn hồng cầu ký sinh trên niêm mạc ruột, ăn vi trùng và các bã thức ăn, có thể chuyển thành dạng tiền kén rồi kén hay chuyển sang thể ăn hồng cầu

### III. DỊCH TỄ HỌC

#### 1. Sự phân bố địa dư

Bệnh Amip là một bệnh phổ biến ở nước ta cũng như trên toàn thế giới, năm 1981 tổ chức Y tế thế giới cho biết có khoảng 480 triệu người mang kén amip trong phân. Trước đây số người mang kén amip còn cao hơn và được xếp thứ 3 trong danh mục các bệnh toàn cầu.

Hiện tỷ lệ nhiễm *Entamoeba histolytica* trên thế giới khoảng 10 % ( 1-69 %), hằng năm có khoảng 10.000.000 bị nhiễm với 30.000 - 40.000 người tử vong. Ở các xứ nhiệt đới, tỷ lệ nhiễm amip 25-40%, có nơi lên đến 50-83 % như ở Phi Châu, Nam Mỹ, Ai cập, Viễn Đông, ở Mecico tỷ lệ 25-40%, Colombia (Medellin) ,50% Costa Rica( San Jose 72%). Ở vùng ôn đới mức sinh hoạt cao (Âu Châu, Bắc Mỹ ) số người bị nhiễm dưới 5%, Ở Việt nam tỷ lệ người lành mang mầm bệnh có nơi lên đến 25%, theo thống kê của thành phố Hồ Chí Minh trung bình 8%.Thống kê của bệnh viện Việt tiếp 15,46% ( tập san nghiên cứu khoa học tập II, 1996)

Triệu chứng lâm sàng khác nhau thiên quan đến một số yếu tố như: vùng khí hậu ôn đới thường nhẹ hơn vùng nhiệt đới, yếu tố chủng tộc (nặng đối với người châu Phi), sức đề kháng của cơ thể, tùy thuộc chủng amip, các yếu tố dinh dưỡng, các vi khuẩn cộng sinh ở ruột.

Khu vực	Nhiễm amip %	Bệnh amip %	Amip gan %
Châu Á	3-47	14	25
Châu Phi	2-11	2	5
Nam Mỹ	2-72	1	1
Châu Âu	2-5	0,1	1

**Bảng 11: Tỷ lệ nhiễm *Entamoeba histolytica*, mắc bệnh khác nhau ở các vùng trên thế giới.**

#### 2. Tuổi - giới

Tuy các lứa tuổi đều có thể mắc bệnh nhưng hay gặp ở các lứa tuổi 15-65 (81%), nhiều nhất 20-30 tuổi, nam nhiều hơn nữ (Nouvelle caledonic 76-79)

#### 3. Tình hình kinh tế - xã hội

Bệnh thường gặp ở xứ nóng vùng nhiệt đới, đặc biệt các nước có điều kiện sinh hoạt thấp kém, một mặt do khí hậu thuận tiện cho việc truyền bệnh, mặt khác do tình trạng vệ sinh ngoại cảnh thấp ( chưa giải quyết tốt phân nước rác ), ăn uống không đủ chất dinh dưỡng .

#### 4. Nguồn bệnh

Người mang kén amip là nguồn lây duy nhất: người bệnh, người vừa khỏi bệnh, người lành mang kén là nguồn lây quan trọng nhất. Trong phân của bệnh nhân vừa có thể dưỡng bào, vừa kén .Thể dưỡng bào dễ bị tiêu hủy, trái lại kén có sức sống cao .

Marion và Sweetsir nghiên cứu trên 1000 lính Mỹ thì tìm thấy 168 ca có amip trong đó

- Người lành mang kén amip không triệu chứng : 76,2%
- Bệnh amip kinh niên : 20,2 %
- Ly amip cấp : 3,6 %

#### 5. Phương thức lây truyền

##### 5.1 Lây gián tiếp

Là đường lây phổ biến, một người bệnh có thể thải qua phân vài triệu kén có khi 300 triệu kén. Liều đề nhiễm bệnh khoảng 1000 kén có khi chỉ 1 kén. Trong ngoại cảnh kén sống rất lâu, trong phân lỏng 12 ngày, trong đất 10-20 ngày, trong nước 10-30 ngày. Nước dưới 50 độ, hóa chất chlor, iode nồng độ thấp không diệt được kén.

Người nhiễm amip khi nuốt phải kén trong thức ăn bị nhiễm, nước uống không chín.

Ruồi, côn trùng trung gian truyền bệnh nguy hiểm. Thấy 3/4 ruồi trong nhà người bị ly amip có mang kén (Frye và Meleney (1936)). Kén có thể sống ở chân ruồi 48giờ.

### 5.2. Lây trực tiếp

Từ người sang người do tay bẩn, kén có thể tồn tại 5 phút ở bàn tay, 45 phút dưới móng tay. Dán, chuột lang, khỉ, chó, lợn cũng mang kén amip nhưng ít khi truyền bệnh cho người.

### 5.3. Lây qua đường tình dục

Thường xảy ra ở những quần thể đồng tính luyến ái nam.

## 6. Cơ thể cảm thụ

Trong các vùng khí hậu nóng và ẩm, nhiễm amip khó tránh, có người sau khi nuốt kén nhưng không trở thành người mang ký sinh trùng, có lẽ do thẳng bằng trong môi trường ruột không bị rối loạn (vai trò vi khuẩn chí ở ruột, các chất xuất tiết, đặc biệt các kháng thể của ruột), có người bị tái nhiễm nhiều lần và mang amip một thời gian dài nhưng không biểu hiện bệnh lý, còn lại là những người sẽ trở thành người bệnh sau khi nuốt kén 1 thời gian dài hay ngắn tùy vào một số điều kiện như: lao động quá sức, thay đổi tiết chế, suy giảm miễn dịch....

## 7. Hình thái dịch

- Vùng bệnh amip lưu hành, vệ sinh phân nước kém, bệnh có thể bộc phát thành dịch nhỏ, đặc biệt những người mới đến cư trú, sống tập thể, thỉnh thoảng có thể phát thành dịch lớn nếu gặp điều kiện thuận lợi nào đó như vụ dịch năm 1933 ở Chicago với 1400 người mắc và 100 người chết do nước chứa kén amip.

- Vùng ôn đới bệnh chỉ có tính chất tản phát lẻ tẻ.

## 8. Yếu tố nguy cơ

- Chủng amip: Nhiều tác giả cho rằng chủng amip ở vùng Đông Nam Á có độc tính cao hơn các vùng Bắc Phi, các chủng amip nội địa vùng ôn đới thường không có độc lực

- Sự rối loạn vi khuẩn chí ở ruột.

- Sự suy giảm sức đề kháng của cơ thể.

## IV. BỆNH SINH VÀ GIẢI PHẪU BỆNH

Có thể tìm thấy trong lòng ruột cả thể kén lẫn thể hoạt động của amip, nhưng chỉ có thể hoạt động có khả năng xâm nhập.

Trên động vật, các hiện tượng như phá hủy lớp nhầy, viêm lan toả và vỡ hàng rào biểu mô ruột xuất hiện trước khi thể hoạt động tiếp xúc trực tiếp với niêm mạc ruột già. Thể này tiếp xúc với các tế bào tiết nhầy và biểu mô của ruột già nhờ chất lectin ức chế galactose (*galactose-inhibiting lectin*).

