N: GS. TSKH. BÙI ĐẠI
MUI - PGS. TS. NGUYỄN HOÀNG TUẤN

# BỆNH HỌC TRUYỀN NHIỄM

XUẤT BẢN Y HỌC

66...
613.07
DA

CHỦ BIÊN: GS.TSKH. BÙI ĐẠI
PGS.TS. NGUYỄN VĂN MÙI, PGS.TS. NGUYỄN HOÀNG TUẤN

# BỆNH HỌC TRUYỀN NHIỄM

*(Tái bản lần thứ ba, có sửa chữa và bổ sung)*

NHÀ XUẤT BẢN Y HỌC
HÀ NỘI - 2005

# CÁC TÁC GIẢ


| | |
|---|---|
| *Giáo sư - Tiến sĩ khoa học* | BÙI ĐẠI |
| *Phó giáo sư - Tiến sĩ* | NGUYỄN VĂN MÙI |
| *Phó giáo sư - Tiến sĩ* | NGUYỄN HOÀNG TUẤN |
| *Bác sĩ chuyên khoa 2* | TỪ VĂN THƠ |
| *Bác sĩ chuyên khoa 2* | PHAN XUÂN PHƯƠNG |
| *Tiến sĩ, chuyên khoa 2* | TRỊNH THỊ XUÂN HOÀ |
| *Tiến sĩ* | HOÀNG VŨ HÙNG |

# *LỜI NÓI ĐẦU*

*Sách "Bệnh học Truyền nhiễm" do Giáo sư - Tiến sĩ khoa học Bùi Đại, Phó giáo sư - Tiến sĩ Nguyễn Văn Mùi, Phó giáo sư - Tiến sĩ Nguyễn Hoàng Tuấn làm chủ biên với sự tham gia biên soạn của các thầy thuốc chuyên ngành Truyền nhiễm.*

*Nội dung cuốn sách bao gồm những bệnh truyền nhiễm thường gặp, nằm trong chương trình giảng dạy cho sinh viên các trường đại học y và những bệnh truyền nhiễm hiếm gặp ở nước ta, nhằm giúp các bác sĩ chuyên ngành Truyền nhiễm, các học viên sau đại học tham khảo. Các bệnh trong cuốn sách này được sắp xếp theo đường lây truyền bệnh. Cách sắp xếp này có thể còn chưa phù hợp với một số bệnh có nhiều đường lây khác nhau nhưng đây là phân loại có nhiều ứng dụng trong thực tế.*

*Sau khi sách được xuất bản lần đầu tiên năm 1999, các tác giả đã nhận được nhiều ý kiến hoan nghênh và những góp ý của bạn đọc. Chúng tôi xin chân thành cảm ơn. Lần xuất bản này, chúng tôi đã sửa chữa và bổ sung thêm một số nội dung mới, nhất là các bệnh Viêm gan virut, Viêm màng não, Viêm não virut, Nhiễm HIV/AIDS... Tuy nhiên, do hạn chế về trình độ và thời gian, sách không thể tránh khỏi những thiếu sót. Chúng tôi rất mong nhận được sự góp ý của bạn đọc.*

*Chúng tôi xin chân thành cảm ơn Nhà xuất bản Y học đã giúp đỡ để sách nhanh chóng đến tay bạn đọc.*

**Các Tác giả**

# MỤC LỤC


| | Trang |
|---|---|
| **PHẦN 1: NHỮNG VẤN ĐỀ CHUNG** | **7** |
| Đại cương về bệnh truyền nhiễm | 7 |
| Nhiễm khuẩn huyết và sốc nhiễm khuẩn | 11 |
| Nguyên tắc điều trị nhiễm khuẩn | 21 |
| Sử dụng Corticoid trong điều trị bệnh truyền nhiễm | 32 |
| **PHẦN 2: CÁC BỆNH TRUYỀN NHIỄM LÂY THEO ĐƯỜNG TIÊU HOÁ** | **39** |
| Lỵ trực khuẩn | 39 |
| Bệnh do amip | 49 |
| Bệnh Thương hàn | 56 |
| Bệnh giả lao (Pseudo-tuberculosis) | 63 |
| Bệnh do Brucella (Brucellosis) | 70 |
| Nhiễm khuẩn - nhiễm độc ăn uống | 75 |
| Nhiễm virut đường ruột và bệnh do virut Rota | 83 |
| Bệnh tả | 92 |
| Các virut viêm gan | 102 |
| Viêm gan virut cấp | 109 |
| Viêm gan virut ác tính | 116 |
| Viêm gan virut mạn | 125 |
| Bệnh Bại liệt | 134 |
| Melioidosis (Bệnh Whitmore) | 141 |
| Bệnh giun xoắn | 145 |
| Bệnh do Toxoplasma (Toxoplasmosis) | 151 |
| **PHẦN 3: CÁC BỆNH TRUYỀN NHIỄM LÂY THEO ĐƯỜNG HÔ HẤP** | **157** |
| Bệnh Cúm | 157 |
| Nhiễm virut đường hô hấp cấp | 163 |
| Viêm màng não | 171 |
| Nhiễm khuẩn do màng não cầu | 184 |
| Bệnh Quai bị | 191 |
| Bệnh Sởi | 197 |

Bệnh Bạch hầu 204
Bệnh Đậu mùa 210
Bệnh Thuỷ đậu 214
Bệnh Ho gà 218
Bệnh tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn 225

**PHẦN 4: CÁC BỆNH TRUYỀN NHIỄM LÂY THEO ĐƯỜNG MÁU 231**

Bệnh Sốt rét: 231
- Lâm sàng và chẩn đoán sốt rét thường 231
- Thuốc sốt rét và ký sinh trùng sốt rét kháng thuốc 247
- Điều trị sốt rét thường 263
- Sốt rét ác tính 275
- Sốt rét đái huyết cầu tố 290

Dengue xuất huyết 299
Bệnh Sốt vàng 308
Bệnh do virut Marburg - Ebola 309
Bệnh do Rickettsia 312
Sốt do ấu trùng mò 318
Bệnh Tularemia 326
Bệnh Lyme 334
Viêm não do virut 339
Bệnh viêm não Nhật bản 349
Nhiễm HIV/AIDS 355
Bệnh do Trypanosoma (Trypanosomiasis) 383
Bệnh do Leishmania (Leishmaniasis) 388
Bệnh dịch hạch 394

**PHẦN 5: CÁC BỆNH TRUYỀN NHIỄM LÂY THEO ĐƯỜNG DA - NIÊM MẠC 401**

Bệnh Uốn ván 401
Bệnh do Leptospira (Leptospirosis) 411
Bệnh dại 417
Bệnh than 423
***Tài liệu tham khảo*** 427

## 3. NHỮNG ĐẶC ĐIỂM CỦA BỆNH TRUYỀN NHIỄM

### 3.1. NHỮNG ĐẶC ĐIỂM VỀ BỆNH SINH, ĐƯỜNG LÂY VÀ PHÁT BỆNH

• Bệnh truyền nhiễm là bệnh do vi sinh vật gây ra, gọi là mầm bệnh. *Mỗi một bệnh truyền nhiễm do một loại mầm bệnh gây nên.*

• Bệnh truyền nhiễm có khả năng lây truyền từ người bệnh sang người khoẻ bằng nhiều đường khác nhau. Nhiều bệnh có một đường lây truyền, một số ít bệnh có 2 đến 3 đường lây truyền.

• Bệnh phát triển thường có chu kỳ mà trong lâm sàng gọi là các giai đoạn của bệnh diễn ra kế tiếp nhau: nung bệnh, khởi phát, toàn phát, lui bệnh và hồi phục.

• Sau khi mắc các bệnh truyền nhiễm, cơ thể người có đáp ứng miễn dịch dịch thể và đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào. Quá trình đó gọi là tạo thành miễn dịch. Tuỳ theo bệnh và tuỳ theo cơ thể người mà miễn dịch được hình thành với mức độ khác nhau, thời gian tồn tại miễn dịch bảo vệ cũng khác nhau.

• Sức thụ bệnh khác nhau tuỳ theo loại bệnh và cơ thể bệnh nhân: có loại bệnh khi cơ thể nhiễm phải mầm bệnh sẽ mắc bệnh 100%; nhưng cũng có loại mầm bệnh khi cơ thể nhiễm phải mầm bệnh không nhất thiết trường hợp nào cũng mắc bệnh.

### 3.2. TIẾN TRIỂN CỦA BỆNH

Bệnh truyền nhiễm diễn ra qua các thời kỳ (hay còn gọi là "giai đoạn") sau:

#### 3.2.1. Thời kỳ nung bệnh

Từ lúc mầm bệnh xâm nhập vào cơ thể người cho tới trước khi xuất hiện những triệu chứng đầu tiên. Trong thời kỳ này, người bệnh không cảm thấy có triệu chứng gì. Thời kỳ nung bệnh dài hay ngắn phụ thuộc vào loại bệnh, số lượng và độc tính của mầm bệnh, sức đề kháng của cơ thể. Thời kỳ này có thể rất ngắn (hàng giờ) nhưng có thể rất dài (hàng tháng). Có không ít trường hợp người nhiễm bệnh mang mầm bệnh kéo dài (thể tiềm tàng hoặc thể người lành mang khuẩn).

#### 3.2.2. Thời kỳ khởi phát

Là những triệu chứng đầu tiên của bệnh xuất hiện nhưng chưa phải là lúc bệnh nặng và rầm rộ nhất. Bệnh truyền nhiễm thường khởi phát theo 2 kiểu: từ từ và đột ngột. Hầu hết các bệnh truyền nhiễm đều có sốt và một trong những triệu chứng khởi phát đầu tiên nhất cũng là sốt.

#### 3.2.3. Thời kỳ toàn phát

Là lúc bệnh phát triển rầm rộ nhất và thể hiện đầy đủ các triệu chứng nhất, đồng thời cũng là lúc bệnh nặng nhất. Các biến chứng cũng thường hay gặp trong thời kỳ này. Trong cùng một lúc có thể biểu hiện nhiều triệu chứng ở nhiều cơ quan khác nhau.

#### 3.2.4. Thời kỳ lui bệnh

Do sức chống đỡ của cơ thể người bệnh tốt, mặt khác do tác động của điều trị, mầm bệnh và các độc tố của chúng dần dần được loại trừ ra khỏi cơ thể. Người bệnh

sẽ cảm thấy đỡ dần. Những triệu chứng của bệnh ở thời kỳ toàn phát cũng dần dần mất đi. Nếu không được can thiệp sớm và có hiệu lực, một số bệnh diễn biến kéo dài, tái phát với những biến chứng và hậu quả nghiêm trọng.

### 3.2.5. Thời kỳ hồi phục (lại sức)

Sau khi mầm bệnh và độc tố của chúng được loại trừ ra khỏi cơ thể người bệnh thì những cơ quan bị tổn thương dần dần bình phục và trở lại hoạt động hầu như bình thường, chỉ còn những rối loạn không đáng kể. Bệnh nhân có thể ra viện về nghỉ ngơi hoặc có thể tiếp tục lao động, chiến đấu được tuỳ theo khả năng bình phục.

## 4. PHÂN LOẠI BỆNH TRUYỀN NHIỄM

Có rất nhiều cách phân loại bệnh truyền nhiễm tuỳ theo những quan niệm, mục đích khác nhau. Trong lâm sàng người ta hay áp dụng cách phân loại bệnh theo đường lây gồm 5 nhóm để tiện cách ly, quản lý và đồng thời cũng tiện cho săn sóc điều trị. 5 nhóm bệnh đó là:

- Bệnh lây truyền theo đường tiêu hoá.
- Bệnh lây truyền theo đường hô hấp.
- Bệnh lây theo đường máu.
- Bệnh lây truyền theo đường da và niêm mạc.
- Bệnh truyền nhiễm có thể lây bằng nhiều đường khác nhau.

## 5. MỘT VÀI QUAN NIỆM KHÁC

* Nhiễm trùng hỗn hợp

Thông thường một bệnh truyền nhiễm chỉ do một mầm bệnh gây ra nhưng có khi lại đồng thời một lúc hai hay nhiều mầm bệnh cùng phối hợp tác động gây bệnh. Khi đó gọi là nhiễm trùng hỗn hợp hay đồng nhiễm.

* Nhiễm trùng thứ phát

Trong khi bệnh đang tiến triển, chưa khỏi lại có mầm bệnh khác nhờ điều kiện thuận lợi đó mà xâm nhập gây bệnh nặng thêm thì gọi là nhiễm trùng thứ phát (hay *bội nhiễm*).

* Tái phát

Khi bệnh chưa khỏi hẳn, do một điều kiện thuận lợi nào đó làm cho các triệu chứng của bệnh lại quay trở lại.

* Tái nhiễm

Là mắc lại bệnh đó, do nhiễm lại mầm bệnh (mà trước kia đã mắc) thêm lần nữa.

## 6. CĂN CỨ CHẨN ĐOÁN VÀ PHƯƠNG HƯỚNG ĐIỀU TRỊ

### 6.1. CĂN CỨ CHẨN ĐOÁN

Chẩn đoán bệnh truyền nhiễm thường dựa vào những căn cứ sau:

### 6.1.1. Dịch tễ

- Khai thác những người cùng sống đã có ai mắc bệnh tương tự chưa; nhất là việc tiếp xúc với những bệnh nhân có căn bệnh đã được chẩn đoán.

- Động vật nơi sống có gì đặc biệt (vì có bệnh lây từ súc vật sang người như than, dịch hạch...).

- Khu vực sống hoặc đến công tác có ổ dịch lưu hành gì (sốt rét, dịch hạch, dịch tả...); mùa phát bệnh.

Yếu tố dịch tễ chỉ là yếu tố tham khảo, gợi ý hướng chẩn đoán.

### 6.1.2. Lâm sàng

Dựa vào những triệu chứng lâm sàng nổi bật và đặc trưng cho từng bệnh. Đây là căn cứ có ý nghĩa khoa học và trong thực tế lâm sàng đôi khi là quyết định.

### 6.1.3. Xét nghiệm

- *Xét nghiệm không đặc hiệu*: công thức máu, tốc độ máu lắng, xét nghiệm nước tiểu và các xét nghiệm chức phận liên quan.

- *Xét nghiệm đặc hiệu*: là yếu tố quyết định chẩn đoán. Xác định được mầm bệnh hoặc các dấu ấn của mầm bệnh (kháng nguyên, kháng thể...).

## 6.2. PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU TRỊ BỆNH TRUYỀN NHIỄM

### 6.2.1. Điều trị đặc hiệu

Là diệt mầm bệnh (vi khuẩn, virut, rickettsia, ký sinh trùng, nấm...). Thuốc diệt mầm bệnh thường là các loại kháng sinh và hoá dược hoặc thảo dược. Điều trị đặc hiệu quyết định làm khỏi bệnh triệt để.

### 6.2.2. Điều trị theo cơ chế bệnh sinh

Tác động trên quá trình sinh bệnh nhằm ngăn cản hoặc điều chỉnh những rối loạn bệnh lý. Điều trị theo cơ chế bệnh sinh hiện nay là biện pháp duy nhất giúp người bệnh qua khỏi các bệnh do virut, vì hiện tại chưa có thuốc có tác dụng thực sự diệt virut.