Tổn thương ruột sớm nhất là các vết vi loét niêm mạc manh tràng, ruột già sigma, hay trực tràng, giải phóng hồng cầu, các tế bào viêm và các tế bào biểu mô. Soi trực tràng phát hiện các vết loét nhỏ với bờ chông lên nhau, xen kẽ với vùng niêm mạc bình thường. Vết loét ăn xuống tận niêm mạc, tạo nên hình ảnh cổ điển hình cúc áo, trong đó có thể tìm thấy amip ở nơi giao tiếp giữa các mô lành và mô hoại tử. Trong giai đoạn cấp có thể có sự xâm nhiễm các tế bào trung tính, nhưng hầu hết trường hợp ở người, rất ít các tế bào viêm, một phần có



lẽ do đã bị thể hoạt động của amíp thực bào. Các vết loét được điều trị sẽ lành và không lên sẹo. Tuy nhiên một số trường hợp có thể hoại tử sâu và thủng ruột.

Hiêm hơn, có thể tạo thành khối gọi là u amíp trong lòng ruột. Lớp niêm mạc bọc quanh mỏng và dễ loét trong khi các lớp khác thì dày, phù và xuất huyết. U amíp là do phản ứng thành lập mô hạt ưu thế kèm với một ít mô sợi.

Một số yếu tố gây độc giúp *E. histolytica* có thể xâm nhập các biểu mô giữa các tuyến. Một enzyme ngoại bào là *cystein proteinase* có thể thoái hóa collagen, các chất đàn hồi, IgA tiết và các thành phần bổ thể gây phản vệ như C3a và C5a. Các enzyme khác cũng phá vỡ các cầu nối glycoprotein giữa các tế bào biểu mô niêm mạc ruột. Amíp còn ly giải bạch cầu trung tính, bạch cầu đơn nhân, lympho và các tế bào biểu mô của ruột già và gan. Tác dụng gây tiêu tế bào của amíp đòi hỏi phải tiếp xúc trực tiếp với tế bào đích và liên quan đến sự giải phóng *phospholipase A* và các *peptide* tạo lỗ thủng màng tế bào.

Áp xe gan luôn luôn xảy ra sau khi có nhiễm amíp ruột dù có thể không có triệu chứng. Các mạch máu bị tổn thương sớm do hiện tượng tiêu các thành mạch và thành lập huyết khối. *E. histolytica* đến gan qua tĩnh mạch cửa, và có khả năng đề kháng với cơ chế tiêu tế bào qua trung gian bổ thể, nhờ đó nó có thể tồn tại khi vào máu. *E. dispar* bị ly giải bởi bổ thể nên nó chỉ khu trú tại ruột. Đưa trực tiếp amíp vào gan chuột hamster, thấy có xâm nhiễm các tế bào viêm, chủ yếu là đa nhân trung tính. Về sau, các tế bào trung tính sẽ bị ly giải khi tiếp xúc trực tiếp với amíp. Các enzyme trong tế bào trung tính giải phóng ra sẽ góp phần làm hoại tử các tế bào gan. Vùng hoại tử được bao quanh bởi một vòng mỏng các mô gan xung huyết. Chất hoại tử trong lòng ổ áp xe gan amíp thường được mô tả có màu sô cô la, mặc dầu màu sắc có thể thay đổi và thường là các mảnh vụn vô trùng với rất ít hay không có tế bào nào.

Nhiễm amíp không gây miễn dịch, nhưng mắc ly hay áp xe gan nhiều lần cũng ít gặp. Các kháng thể không bảo vệ được tái nhiễm. Hiệu giá kháng thể liên quan đến thời gian mắc bệnh hơn là độ trầm trọng của bệnh. Nghiên cứu trên động vật cho thấy miễn dịch trung gian tế bào đóng vai trò quan trọng hơn trong bảo vệ vật chủ mặc dầu ở bệnh nhân AIDS khi nhiễm amíp không nặng hơn người bình thường.

## V. LÂM SÀNG VÀ THỂ LÂM SÀNG

Bệnh amíp có thể có hoặc không triệu chứng, có khi biến mất tự nhiên. Vì vậy khó xác định thời gian nung bệnh. Sau khi nuốt kén có thể không mắc bệnh hay bệnh phát sau vài tuần, vài tháng hay vài năm, càng về lâu biểu hiện ở đại tràng thành mạn tính, triệu chứng đa dạng khó chẩn đoán bệnh nguyên là amíp.

### 1. Thể cấp diễn

1.1. Thời kỳ ủ bệnh : khó xác định

1.2. Thời kỳ khởi phát

Thường âm thầm, không sốt hay sốt nhẹ (nếu có bội nhiễm), toàn thân ít thay đổi, có thể ỉa chảy vài lần trong ngày, đau bụng mơ hồ ...

1.3. Thời kỳ toàn phát: điển hình với hội chứng ly

Toàn thân ít thay đổi, có thể sốt nhẹ, không có dấu hiệu mất nước

Hội chứng lỵ :

- Đau bụng quặn, mót rặn .

- Tính chất phân: lúc đầu bệnh nhân có thể đi cầu phân lỏng về sau phân nhiều nhầy lẫn máu đỏ hay nâu, trung bình 10-12 lần/ngày, có khi phân thành khuôn, nhầy máu bám xung quanh và cuối cùng có vài giọt máu.

Ở người già và trẻ suy dinh dưỡng, hội chứng lỵ không điển hình, có khi chỉ đi cầu máu.

1.4. Thời kỳ lui bệnh

Bệnh có thể tự ổn định và tái phát khi gặp yếu tố thuận lợi

1.5. Giai đoạn di chứng

Bệnh có xu hướng mạn tính nếu không phát hiện và điều trị kịp thời, dễ gây di chứng viêm đại tràng mãn.

## 2. Bệnh lỵ amip thể tối cấp (ác tính)

Gặp ở cơ thể suy giảm miễn dịch, hoặc suy kiệt với tổn thương hoại tử lan khắp đại tràng

- Hội chứng nhiễm trùng nhiễm độc toàn thân nặng với sốt cao có khi hạ thân nhiệt, tổng trạng suy nhược, lơ mơ, mất nước, trụy tim mạch.

- Đau bụng dữ dội, nôn nhiều, đại tiện không tự chủ, hậu môn giãn rộng, đi cầu ra chất nước nhầy thối lẫn máu. Gan có thể lớn và đau, bụng chướng có phản ứng thành bụng nhẹ.

## 3. Bệnh lỵ amip mạn tính

3.1. Điều kiện xuất hiện

- Bệnh Amip không được chẩn đoán

- Bệnh Amip không được điều trị triệt để

3.2. Lâm sàng

3.2.1. Thể lỵ: Cảm giác nặng bụng, những cơn đau bụng quặn sau ăn hay cảm lạnh, đi cầu 5-6 lần/ngày phân nhầy máu kèm mót rặn, người gầy da khô, suy nhược, ăn uống kém .

3.2.2. Thể tiêu chảy: thường đau bụng âm ỉ buổi sáng rồi đi cầu phân nhão có dính nhầy hoặc tiêu chảy 5-6 lần /ngày dai dẳng hàng tháng, có khi phân nhầy máu, toàn thân gầy sút.

3.2.3. Thể táo bón: Thường gặp ở người lớn tuổi đã bị lỵ amip trong tiền sử, thể trạng tốt, đi cầu 4-5 ngày/lần, phân rắn, ít cuối cùng ra ít nhày máu.

3.2.4. Thể xen kẽ táo bón với ỉa chảy: Bệnh tiến triển dai dẳng từng đợt táo bón xen kẽ với từng đợt ỉa chảy, thỉnh thoảng có một đợt lỵ.

3.3. Biểu hiện thần kinh của bệnh amip mạn

Các quá trình viêm và loét mãn tính ở đại tràng lan dần đến các đám rối thần kinh mặt trời, đám rối mạc treo và hạ vị. Do đó đã ảnh hưởng đến nhu động ruột, đến sự bài tiết và hấp thu của ruột. Ngoài ra còn có thể qua trung gian giao cảm và dây phế vị mà gây nên các rối loạn: loạn nhịp tim, tăng hay hạ huyết áp, co thắt mạch máu ngoại vi... có thể biểu hiện như:

- Bệnh dạ dày ruột : đau bụng vùng thượng vị, ợ chua, đại tiện rối loạn.

- Đau hạ sườn phải.

- Đái buốt, đái rắt.

- Khó thở, đánh trống ngực, đau vùng trước tim, có khi có ngoại tâm thu, huyết áp hạ.

- Suy nhược cơ thể và rối loạn tâm thần.

## 4. Thể phối hợp: Lỵ amíp và lỵ trực trùng với 2 khả năng

4.1. Hai bệnh song hành diễn biến cấp tính

Hội chứng nhiễm trùng, nhiễm độc toàn thân.

Hội chứng ly hoại tử: đau bụng nhiều, nôn mửa dữ dội, đại tiện nhiều lần toàn đàm máu hoặc nước hung hung như nước rửa thịt, hôi thối.

4.2. Lỵ amip bội nhiễm Shigella: Sốt cao, hội chứng ly gia tăng mức độ nặng, sau khi điều trị lỵ trực trùng, các rối loạn tiêu hóa vẫn kéo dài, xét nghiệm phân thấy có amip.

## VI. CẬN LÂM SÀNG

### 1. Phân

Xét nghiệm phân nhiều lần sau uống sulfat magnesium, nếu có điều kiện nên xét nghiệm lại sau điều trị 1 tuần/lần trong 6 tuần, 1 tháng/lần trong 6 tháng và 6 tháng/lần trong 2 năm. Có thể phát hiện người lành mang kén, giảm tái phát và giảm chuyển thể mạn tính.

#### 1.1. Soi tươi

Tìm thấy amip thể dưỡng bào ăn hồng cầu di động, hồng cầu đứng đám, bạch cầu, kén amip 1-4 nhân, tinh thể Charcot Leyden.

Thể dưỡng bào dễ bị tiêu hủy, trái lại kén amip có sức sống cao nên các thể amip ruột nặng ít lây hơn người lành mang kén vì thải ra nhiều thể dưỡng bào hoạt động dễ chết trong phân. Do đó dịch tễ học bệnh amip phức tạp vì những người mang kén là nguồn truyền bệnh chính lại không có triệu chứng nên ít được sự quan tâm của các tổ chức y tế.

#### 1.2. Cây phân

Trên các môi trường khác nhau, tìm thấy các dòng amip và các vi trùng bội nhiễm Gram(-), âm(+), vi trùng, ký sinh, nấm.

### 2. Nội soi trực tràng

- Hình ảnh viêm trực tràng lan tỏa, rõ rệt nhất ở khoảng 13 - 20 cm cách lỗ hậu môn, niêm mạc đỏ, xung huyết, tăng tiết mũ nhầy rải rác từng chỗ có điểm thâm tím.

- Tổn thương loét điển hình: dạng vết cầu, cúc áo, giữa những vùng niêm mạc tổn thương là vùng niêm mạc bình thường.

3. *X quang ruột già*: Không có hình ảnh đặc hiệu, có thể thấy các hình ảnh do biến chứng của lỵ amip như u amip, tắc ruột, lồng ruột, xoắn ruột...

4. *Huyết thanh chẩn đoán*: Amip xâm nhập làm xuất hiện kháng thể đặc hiệu, phát hiện bằng phương pháp miễn dịch học như :

- Phản ứng khuếch tán kết tủa trên thạch.
- Miễn dịch huỳnh quang gián tiếp .
- Phản ứng ngưng kết hồng cầu gián tiếp...

## VII. CHẨN ĐOÁN

### 1. Chẩn đoán sớm dựa vào

- Tiền sử
- Lâm sàng

- Tìm kén amip trong phân , xét nghiệm này có thể phát hiện bệnh sớm khi chưa có triệu chứng lâm sàng , dễ thực hiện , ít tốn kém nên có thể chi trả được

### 2. Chẩn đoán phân biệt

2.1. Lỵ trực trùng: Bệnh cảnh cấp tính với sốt cao, tình trạng nhiễm trùng, nhiễm độc, rối loạn điện giải, có thể trụ tim mạch

- Đi cầu rất nhiều lần 20 - 30 l/ngày.
- Cây phân có Shigella.
- Soi trực tràng có tổn thương lan tỏa.

2.2. Hội chứng giả lỵ do E.coli.

2.3. Hội chứng giả lỵ do các loại virus ECHO, coxackie.

2.4. Hội chứng giả lỵ do u xơ tử cung, ung thư đại tràng, u xơ tiền liệt tuyến.

## VIII. BIẾN CHỨNG

### 1. Tại ruột

1.1. Thủng ruột gây viêm phúc mạc, có thể xảy ra ở thể trung bình hay thể nặng, bệnh nhân sốt cao, đau bụng dữ dội, co cứng thành bụng.

1.2. Xuất huyết tiêu hóa: do tổn thương mạch máu, đôi khi rất trầm trọng, đòi hỏi phải chuyển máu và dùng các thuốc chống amip càng sớm càng tốt.

1.3. U amip, tắc ruột, lồng ruột, xoắn ruột do u.

1.4. Viêm đại tràng hoại tử.

1.5. Sa trực tràng.

### 2. Ngoài ruột

2.1. Absces gan: giai đoạn đầu là viêm gan nếu không điều trị thì chuyển sang absces gan.

2.2. Amip phổi, màng phổi: amip từ gan qua cơ hoành, có thể qua đường máu hay bạch mạch. Lâm sàng thường gặp:

- Viêm đáy phổi phải cấp hay bán cấp.

- Absces phổi rồi thông vào phế quản gây khạc ộc mủ ... phản ứng màng phổi, tràn dịch màng phổi.

2.3. Tổn thương ngoại tâm mạc

- Do vỡ mủ absces gan vào màng tim.

- Viêm ngoại tâm mạc phản ứng hay có mủ.

2.4. Bệnh amip não

2.5. Bệnh amip lách:

Viêm quanh lách tương ứng với tổn thương amip ở góc đại tràng trái.

2.6. Bệnh amip da: xuất phát từ 1 bệnh amip ruột hoặc gan.

- Quanh hậu môn: vết loét nổi gờ, đáy bẩn, chứa nhiều chất hoại tử.

- Quanh các vết mổ absces gan hay màng phổi do amip.

2.7. Bệnh amip sinh dục- tiết niệu

Viêm bàng quang, absces quanh thận do amip từ gan đến, bệnh amip dương vật, âm đạo, tử cung.

## IX. TIÊN LƯỢNG

Bệnh amip thường đáp ứng tốt với điều trị thích hợp, tuy nhiên tỷ lệ tái phát khá cao (35%) sau 1 lần điều trị. Amip ruột và gan không biến chứng tỷ lệ tử vong <1%. Viêm phúc mạc do thủng ruột amip hay áp xe gan vỡ tỷ lệ tử vong khoảng 35%. Lỵ amip thể tối cấp tỷ lệ tử vong > 70%. Bệnh nặng ở trẻ nhỏ, người già, phụ nữ mang thai.

## X. ĐIỀU TRỊ

### 1. Các nhóm thuốc điều trị amip

1.1 Thuốc diệt amip khuyếch tán

1.1.1 Emetin: Tác động đến amip trong thành ruột, không tác dụng với amip trong lòng ruột. (hiện nay ít dùng)

- Độc tính

Đối với tim: có thể gây đau ngực, khó thở, viêm cơ tim nhiễm độc, rối loạn nhịp tim.