### 6.2.3. Điều trị triệu chứng

Nhằm làm giảm các triệu chứng giúp cho người bệnh dễ chịu hơn và được coi là biện pháp điều trị hỗ trợ rất cần thiết.

## KẾT LUẬN

Bệnh truyền nhiễm rất thường gặp. Các bệnh truyền nhiễm có những đặc điểm chung, bệnh tiến triển theo quy luật qua các thời kỳ. Sự phân chia bệnh truyền nhiễm cũng như chẩn đoán và điều trị theo một quan niệm và nguyên tắc thống nhất.

# NHIỄM KHUẨN HUYẾT VÀ SỐC NHIỄM KHUẨN
## (Bacteremia - Septicemia & Septic Shock )

## 1. NHIỄM KHUẨN HUYẾT (NKH)

### 1.1. ĐẠI CƯƠNG

- Bacteremia là sự có mặt của vi khuẩn sống ở trong máu được xác minh bởi cấy máu dương tính. Bacteremia có thể kèm theo triệu chứng gọi là Septicemia (nhiễm khuẩn huyết) hoặc không triệu chứng, thường được gọi là vãng khuẩn huyết (Bacteremia).

Bacterimia bao gồm 3 loại:

• *Loại lâm thời*: thời gian vi khuẩn có trong máu ngắn, khoảng 20-30 phút trở lại. Xuất hiện trong viêm phổi, viêm màng não, viêm thận bể thận, sau nhổ răng hoặc sau nội soi v.v...

• *Loại kéo dài (nhiều giờ, nhiều ngày)*: có nguồn gốc nhiễm khuẩn bên trong mạch máu (viêm động mạch hoặc tĩnh mạch, van tim, thông động tĩnh mạch), hãn hữu có nguồn gốc ngoài mạch máu, ở những cơ thể giảm sức đề kháng (áp xe trong ổ bụng...)

• *Loại ngắt quãng (lâm thời nhưng hay tái phát)*: từ 1 nguồn nhiễm khuẩn phóng vi khuẩn vào máu có chu kỳ (nhiễm khuẩn đường mật, đường tiết niệu sinh dục...).

- Nhiễm khuẩn huyết (Septicemia) và sốc nhiễm khuẩn (Septic Shock)

Khi Bacteremia kèm theo triệu chứng lâm sàng được gọi là Septicemia (hoặc Sepsis - nhiễm khuẩn huyết). Khi septicemia có biến chứng tụt huyết áp (huyết áp tâm thu < 90mmHg hoặc giảm 40mmHg so với lúc bình thường) mặc dù đã bù đủ dịch, bắt nguồn từ những rối loạn huyết động, thì gọi là sốc nhiễm khuẩn (Septic Shock).

*Septicemia và Septic Shock:* Cần được phân biệt với 2 phạm trù gần đây được đề cập, vì có khác đôi chút, đó là:

• *Hội chứng hệ thống đáp ứng viêm (systemic inflammatory response syndrom - SIRS):* SIRS là 1 hội chứng toàn cơ thể kháng lại nhiều loại tác nhân - nhiễm khuẩn hoặc không nhiễm khuẩn (như chấn thương, bỏng, viêm tuỵ cấp v.v..); như vậy SIRS do nguồn gốc nhiễm khuẩn mới là sepsis.

• *Hội chứng rối loạn chức năng đa phủ tạng* (multyple organ dysfunction syndrom-MODS):

MOSD có thể phát triển từ 1 nhiễm khuẩn huyết (Sepsis), nhưng cũng có thể phát sinh từ 1 chấn thương với tổn thương phổi, tiêu cơ vân, suy thận cấp...

### 1.2. CƠ CHẾ BỆNH SINH

#### 1.2.1. Nguồn nhiễm khuẩn

- *Nội mạch*: viêm màng trong tim, viêm lỗ thông động tĩnh mạch, ống thông động-tĩnh mạch, tiêm chích (ma tuý...).

- *Ngoại mạch*: Từ nội soi, từ phẫu thuật những ổ nhiễm khuẩn, thậm chí phẫu thuật vô trùng (những dụng cụ, bàn tay... nhiễm khuẩn), từ ống dẫn lưu (nước tiểu, mật...), ống nội khí quản, mở khí quản, hút đờm rãi, máy thở, máy thận nhân tạo...

• Từ các ổ nhiễm khuẩn sâu: viêm thận, bể thận, viêm phổi, viêm mủ phế mạc, viêm tử cung, áp xe ruột thừa...

• Từ ổ nhiễm khuẩn nông: vết thương, bỏng, nhọt, đinh râu, hậu bối, cốt tuỷ viêm, thậm chí từ viêm họng, nhổ răng sâu v.v..

### 1.2.2. Đường xâm nhập máu

- *Vi khuẩn vượt qua hàng rào bảo vệ quanh ổ nhiễm khuẩn ngoại mạch* (bao gồm: đại thực bào, bạch cầu đa nhân trung tính, các phân tử kháng thể-Ig, bổ thể...).

- *Từ nguồn nhiễm khuẩn ngoại mạch vi khuẩn theo đường bạch huyết* vượt qua hạch khu vực (khi hạch này bị tràn ngập quá tải, hoặc áp lực bạch huyết cao - do phù nề- hoặc do độc lực vi khuẩn cao...).

### 1.2.3. Trong máu

Đại thực bào của gan, lách, thực bào vi khuẩn; vi khuẩn (tạo opsonin bởi IgG) bị loại trừ đầu tiên ở lách; hoặc vi khuẩn được gắn vào bổ thể $C_3b$ bị loại trừ trước tiên ở gan.

Tóm lại nhiễm khuẩn huyết xảy ra khi sức đề kháng cục bộ giảm sút (hoạt động thực bào của bạch cầu hạt, và của đại thực bào bạch huyết), và khi sức đề kháng toàn thân suy sụp (hoạt động của IgG, $C_3b$ giảm sút... đó là những chất có vai trò opsonin giúp cho quá trình thực bào của các đại thực bào gan và lách).

- *Khi vi khuẩn* hoặc nội độc tố có mặt trong máu; cơ thể tổng hợp các cytokine (TNF, Interleukine...) từ 30 đến 90 phút trước khi có cơn sốt cao. (Vì thế lấy máu phân lập vi khuẩn khi sốt cao có khi âm tính).

## 1.3. ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG

Lâm sàng của NKH thường rất đa dạng:

• NKH lâm thời, NKH nồng độ vi khuẩn thấp: thường không triệu chứng.

• NKH kéo dài hoặc ngắt quãng: thường có triệu chứng đa dạng, biểu hiện tổn thương ở nhiều cơ quan phủ tạng, bao gồm:

- Sốt cao thành cơn, rét run, đau cơ.
- Mạch nhanh, thở nhanh (kiềm hô hấp).
- Huyết áp xu thế giảm.
- Triệu chứng tiêu hoá (nôn, buồn nôn, tiêu chảy): gặp ở một số bệnh nhân
- Rối loạn chức năng gan nhẹ, gan và lách xưng to
- Nước tiểu có protein.
- Bạch cầu cao > 15.000/$mm^3$, chuyển trái (có hạt độc, thể Dohle).
- Bạch cầu ái toan giảm
- Hàm lượng sắt huyết thanh: giảm. v.v...

## 1.4. LÂM SÀNG NKH NẶNG

Bệnh nhân có thể gặp những triệu chứng của NKH nặng sau:

- Nhiệt độ hạ
- Huyết áp tụt
- Thiếu máu, hồng cầu tụt
- Xuất huyết đường tiêu hoá
- Tiểu cầu giảm, có đông máu rải rác nội mạch
- Bạch cầu thấp, có phản ứng giả bạch cầu
- Hội chứng suy thở người lớn (ARDS)
- Thiểu niệu, ure huyết tăng
- Acid lactic tăng trong máu
- Hạ đường huyết
- Ban ngoài da (mụn nước, mụn mủ, ban xuất huyết hoại tử...).
- Kích thích, vật vã, hôn mê. v.v...

## 1.5. BIẾN CHỨNG

- *Nhiễm khuẩn di căn* (ổ nhiễm khuẩn thứ phát): vào màng não, các khoang thanh mạc như màng tim, màng hoạt dịch khớp; viêm nội tâm mạc... thường là biến chứng của liên cầu, tụ cầu, nhưng ít khi là biến chứng của vi khuẩn gram (-).

- *Áp xe di căn*: có thể xuất hiện mọi nơi; nhiễm khuẩn huyết tụ cầu đặc biệt hay có biến chứng áp xe nhiều ổ ở cơ, khớp, phổi v.v..

- *Sốc nhiễm khuẩn*: là biến chứng hay gặp.

## 1.6. CHẨN ĐOÁN NKH

### 1.6.1. Chẩn đoán nghi ngờ lâm sàng

Căn cứ vào:

- Dấu hiệu lâm sàng và xét nghiệm ở mục 1.3.và 1.4.

- *Có nguồn nhiễm khuẩn tiên phát*: trên da, trong phổi, ổ bụng, đường tiết niệu, gan, mật, bộ phận sinh dục...

- Có ổ nhiễm khuẩn thứ phát hoặc áp xe di căn: ở giai đoạn muộn.

- *Có yếu tố dịch tễ*: tiêm chích, nặn mụn nhọt, phẫu thuật, các can thiệp nội-ngoại khoa, nạo-phá thai, bệnh ung thư, bệnh máu, cơ thể suy giảm miễn dịch v.v..

### 1.6.2. Chẩn đoán xác định

- *Phân lập vi khuẩn từ máu*: cần lấy máu 2 - 3 lần cách 30phút - 60phút, lúc nhiệt độ cao; có ý kiến khuyên lấy máu từ trước cơn sốt cao và cơn rét (khoảng 1 giờ) khả năng dương tính sẽ cao hơn (Nancy Epifano Hughes và David V. Alcid, 1996). Phân lập cả vi khuẩn ái khí và hiếm khí (khi có ổ nhiễm khuẩn trong bụng hoặc bộ phận sinh dục). Phân lập vi khuẩn từ máu nếu âm tính cũng không loại được NKH, nhất là khi bệnh nhân đã dùng kháng sinh.

- *Phân lập vi khuẩn từ mủ, dịch* (đờm, nước tiểu, phân, mật, dịch ống sống, dịch màng phổi...) từ các ống dẫn lưu (áp xe, sau phẫu thuật) từ dụng cụ phẫu thuật - cấp cứu chỉ có giá trị về hướng chẩn đoán, không có giá trị xác định nhiễm khuẩn huyết.

## 1.7. DỊCH TỄ NHIỄM KHUẨN HUYẾT - MẦM BỆNH

### 1.7.1. NKH từ bệnh viện

- *Nguồn nhiễm nội mạch*: tụ cầu coagulase (-) phổ biến nhất, tiếp đến là Candida, tụ cầu vàng, Enterococci..., nguồn gốc thường từ các dụng cụ y tế đưa vào trong máu.

- *Nguồn nhiễm ngoại mạch*: trực khuẩn gram(-) phổ biến nhất, chủ yếu là trực khuẩn đường ruột Enterobacteriaceae như E. coli, Klebsiella, Serratia, Enterobacter, Proteus v.v... Vi khuẩn kỵ khí hay gặp khi nguồn gốc từ ổ bụng, đường ruột, đường mật, nhiễm khuẩn bộ phận sinh dục nữ, từ áp xe phổi...

### 1.7.2. NKH từ cộng đồng

Mầm bệnh phổ biến theo thứ tự là E. coli, Strep. pneumoniae, và Staph. aureus...

### 1.7.3. Tiên lượng NKH

NKH thường nặng khi liên quan tới những yếu tố sau: nguồn nhiễm từ đường hô hấp, NKH trong bệnh viện, có biến chứng sốc, mầm bệnh là tụ cầu đường ruột, trực khuẩn gram(-), nấm, NKH nhưng sốt không cao (nhiệt độ dưới 38°C), bệnh nhân cao tuổi, có bệnh kèm theo như xơ gan, bệnh ác tính ...

## 1.8. NHIỄM KHUẨN HUYẾT DO TỤ CẦU

Tụ cầu nói chung, nhất là tụ cầu vàng (Stap. aureus) được xác định là nguyên nhân đứng hàng thứ 2 sau E. Coli trong tất cả những chủng gây nhiễm khuẩn và NKH bệnh viện; nó chiếm tới 90 - 95% trong số NKH gram (+). Stap. aureus hiện nay kháng với nhiều loại kháng sinh, nên điều trị có nhiều khó khăn.

### 1.8.1. Một số đặc điểm của Stap. aureus

- *Chỉ có Stap. aureus mới có khả năng Coagulase (+).* Thành tế bào của chúng có cấu tạo vững chắc bởi phức hệ Peptidoglycan và Axit teichoic. Đồng thời trên 90% các chủng Stap. aureus có Protein A. Các yếu tố này ức chế hoạt động của bạch cầu, ngăn ngừa quá trình opsonin hoá và thực bào, làm cho vi khuẩn bám dính được vào thành các tế bào niêm mạc để gây bệnh.

- *Stap. aureus có nhiều độc tố mạnh* như Hemolysin, Enterotoxin, Leucocidin, Exotoxin, Coagulase, Catalase, Protease, Hyaluronidase...

### 1.8.2. Đặc điểm lâm sàng NKH do tụ cầu

Ngoài các đặc điểm chung của NKH, NKH do tụ cầu có các đặc điểm nổi bật sau:

- *Đa số các trường hợp* là phát hiện được ổ nhiễm khuẩn tiên phát. Ổ tiên phát thường gặp là: mụn nhọt ngoài da, đinh râu, catheter, ống dẫn lưu...

- *Về lâm sàng* có các thể theo tiến triển là tối cấp, cấp tính, bán cấp và mạn tính, nhưng thường gặp thể cấp tính với biểu hiện nhiễm trùng-nhiễm độc nặng, điển hình.

- *Thường có một hoặc nhiều ổ áp xe di căn.* Các ổ áp xe di căn thường gặp là: phổi, cơ, xương, khớp, tiết niệu-sinh dục, viêm nội tâm mạc, ổ mủ (ban mủ) ngoài da...

- *Thường có* da xanh, thiếu máu, gan và lách to, có thể có vàng da, bụng chướng, rối loạn tiêu hoá...

- *Thể tối cấp* thường gặp sau nặn mụn đinh râu với biểu hiện nhiễm trùng-nhiễm độc rất nặng, thường tử vong do suy tuần hoàn, suy hô hấp cấp...

## 1.9. NHIỄM KHUẨN HUYẾT GRAM ÂM

NKH gram (-) đang có xu hướng gia tăng song song với việc dùng kháng sinh rộng rãi và bừa bãi, với tình hình vi khuẩn kháng kháng sinh phát triển, với sự ứng dụng các can thiệp ngoại và nội khoa ngày một nhiều để thăm dò chẩn đoán và điều trị và với việc dùng thuốc ức chế miễn dịch.