Thần kinh: viêm đa dây thần kinh.

Rối loạn tiêu hóa: nôn mửa, tiêu chảy.

- Liều lượng và cách dùng: 1mg/kg/24 giờ tiêm dưới da sâu, tổng liều không quá 1cg/kg.

- Chống chỉ định : bệnh tim, bệnh thận, thai nghén (3 tháng đầu) trẻ dưới 1 tuổi.

Dehydroemetine : Có hiệu lực hơn emetin và ít độc hơn, liều 1-2 mg/kg/ngày.

1.1.2. Amino chloroquin : Trước đây được dùng để điều trị absces gan .Liều 1g/ngày trong 2 ngày sau đó 0,5 g /ngày trong 19 ngày tiếp theo (điều trị phối hợp)

1.2.Thuốc diệt amip không khuyếch tán

1.2.1. Thuốc có arsen: Stovarsol, Bemarsol. Liều 2 g/ngày x 10 ngày.

1.2.2. Dẫn xuất có iod của Quinolein tác dụng vừa diệt trùng vừa diệt kén amip.

- iodoquin 650 mgX 2 lần/ ngày X 20 ngày.

- irexiode 210 mg X 4-6 viên/ ngày X 15 -20 ngày.

1.2.3. Diloxanid furoate ( Furamide). Dùng cho bệnh nhân có kén trong phân .

Viên 0,5g X3 viên/ngày.

1.2.4. Kháng sinh:

- Paramomycine (humatin)

Không bị hấp thu ở niêm mạc ruột, không gây nhiễm độc, tác dụng vừa diệt trùng vừa diệt amip trong lòng ruột . Liều 2g X 3 lần/ngày X 10 ngày.

- Oxytetracyclin ( tetracycline). Liều 2g/ngày X 10 ngày.

- Erythromycine : dùng trong bệnh lý xâm lấn đặc biệt ở trẻ em.

1.3. Thuốc diệt amip toàn diện: 5-nitro- Imidazole

Là 1 kháng sinh diệt amip và kén hữu hiệu, ít độc, dùng cho amip trong và ngoài ruột.

1.3.1. Metronidazole (Flagyl, klion, vagyl): rẻ tiền, dễ kiếm, hấp thu tốt.

Liều: Trẻ em 35-50 mg/kg/24 giờ X 10 ngày

Người lớn: 750 mg X3 lần / ngày.

Độc tính: Thận trọng dùng ở người có bệnh thần kinh trung ương , bệnh gan nặng, hạn chế đối với phụ nữ có thai và bà mẹ cho con bú ( nồng độ thuốc trong sữa tương đương nồng độ trong huyết tương ) thuốc có khả năng gây u bướu cho trẻ em.

Tác dụng phụ:

Rối loạn tiêu hóa: buồn nôn, chán ăn, ói mửa, tiêu chảy, đau thương vị.

Nhức đầu, chóng mặt, dị cảm ở chi, đau khớp, mất ngủ, phát ban, nổi mề đay .

1.3.2. Các thuốc sau Metronidazole

Tinidazole (Fasigyn) 2 g/ ngày X 3-5 ngày.

Secnidazole (Flagentyl) 2 g liều duy nhất.

Ornidazole (Tiberal) 1,5g/ngày X 3-5 ngày.

Các thuốc này có hoạt tính với amip thể hoạt động, thể minuta và kén, thời gian bán hủy kéo dài, dễ hấp thu và dung nạp, phụ nữ có thai sau tháng thứ 3 có thể dùng.

## 2. Áp dụng thực tế

### 2.1. Amip đại tràng cấp

Dùng Metronidazole, cơn đau giảm sau 24- 48 giờ, phân trở về bình thường sau 2-3 ngày, amip biến mất trong phân sau 3-6 ngày, tổn thương ở trực tràng thành sẹo sau 10- 15 ngày. Cuối đợt kiểm tra phân nhiều lần, nếu chưa sạch kén thì phải điều trị thêm thuốc diệt amip không khuyếch tán để tránh tái phát hay chuyển sang mạn tính.

### 2.2. Người mang kén trong phân không triệu chứng

Điều trị bằng: Diloxanide furoate, Diidohydroxyquin, Metronidazole, Paramomycine.

### 2.3. Bệnh amip gan

**Điều trị bằng Metronidazole thêm iodoquinole hay dehydroemetin hay Chloroquin**

### 2.4. Bệnh amip đại tràng mãn

Phải xác định bệnh nhân còn mang amip hay không, cần xét nghiệm phân nhiều lần sau khi uống thuốc tẩy và soi đại tràng cao tìm tổn thương. Nếu còn amip, cho thuốc diệt amip toàn diện. Thêm thuốc băng niêm mạc ruột, chế phẩm chứa Bacillus, subtilis, Lactobacillus.

### 3. Chế độ ăn

Kiêng thức ăn nhiều bột, đường, nhiều cellulose, các thức ăn mà bệnh nhân dị ứng.

## XI. PHÒNG BỆNH

- Vệ sinh phân rác, quản lý việc dùng phân trong nông nghiệp.
- Xây các hố xí hợp vệ sinh
- Xử lý tốt nước thải và nước uống, chlor và iode ở nồng độ uống được thì không đủ diệt amip, cần phối hợp lọc nước và uống nước chín.
- Vệ sinh thực phẩm, ăn uống, rửa tay sạch trước khi ăn, ăn chín uống chín, rửa sạch rau sống, dạy kỹ thức ăn để tránh ruồi. Là cách ít tốn, dễ làm, được cộng đồng chấp nhận.
- Diệt ruồi dãn để thực hiện, chi trả và chấp nhận.
- Không cần uống thuốc phòng vì không có hiệu lực thiết thực.
- Vaccine chưa được ứng dụng trong thực tế
- Xét nghiệm thăm dò, phát hiện người lành mang kén nhất là người làm nghề chế biến thức ăn, nuôi dạy trẻ, những người mới đến từ những vùng có bệnh amip lưu hành, phải có biện pháp điều trị, quản lý người mang ký sinh trùng.
- Nâng cao đời sống và trình độ văn hóa trong cộng đồng.
- Giáo dục vệ sinh phòng bệnh.

### Câu hỏi ôn tập

1. Trình bày các hình thái amip ở ruột người và vai trò của mỗi thể
2. Các yếu tố nguy cơ của lỵ amip
3. Trình bày lâm sàng và điều của thể thường gặp nhất của lỵ amip
4. Các xét nghiệm cần thiết để chẩn đoán lỵ amip
5. Nêu các biến chứng ngoài ruột của lỵ amip

## MỤC LỤC

Trang

### Chương 1. ĐẠI CƯƠNG

1. Đại cương bệnh nhiễm trùng - truyền nhiễm.....	1
2. Nguyên tắc xử dụng KS trong bệnh nhiễm khuẩn.....	9
3. Nhiễm khuẩn - sốc nhiễm khuẩn.....	14
4. Sốt kéo dài chưa rõ nguyên nhân.....	24
5. Hội chứng vàng da trong các bệnh nhiễm trùng.....	29
6. Hội chứng sốt phát ban nhiễm trùng.....	34
7. Nhiễm trùng nhiễm độc thức ăn.....	39

### Chương 2. CÁC BỆNH DO NHIỄM KHUẨN

8. Bệnh viêm màng não mủ.....	43
9. Bệnh ly trực khuẩn.....	51
10. Bệnh dịch tả.....	60
11. Bệnh thương hàn.....	68
12. Bệnh sốt mò.....	76
13. Bệnh nhiễm não mô cầu.....	83
14. Bệnh nhiễm tụ cầu.....	88
15. Bệnh uốn ván.....	92
16. Bệnh dịch hạch.....	97
17. Bệnh nhiễm leptospira.....	101

### Chương 3. CÁC BỆNH DO NHIỄM VIRUS

18. Nhiễm HIV/AIDS.....	105
19. Bệnh viêm gan virus.....	115
20. Bệnh nhiễm do virus dengue.....	125
21. Bệnh cúm (gồm H5N1) và SARS.....	134
22. Bệnh rubella.....	143
23. Bệnh viêm não Nhật Bản.....	148
24. Bệnh dại.....	152
25. Bệnh thủy đậu.....	157
26. Bệnh quai bị.....	161

### Chương 4. CÁC BỆNH DO NHIỄM KÝ SINH TRÙNG

27. Bệnh sốt rét thường.....	165
28. Bệnh sốt rét ác tính.....	174
29. Bệnh ly Amíp.....	181
<b>Tài liệu tham khảo.....</b>	<b>182</b>

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

### **Bài 1. Đại cương bệnh nhiễm trùng - truyền nhiễm**

1. Bùi Đại. 2002. Bệnh học truyền nhiễm. Nhà Xuất Bản Y Học, Hà Nội.
2. Phan Quận. 2002. Đại cương bệnh nhiễm trùng-truyền nhiễm. Trong: Bài giảng bệnh truyền nhiễm (Bộ môn Truyền Nhiễm). Trường Đại Học Y Khoa Huế).
3. E. PILLY. 2004. Maladies Infectieuses et Tropicales. APPIT, 19<sup>e</sup> édition. Paris.
4. Hoeprich P.D., Jordan M.C., Allan R.R. 1994. Infectious Diseases. J.B. Lippincott Company, fifth Edition. Philadelphia.
5. Jawetz E., Melnick J.L., Adelberg E.A. 1989. Medical Microbiology. A Lange Medical Book, eighteen edition. California.

### **Bài 2. Nguyên tắc xử dụng kháng sinh trong bệnh nhiễm khuẩn**

1. Bùi Đại. 2002. Bệnh học truyền nhiễm. Nhà xuất bản Y học. Hà nội.
2. Bộ Y tế. 2005. Tài liệu tập huấn: Sử dụng thuốc hợp lý trong điều trị. Hà Nội.
3. Simon, Stille. 2000. Antibiotika -Therapie in klinik und praxis. 10.Auflage, Shattauer, Stuttgart, NewYork.

### **Bài 3. Nhiễm khuẩn và sốc nhiễm khuẩn**

#### **Tiếng Anh**

1. Annane D et al. 2002. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. JAMA 288:862, 2002
- 2 Bernard gr et al. 2001. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. N Engl J Med 344:699, 2001.
3. Hotchkiss RS, Karl IE. 2003. The pathophysiology and treatment of sepsis. N Engl J Med 348:138, 2003
4. Munford RS, Pugin J.. 2001. Normal responses to injury prevent systemic inflammation and can be immunosuppressive. Am J Respir Crit Care Med 163:316, 2001
5. Robert S. Munford. 2005. Harrison's Principle of internal medicine 16<sup>th</sup> edition. Severe Sepsis and Septic Shock. McGraw - Hill. NewYork. USA

#### **Tiếng Pháp**

1. M. Garré et Rémy. 2001. État septicémique et choc infectieux. Maladies infectieuses. E. PILLY. Appit. Paris.

### **Bài 4. Sốt kéo dài chưa rõ nguyên nhân**

#### **Tiếng anh**

1. Aduan R et al. 1978. Prolonged fever of unknown origin. Clin Res 26:558A, 1978
2. Hirschmann JV. 1997. Fever of unknown origin in adults. Clin Infect Dis 24:291, 1997
3. Jeffrey A. Gelfand Michael V. Callahan. 2005. Fever of Unknown Origin. Harrison's Principle of internal medicine 16<sup>th</sup> edition. McGraw - Hill. NewYork.
4. Kazanjian PH. 1992. Fever of unknown origin: Review of 86 patients treated in community hospitals. Clin Infect Dis 15:968, 1992
5. O'Grady NP et al. 1998. Practice guidelines for evaluating new fever in critically ill adult patients. Clin Infect Dis 26:1042, 1998.

#### **Tiếng pháp**

1. Garré M. et Rémy. 2001. Fièvres (abord diagnostic et conduit à tenir). Maladies infectieuses. PILLY. Appit. Paris. France

### **Bài 5. Hội chứng vàng da trong các bệnh nhiễm trùng**

1. Berk P.D., Wolkoff A.W.. 2001. Bilirubin metabolism and the hyperbilirubinemias, Harrison's Principles of internal medicine, 15<sup>th</sup> Edition, McGraw - Hill. NewYork, USA
2. E. Pilly. 2002. Ictères fébriles d'origine infectieuse, Maladies infectieuses et tropicales, Appit, Paris, France
3. Herlong H.F. 1998. Approach to the patient with infection of the liver, Infectious Diseases, 2<sup>nd</sup> edition, USA



## **Bài 6. Hội chứng sốt phát ban nhiễm trùng**

### **Tiếng anh**

1. Cherry JD. 1992. Contemporary infectious exanthems. Clin Infect Dis 16:199, 1992.
2. Elaine T. Kaye, Kenneth M. Kaye. 2005. Fever and Rash. Harrison's Principle of internal medicine 16<sup>th</sup> edition. McGraw - Hill. NewYork. USA
3. Levin S, Goodman LJ. 1995. An approach to acute fever and rash (AFR) in the adult. Curr Clin Top Infect Dis 15:19, 1995
4. Weber DJ et al. 2000. The acutely ill patient with fever and rash, in Principles and Practice of Infectious Diseases, vol 1, 5th ed, GL Mandell et al (eds). Philadelphia, Churchill Livingstone, 2000.

### **Tiếng pháp**

1. Garré M. et Rémy. 2001. Infection cutanées. Maladies infectieuses. E. Pilly.Appit. Paris, France.
2. Garré M. et Rémy. 2001. Eruption cutanées d'origine infectieuse. Maladies infectieuses. E. Pilly .Appit. Paris, France.
3. Garré M. et Rémy. 2001. Purpura infectieux . Maladies infectieuses. E. Pilly.Appit. Paris, France.

## **Bài 7. Nhiễm trùng nhiễm độc thức ăn**

1. Bùi Đại. 2002. Bệnh học Truyền Nhiễm. Nhà xuất bản Y học. Hà nội.
2. Nguyễn Duy Thanh. 1991. Bệnh truyền nhiễm, Sở y tế Hậu Giang.
3. Nguyễn thị Thu Thảo. 1997. Bệnh truyền nhiễm. Bộ môn Truyền nhiễm trường ĐHYD TP HCM. Nhà xuất bản y học, thành phố Hồ Chí Minh.
4. E.Pilly. 2002. Intoxication alimentaire. Maladies infectieuses et tropicales, Appit, Paris, France
5. Reed S.L. 1998. Harrison's Principles of internal medicine, 14 th Edition, McGraw - Hill. NewYork. USA

## **Bài 8. Bệnh viêm màng não mủ**

1. E.Pilly. 2002. Conduite à tenir devant un syndrome méningé. Maladies infectieuses et tropicales.APPIT,18e édition. Paris. France
2. Roos K.L., Tyler K.L.. 2001. Bacterial meningitis and other suppurative infections. Harrison's Principles of Internal Medicine. 15 th Edition, McGraw - Hill. NewYork,USA
3. The Washington Manual of Medical Therapeutics. 2001. Meningitis. NewYork. USA