### 1.9.1. Đặc điểm chung của NKH gram (-)

- Thường là NKH bệnh viện hoặc cũng có thể từ cộng đồng
- Đa số là bệnh cơ hội trên cơ thể suy giảm miễn dịch (mắc ung thư...)
- Mầm bệnh thường là những quần thể vi khuẩn ký sinh ở người
- Tăng song song với việc dùng kháng sinh, với các kỹ thuật...
- Lâm sàng không thật đặc thù theo mầm bệnh

### 1.9.2. Mầm bệnh

Thứ tự phổ biến là: E.coli, Klebsiella, Ps.aeruginosa, Serratia, Enterobacter, Proteus...

### 1.9.3. Nguồn nhiễm khuẩn

- Ống tiêu hoá là nguồn gây bệnh chủ yếu, tiếp sau đến thận - bể thận, bộ phận sinh dục... Các yếu tố: sau chấn thương hoặc phẫu thuật bụng, viêm thận - bể thận, viêm bộ phận sinh dục... là những yếu tố tạo thuận lợi cho NKH gram (-).
- Tai, mũi, họng.
- Bội nhiễm từ ngoài vào qua các ống dẫn, dây luồn tĩnh mạch, ống thông - dẫn lưu

### 1.9.4. Cơ chế bệnh sinh

Ngoài cơ chế bệnh sinh của NKH nói chung, trong NKH gram (-) có nhiều yếu tố tham gia là:

• Nội độc tố (Endotoxin): bản chất là lipopolysaccarid (LPS), đây là yếu tố tham gia gây sốc. Nội độc tố có đặc tính là gây rối loạn huyết động, tăng sản xuất Kinin, hoạt hoá Hageman, tiêu thụ bổ thể, giải phóng ra TNF (yếu tố hoại tử u)...

• Vai trò của Lipid A

Gây sốt, gây viêm và rối loạn huyết động...

• Kháng nguyên K

Là kháng nguyên có ở vỏ của một số vi khuẩn (E.coli), có tác dụng:

- Ức chế ngưng kết với kháng huyết thanh đặc hiệu.
- Tạo điều kiện thuận lợi để vi khuẩn bám dính được vào tế bào niêm mạc ruột.
- Tham gia ức chế thực bào...

### 1.9.5. Lâm sàng NKH gram (-)

Ngoài những đặc điểm lâm sàng chung của NKH, NKH gram (-) có những đặc điểm riêng sau:

- *Bệnh nhân sốt cao dao động kèm theo gai rét, rét run*: hãn hữu có khi nhiệt độ hạ thấp (những trường hợp nặng).

- Da xung huyết hoặc tái, hay có ban các dạng

- Huyết áp thường hạ

- Gan - lách thường to

- Thở nhanh

- Hồng cầu giảm, bạch cầu thường giảm (nhưng công thức bạch cầu chuyển trái), tiểu cầu giảm, tốc độ máu lắng tăng cao...

- *Nguồn nhiễm khuẩn thường là ở đường tiêu hoá* (viêm ruột, viêm đường mật...), đường tiết niệu (viêm bể thận...), sinh dục (sau nạo, phá thai...), sau các chấn thương, mổ, dẫn lưu ổ bụng...

- *Những trường hợp nặng, thường có các ổ nhiễm khuẩn thứ phát* (ổ di căn) ở các cơ quan: sinh dục (viêm mào tinh hoàn), viêm gan và đường mật, màng não-não (viêm màng não, áp xe não, viêm tuỷ), phổi (viêm phổi, áp xe phổi), viêm nội tâm mạc, viêm khớp...

- *Thường có biến chứng sốc*, suy thận, ARDS, xuất huyết...

## 2. SỐC NHIỄM KHUẨN (Septic Shock)

Sốc nhiễm khuẩn là biến chứng nặng của nhiễm khuẩn huyết, có thể xảy ra với NKH các loại, đặc biệt là NKH do trực khuẩn gram (-); đặc điểm lâm sàng là 1 suy tuần hoàn cấp với tụt huyết áp, kèm theo suy nhiều phủ tạng (MODS), đặc biệt là hội chứng suy hô hấp người lớn (ARDS) và suy thận cấp.

### 2.1. NGUYÊN NHÂN VÀ CƠ CHẾ

#### 2.1.1. Nguyên nhân

- *Đa số (2/3) trường hợp là do vi khuẩn gram (-)*, thường từ nhiễm khuẩn bệnh viện, hay xảy ra ở bệnh nhân suy giảm miễn dịch và bệnh nhân có bệnh mãn tính.

- *1/3 trường hợp sốc nhiễm khuẩn do vi khuẩn gram (+) và nấm Candida*; còn có loại sốc nhiễm độc do tụ cầu và một số vi khuẩn kỵ khí hay gặp ở phụ nữ trẻ liên quan tới những ổ nhiễm khuẩn kín.

#### 2.1.2. Yếu tố thuận lợi

Sốc nhiễm khuẩn thường xảy ra trên những bệnh nhân có tình trạng suy giảm miễn dịch, nhất là những cơ địa sau:

+ Đái đường, xơ gan, trạng thái giảm bạch cầu - chủ yếu liên quan tới ung thư hoặc dùng thuốc độc tế bào

+ Tiền sử có nhiễm khuẩn đường tiết niệu, đường mật, tiêu hoá...

+ Trước có dùng kháng sinh, Corticoid.

+ Trẻ sơ sinh hoặc bệnh nhân cao tuổi...

### 2.1.3. Cơ chế bệnh sinh

+ Cơ chế sốc nhiễm khuẩn chưa được hiểu biết đầy đủ.

+ Độc tố vi khuẩn và một số chất khác từ vi khuẩn giải phóng ra kích thích đáp ứng miễn dịch của cơ thể.

• Những yếu tố tham gia:

- *Các chất trung gian*: TNF, leukotriene, lipoxygenasa, histamine, bradykinine, serotonin, interleukine 2...

- *Thành phần lipid của LPS* (lipopolysaccharid) giải phóng từ thành của trực khuẩn gram (-).

- *Thời gian đầu*: giãn các động mạch và tiểu động mạch, lực cản ở động mạch ngoại vi giảm, lượng tống máu từ tim tăng. Các đầu chi ấm.

- *Thời gian sau*: lượng tống máu của tim có thể giảm và lực cản ngoại vi có thể tăng, máu không tới đầy đủ các mao mạch, đặc biệt là thận và não sự trao đổi $O_2$ và $CO_2$ và các chất thải bị suy giảm.

Do đó: huyết áp tụt, thiểu vô niệu, ý thức li bì u ám, phát triển tổn thương và suy chức năng một hay nhiều phủ tạng.

## 2.2. LÂM SÀNG SỐC NHIỄM KHUẨN

### 2.2.1. Triệu chứng lâm sàng

• Các triệu chứng NKH có từ đầu bao gồm:

Sốt cao giao động, rét run, mạch nhanh, huyết áp thường hơi thấp, thở nhanh, một số bệnh nhân có kèm theo: ban ngoài da (các dạng); hoặc rối loạn tiêu hoá; rối loạn chức năng gan nhẹ; nước tiểu có protein, ure huyết tăng, acid lactic tăng trong máu, đường huyết hạ: hồng cầu tụt, bạch cầu cao chuyển trái có hạt độc (trừ một số trường hợp có bạch cầu bình thường hoặc giảm nhưng chuyển trái), bạch cầu ái toan giảm, tiểu cầu có khi giảm.

• Khi sốc nhiễm khuẩn xuất hiện:

Đầu tiên bệnh nhân kích thích vật vã, ý thức u ám, huyết áp tụt (giảm 40mmHg so với ban đầu) hoặc kẹt (hiệu số huyết áp tối đa và tối thiểu ≤ 20mmHg), mạch nhanh, nhỏ, thở nhanh, đái ít; dấu hiệu đầu chi lạnh và tái xám xuất hiện muộn hơn.

• Sốc diễn biến nặng:

Sẽ có biến chứng nhiễm toan, suy thận cấp, hội chứng suy thở người lớn (ARDS), suy tim cấp, đông máu rải rác nội mạch và xuất huyết phủ tạng ...

### 2.2.2. Dấu hiệu xét nghiệm

• Khi sốc bắt đầu

- *Bạch cầu có thể giảm*, bạch cầu đa nhân có khi xuống tới 20% và tiểu cầu cũng giảm dưới 50.000/mm$^3$. Chỉ sau 1-4 giờ, bạch cầu tăng ngay, bạch cầu đa nhân tăng >80%, chuyển trái mạnh với nhiều thể non.

- *Ure máu và creatinin máu tăng*, độ thải creatinin giảm, tỷ trọng nước tiểu cao, có protein niệu.

- *Lúc đầu thường có kiềm hô hấp*: $P_{CO_2}$ máu động mạch thấp, pH máu tăng, cho nên bù được tình trạng tăng acid lactic máu. Bicarbonat huyết thanh thường thấp đồng thời lactat máu tăng.

- *Khi sốc diễn biến nặng*: toan chuyển hoá xuất hiện, thiếu $O_2$ và $P_{O_2}$ thường < 70mmHg.

- *Điện tim*: đoạn ST thường dẹt, sóng T đảo ngược, đôi khi loạn nhịp.

## 2.3. CHẨN ĐOÁN SỐC NHIỄM KHUẨN

### 2.3.1. Chẩn đoán xác định

Căn cứ vào các triệu chứng lâm sàng và xét nghiệm nêu trên.

### 2.3.2. Chẩn đoán phân biệt

Sốc nhiễm khuẩn cần được phân biệt với sốc tim và sốc giảm thể tích.

• Sốc tim

Không có nhiễm khuẩn; có bệnh ở tim như nhồi máu cơ tim..., gan to, ứ trệ ở phổi. Lượng tống máu của tim giảm. Áp lực tĩnh mạch trung tâm (CVP) thường cao. áp lực động mạch phổi bít (PWP) thường cao.

• Sốc nhiễm khuẩn

Lượng tống máu của tim (cardiac output - CO) bình thường. Lực cản ở ngoại vi giảm. CVP bình thường, PWP bình thường.

• Sốc giảm thể tích

Lượng tống máu của tim giảm. Lực cản ngoại vi không giảm. CVP giảm. PWP giảm.

# 3. NHỮNG NGUYÊN TẮC CHUNG ĐIỀU TRỊ NKH VÀ SỐC NHIỄM KHUẨN

Tỷ lệ tử vong của NKH và đặc biệt ở sốc nhiễm khuẩn từ 25 đến 90%, tuỳ thuộc vào độ nặng nhẹ và cấp cứu sớm hay muộn. Tiên lượng khả quan khi lactat máu còn thấp. Khi nhiễm toan lactic nặng và đã mất bù, tiên lượng thường dè dặt, sốc thường khó hồi phục.

## 3.1. NHỮNG XÉT NGHIỆM VÀ THĂM DÒ CẦN LÀM

Để chỉ định điều trị thích hợp, cần tiến hành theo dõi các xét nghiệm và thăm dò cần thiết sau:

+ Hồng cầu, bạch cầu, công thức bạch cầu, tiểu cầu.

+ Thăm dò huyết động: đo CVP, PAP, PWP, CO

+ pH máu; $P_{O_2}$ và $P_{CO_2}$ máu động mạch.

+ Lactat máu: chức năng thận, điện giải

+ Lượng nước tiểu/giờ

+ Điện tim

+ Khi có chỉ định: xét nghiệm về đông máu rải rác nội mạch

+ Phân lập vi khuẩn từ máu và từ ổ nhiễm khuẩn tiên phát hoặc thứ phát.

### 3.2. BÙ DỊCH

- *Bổ sung dịch* (qua đường truyền), khi cần tới lúc CVP đạt 10-12 cm $H_2O$ hoặc PWP đạt 12-15mmHg.

+ Dịch truyền: dịch keo (Albumin 5%...) hoặc Ringer lactat, Natri clorua 0,9% v.v..

+ Nếu thiếu máu: truyền máu khi Hematocrit thấp.

+ Lượng dịch và tốc độ truyền: tuỳ thuộc vào huyết áp ngoại vi và CVP, mà quy định tốc độ và lượng dịch bổ sung; nhiều khi phải bổ sung một lượng dịch cao hơn hẳn dung tích máu tới 8 lít hay hơn trong vài giờ.

### 3.3. HỒI SỨC HÔ HẤP

Cho thở $O_2$ qua mũi, qua ống nội khí quản, hoặc lỗ mở khí quản; hút đờm rãi, chống tụt lưỡi bằng canuyn Mayo. Theo dõi những dấu hiệu dự báo phù phổi cấp trong quá trình truyền dịch như: tĩnh mạch cổ nổi, ran ẩm ở 2 nền phổi, gan to ra, và nhất là theo dõi CVP v.v..

### 3.4. KHÁNG SINH LIỆU PHÁP

* Nguyên tắc

- *Dùng kháng sinh ngay sau khi lấy bệnh phẩm* để cấy khuẩn (xem thêm bài Nguyên tắc điều trị nhiễm khuẩn).

- *Làm kháng sinh đồ* và chọn kháng sinh theo mầm bệnh.

- *Trong khi chờ kết quả phân lập vi khuẩn* cần điều trị phỏng đoán dựa vào: ổ nhiễm khuẩn tiên phát và những nghiên cứu phân lập mầm bệnh trước đây. ổ mủ cần được dẫn lưu, sát trùng sạch, lấy các dị vật, các ổ áp xe cần được mở rộng (tuỳ trường hợp), các tổ chức hoại tử cần được loại bỏ.

*Phác đồ kháng sinh* dùng điều trị phỏng đoán sốc nhiễm khuẩn hoặc nhiễm khuẩn huyết:

+ Nếu dùng một loại Aminoglycosid

Gentamycin hoặc Tobramycin 3-5mg/1kg/24giờ.

+ Nếu dùng phối hợp với 1 Cephalosporin thế hệ III:

Ceftazidim 2g/1lần x 3 lần/ ngày, cách 8 giờ. Có thể thay Cephalosporin thế hệ III bằng một loại Penicilin kháng β lactamase (như Nafcillin 4-8 g/24giờ, truyền tĩnh mạch...), hoặc bằng loại thuốc βlactam kết hợp với một loại ức chế βlactamase (như Ticarcillin + Clavulanat K v.v..) khi nghi ngờ có Pseudomonas aeruginosae.

Nếu nghi ngờ có vi khuẩn kỵ khí (trong trường hợp nguồn nhiễm khuẩn tiên phát từ ruột hoặc từ tử cung) cần dùng thêm thuốc diệt vi khuẩn kỵ khí (như Clindamycin v.v..). Sau khi có kết quả cấy khuẩn sẽ điều chỉnh kháng sinh.

- *Ngừng kháng sinh*: sau vài ngày kể từ khi hết sốc, hết sốt, và ổ nhiễm khuẩn tiên phát được giải quyết.

## 3.5. CẢI THIỆN HUYẾT ĐỘNG - THUỐC VẬN MẠCH

### 3.5.1. Các thuốc

- Dobutamin, Dopamin

Tác dụng trợ lực cơ tim, tăng nuôi dưỡng tổ chức ngoại vi, dãn mạch thận, tim, não, cải thiện huyết áp và nhịp tim (CR = cardiac rate).

- Isoproterenol

Cải thiện CI (cardiac index l/phut/$m^2$), ít kết quả với HA.

- Norepinephrin

Gây co mạch, hoại tử, thiếu máu tổ chức, chỉ dùng khi thất bại với những thuốc trên.

### 3.5.2. Liều lượng

• *Dopamin*: bắt đầu liều thấp 2-5µg/1kg/1 phút, có thể tăng dần tới 20µg/1kg/1phút; mỗi lần 15-20 phút tới khi HA>90, nước tiểu > 30 ml/giờ.

• *Dobutamin*: 2-5µg/1kg/1phút.

• *Isoproterenol*: 5µg/1kg/1phút.

• *Norepinephrin*: Liều thử: 0,1-0,2µg/1kg/1phút.

Liều duy trì: 0,5µg/1kg/1phút

### 3.5.3. Cách dùng

Dopamin, Dobutamin được ưa chuộng, vì có khả năng cải thiện tuần hoàn thận.

+ Nếu truyền dịch đã tăng PWP lên 15-18 mmHg mà huyết áp ngoại vi vẫn thấp, dùng Dopamin để nâng HA trung bình lên ít nhất 60 mmHg.

+ Khi liều Dopamin đã đạt 20µg/1kg/1phút mà vẫn chưa thấy cải thiện (HA, lượng nước tiểu/giờ), có thể dùng Norepinephrin với liều lượng được điều chỉnh để duy trì HA trung bình 60 mmHg. Cần thận trọng vì cả 2 thuốc này (Dopamin liều cao và Norepinephrin) đều có nguy cơ gây co mạch.

## 3.6. XỬ TRÍ XUẤT HUYẾT

- *Nếu chỉ giảm tiểu cầu*: truyền tiểu cầu hoặc huyết tương tươi.

- *Nếu có rối loạn đông máu*, đông máu rải rác nội mạch: truyền máu (khi hematocrit thấp) hoặc huyết tương tươi (khi hematocrit cao).

Trường hợp xuất huyết và thiếu máu nhưng PWP đã đạt 15-18 mmHg, chỉ truyền khối hồng cầu.

Chỉ dùng Heparin (50-100 đv/1kg/4 giờ) khi cóviêm tắc tĩnh mạch, để hạn chế huyết khối phát triển.

## 3.7. CAN THIỆP NGOẠI KHOA

Chỉ định khi cần mở rộng, dẫn lưu những ổ áp xe, ổ mủ sâu, lấy dị vật, cắt bỏ tổ chức hoại tử, như trong trường hợp viêm hoặc sỏi túi mật, đường mật, bể thận, nhồi máu hoại tử ruột, viêm mủ phế mạc v.v.. Những trường hợp này, vai trò xử trí phẫu thuật quan trọng, cần làm sớm.

3.8. NHỮNG BIỆN PHÁP KHÁC: (thực hiện tuỳ trường hợp)

* Ví dụ

- *Mannitol, Furosemid*: áp dụng khi vẫn thiểu niệu sau khi đã truyền đủ dịch.

- *Digitalis*: có thể dùng thêm để trợ lực cơ tim khi bệnh nhân có suy tim nhẹ trong tiền sử.

- *Kháng thể đơn dòng kháng yếu tố lipid A của nội độc tố*: là một thành tựu mới, đang ở giai đoạn dùng thử nghiệm trên bệnh nhân.

- *Corticoid*: giá trị của liệu pháp này chưa được xác minh trong điều trị sốc nhiễm khuẩn; có ý kiến thấy tác dụng trong sốc nhiễm khuẩn màng não cầu.

# NGUYÊN TẮC ĐIỀU TRỊ NHIỄM KHUẨN

## 1. CHỌN KHÁNG SINH, XÁC ĐỊNH MẦM BỆNH VÀ YẾU TỐ BỆNH NHÂN

- Cần biết rõ mầm bệnh hoặc phỏng đoán mầm bệnh (dựa theo công trình nghiên cứu, kinh nghiệm lâm sàng).

- Biết độ nhạy cảm với kháng sinh của vi khuẩn.

- Nắm vững một số yếu tố của cơ thể bệnh nhân.

### 1.1. XÁC ĐỊNH MẦM BỆNH

#### 1.1.1. Nhuộm gram bệnh phẩm

Là phương pháp đơn giản, rẻ tiền và nhanh có kết quả (bệnh phẩm lấy từ những dịch bình thường).

* Nhuộm đờm

Đối với bệnh nhân bị phế viêm, phế quản viêm nhiễm khuẩn.

- Để phát hiện: vi khuẩn, nấm...Cũng có thể thấy vi khuẩn bị thực bào bởi bạch cầu đa nhân ở bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết, nhiễm nấm huyết.

* Nhuộm phân

Ở bệnh nhân viêm tiểu đại tràng do tụ cầu sẽ thấy cầu khuẩn gram (+) thay thế quần thể vi khuẩn bình thường ở phân và thấy bạch cầu đa nhân (không có ở phân bình thường) ở người bị nhiễm Shigella và Salmonella.

#### 1.1.2. Kỹ thuật miễn dịch phát hiện kháng nguyên

ELISA, ngưng kết latex: kết quả nhanh.

#### 1.1.3. Phân lập vi khuẩn

Là phương pháp lấy bệnh phẩm từ trước khi dùng kháng sinh. Phương pháp này cho kết quả chậm (sau 72 tiếng).

### 1.1.4. Kỹ thuật PCR

Kỹ thuật này cho kết quả rất nhanh, nhưng kỹ thuật phức tạp và chỉ xác định được với từng con vi khuẩn nhất định.

*Chú ý:* Nhiều trường hợp không xác định được mầm bệnh: người ta phải dựa vào những công trình nghiên cứu về cơ cấu mầm bệnh của từng loại bệnh. Ví dụ: viêm tai giữa cấp trẻ em thường do:

+ Virut

+ Hoặc 1 trong 4 loại vi khuẩn: H. influenzae; Str. pneumoniae; Branh. catarrhalis; Streptococcus nhóm A.

## 1.2. XÁC ĐỊNH ĐỘ NHẠY CẢM VỚI KHÁNG SINH CỦA VI KHUẨN

### 1.2.1. Kỹ thuật

* Đĩa kháng sinh

Đơn giản, ít tốn kém, chỉ đánh giá định tính, bán định lượng. Không dùng cho vi khuẩn mọc chậm. Không được chuẩn hoá với vi khuẩn yếm khí.

* Hoà kháng sinh vào môi trường nuôi cấy

Hoà kháng sinh với các nồng độ khác nhau rồi định lượng nồng độ thấp nhất ngăn vi khuẩn phát triển sau 18 - 24 giờ. Đó là nồng độ ức chế tối thiểu (MIC).

### 1.2.2. Kháng sinh đồ

Kháng sinh đồ rất cần đối với những vi khuẩn đa kháng thuốc, như Stap. aureus, trực khuẩn gram (-) ái khí.

Kháng thuốc có thể là:

- Kháng tự nhiên:

• Staphylococcus, Streptococcus kháng với Polymycin

• Trực khuẩn gram (-) kháng với Penicilin G; Erythromycin; Clindamycin.

- Kháng Plasmid (yếu tố R):

+ Tổng hợp men bất hoạt vi khuẩn.

+ Rối loạn chức năng thành vi khuẩn hấp thu kháng sinh.

+ Thành vi khuẩn sản xuất men chuyển hoá kháng lại quá trình ức chế của kháng sinh.

### 1.2.3. Trường hợp không cần thiết làm kháng sinh đồ

- Streptococcus nhóm A: còn nhạy cảm với Penicilin và Cephalosporin.

- Meningococcus: còn nhạy cảm với Chloramphenicol.

- Mọi vi khuẩn yếm khí (trừ bacteroides): còn nhạy cảm với Penicilin.

* Tuy nhiên, gần đây xuất hiện:

- Meningococcus kháng Penicilin.

- Pneumococcus kháng Penicilin ở Nam Phi.

- Gonococcus kháng Penicilin ở Á, Phi.

- H. influenzae có chủng kháng Ampicilin ở Mỹ và châu Âu.

- Tụ cầu, Enterococcus phát triển kháng Vancomycin.

Do đó, việc thử nghiệm kháng sinh đồ hầu như cần làm với mọi loại mầm bệnh.

### 1.2.4. Tính kháng kháng sinh của vi khuẩn

Có đặc điểm:

- Khác nhau từng vùng, từng nước.

- Khác nhau giữa vi khuẩn ở bệnh viện và vi khuẩn ở cộng đồng.

Ví dụ:

• Trực khuẩn gram (-) đã xuất hiện kháng Gentamycin trong bệnh viện, tuy những chủng phân lập ở cộng đồng vẫn nhạy với các Aminoglycosid.

## 1.3. NẮM CHẮC YẾU TỐ CƠ THỂ BỆNH NHÂN

### 1.3.1. Về tiền sử

Hỏi xem bệnh nhân có phản ứng với kháng sinh không. (Ví dụ như dị ứng với thuốc...)

### 1.3.2. Về tuổi

Tuổi có liên quan đến sự thay đổi vị toan và kháng sinh hấp thu đường ruột lại phụ thuộc vào vị toan

* Ví dụ về tuổi

+ < 3 tuổi: pH dịch vị cao hơn người lớn.

+ Từ 20 tuổi: độ toan dạ dày giảm dần (5,3% vô toan ở lứa 20 - 29 tuổi, 16% vô toan ở tuổi 40 - 49 tuổi; 35,4% vô toan ở tuổi > 60 tuổi).

+ Kháng sinh hấp thu đường ruột phụ thuộc vào vị toan:

* Ví dụ về dịch toan

• Penicilin G giảm hấp thu bởi dịch vị toan, tăng hấp thu ở người vô toan. Do đó, với người giảm hoặc vô toan không cần loại Penicilin kháng toan như Phenoxymethyl Penicilin rất đắt.

• Ketoconazol hấp thu tốt hơn khi pH vị toan thấp: nếu dùng những kháng acid (antacids) như Cimetidin cùng với Ketoconazol là không được.

* Chức năng gan, thận cũng thay đổi theo tuổi

- Ví dụ chức năng thận

+ Ở trẻ sơ sinh, chức năng thận còn yếu (thời gian bán huỷ thuốc kéo dài) đạt mức "người lớn" ở tháng thứ 2 đến 12: Penicilin và Aminoglycosid cần giảm liều ở sơ sinh.

+ Ở tuổi cao chức năng thận cũng giảm dần: độ thanh thải creatinin giảm; cần thận trọng với liều cao Penicilin và Cephalosporin dễ gây nhiễm độc thần kinh (co giật, giật thớ cơ, hôn mê); Aminoglycosid có thể gây điếc.

- *Chức năng gan:* chưa hoàn thiện ở trẻ sơ sinh: men glucuronyl transferase thường thiếu, do đó không nên cho trẻ sơ sinh dùng Chloramphenicol, vì lượng

Chloramphenicol không được kết hợp với glucoronid nên sẽ cao trong huyết thanh và gây độc, sốc-truỵ tim mạch (hội chứng Gray), Sulfonamid tranh dành với bilirubin để gắn vào albumin huyết thanh: có thể gây *bệnh vàng nhân não* (Kernicterus) ở sơ sinh vì lượng bilirubin không được gắn tăng cao.

Novobiocin ức chế glucuronyl transferase ở gan, gây giảm chức năng kết hợp và thải trừ bilirubin: cũng nên tránh dùng cho sơ sinh.

Tetracyclin thường gắn mạnh vào những xương và răng đang phát triển: gây nên răng biến mầu vàng nâu, mất men răng; Tetracyclin còn qua được nhau thai; do đó không dùng Tetracyclin cho phụ nữ thai nghén từ 4-5 tháng trở ra, và cho trẻ nhỏ < 6 tháng.

Các Quinolon gây tổn thương sụn và bệnh khớp ở súc vật thực nghiệm nhỏ: không dùng cho thiếu nhi dưới tuổi trưởng thành.

* Ở người lớn tuổi: tai biến kháng sinh thường tăng do có bệnh hoặc do suy giảm chức năng chuyển hoá và đào thải.

+ INH: gây viêm gan nhiễm độc với tỷ lệ 0,3% ở tuổi 20-34 tuổi; 2,3% ở tuổi 50. Nên chỉ dùng INH dự phòng khi có BCG(+) ở người lớn dưới 35 tuổi.

+ Chức năng thận giảm dần ở người cao tuổi nên phản ứng nhiễm độc thận tăng ở lứa tuổi cao, vì vậy cần thận trọng với Cephaloridin, Colistin, Aminoglycosid.

+ Cũng vì người cao tuổi có thể đã tiếp xúc với thuốc trước kia nên phản ứng quá mẫn hay gặp ở người cao tuổi hơn so với tuổi trẻ.

### 1.3.3. Những bất thường về di truyền và chuyển hoá

* Quá trình Acetyl hoá

INH:
- Được kết hợp acetyl hoá bất hoạt trong gan
- Typ người acetyl hoá nhanh: có nhiều ở phương Đông.
- Ở Mỹ và Bắc Âu: 45-65% là typ acetyl hoá chậm.

- *Giảm G6PD* dùng thuốc dễ gây huyết tán, nhất là các thuốc: Sulfonamid, Nitrofurantoin, Furazolidon, DDS, Chloramphenicol.

- *Huyết cầu tố bệnh lý*: Sulfonamid dễ gây huyết tán ở người có huyết cầu tố Zurich và huyết cầu tố H.

* Rối loạn chuyển hoá

- *Bệnh đái đường*: Sulfonamid (loại tác dụng chậm), và Chloramphenicol làm tăng hoạt tính hạ đường huyết của Tolbutamid, Chlorpropamid (là những chất hạ đường huyết có sulfonylurea). Sulfonamid có cấu trúc giống thuốc có sulfonylurea, Chloramphenicol ức chế hoạt tính men trong gan qua đó gây rối loạn chuyển hoá những thuốc có sulfonylurea.

- *Thuốc gây "đái đường" giả tạo*: Dextrose IV, Cephalosporin, Chloramphenicol, INH, Acid nalidixic, Nitrofurantoin, Penicilin, Streptomycin, Sulfamid, Tetracyclin...

- Kháng sinh tiêm bắp giảm hấp thu ở bệnh nhân đái đường: Penicilin, Streptomycin...

- *Thiếu máu ác tính, thiếu máu thiếu sắt*: Chloramphenicol dùng cùng với $B_{12}$ sẽ giảm đáp ứng với hồng cầu lưới (reticulocyte).

- *Chuyển hoá ở gan*: Rifamycin làm tăng chuyển hoá gan qua đó sẽ giảm tác dụng của những thuốc chống đông, chống thụ thai, thuốc Barbiturates.

### 1.3.4. Thai nghén

* Các thuốc kháng sinh đều qua rau thai với mức độ khác nhau, trong đó có:

- Thuốc gây quái thai: thuốc Metronidazol, Ticarcilin gây quái thai ở vật thực nghiệm: cần tránh dùng cho phụ nữ thai nghén.

- Thuốc có hại cho thai nghén:

+ Tetracyclin: thai nhi bị hại ở răng. Phụ nữ mang thai dễ bị hoại tử nhiễm mỡ gan, viêm tuỵ, và có thể tổn thương thận.

+ Aminoglycosid: qua được rau thai.

+ Streptomycin: điều trị Streptomycin khi mang thai có thể gây độc nhẹ ở tiền đình và ốc tai.

+ INH: một số ít thông báo về trẻ em bị co thắt cơ, co giật, chậm phát triển ở những bà mẹ điều trị lao bằng INH khi mang thai (tới nay chưa được xác định).