## **Bài 9. Bệnh lỵ trực khuẩn**

1. Bùi Đại. 2002. Lỵ trực khuẩn cấp, Bệnh học truyền nhiễm. Nhà xuất bản y học. Hà nội
2. Phạm Thị Lê Hoa. 1997. Bệnh lỵ trực trùng, Bệnh truyền nhiễm, Bộ môn Truyền nhiễm trường ĐHYD TP HCM. Nhà xuất bản y học, thành phố Hồ Chí Minh.
3. Gerald T. Keusch. 2001. Shigellosis. Harrison's Principles of internal medicine, 15 th Edition, McGraw - Hill. NewYork,USA
4. Gerald T. Keusch. 1998. Shigella, Infectious Diseases, 2nd edition, USA
5. E.Pilly. 2002. Diarrhées Infectieuses. Maladies infectieuses et tropicales.APPIT,18e édition. Paris. France

## **Bài 10. Bệnh dịch tả**

1. Gerald T., Keusch, Matthew K, Waldor. 2001. Cholera and other vibrioses. Harrison's Principles of internal medicine, 15 th Edition, McGraw - Hill. NewYork,USA
2. Cecil textbook of Medicine.1998
3. E.Pilly. 2002. Diarrhees infectieuses. Maladies infectieuses et tropicales.APPIT,18e édition. Paris. France
4. Weekly epidemiological record 2000.
5. Tạp chí y học dự phòng. Số 3 - 2002

## **Bài 11. Bệnh thương hàn**

1. Nguyễn Hữu Bình. 1991. Bệnh Thương Hàn. Bách Khoa Thư Bệnh Học 1. Trung Tâm Quốc Gia Biên Soạn Từ Điển Bách Khoa Việt Nam. Hà Nội.
2. Phan Quận. 2002. Bệnh thương hàn. Trong: Bài giảng bệnh truyền nhiễm (Bộ môn Truyền Nhiễm). Trường Đại Học Y Khoa Huế).
3. Christopher M. Parry et al. 2002. Typhoid Fever. The N Engl J Med, vol. 347, No.22. November 28.

4. Gerald T. Keusch. 2001. Salmonellosis. Harrison's Principle of Internal Medicine. Mc Graw-Hill, 15 th edition, New York, USA

#### **Bài 12. Bệnh sốt mò**

1. Bùi Đại. 2002. Bệnh học truyền nhiễm. Nhà Xuất Bản Y Học, Hà Nội.
2. Đanốp V.M.J. Muraviê M.I. chủ biên, Bùi Đại dịch. 1968. Trạm Vệ Sinh Phòng Dịch, Phòng Chống Sốt Mò. Nhà Xuất Bản Y Học và Thể Dục Thể Thao. Hà nội.
3. E. PILLY. 2002. Maladies Infectieuses et Tropicales. APPIT, 18e édition. Paris. France
4. Golvan Y.-J..1983. Éléments de Parasitologie Médicale. Flammarion, Paris. France
5. Hoeprich P.D., Jordan M.C., Ronald A.R. 1994. Infectious Diseases. J.B. Lippincott Company, fifth Edition. Philadelphia. USA
6. Jawetz E., Melnick J.L., Adelberg E.A. 1989. Medical Microbiology. A Lange Medical Book, eighteen edition. California.
7. Manson - Bahr P.E.C. and Bell D.R..1987. Manson's Tropical Diseases. Balliere Tindall, nineteenth Edition. Philadelphia. USA

#### **Bài 13. Bệnh nhiễm não mô cầu**

##### **Tiếng anh**

1. Centers for Disease Control and Prevention 2000: Prevention and control of meningococcal disease: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR 49(RR-7):1, 2000
2. Stephens D.S., Munford R.S., Wetzler L.M..2005. Meningococcal infection. Harrison's Principle of internal medicine 16<sup>th</sup> edition. McGraw - Hill. New York. USA
3. Johansson L et al.. 2003. CD46 in meningococcal disease. Science 301:373, 2003
4. Rosenstein NE et al..2001. Meningococcal disease. New England Journal of Medicine. 344:1378, 2001.

##### **Tiếng pháp**

1. Garré M. et Rémy. 2001. Infection à meningocoque. Maladies infectieuses. E. Pilly. Appit. Paris, France.

#### **Bài 14. Bệnh nhiễm tụ cầu**

1. E. PILLY. 2002. Maladies Infectieuses et Tropicales. APPIT, 18e édition. Paris. France
2. Hoeprich P.D., Jordan M.C., Allan R.R. .1994. Infectious Diseases. J.B. Lippincott Company, fifth Edition. Philadelphia.
3. Parsonnet J., Deresiewicz R.L. 2001. Staphylococcal infections. Harrison's principles of internal medicine 15<sup>th</sup> edition CD - ROM. <http://www.harrisonsonline.com/>

#### **Bài 15. Bệnh uốn ván**

1. Bùi Đại. 2002. Bệnh học truyền nhiễm. NXB Y Học, Hà Nội.
2. Abrutyn E. 2001. Tetanus. In: Harrison's The Principle of Internal Medicine, Mc Graw-Hill, 15 th edition, New York, USA
3. Sutter R.W. et al.. 1998. Tetanus. In: Infectious Diseases (Paul D. Hoeprich et al), pp.1175-85. J.B. Lippincott Company. USA

#### **Bài 16. Bệnh dịch hạch**

1. Nguyễn Trần Chính. 1997. Bệnh dịch hạch. Bệnh truyền nhiễm, Bộ môn truyền nhiễm trường ĐH YD TP HCM. Nhà xuất bản y học, TP Hồ Chí Minh.
2. Bùi Đại. 2002. Bệnh dịch hạch. Trong: Bệnh học truyền nhiễm, NXB Y học, Hà Nội
3. Grant L. Campbell D.T. Dennis. 2001. Plague and other Yersinia infectious, Harrison's Principles of internal medicine, Mc Graw-Hill, 15 th edition, New York, USA
4. E.Pilly. 2002. Peste. Maladies infectieuses et tropicales. APPIT, 18e édition. Paris. France

#### **Bài 17. Bệnh nhiễm leptospira**

1. Bùi Đại. 2002. Bệnh do Leptospira, Bệnh học Truyền nhiễm, NXB Y học, Hà Nội.
2. Nguyễn thị Lý. 1997. Bệnh nhiễm Leptospira, Bệnh truyền nhiễm, Bộ môn truyền nhiễm trường ĐH YD TP HCM. Nhà xuất bản y học, TP Hồ Chí Minh.
3. Faine, Solly. 1994. Leptospirosis. In: Infectious diseases (Hoeprich P.D., Jordan M.C., Allan R.R ). J.B. Lippincott Company, fifth Edition. Philadelphia. USA

4. Speelman, Peter.2001. Leptospirosis, Harrison's Principles of internal medicine. Mc Graw-Hill, 15 th edition, NewYork, USA