* Đối với phụ nữ thai nghén

Thuốc nào ít nhiều cũng vào sữa với lượng ít, tuỳ thuộc vào trọng lượng phân tử, khả năng tan trong mỡ và nước, và mức độ ion hoá.

+ Acid Nalidixic và Sulfonamid đã gây huyết tán ở trẻ thiếu G6PD.

+ Sulfonamid đã gây bệnh vàng nhân não (Kernicterus) ở trẻ bú.

+ Tetracyclin trong sữa không gây được tổn thương xương và răng cho trẻ bú, vì chất Canxi trong sữa tạo cùng với Tetracyclin một chất không tan và không hấp thu đường uống.

### 1.3.5. Chức năng thận và gan

Chuyển hoá và thải thuốc là hai chức năng quan trọng.

* Kháng sinh và chức năng thận

- Kháng sinh không cần thay đổi liều (không phụ thuộc vào chức năng thận): Erythromycin, Clindamycin, Chloramphenicol, Doxycyclin, Cefoperazon, Oxacilin, Cloxacin, Nafloxacin, Rifamycin, Amphotericin B, Metronidazol, Cefaclor, Ceftriaxon...

- *Kháng sinh cần giảm liều khi suy thận nặng*: Penicilin G. Amocilin, Ampicilin, Metronidazol, Cefalotin, Cefalexin, Cefamandol, Cefoxitin, Cefotaxim, Ceftizoxim, Cefuroxim, Ceftazidim, Piperilin, INH, Ethambutol, Bactrim, Acid Nalidixic, Ciprofloxacin, Norfloxacin, Mezlocilin, Cefonicid.

- *Kháng sinh cần giảm liều khi có tổn thương thận và suy thận nhẹ*: Carbenicilin, Ticarcilin, Cefazolin, Moxalactam, Streptomycin, Kanamycin, Gentamycin, Tobramycin, Amikacin, Netilmicin, Polymycin B, Colistin, Vancomycin, Imipenem, Flucytosin.

- *Kháng sinh phản chỉ định khi suy thận*: Tetracyclin (trừ Doxycyclin), Nitrofurantoin, Cephaloridin, Sufonamid chậm, Methenamin, PAS.

- Nhóm thuốc không cần phải đổi liều khi thận tổn thương thường là thải qua các đường ngoại thận:

+ Penicilin G, Carbenicilin, Imipenem dễ gây: tăng ngưỡng kích thích cơ, giật thớ cơ, co giật, hôn mê.

+ Nhóm Penicilin bán tổng hợp (Carbenicilin, Ticarcilin), Cefalothin, Moxalactam: có tác động với tiểu cầu và gây rối loạn đông máu.

+ Aminoglycosid, Vancomycin: hàm lượng cao có thể gây tổn thương dây thần kinh; một vài Aminoglycosid hoặc Polymycin hàm lượng cao gây ngừng thở.

+ 5 Fluorocytos liều cao ở bệnh nhân suy thận có thể gây suy tuỷ.

+ Tetracyclin (trừ Doxycyclin): cấm dùng khi suy thận, vì có thể làm tăng ure máu do tác dụng chống đông hoá.

+ Cephalorridin và Sulfamid chậm nên tránh với suy thận vì chúng có thể gây độc cho thận.

* Kháng sinh và chức năng gan

*Kháng sinh cần dùng thận trọng* khi có tổn thương chức năng gan: Chloramphenicol, Lincocin, Clindamycin..., vì chúng được thải trừ và khử độc đầu tiên ở gan.

+ Chloramphenicol dễ gây suy tuỷ ở người suy gan: cần giảm 50% liều ở bệnh nhân xơ gan hoặc có bệnh gan nặng.

+ Cindamycin có thời gian bán huỷ dài ở bệnh nhân gan nặng.

+ Tetracyclin có thể làm tăng men chuyển amin ở bệnh nhân đang hồi phục viêm gan virut.

+ INH, Rifamycin cũng có thời gian bán huỷ dài ở bệnh nhân xơ gan.

+ Metronidazol, Ketoconazol, Micronazol, Nitrofurantoin, Acid Fusidic, Pyrazinamid: khi dùng ở bệnh nhân gan nặng rất cần theo dõi chức năng gan thận trọng.

+ Ampicilin, Nafcilin thông thường thải qua đường mật ở nồng độ cao, nhưng khi có bệnh gan nặng hoặc tắc mật, nồng độ thuốc trong mật sẽ giảm.

### 1.3.6. Vị trí ổ nhiễm khuẩn

Là yếu tố cơ thể bệnh nhân quan trọng nhất vì nó quyết định để lựa chọn:

• Loại kháng sinh

• Liều lượng kháng sinh

• Đường vào của kháng sinh.

* Ở đa số trường hợp: đậm độ kháng sinh tại chỗ ít nhất phải đạt hoặc cao hơn MIC của kháng sinh. Tuy nhiên, đôi khi đậm độ kháng sinh tại chỗ thấp hơn MIC nhưng vẫn mang hiệu quả vì:

+ Có sức đề kháng của cơ thể

+ Đậm độ dưới liều ức chế (thấp hơn MIC) vẫn có thể:

• *Gây tổn thương hình thái* vi khuẩn, tính gắn kết của vi khuẩn, nhu cầu opsonin hoá.

• *Tăng cường thực bào*, thậm chí hỗ trợ quá trình diệt vi khuẩn trong nội bào của bạch cầu đa nhân.

Đậm độ kháng sinh được coi là yếu tố chỉ đạo cho điều trị. Trừ nhiễm khuẩn huyết, hiệu quả điều trị do *đậm độ kháng sinh ở trong tổ chức quyết định.*

Có thuốc không đạt MIC trong huyết thanh nhưng vẫn khỏi bệnh như Spiramycin, một số Macrolid, vì thuốc này có khả năng đạt nồng độ trong tổ chức - tế bào cao hơn hẳn trong huyết thanh.

* Lực gắn protein

Là một yếu tố ảnh hưởng tới hiệu lực kháng sinh. Thường chỉ có thành phần kháng sinh không gắn phát huy tác dụng nhưng sự gắn vào protein cũng nhanh chóng phục hồi, hoạt tính của kháng sinh không chỉ hạn chế bởi lực gắn protein. Chỉ có *thành phần kháng sinh tự do* có khả năng chui qua thành mạch. Kháng sinh *thâm nhập vào các cục máu đông* liên quan tới lượng kháng sinh tự do ở dịch bao quanh.

- Tuy vậy, thường khó giải thích kết quả điều trị bằng *test in vitro và tỷ lệ gắn protein cao thấp; nồng độ kháng sinh tại ổ nhiễm khuẩn vẫn là yếu tố quyết định chính*. Thường khó đánh giá nồng độ này, vì nó là kết quả của nhiều yếu tố: lực gắn, khả năng bất hoạt, hoặc tăng hoạt tính, độ tan trong lipid và khả năng qua màng.

* Viêm màng não vi khuẩn

Cần nắm vững những đặc điểm và tính chất của từng loại thuốc, cụ thể:

+ Những thuốc tan trong lipid như Chloramphenicol, Rifamycin, Trimethoprim, INH qua màng não tốt hơn những thuốc ion hoá mạnh như Aminoglycosid, và do đó vào dịch ống sống tốt hơn; thuốc Aminoglycosid muốn điều trị tốt viêm màng não cần được đưa vào đường ống sống hoặc đưa vào đường não thất.

+ *Thuốc qua hàng rào máu não tốt dùng* điều trị viêm màng não vi khuẩn tốt là: Chloramphenicol, Cephalosporin thế hệ 3 (Cefotaxim, Ceftriazon, Ceftazidin...).

+ *Thuốc* vào *dịch ống sống kém* như Penicilin G. Ampicilin, Nafcilin cần được truyền tĩnh mạch liều cao.

+ *Thuốc nhóm Aminoglycosid và Cephalosporin thế hệ 1* vào *dịch ống sống ít* dù được truyền liều cao, cho nên cần bơm thẳng vào ống sống hoặc không chỉ định.

Viêm nội tâm mạc, viêm xương, tổ chức chết: nồng độ kháng sinh tại chỗ thường không đủ, cần truyền liều cao, kéo dài. Với viêm nội tâm mạc và cốt tuỷ viêm do vi khuẩn, một số thuốc Fluoroquinolon được dùng vào cốt tuỷ viêm vì nồng độ ở xương cao hơn.

Viêm đường mật: dùng kháng sinh thải qua đường mật như Ampicilin, Doxycyclin tốt hơn Cephalosporin thế hệ 1 hoặc Aminoglycosid vì hai loại thuốc này thường không có nồng độ cao ở đường mật.

* Yếu tố cản trở kháng sinh phát huy tác dụng tại ổ nhiễm khuẩn

+ Mủ làm gắn kết và bất hoạt Aminoglycosid, Polymycin. Do đó cần dẫn lưu mủ khi dùng kháng sinh này.

+ Carbenicilin và các Penicilin khác không bị mủ bất hoạt nhưng cũng cần dẫn lưu mủ. Gần đây thấy những vi khuẩn sản xuất βlactamase như Bacteroid, Fragilis trong ổ apxe có thể bất hoạt Penicilin G và các kháng sinh nhóm βlactam.

+ Máu tụ làm giảm hiệu lực của Penicilin và Tetracyclin vì hai kháng sinh này bị gắn vào Hb.

+ Môi trường có nhiều Ca và Mg: bảo vệ cho Ps. aeruginosa tránh các Aminoglycosid in vitro; cần được nghiên cứu in vivo.

+ Áp lực oxy giảm ở ổ apxe, và ổ nhiễm khuẩn trong ổ bụng làm giảm hiệu lực của Aminoglycosid đối với vi khuẩn kỵ khí, vì Aminoglycosid cần oxy để được chuyển vận tới tế bào vi khuẩn.

+ pH acid tăng hoạt tính Methenamin, Nitrofurantoin, Novobiocin, Chlortetra.

+ pH kiềm tăng hiệu lực Erythromycin, Lincocin, Clindamycin và Aninoglycosid; cần chú ý pH trong điều trị bệnh đường niệu.

+ Dị vật cản trở kháng sinh: khi điều trị nhiễm khuẩn van tim, nhiễm khuẩn khớp nhân tạo cần tháo van, tháo khớp ra. Dị vật gây sức đề kháng tại chỗ suy giảm. Vi khuẩn bám vào dị vật và sinh sản một chất ngoại bào, như glycolax, slime, can thiệp vào thực bào và cản trở kháng sinh nhập vào vi khuẩn.

+ Một số kháng sinh có tác dụng phụ trên hoá ứng của bạch cầu, chuyển dạng lympho, chuyển dạng mono bào, quá mẫn chậm, sản xuất kháng thể, thực bào và tác dụng diệt vi khuẩn của bạch cầu đa nhân in vitro, cần xác minh in vivo.

+ Ngoài ra còn một số kháng sinh gây suy giảm miễn dịch.

## 2. PHỐI HỢP KHÁNG SINH

### 2.1. MỤC ĐÍCH CHỈ ĐỊNH PHỐI HỢP KHÁNG SINH (5 mục đích)

#### 2.1.1. Để ngăn ngừa xuất hiện vi khuẩn kháng thuốc

Rifampin phối hợp 1 kháng sinh khác để điều trị tụ cầu sẽ ngăn ngừa xuất hiện nhanh tụ cầu kháng Rifampin (như đã xảy ra với Rifampin dùng đơn thuần).

#### 2.1.2. Để giải quyết nhiễm khuẩn do nhiều mầm bệnh

Nhiều trường hợp nhiễm khuẩn phối hợp chỉ cần dùng 1 thuốc: như viêm nhiễm nông do S. aureus và Streptococcus nhóm A chỉ cần dùng 1 kháng sinh nhóm Penicilin kháng Penicilinase. Nhưng với những nhiễm khuẩn trong ổ bụng, trong vùng hố chậu do vi khuẩn trong ruột, và với một số apxe não: thường cần phối hợp kháng sinh.

#### 2.1.3. Để khi bệnh nhân giảm bạch cầu hạt hoặc bản chất nhiễm khuẩn chưa rõ

Nên phối hợp kháng sinh như dùng Ticarcilin + Gentamycin hoặc Tobramycin trong khi chờ kết quả cấy khuẩn.

Với sự xuất hiện những thuốc mới phổ rộng có thể bắt đầu bằng 1 kháng sinh ở nhiều trường hợp.

#### 2.1.4. Để giảm nhiễm độc

Nhiều kháng sinh có độc tính (như Aminoglycosid).

Phối hợp kháng sinh nhằm mục đích giảm liều lượng của thuốc để giảm độc. Trên thực tế lâm sàng, khi phối hợp kháng sinh thường không giảm được liều đủ để giảm độc.

#### 2.1.5. Để có tác dụng cộng hưởng

Đây là mục đích quan trọng khi gặp những vi khuẩn kháng thuốc. Ví dụ về cộng hưởng có nhiều trên in vitro, nhưng còn hiếm ở in vivo. Ví dụ:

- Viêm nội tâm mạc do cầu khuẩn đường ruột

• Penicilin + 1 Aminoglycosid (Streptomycin hoặc Gentamycin).

Penicilin tăng cường sự hấp thu của Aminoglycosid vào cầu khuẩn ruột. Hiện nay đã có những chủng kháng cả Streptomycin, Gentamycin, Kanamycin hoặc Amikacin. Do đó kháng cả phức hợp 2 thuốc.

- *Viêm nội tâm mạc do Strep. viridans*: vi khuẩn này còn nhạy với Penicilin, cho nên thường dùng Penicilin đơn thuần, đã có thông báo dùng Penicilin + Streptomycin.

- *Stap. aureus*: cần phân biệt typ MSSA và MRSA. Với MSSA( Stap. aureus nhạy với Methicilin): dùng Cephalosporin đơn thuần hoặc 1 Penicilin kháng Penicilinase đơn thuần (như Nafcilin hoặc Oxacilin) v.v.. Với MRSA (Stap. aureus kháng với Methicilin): dùng Vancomycin đơn thuần; cũng có thông báo dùng phối hợp Nafcilin + Gentamycin.

- *Ps. aeruginosa*: Dùng 1 Penicilin kháng Ps. aeruginosa + 1 Aminoglycosid

Cụ thể: Carbenicillin hoặc Ticarcilin hoặc Mezlocilin hoặc Piperilin + Gentamycin hoặc Tobramycin hoặc Amikacin.

Thuốc Aminoglycosid sẽ tăng cường thâm nhập vào vi khuẩn khi có mặt thuốc Penicilin kháng Ps. aeruginosa.

- *Sulfonamid + Trimethoprim* là một công thức có tác dụng cộng hưởng vì mỗi thuốc đánh vào 1 khâu đoạn của quá trình chuyển hoá acid folic.

*Chỉ định*: .

- Gặp vi khuẩn kháng Sulfonamid
- Dự phòng và điều trị nhiễm khuẩn đường niệu kéo dài.
- Thương hàn, lỵ trực khuẩn kháng Ampicilin hoặc Chloramphenicol.
- H. influenza kháng Ampicilin.

- *Nấm*: Amphotericin B + 5 Fluorocytos hoặc Rifampin hoặc Tetracyclin.

Thuốc Amphotericin B gây tổn thương tế bào lớp vỏ của nấm, qua đó thuốc thứ 2 sẽ được tăng cường thâm nhập.

Phối hợp kháng sinh được chỉ định chống vi khuẩn kháng thuốc, ngăn ngừa kháng, giảm độc, tăng cường hiệu lực. Ngoài ra còn được dùng cho những bệnh nhân sức đề kháng miễn dịch suy giảm, bị nhiễm khuẩn nặng bởi những vi khuẩn không kháng thuốc.

## 2.2. NHỮNG BẤT LỢI CỦA PHỐI HỢP KHÔNG HỢP LÝ KHÁNG SINH

### 2.2.1. Tác dụng đối kháng (antagonisme)

Ví dụ có nhiều in vitro, nhưng còn ít ví dụ ở in vivo.

Lý do: In vivo còn nhiều yếu tố khác tham gia: như lực gắn kháng sinh với protein trong cơ thể..., hoặc tương tác giữa hai thuốc khi hoà trộn: (Chloramphenicol trộn với Erythromycin sẽ lắng đọng; Penicilin trộn với Aminoglycosid sẽ bất hoạt Aminoglycosid).

Những thất bại của phối hợp kháng sinh in vivo thường rõ rệt ở những bệnh nhân suy giảm miễn dịch hoặc tại ổ nhiễm khuẩn với những yếu tố đề kháng tại chỗ bị suy yếu (viêm nội tâm mạc, viêm màng não).

+ Ampicilin + Chloramphenicol: không được dùng ở viêm màng não trẻ em, vì có chủng H. influenza kháng Ampicilin.

+ Penicilin + Chloramphenicol: không được dùng cho Strep. pneumoniae và các vi khuẩn khác, vì có antagonism in vitro. Thực ra là do Chloramphenicol đã làm giảm hoạt tính diệt khuẩn của Penicilin.

+ Chloramphenicol đơn thuần còn tác dụng với những viêm màng não ở tuổi nhỏ do H. influenza, Strep. pneumoniae, N. meningitidis; và chưa có thực tế chứng minh là Penicilin hoặc Ampicilin đối kháng tác dụng với Chloramphenicol in vivo, cho nên nếu phối hợp Chloramphenicol với Penicilin hoặc Ampicilin để điều trị viêm màng não trẻ em có lẽ cũng sẽ không có antagonism.

+ Cefuroxim + Ceftriaxon: không được dùng trong viêm màng não trẻ em.

+ βlactam + ức chế βlactam: gần đây được nêu ra, để có diện tác dụng rộng và tránh được độc tính của 1 kháng sinh khác như Chloramphenicol hoặc Aminoglycosid, nhưng đã có thông báo công thức này có antagonism với Enterobacter, Serratia hoặc Pseudomonas.

### 2.2.2. Phối hợp thuốc không có chỉ định sẽ tốn kém hơn.

### 2.2.3. Phối hợp thuốc không cần thiết sẽ tăng tác dụng phụ

## 3. CHỌN ĐƯỜNG VÀO CỦA KHÁNG SINH

### 3.1. CHỈ ĐỊNH

*Đường uống*: đơn giản, nhưng có thể tác dụng chậm.

*Đường tiêm truyền*: phức tạp, nhưng thường tác dụng nhanh.

### 3.1.1. Đường uống

Đơn giản nhưng có thể tác dụng chậm, vì vậy được dùng cho những bệnh nhẹ và bệnh nhân ngoại trú

- *Penicilin G* phụ thuộc vị toan, không được uống khi ăn.

- *Penicilin V* không phụ thuộc vị toan và thức ăn.

- *Tetracyclin*: không dùng cùng với thuốc Antacid hoặc chất có sắt, vì Tetracyclin tạo thành những chất không hoà tan khi gặp $Mg^{++}$, $Ca^{++}$ và $Fe^{++}$.

- *Fluoroquinolon*: không uống cùng với Antacid và Histamine.

### 3.1.2. Đường tiêm truyền

- Dùng cho:

+ Những bệnh nhân nặng

+ Nhiễm khuẩn huyết, nhiễm khuẩn nội tạng (viêm màng não, viêm nội tâm mạc, cốt tuỷ viêm...).

+ Kháng sinh hấp thu kém qua ống tiêu hoá: Vancomycin, Polymycin, Aminoglycosid, Amphotericin B.

Riêng với Aminoglycosid và Polymycin: tiêm bắp được, vẫn đạt nồng độ trong huyết thanh. Khi gặp bệnh nguy kịch, sốc, bệnh nhân đái đường... nên truyền tĩnh mạch.

- *Truyền liên tục*: đỡ phức tạp, giảm kích thích tĩnh mạch và nguy cơ viêm tĩnh mạch.

- *Truyền đợt cách quãng*: đạt đậm độ thuốc trong cục fibrine cao bởi vì đậm độ thuốc (như Penicilin, Cephalosporin) trong cục fibrine liên quan tới đậm độ "pic" của thuốc trong huyết thanh. Do vậy, với những nhiễm khuẩn cần có đậm độ kháng sinh cao trong tổ chức tế bào (như viêm nội tâm mạc) nên truyền từng đợt.

### 3.1.3. Đường đưa vào ống sống, não thất

*Dùng cho kháng sinh khó qua hàng rào máu não:* Aminoglycosid, Polymycin, Bactrim và có thể cả Vancomycin.

Kháng sinh tiêm truyền đạt đậm độ đủ trong màng phổi, màng bụng, màng tim, màng trong khớp, cho nên không cần đưa trực tiếp kháng sinh vào trong các màng này.

## 3.2. THEO DÕI BỆNH NHÂN KHI DÙNG KHÁNG SINH

### 3.2.1. Theo dõi trên lâm sàng và dựa vào các xét nghiệm

### 3.2.2. Đo đậm độ kháng sinh trong huyết thanh, nhằm

Ngăn ngừa nhiễm độc khi đậm độ thuốc quá cao với các thuốc Aminoglycosid, Vancomycin, nhất là trên những bệnh nhân suy thận.

**3.2.3. Xác định hiệu quả diệt khuẩn của kháng sinh trong huyết thanh** (của Schlicter và Mac Lean):

* Kỹ thuật:

- *Hoà loãng huyết thanh* của bệnh nhân (đang điều trị kháng sinh) cho thêm vi khuẩn gây bệnh và ủ.

- Sau đó xác định độ hoà loãng huyết thanh cao nhất đã ức chế hoặc diệt khuẩn.

Theo đa số tác giả, hiệu giá diệt khuẩn của kháng sinh trong huyết thanh ít nhất phải 1/8 là có hiệu lực (gần đây có ý kiến cho rằng hiệu giá "pic" phải đạt 1/64 hoặc 1/32).

# SỬ DỤNG CORTICOID TRONG ĐIỀU TRỊ BỆNH NHIỄM KHUẨN

## 1. ĐẠI CƯƠNG

Corticoid được sử dụng vào điều trị không đặc hiệu một số trường hợp bệnh nhiễm khuẩn. Để sử dụng tốt, người thầy thuốc cần phải nắm vững những tác động tới chuyển hoá của thuốc, cân nhắc những mặt lợi và bất lợi của thuốc. Cortico liệu pháp không chỉ định theo loại bệnh nhiễm khuẩn, mà chỉ định theo tình trạng bệnh, thể bệnh.

Glucocorticoid (Cortisol) cũng như Mineralocorticoid (Aldosteron) và Androgen thượng thận (Dehydroepiandrosteron) là ba steroid thượng thận được sinh tổng hợp ở vỏ thượng thận. Aldosteron được tổng hợp ở lớp ngoài, còn Cortisol và Androgen ở lớp trong.

* Tác dụng của Glucocorticoid (G.C):

- G.C. điều chỉnh protein, carbonhydrat, lipid, và chuyển hoá axit nucleic. Nhóm thuốc này làm *tăng glucose máu* vì có hoạt tính kháng insulin và giảm tiết insulin, qua đó ức chế tiêu thụ glucose ở các tổ chức ngoại vi và tăng cường tổng hợp glucogen ở gan.

- G.C. làm *tăng hoá giáng protein* và thải trừ nitrogen, ức chế tổng hợp axit nucleic ở đa số tổ chức trong cơ thể, nhưng riêng trong gan sự tổng hợp RNA được kích thích.

- G.C. có tác dụng *chống viêm*, có lẽ do tác động trực tiếp trên vi ti huyết quản và trên tế bào: duy trì đáp ứng bình thường của huyết quản với các yếu tố co mạch, và chống lại sự tăng thấm mao mạch của quá trình viêm cấp.

- G.C. gây tăng bạch cầu đa nhân, giảm bạch cầu ái toan và tế bào lympho, đặc biệt là tế bào lympho T, do đó làm giảm đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào.

- G.C. *ức chế sản xuất và hoạt tính của một số chất trung gian* của viêm như các lymphokin, prostaglandin; ức chế hoạt tính và sản xuất interferon bởi lympho T; ức chế sản xuất yếu tố hoạt hoá lympho (interleukin 1 - IL1) bởi đại thực bào, qua đó giảm sốt, có lẽ vì IL1 tương tự như một chí nhiệt tố nội sinh; ức chế sản xuất IL2 (yếu tố tăng trưởng của tế bào T) bởi lympho bào T; đảo ngược hoạt hoá các đại thực bào và kháng lại yếu tố ức chế di tản đại thực bào (MIF) - từ đó *hạn chế kết dính đại thực vào* với nội mô huyết quản; ức chế hoạt tính của phospholipase $A_2$ do đó ức chế sản xuất prostaglandin và leukotrien qua đó ngăn chặn giải phóng axit arachidonic từ phospholipid; cuối cùng ức chế tác dụng gây viêm và tăng tính thấm mạch máu của bradykinin và serotonin.

- G.C. *đậm độ cao còn bảo vệ cơ thể chống stress*. G.C. cũng có tính chất của mineralocorticoid, tuy yếu hơn. G.C. liều cao gây tái hấp thụ natri qua ống thận và tăng thải kali theo nước tiểu.

## 2. CHỈ ĐỊNH CORTICO LIỆU PHÁP

Cortico liệu pháp không phải là một liệu pháp điều trị đặc hiệu, mà là một liệu pháp điều trị cơ chế. Trong lĩnh vực điều trị bệnh nhiễm khuẩn, Cortico liệu pháp không chỉ định theo căn bệnh, nhưng được chỉ định trong một số trường hợp sau đây:

- Những bệnh nhiễm khuẩn có quá trình viêm quá mạnh, diễn biến kịch phát, "ác tính", đe doạ những biến chứng nguy kịch như sốc, phù não, hoại tử tế bào ở phủ tạng tối cấp (gan, thận...) v.v..., cần chỉ định Corticoid để giảm nhanh quá trình viêm.

- Những bệnh nhiễm khuẩn có quá trình bệnh lý bắt nguồn từ tác nhân mầm bệnh (vi khuẩn, vi rút...) và đồng thời từ các rối loạn đáp ứng miễn dịch tế bào, nên cần chỉ định Corticoid để điều chỉnh đáp ứng miễn dịch này.

- Một số bệnh có cơ chế tự miễn.

Trước khi chỉ định Cortico liệu pháp, cần cân nhắc những mặt lợi (chống viêm, chống đáp ứng miễn dịch tế bào vượt ngưỡng...) và mặt hại (rối loạn chuyển hoá không có lợi).

## 3. ĐÁNH GIÁ BỆNH NHÂN TRƯỚC KHI DÙNG CORTICOID

Vì liệu pháp Corticoid như con dao 2 lưỡi, tuy có lợi nhưng cũng gây không ít những rối loạn chuyển hoá có hại. Do đó, trước khi chỉ định Cortico liệu pháp - đặc biệt khi dùng liều kéo dài - cần kiểm tra đánh giá bệnh nhân về một số phương diện.

### 3.1. NHIỄM KHUẨN KINH DIỄN.

Có 3 tình huống:

- Nếu bệnh nhân có một nhiễm khuẩn kinh diễn đang tiến triển, ví dụ bệnh lao: trường hợp cần dùng glucocorticoid, thì nên dùng cùng với thuốc chống lao.

- Phim X-quang phổi và thử nghiệm Mantoux cần làm tài liệu so sánh; vì corticoid liều cao có thể xoá mờ phản ứng với Tuberculin, cho nên cần chụp X-quang phổi nhắc lại vài lần.

- Nhiễm khuẩn cơ hội thường xuyên phải đặt ra đối với mọi bệnh nhân dùng Corticoid, đặc biệt khi dùng Corticoid kéo dài và phối hợp với những thuốc ức chế miễn dịch khác.

### 3.2. BỆNH ĐÁI ĐƯỜNG (diabetes mellitas)

Cortico liệu pháp kéo dài có thể bộc lộ ra hoặc làm nặng thêm bệnh đái đường. Nếu bệnh nhân bị đái đường hoặc có nghiệm pháp dung nạp đường dương tính: có khi phải bỏ chỉ định Corticoid.

### 3.3. BỆNH LOÃNG XƯƠNG (osteoporosis)

Bệnh nhân điều trị Corticoid kéo dài đều có nguy cơ bị loãng xương. Thưa xương với đốt sống bị gẫy hoặc xẹp là một trong những biến chứng nguy hiểm của Cortico liệu pháp dài ngày ở những cơ địa có nguy cơ cao như phụ nữ mãn kinh, nam giới cao tuổi, hạn chế hoạt động thể lực... Do vậy, ở những bệnh nhân này có khi phải dùng Corticoid cách ngày, hoặc đợt cách quãng, và dùng thêm những biện pháp hỗ trợ khác. Nên định kỳ đánh giá độ loãng của xương sống bằng chụp cắt lớp (C.T.Scan).

### 3.4. LOÉT DẠ DÀY - TÁ TRÀNG, TĂNG TIẾT DỊCH VỊ, VIÊM THỰC QUẢN

Liều Prednisone 15mg/ngày trở xuống có lẽ không gây loét dạ dày, tá tràng. Tai biến loét dạ dày do liều cao hay không chưa được xác định; có lẽ nó tuỳ thuộc vào đợt điều trị dài hay ngắn và vào những yếu tố thuận lợi như giảm albumin máu hoặc xơ gan.

Người có loét có thể bị nặng hơn khi điều trị Corticoid. Do đó, khi bắt buộc phải chỉ định Corticoid ở những bệnh nhân có tiền sử loét hoặc có những yếu tố nguy cơ loét cần được điều trị "chống loét" mạnh mẽ (antacid, kháng thụ thể H2). Triệu chứng thiếu máu hay xuất hiện ở một bệnh nhân dùng Corticoid.

### 3.5. BỆNH CAO HUYẾT ÁP, BỆNH TIM MẠCH, BỆNH THẬN

Cần thận trọng khi dùng Corticoid cho bệnh nhân có huyết áp cao, bệnh tim mạch hoặc bệnh thận. Nên chọn loại thuốc giữ Natri ít nhất; hạn chế ăn NaCl, dùng thêm thuốc lợi niệu, dùng thêm muối K là những biện pháp hạn chế bớt tác hại giữ Na, thải K của corticoid. Tuy nhiên, cortico liệu pháp có thể làm bệnh cao huyết áp bột phát, do renin và angiotensin II tăng lên và prostaglandin dãn mạch giảm xuống. Corticoid còn thúc đẩy nhanh quá trình xơ vữa (atherogenesis) thông qua việc gây cao huyết áp, không dung nạp glucose và ảnh hưởng tới chuyển hoá mỡ; những rối loạn bệnh lý của lipid có liên quan tới Glucocorticoid thường bao gồm: tăng triglycerid máu, tăng cholesterol máu, và tăng cholesterol LDL.