### **Bài 18. Nhiễm HIV/AIDS**

#### **Tiếng việt**

1. Phan thị thu Anh và Nguyễn thị Chinh. 1995. “Những biến đổi miễn dịch ở cơ thể nhiễm HIV, bệnh nhân AIDS và các phương pháp phát hiện”. Nhiễm HIV/AIDS, Đại học Y Hà nội, NXB Y học tr. 37-52.
2. Bộ môn Sinh lý bệnh Đại học Y Hà Nội. 1981. Những kỹ thuật cơ bản dùng trong miễn dịch học, Nhà xuất bản Y học – Hà nội tr. 283.
3. Lưu thị Minh Châu.2003. Tình hình nhiễm dịch HIV/AIDS tại Việt Nam, Tập huấn chẩn đoán, điều trị và chăm sóc HIV/AIDS tại thành phố Hồ chí Minh 10/3/2003.
4. Lê huy Chính. 1995. “Virus gây hội chứng suy giảm miễn dịch ở người nhiễm HIV/AIDS”, Nhiễm HIV/AIDS, Đại học Y Hà nội, NXB Y học, tr. 26-34.
5. Davis B. 2003. Tổng quan về những hội chứng lâm sàng thường gặp ở người nhiễm HIV, Bảng tiếng Việt, Tập huấn chẩn đoán, điều trị và chăm sóc HIV/AIDS, Thành phố Hồ chí Minh.10/3/2003.
6. Duncombe. 2003. Kinh nghiệm về điều trị dự phòng, Bảng tiếng Việt, Hội thảo xây dựng hướng dẫn điều trị NTCH ở người nhiễm HIV/AIDS, Hà nội 21/01/2003.
7. Kakut. 2003. Bệnh lao và nhiễm HIV, Bảng tiếng Việt, Tập huấn chẩn đoán, điều trị và chăm sóc HIV/AIDS, Thành phố Hồ chí Minh, 10/3/2003.
8. Kasper. 2003. Sinh học cơ sở của nhiễm HIV, Bảng tiếng Việt, Tập huấn chẩn đoán, điều trị và chăm sóc HIV/AIDS, Thành phố Hồ chí Minh,10/3/2003.
9. Phạm đăng Khoa, Nguyễn văn Đô và các cộng sự. 1997. “Nghiên cứu số lượng lympho bào mang dấu ấn CD4, CD8, CD3 và CD19 ở một số nhóm thanh niên Việt Nam”, Y học Việt Nam, 1997(3), tr.61-4.
10. Lương Ngọc Khuê. 2003. Công tác quản lý, điều trị nhiễm HIV/AIDS tại Việt Nam, Tập huấn chẩn đoán, điều trị và chăm sóc HIV/AIDS, Thành phố Hồ chí Minh,10/3/2003.
11. Kaplan J. 2003. Điều trị nhiễm trùng cơ hội ở người lớn trên thế giới, Bản dịch tiếng Việt, Hội thảo xây dựng hướng dẫn điều trị NTCH ở người nhiễm HIV/AIDS, Hà nội 21/01/2003.
12. Kaplan J. (2003), Điều trị và dự phòng nhiễm khuẩn cơ hội, Bảng tiếng Việt, Tập huấn chẩn đoán, điều trị và chăm sóc HIV/AIDS, Thành phố Hồ chí Minh, 10/3/2003.
13. Kantipong P. 2003. Tình hình chăm sóc và điều trị nhiễm trùng cơ hội ở Thái Lan, Bản tiếng Việt, Hội thảo xây dựng hướng dẫn điều trị NTCH ở người nhiễm HIV/AIDS, Hà nội 21/01/2003.
14. Trần văn Sáng & Nguyễn Xuân Nghiêm. 1995. “Bệnh lao và nhiễm HIV/AIDS”, Nhiễm HIV/AIDS, Đại học Y Hà nội, NXB Y học tr. 118-24.
15. Selwyn P. 2003. Chăm sóc và hỗ trợ bệnh nhân HIV/AIDS, Tập huấn chẩn đoán, điều trị và chăm sóc HIV/AIDS, Thành phố Hồ chí Minh, 10/3/2003.
16. Selwyn P.2003. Nghiện ma túy và AIDS. Chăm sóc và dự phòng, Bảng tiếng Việt, Tập huấn chẩn đoán, điều trị và chăm sóc HIV/AIDS, Thành phố Hồ chí Minh, 10/3/2003.

#### **Tiếng Anh**

17. Ada G. L. 2000. “ An immunologist's view of HIV infection”, Textbook of AIDS medicine, 2<sup>nd</sup> edit. William and Wilkins, USA, pp. 87-100.
18. Ambinder R. S. , Major E. O. 2000. “Clinical aspects of AIDS-related lymphoma”, Textbook of AIDS medicine, 2<sup>nd</sup> edit. William and Wilkins, USA, pp. 451-6.
19. Clerq E. D. , Balzarini J.. 2000. “Nucleoside and non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors active against HIV”, Textbook of AIDS medicine, 2<sup>nd</sup> edit. William and Wilkins, USA, pp. 815-47.

20. Barber Y. , Rubio C. , Fernander E.. 2000. “Host genetic Background at the CCR5 chemokine receptor and vitamin D receptor loci and HIV<sub>1</sub> disease progression among HIV-seropositive infection drug users”, *Journal of Infectious Diseases* 2000(183), pp. 1279-88
21. Benette J. E. 2001. “Diagnosis and treatment of Fungal Infection : Candidiasis”. *Harrison’s Principle of Internal medicine*, 15<sup>th</sup> edit. Mac Graw Hill, USA, pp. 54-56.

### **Tiếng Pháp**

22. Agut H., Calvez V., Gautheret-Dejean A. 2001. “Virologie médicale et infection VIH”, *VIH 2<sup>e</sup> édit.* 2001. DOIN, France pp. 12-7 .
24. Amiel C. 2001. “Histoire naturelle immunologique”, *Impact médecine, guide d’infection à VIH 2001* pp. 79-84.
25. Barre-Sineussi F. 2001. “Virologie fondamentale de l’infection VIH”, *VIH 2<sup>e</sup> édit.* 2001. DOIN, France pp. 3-8
26. Bouchaud O., Fontanet A., Niyongabo T. 2001. “Particularités de l’infection VIH en zone tropicale”. *VIH 2<sup>e</sup> édit.* 2001. DOIN, France pp. 62-8.
27. Charmo G., Maslo C. 1996. “Classifications de l’infection HIV. Prise en charge des individus séropositifs”, *Le Practicien face au SIDA*, 2<sup>e</sup> édit. pp. 23-4
28. Carcelain G., Autran B. 2001. “Mécanismes immuno-pathologiques de l’infection VIH”, *VIH 2<sup>e</sup> édit.* 2001. DOIN, France pp. 21-33.
29. Godeau B., Bierling P. 2001. “Manifestation hématologiques de l’infection VIH”, *VIH 2<sup>e</sup> édit.* 2001. DOIN, France pp. 159-66.
30. Hoen B. 2001. “Primo-infection VIH”, *VIH 2<sup>e</sup> edit.* 2001. DOIN, France pp. 71-74.
31. Huer D. 1993. “Généralités de la réponse immunitaire humorale”, *Immunologie* pp. 179-88.
32. Jacomet C. 2001. “Test biologiques”, *Impact médecin. Guide infection à VIH 2001*, pp. 87-98.

### **Bài 19. Bệnh viêm gan virus**

1. E. PILLY. 2004. *Maladies Infectieuses et Tropicales*. APPIT, 19<sup>e</sup> édition. Paris. France
2. Lok A.S.F., McMahon B.J. 2004. *Chronic hepatitis B: Update of recommendations*. AASLD. *Hepatology*, March 2004.
3. Olsen S.K., Brown R.S. 2006. *Chronic Hepatitis B With Worsening Liver Function Tests on Antiviral Therapy: A Clinical Conundrum*. *Ann Intern Med* 2006;144:705-714,770-771.