### 3.6. RỐI LOẠN TÂM THẦN

Cortico liệu pháp liều cao có thể gây rối loạn tâm thần. Đợt thuốc trước dung nạp tốt không có nghĩa là đảm bảo an toàn trong các đợt sau; và ngược lại phản ứng tâm lý sau lần điều trị trước không có nghĩa là bệnh nhân sẽ gặp tai biến đó sau đợt điều trị sau. Tuy vậy, những bệnh nhân có những triệu chứng suy sụp trong lần điều trị glucocorticoid trước có thể dùng Lithium trước khi điều trị đợt sau. Triệu chứng mất ngủ (sleeplessness) thường gặp khi dùng Corticoid và có thể hạn chế bằng cách dùng những thuốc tác dụng ngắn hơn và dùng từ sáng sớm.

Tóm lại, những bệnh cần kiểm tra trước khi dùng cortico liệu pháp là:

1. Bệnh lao hoặc những bệnh nhiễm khuẩn kinh diễn khác (X quang phổi, Mantoux...).
2. Bệnh đái đường hoặc không dung nạp glucose.
3. Bệnh thưa xương (X-quang cột sống, đánh giá nồng độ xương, ở người cao tuổi).
4. Bệnh loét dạ dày tá tràng, viêm dạ dày, viêm thực quản.
5. Cao huyết áp hoặc bệnh tim mạch.
6. Rối loạn tâm thần trong tiền sử.

4. Chọn thuốc - cách dùng - phân loại thuốc

### 4.1. CHỌN THUỐC

Khi lựa chọn thuốc, cần xem xét những yếu tố sau:

#### 4.1.1. Thời gian bán huỷ

Mục đích sử dụng Corticoid là nhằm hạn chế những tác dụng bất lợi tới chuyển hoá và duy trì những tác dụng dược lý đủ dài để giảm các triệu chứng của bệnh. Thời

gian bán huỷ quá dài sẽ bất lợi cho mục đích 1, nhưng nếu quá ngắn sẽ không tốt cho mục đích 2. Thời gian bán huỷ trung bình khoảng 2 ngày, phù hợp với đợt điều trị cách 1 ngày.

**4.1.2. Tác dụng mineralocorticoid của thuốc** (tác dụng giữ muối Na, giữ nước và thải K)

Những thuốc steroid tổng hợp thường ít tác dụng này hơn Cortisol hoặc Cortison.

### 4.1.3. Dạng thuốc có hoạt tính sinh học

Cortison và Prednison cần được chuyển sang chất tương đương có hoạt tính sinh học trước khi phát huy những tác dụng chống viêm. Vì thế, trong tình huống biết chắc cortico liệu pháp sẽ có hiệu lực và đã dùng đủ liều mà không thấy kết quả, thì nên thay Cortison và Prednison bằng Cortisol và Prednisolon.

### 4.1.4. Giá thành của thuốc

Cần lưu ý vấn đề này trong trường hợp cần dùng cortico liệu pháp kéo dài. Prednison là loại thuốc rẻ nhất trong những thuốc hiện có.

## 4.2. CÁCH CHO THUỐC, LIỀU LƯỢNG

### 4.2.1. Để chống viêm, (hạn chế tăng tính thấm và ngăn ngừa hoại tử)

Trong những trường hợp bệnh nhiễm khuẩn có quá trình viêm rất mạnh, diễn biến kịch phát (chỉ định 2.1.): *có thể dùng liều cao đợt ngắn*. Đợt thuốc dài bao lâu phải tuỳ theo diễn biến của quá trình viêm (nhiệt độ, xung huyết, bạch cầu, lymphokin, interferon, IL1 v.v..); không nên ngừng thuốc đột ngột, chỉ ngừng sau khi đã giảm dần liều/24giờ, nhưng khôngđược giảm xuống dưới liều công hiệu tối thiểu (liều này phải thăm dò với mỗi thể bệnh, mỗi thể trạng bệnh nhân).

### 4.2.2. Để điều chỉnh những rối loạn đáp ứng miễn dịch ở một số bệnh nhiễm khuẩn cấp

Thường phải dùng *liều trung bình cao, đợt dài hơn* so với chỉ định 2.1; ở đây không cần dùng liều đầu tấn công như trường hợp trên, nhưng đợt thuốc thường dài hơn, cũng phải giảm dần tới liều duy trì tức là liều vẫn đảm bảo có hiệu quả ổn định; nếu giảm xuống một liều mà triệu chứng lâm sàng lại vươn lên, thì trường hợp liều hiệu quả đã nắm được, thì dùng hàng ngày liều đó (không cần giảm dần), và nếu là một bệnh nhiễm khuẩn kéo dài, có khi phải dùng nhiều đợt cách quãng.

### 4.2.3. Trong điều trị những bệnh tự miễn và một số bệnh nội khoa khác có rối loạn đáp ứng miễn dịch tế bào

Cần dùng *liều trung bình kéo dài* (nhiều tháng v.v...) phân ra từng đợt cách quãng.

Tuỳ theo thể bệnh kịch phát, cấp tính, hay mãn tính, tuỳ theo cách cho thuốc - liều cao đợt ngắn hay liều trung bình kéo dài, cần chọn những thuốc có tác dụng dược lý mạnh (khi dùng đợt ngắn) hoặc có ít tác dụng phụ (khi dùng đợt dài).

### 4.3. PHÂN LOẠI CÁC THUỐC CORTICOID

***Bảng phân loại và đặc điểm các thuốc Glucocorticoid***

| Tên thuốc | Đặc tính Glucocorticoid (chống viêm, giảm miễn dịch) | Đặc tính Mineralocorticoid (giữ muối Na và nước, thải K...) |
|---|---|---|
| 1. Tác dụng ngắn (a) | (b) | (b) |
| • Cortisol | 1 | 1 |
| • Cortison | 0,8 | 0,8 |
| 2. Tác dụng trung gian (a) | | |
| • Prednison | 4 | 0,25 |
| • Prednisolon | 4 | 0,25 |
| • Methylprednisolon | 5 | < 0,01 |
| • Triamcinolon | 5 | < 0,01 |
| 3. Tác dụng kéo dài (a) | | |
| • Paramethason | 10 | < 0,01 |
| • Betamethason | 25 | < 0,01 |
| • Dexamethason | 30 - 40 | < 0,01 |

*Chú thích:*

(a) Tác dụng ngắn: Thời gian bán huỷ < 12 giờ

Tác dụng trung gian: Thời gian bán huỷ 12-36 giờ

Tác dụng dài: Thời gian bán huỷ > 48 giờ

Triamcinolon có thời gian bán huỷ dài nhất trong nhóm thuốc có tác dụng trung gian.

(b) Coi đặc tính Glucocorticoid và đặc tính Mineralocorticoid của Cortisol là một, các chỉ số của các thuốc khác nhằm so sánh với Cortisol. (Thí dụ: Prednison có đặc tính Glucocorticoid gấp 4 lần, và đặc tính Mineralocorticoid bằng 0,25 lần - so với Cortisol).

## 5. BIỆN PHÁP HẠN CHẾ TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA CORTICOID

- Giám sát lượng calo ăn hàng ngày để ngăn ngừa tăng cân.
- Hạn chế ăn muối Na để ngăn ngừa: phù nề, tăng huyết áp và mất K.
- Bổ sung thêm K khi cần thiết.
- Dùng thuốc kháng axit (antacid) và thuốc kháng thụ thể H2 .
- *Nếu có thể để ngăn ngừa hội chứng Cushingoid*: dùng thuốc cách nhật, cách 1 ngày lại dùng 1 liều bằng tổng liều 48 giờ, dùng 1 lần vào buổi sáng, chọn loại thuốc tác dụng trung gian; ngày hôm nghỉ thuốc: nên cho loại thuốc non-steroid. Bệnh nhân có thể có một số triệu chứng suy thượng thận tương đối (như mệt, đau khớp, đau cứng

cơ...) chứ không phải là căn bệnh chủ yếu nặng lên. Có thể chuyển dần sang phác đồ cách nhật theo 2 cách:

* Một là:

Ngày cho thuốc thì dùng liều cố định, và ngày thứ 2 liều thuốc sẽ giảm dần đến không.

* Hai là:

Ngày cho thuốc sẽ dùng liều tăng dần, và ngày thứ 2 dùng liều cố định.

Thông thường, trong trường hợp phải dùng thuốc đợt dài, thời gian đầu vẫn dùng thuốc hàng ngày để đạt hiệu quả chống viêm hoặc ức chế miễn dịch, rồi sau đó chuyển dần sang chế độ dùng cách nhật.

- *Ngừng thuốc Glucocorticoid:* sau chế độ dùng dài ngày nên giảm dần liều lượng xuống tới liều thay thế (5mg-7mg5 Prednison/1ngày) rồi chuyển sang dùng phác đồ cách nhật khoảng 1 tháng rồi ngừng hẳn; sau khi ngừng thuốc (sau đợt dài ngày) trong 1 năm sau hay hơn, mỗi khi bị nhiễm khuẩn hoặc mổ xẻ nên dùng lại Glucocorticoid.

- *Trường hợp dùng liều cao lúc đầu*, nên giảm dần liều xuống khoảng 20 mg prednison/ngày uống 1 lần buổi sáng trước khi chuyển tiếp sang chế độ dùng cách nhật.

- *Trong chế độ dùng thuốc cách nhật*, nếu bệnh nhân có biểu hiện suy thượng thận vào ngày không uống thuốc, cần đo lượng Cortisol trong huyết tương: nếu lượng này thấp dưới 140mmol/lít (5µg/dl) tức là trục tuyến yên - thượng thận vẫn bị ức chế, và như vậy cần thận trọng hơn nữa trong việc giảm dần liều Steroid.

# Phần 2

# CÁC BỆNH TRUYỀN NHIỄM LÂY THEO ĐƯỜNG TIÊU HOÁ

## LỴ TRỰC KHUẨN CẤP
## (Shigellosis)

### 1. DỊCH TỄ HỌC

Lỵ trực khuẩn cấp là viêm đại tràng cấp do trực khuẩn Shigella gây nên. Bệnh lây theo đường tiêu hoá và dễ phát thành dịch.

#### 1.1. MẦM BỆNH

Trực khuẩn Shigella, bắt mầu gram (-), không vỏ, không lông, không sinh nha bào. Được chia thành 4 nhóm với nhiều typ huyết thanh:

- *Nhóm A*: Sh. dysenteriae: có 10 typ huyết thanh, đáng chú ý là: Sh.dysenteriae typ 1(Sh. shiga) và Sh. dysenteriae typ 2 (Sh. schmitzii).
- *Nhóm B:* Sh. flexneri (có 6 typ huyết thanh)
- *Nhóm C:* Sh. boydii (có 15 typ huyết thanh).
- *Nhóm D*: Sh. sonnei (có 1 typ huyết thanh).

Tất cả các chủng lỵ đều có nội độc tố (endotoxin) nhưng riêng Sh. shigae và Sh. schmitzii có thêm ngoại độc tố (exotoxin).Trong các chủng Shigella cần chú ý đến Sh. dysenteriae typ 1 (Sh. shiga) vì nó khác với những Shigella khác về 3 điểm quan trọng:

+ Sh. shiga thường gây nên những vụ dịch lớn và kéo dài.

+ Sh. shiga kháng thuốc xảy ra phổ biến hơn các chủng khác.

+ Sh. shiga thường gây bệnh lỵ nặng hơn, kéo dài hơn và gây tử vong nhiều hơn chủng khác.

Trực khuẩn Shigella tồn tại trong nước ngọt, rau sống, thức ăn từ 7-10 ngày ở nhiệt độ phòng. Ở đồ vải nhiễm bẩn, trong đất: 6-7 tuần. Tuy nhiên, bị diệt nhanh trong nước sôi, dưới ánh sáng mặt trời và các thuốc khử trùng thông thường.

#### 1.2. NGUỒN BỆNH

Là những người mắc bệnh lỵ trực khuẩn (các thể: cấp, bán cấp, mãn tính) hoặc người mang trùng lành.

#### 1.3. ĐƯỜNG LÂY

Lây theo đường tiêu hoá qua nước uống, thức ăn, bàn tay ô nhiễm và ruồi, nhặng.

### 1.4. THỤ CẢM VÀ MIỄN DỊCH

Mọi người đều có thể mắc bệnh nhất là trẻ em dưới 3 tuổi.Miễn dịch sau mắc bệnh yếu, không bền vững tồn tại 1 đến 2 năm, chỉ đặc hiệu một chủng. Không có miễn dịch chéo.

### 1.5. TÍNH CHẤT DỊCH

- Bệnh gặp khắp nơi trên thế giới nhưng chủ yếu ở các nước xứ nóng, kém phát triển.

- Bệnh xảy ra tản phát quanh năm, thường thành dịch vào mùa hè. Dịch có thể từ vài chục người mắc tới hàng trăm người mắc.

- Ở Việt Nam: lỵ trực khuẩn là một trong hai bệnh truyền nhiễm có số lượng người mắc lớn nhất (viêm gan virut và lỵ trực khuẩn). Có mặt đầy đủ cả 4 nhóm Shigella mà nổi trội lên là hai nhóm Sh. dysenteriae và Sh. flexneri.

## 2. CƠ CHẾ BỆNH SINH VÀ GIẢI PHẪU BỆNH LÝ

### 2.1. CƠ CHẾ BỆNH SINH

- *Trực khuẩn qua miệng, dạ dày, ruột non xuống tới đại tràng mới đột nhập vào niêm mạc đại tràng và gây bệnh.* Trực khuẩn lỵ có thể xâm nhập tới hạch mạc treo đại tràng nhưng thường không tràn vào máu. Tại niêm mạc đại tràng, trực khuẩn lỵ gây viêm xuất tiết, chảy máu, tiêu huỷ tế bào niêm mạc đồng thời giải phóng nội độc tố và cả ngoại độc tố (đối với Sh. shiga). Độc tố tác động lên toàn thân gây hội chứng nhiễm trùng - nhiễm độc, các triệu chứng tim mạch, tiết niệu v.v.. Tại chỗ, độc tố tác động lên thần kinh hệ vận động, hệ cảm giác và hệ thực vật gây các triệu chứng đau quặn, mót rặn, đi ỉa nhiều lần, phân có nhiều máu, mủ, đôi khi chỉ có đi ỉa lỏng đơn thuần. Gây rối loạn các chức năng của ruột, mất thăng bằng nước, điện giải và kiềm toan.

- *Trước tác động của vi khuẩn và độc tố lỵ*, cơ thể sẽ huy động mọi cơ chế tự vệ nhằm thải trừ vi khuẩn khỏi cơ thể.