### **Bài 20. Bệnh nhiễm do virus dengue**

1. Đỗ quang Hà, Trần nguyên Đức và cộng sự. 1998. *Góp Phần Phòng Chống Chủ Động Dịch Sốt Xuất Huyết Dengue tại Tuyến Cơ Sở*. *Thời Sự Y Dược Học* 8/1998, trang 203-206.
2. Phan Quận. 2002. *Bệnh nhiễm virus dengue*. Trong: *Bài giảng Bệnh truyền nhiễm do bộ môn Truyền Nhiễm Trường Đại Học Y Khoa Huế biên soạn*.
3. Phạm Song. 1991. *Đãng gơ Xuất Huyết*. Trong: *Bách Khoa Thư Bệnh Học*. Trung Tâm Quốc Gia Biên Soạn Từ Điển Bách Khoa Việt Nam, Hà Nội 1991. 1. trang 150-154.
4. Henchal E.A., Robert Putnak (1990). *The Dengue Virus*. *Clinical Microbiology Reviews*. Oct. 1990.
5. Halstead S.B. *Dengue*. 1994. In: *Infectious Diseases* (Paul D.Hoeprich, M. Colin Jordan, and Allan R. Ronald). J.B. Lippincott Company, Fifth edition, Philadelphia, 1994.
6. WHO. 1997. *Dengue Hemorrhagic Fever / Diagnosis, Treatment, Prevention and Control*, 2<sup>nd</sup> edition, Geneva: WHO. 1997.

### **Bài 21, Bệnh cúm (gồm H5N1) và SARS**

1. Bộ Y tế. 2003. *Hướng dẫn tạm thời chẩn đoán, xử trí và phòng lây nhiễm hội chứng hô hấp cấp tính nặng (SARS)*.
2. Bộ Y tế. 2005. *Dịch tễ, lâm sàng, điều trị và phòng chống bệnh viêm đường hô hấp cấp (SARS)*, NXB Y học.
3. Dolin R. 2001. *Influenza*. In: *Harrison’s The Principle of Internal Medicine*. Mc Graw-Hill, 15<sup>th</sup> edition, New York, USA
4. E. PILLY. 2002. *Grippe*. In: *Maladies infectieuses et tropicales*. E. Pilly. APPIT. 18<sup>e</sup> édition. Appitt. Paris. France

5. Loletta K.Y.S. et al. 2003. Development of a standard treatment protocol for severe acute respiratory syndrome. The Lancet, vol 361, May 10, pp.1615-1617.

### **Bài 22. Bệnh rubella**

1. E. PILLY. 2004. Maladies Infectieuses et Tropicales. APPIT, 19e édition. Paris. France
2. Ezike E. Rubella. 2004. You are in: eMedicine Specialties Last Updated: November 2, 2004. At: <http://www.emedicine.com/cgi-/foxweb.exe/screen@d:/em/ga?book=ped&authorid=6883&topicid=2025>

### **Bài 23 Bệnh viêm não Nhật Bản**

1. Bệnh học truyền nhiễm. Trường đại học y khoa Huế . Viêm não nhật bản. Nguyễn thị thanh Bình
2. Bùi Đại , Nguyễn văn Mùi, Nguyễn Hoàng Tuấn. 2002. Sách giáo khoa Bệnh học truyền nhiễm . Nhà xuất bản Y học . Trang 349 -355
3. Robert S. Munford .1998. Arboviroses. In: Harrison's Principles of Internal Medicine. 976 - 980
4. E. Pilly. 2002. Arborviroses. Maladies infectieuses et tropicales. 18 edition.. 433 -435.

### **Bài 24 Bệnh dại**

#### **Tiếng Anh**

1. Centers for Disease Control and Prevention. 2003. Human rabies—Iowa, 2002. MMWR 52:47, 2003.
2. Cathleen A. Hanlon Lawrence Corey. 2005. Rabies. In: Harrison's Principle of internal medicine (Kasper, Braunward, Fauci, Hauser, Longo, Jameson) 16<sup>th</sup> edition. Pp. 155 - 60. McGraw - Hill. New York. USA
3. Jackson AC et al. 2003. Management of rabies in humans. Clin Infect Dis 36:60, 2003

#### **Tiếng Pháp**

1. Garré M. et Rémy. 2001. Rage. In: Maladies infectieuses. E. Pilly .Appit. pp 521-5..

### **Bài 25. Bệnh thủy đậu**

1. Bùi Đại. 2002. Bệnh thủy đậu. Bệnh học truyền nhiễm, NXB Y học, Hà Nội.
2. Cao ngọc Nga. 1997. Bệnh Thủy đậu. Trong: Bệnh truyền nhiễm, NXB Y học, 1997, tr.337-347.
3. E. PILLY. 2002. Infections a Herpes virus. In: Maladie infectieuses et tropicales. APPITT. Paris. France. pp.442-457.

### **Bài 26. Bệnh quai bị**

1. Bùi Đại. 2002. Bệnh quai bị. Trong: Bệnh học Truyền nhiễm, NXB Y học, Hà Nội. tr.191-196.
2. Pomeroy C., Jordan M.C. 1998. Mumps. In: Infectious Diseases (P. Hoeplich et al). J.B.Lippincott Company. USA, pp. 829 - 834
3. Fonquernie L., Bouhour D. 1998. Les oreillons. In: INTERNAT-Maladies infectieuses, Paris. France, pp. 207 - 212
4. Gerschon A. 2001. Mumps. In: Harrison's Principles of Internal Medicine. Mc Graw-Hill, 14 th edition, New York, USA, pp. 1127-1128.

### **Bài 27. Bệnh sốt rét thường**

1. Bệnh sốt rét: bệnh học , lâm sàng và điều trị. Dự án quốc gia phòng chống sốt rét. Bộ y tế. Hà nội 2000
2. Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị sốt rét. Dự án quốc gia phòng chống sốt rét. Bộ y tế. Hà nội 2003
3. Nicholas J. White, Joel G. Breman. 2002. Malaria and babesiosis: Diseases caused by red blood cell parasites. In: Harrison's Principles of Internal Medicine. Mc Graw-Hill, 14 th edition, New York, USA
4. Zoonoses and arthropod-borne diseases. The Washington Manual of Medical Therapeutics. 2001
5. E.Pilly. 2002. Paludisme. Maladies Infectieuses et tropicales. APPITT. Paris, France.
6. Oxford Handbook of Tropical Medicine. 1999.

### **Bài 28. Bệnh sốt rét ác tính**

1. Bệnh sốt rét (2000). Bệnh học, lâm sàng và điều trị. Dự án quốc gia phòng chống sốt rét. Bộ y tế. Hà nội
2. Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị sốt rét. 2003. Dự án quốc gia phòng chống sốt rét. Bộ y tế. Hà nội

3. Nicholas J. White, Joel G. Breman. Malaria and babesiosis. 2002. Diseases caused by red blood cell parasites. Harrison's Principles of Internal Medicine.
4. Oxford Handbook of Tropical Medicine. 1999.
5. Paludisme .Maladies Infectieuses. E.Pilly 2002
6. Tropical Disease Reseach. Progress 1997-1778
7. Zoonoses and arthropod-borne diseases. The Washington Manual of Medical Therapeutics. 2001

#### **Bài 29. Bệnh lỵ amip**

1. Bùi Đại. 2002. Bệnh do amip, Bệnh học truyền nhiễm, tr: 49- 55. Nhà xuất bản y học, Hà Nội
2. Nguyễn Duy Thanh. 1991. Bệnh amip, Bệnh truyền nhiễm, tr: 101- 136, Sở y tế Hậu Giang
3. Christopher D., Huston. 2000. Amebiasis, Conn' s current Therapy, p: 56-58
4. Reed S.L. 2001. Amebiasis and Infection with free- living Amoeba, Harrison's Principles of internal medicine, Mc Graw-Hill, 14 th Edition, p: 1199 -1202. USA
5. Reed S.L. 1998. Entamoeba histolytica and other intestinal amoeba, Infectious Diseases, 2nd edition, p: 2393- 95. USA
6. E.Pilly. 2002. Amibiase. In: Maladies infectieuses et Tropicales. APPITT, pp: 446 -448. Paris, France