### 2.2. GIẢI PHẪU BỆNH LÝ

- *Tổn thương giải phẫu bệnh* trong lỵ trực khuẩn chủ yếu là ở đại tràng nhất là đại tràng xuống, đại tràng xích ma và trực tràng. Ngoài ra còn có thể tổn thương ở ruột non và dạ dày.

- Tổn thương niêm mạc đại tràng thường là rộng, với hình ảnh viêm xuất tiết, chảy máu, loét nông và rộng. Những thể nặng có thể có những đám hoại tử, niêm mạc bầm, xám, có màng giả, loét sâu từ lớp biểu mô tới lớp cơ. Hay để lại di chứng teo, hẹp lòng ruột, viêm đại tràng mạn. Cá biệt gây thủng đại tràng gây viêm phúc mạc.

## 3. LÂM SÀNG

### 3.1. PHÂN LOẠI LỴ TRỰC KHUẨN THEO THỂ LÂM SÀNG

#### 3.1.1. Lỵ trực khuẩn cấp

- Thể điển hình: có các mức độ nhẹ, vừa, nặng.

- Thể không điển hình: + Thể dạ dày - tiểu tràng
+ Thể tối độc

- Thể ẩn.

### 3.1.2. Lỵ trực khuẩn mạn tính

### 3.1.3. Thể mang khuẩn không triệu chứng

## 3.2. LÂM SÀNG MỘT SỐ THỂ BỆNH

### 3.2.1. Lâm sàng thể lỵ trực khuẩn cấp, điển hình, mức độ vừa

* Thời gian nung bệnh

Từ 1-3 ngày.

* Khởi phát

Bệnh thường khởi phát đột ngột và nhanh chóng vào giai đoạn toàn phát.

* Toàn phát

Bệnh nhân có các hội chứng sau:

- Hội chứng nhiễm trùng nhiễm độc

Thường sốt 38-39°C, có gai rét. Kèm theo có nhức đầu, mệt mỏi, mất ngủ, chán ăn. Số lượng bạch cầu và bạch cầu đa nhân trung tính ở máu ngoại vi thường tăng (đôi khi cũng có thể bình thường hoặc giảm).

- Hội chứng lỵ

Đau bụng âm ỉ dọc theo khung đại tràng nhất là vùng hố chậu trái và hạ vị. Xen kẽ có các cơn đau quặn lên làm bệnh nhân mót đi ngoài. Khi đi ngoài phải rặn nhiều (nhưng không có dấu hiệu "đi ngoài giả"). Lúc đầu phân còn sệt lỏng, sau không có phân chỉ còn nhầy và máu. Nhầy thường loãng đục như mủ trộn lẫn với máu không có ranh giới rõ rệt. Dịch phân thường giống như máu cá hay nước rửa thịt.

- Hội chứng mất nước, điện giải

Khát nước, môi khô, đái ít, nhưng mạch, huyết áp vẫn bình thường. Khi đi ngoài nhiều thường có giảm $Na^+$, $Cl^-$, $K^+$ và $HCO_3^-$ v.v...

* Diễn biến

Nếu được điều trị tốt, bệnh nhân có thể khỏi sau 7 - 14 ngày. Nếu điều trị không tốt, bệnh có thể chuyển sang thể nặng.

### 3.2.2. Lâm sàng các thể lỵ trực khuẩn nhiễm độc nặng

- Thường do chủng Sh. shiga gây nên.

- Hay xảy ra ở trẻ nhỏ suy dinh dưỡng dưới 5 tuổi, người già yếu trên 50 tuổi, hoặc có sẵn các bệnh mạn tính, suy giảm miễn dịch.

* Thể tối độc

Bệnh xuất hiện nhanh chóng nặng ngay từ đầu với hội chứng lỵ vừa phải nhưng nhiễm độc thần kinh rất nặng với sốt cao 40-41°C hoặc hơn. Bệnh nhân vật vã, mê sảng, co giật và nhanh chóng vào hôn mê. Kèm theo có truỵ tim mạch và suy hô hấp gây tử vong nhanh sau sau 24 đến 48 giờ.

* Lỵ trực khuẩn cấp nhiễm độc mức độ nặng

Thường khởi phát như thể trung bình rồi nặng dần lên với:

- *Hội chứng lỵ rất nặng*: đau bụng thường xuyên, ỉa liên tục không đếm được, thậm chí phân tự chảy qua hậu môn dãn nở do liệt co thắt hậu môn. Phân chỉ có mủ và máu.

- *Hội chứng nhiễm trùng nhiễm độc:* thường sốt cao trên 40°C (tuy vậy ở người già, suy kiệt có thể sốt nhẹ hoặc không sốt) nét mặt phờ phạc, xanh xám, li bì, ngủ gà, có thể dẫn đến hôn mê...

Toàn trạng gầy sút, có thể nôn, nấc. Khát nước, môi khô, mắt trũng, đái rất ít, chân tay lạnh nhớp nháp mồ hôi, mạch nhanh nhỏ, huyết áp hạ. Xét nghiệm: thường giảm hồng cầu, tăng bạch cầu đa nhân trung tính.

Những thể này được điều trị tốt có thể khỏi được nhưng thường kéo dài, hồi phục chậm và thường để lại nhiều biến chứng và di chứng.

* Thể viêm dạ dày tiểu tràng cấp

- Bệnh nhân thường có sốt, đau bụng vùng thượng vị và quanh rốn, buồn nôn và nôn, ỉa lỏng nhiều lần.

- Thể này hay gặp ở trẻ nhỏ và thường do Sh. sonnei.

- Thể này dễ dẫn đến tình trạng mất nước, rối loạn điện giải và toan kiềm nặng nếu không được điều trị kịp thời.

## 3.3. CÁC BIẾN CHỨNG VÀ DI CHỨNG

### 3.3.1. Biến chứng

* Biến chứng tại ruột

Chảy máu ruột, hoại tử ruột, thủng ruột, viêm phúc mạc, lồng ruột, sa trực tràng.

* Bội nhiễm

Viêm túi mật, viêm đường tiết niệu, viêm phổi, nhiễm nấm Candida ruột, nhiễm khuẩn huyết.

* Biến chứng toàn thân

Co giật, nhiễm độc thần kinh, truỵ tim mạch, viêm tắc động tĩnh mạch, nhiễm khuẩn huyết.

* Hội chứng tan máu - ure huyết (Haemolytic Uraemic Syndrom = HUS): thường do Sh. dysenteriae typ I (Sh. shiga). Đây là biến chứng không phổ biến nhưng trầm trọng của bệnh lỵ, tác hại đến hệ thống đông máu và thận. Thường có 3 triệu chứng: thiếu máu do tan máu, giảm tiểu cầu và suy thận. Nếu nặng có thể gây thiếu máu nặng, rối loạn đông máu, gây chảy máu dưới da, niêm mạc và suy thận, thường phải thẩm phân máu. Xét nghiệm: Hematocrit thấp, hồng cầu giảm, số lượng tiểu cầu giảm, trên tiêu bản máu có nhiều hồng cầu vỡ, ure và creatinin máu cao, kali máu cao.

* Hội chứng Reiter: với tam chứng (viêm khớp, viêm niệu đạo, viêm kết mạc mắt) không gây mủ do Chlamydia gây nên. Thường xuất hiện 2-3 tuần sau khi khỏi lỵ trực khuẩn (cũng có thể xuất hiện ở ngay giai đoạn toàn phát). Tam chứng này có thể xuất hiện cùng lúc hoặc riêng lẻ. Trước đây coi hội chứng này là biến chứng, nay được coi nó là bạn đồng hành với bệnh lỵ.

### 3.3.2. Di chứng

Viêm đại tràng mạn tính hậu lỵ.

### 3.4. TIÊN LƯỢNG

Bệnh lỵ trực khuẩn có thể gây tử vong trong các thể nhiễm độc nặng, kéo dài và tử vong do các biến chứng. Tỷ lệ tử vong (trong trường hợp không được điều trị sớm có hiệu quả) là 1% đến 10% tuỳ nước (theo Tổ chức Y tế thế giới-1995).

## 4. CHẨN ĐOÁN

### 4.1. CHẨN ĐOÁN XÁC ĐỊNH, CĂN CỨ VÀO:

* Lâm sàng

Có 2 hội chứng *nhiễm trùng nhiễm độc* và *hội chứng lỵ* biểu hiện rõ rệt như mô tả trên. Soi trực tràng thấy toàn bộ niêm mạc trực - đại tràng xung huyết, phù nề, có nhiều ổ trợt loét nông và lan rộng.

* Xét nghiệm

+ Soi phân: thấy nhiều hồng cầu và bạch cầu đa nhân trung tính, không thấy amip thể ăn hồng cầu.

+ Cấy phân: thấy trực khuẩn Shigella, trong điều kiện không cấy được phân thì xem tính chất phân là quan trọng để chẩn đoán.

* Dịch tễ

Trong cùng gia đình, tập thể và trong cùng thời gian có nhiều người mắc tương tự.

### 4.2. CHẨN ĐOÁN PHÂN BIỆT

#### 4.2.1. Với lỵ do amip

Có một số đặc điểm khác lỵ trực khuẩn:

- *Hội chứng nhiễm trùng nhiễm độc thường không rõ ràng*: không sốt hoặc sốt nhẹ, toàn thân ít bị ảnh hưởng.

- *Hội chứng lỵ có đặc điểm*: thường hay đau bụng vùng hố chậu phải, có dấu hiệu "đi ngoài giả". Số lần đi ngoài ít (từ 5-15 lần/ngày). Nhầy và máu thường riêng rẽ, nhầy trong như nhựa chuối, số lượng ít và dính bô.

- *Soi phân thấy*: + có nhiều bạch cầu đơn nhân
+ có Amip thể lớn ăn hồng cầu.

- *Soi trực tràng*: thấy các ổ loét nhỏ, sâu, bờ nham nhở, trên nền niêm mạc gần như bình thường, thương tổn thưa, rải rác.

#### 4.2.2. Với nhiễm trùng nhiễm độc thức ăn do Salmonella

* Khác lỵ trực khuẩn ở một số điểm:

- *Thời gian nung bệnh* thường ngắn hơn lỵ trực khuẩn

- *Thường sốt cao* 39 - 40°C và có rét run.

- *Hội chứng viêm dạ dày ruột nổi bật* ngay từ đầu với nôn nhiều, đau vùng thượng vị và quanh rốn, đi ngoài dễ dàng, ít khi có mót rặn. Phân lỏng, khối lượng nhiều lẫn thức ăn chưa tiêu.

* Diễn biến

- Thường nhanh khỏi hơn lỵ trực khuẩn.

- Tuy vậy có những trường hợp khó phân biệt về lâm sàng, chỉ có cấy phân mới phân biệt được.

### 4.2.3. Với viêm đại tràng mạn tính

- *Thường không sốt*, toàn thân ít thay đổi.

- *Hội chứng lỵ*: thường xuất hiện liên quan đến sau ăn một loại thức ăn nhất định như : mỡ, chất tanh. Biểu hiện hội chứng lỵ thường nhẹ.

- *Tiền sử*: đã bị nhiều lần tương tự.

- *Xét nghiệm*: soi phân nhiều lần không thấy amip.

- *Cấy phân*: cấy phân nhiều lần không thấy trực khuẩn lỵ.

### 4.2.4. Với bệnh ỉa chảy xuất huyết do E. coli typ "xâm nhập"

Đó là chủng E. coli 0157. Đã gây nhiều vụ dịch lớn ở châu Âu, Bắc Mỹ, Nam Phi và gần đây ở Nhật Bản. Do ăn thịt bò tái và uống sữa bò tươi bị nhiễm E. coli 0157.

- *Bệnh cảnh lâm sàng:* cũng sốt, đi ỉa ra máu do xuất huyết ruột. có 5% - 10% số bệnh nhân có hội chứng tan máu - ure huyết (H.U.S).

- *Chẩn đoán phân biệt* chủ yếu dựa vào cấy khuẩn.

### 4.2.5. Với loạn khuẩn ruột

Thường xuất hiện sau khi dùng kháng sinh đường uống phổ rộng, liều cao, kéo dài nhiều lần phân lỏng nhão hoặc ỉa ra mỡ. Do hấp thu kém và ăn kém, nên cơ thể suy kiệt, thiếu máu, phù, sốt nhẹ. Xét nghiệm máu: bạch cầu tăng, bạch cầu đa nhân trung tính tăng, máu lắng tăng.

Xét nghiệm vi khuẩn chí ở ruột thấy E. coli thông thường giảm dưới 70% số vi khuẩn ái khí ở ruột.

### 4.2.6. Ngoài ra còn cần phân biệt với hội chứng lỵ do

- Ure huyết cao
- Nhiễm độc thuỷ ngân, chì..
- Ung thư đại tràng, polip đại tràng.
- U xơ tử cung, u xơ hoặc áp xe tiền liệt tuyến.

## 5. ĐIỀU TRỊ

Điều trị bệnh lỵ trực khuẩn phải toàn diện kết hợp điều trị kháng khuẩn với điều trị triệu chứng, điều trị biến chứng, chế độ dinh dưỡng, hộ lý và khử trùng tẩy uế.

### 5.1. KHÁNG SINH

- *Trực khuẩn lỵ, đặc biệt là chủng Sh. shiga* đã kháng cao với các thuốc trước đây vẫn dùng để điều trị như: Sulfamid, Tetracyclin, Cloramphenicol và gần đây đã thấy

kháng cả với Ampicilin, Bactrim. Do vậy việc chọn lựa kháng sinh thích hợp phải dựa vào kết quả kháng sinh đồ với chủng lỵ phân lập được tại nơi dịch xảy ra. Nếu không phải dựa vào kết quả xét nghiệm mới nhất về tính nhậy của các chủng lỵ (đặc biệt là Sh. shiga) lưu hành ở địa phương.

- Những thuốc được khuyên nên dùng để điều trị lỵ trực khuẩn hiện nay của Tổ chức Y tế thế giới-1995 là:

+ Ampicilin: Người lớn 1g/lần × 4 lần/ngày × 5 ngày
Trẻ em 25mg/lần × 4 lần/ngày × 5 ngày

+ TMP + SMX (Trimethoprim + Sulfamethoxazol):

Người lớn: TMP 160 mg/lần × 2 lần/ngày × 5 ngày
SMX 800 mg/lần × 2 lần/ngày × 5 ngày

Trẻ em: TMP 5mg/kg nặng/lần × 2lần/ngày × 5 ngày
SMX 25mg/kg nặng/lần × 2lần/ngày × 5 ngày

+ Các Quinolon mới như:

* Ciprofloxacin: Người lớn 400mg/lần × 2 lần/ngày × 5 ngày
Trẻ em 15mg/kg/lần × 4 lần/ngày × 5 ngày
* Enoxacin: Người lớn 200mg/lần × 2 lần/ngày × 5 ngày
Trẻ em 5mg/kg /lần × 4 lần/ngày × 5 ngày
* Pefloxacin: Người lớn 400mg/lần × 2 lần/ngày × 5 ngày
* Ofloxacin: Người lớn 200mg/lần × 2 lần/ngày × 5 ngày

Hiện nay, Ampicilin và TMP+SMX đã bị Sh. shiga kháng phổ biến, nhưng các Shigella khác vẫn còn tác dụng. Những Quinolon mới như Ciprofloxacin, Enoxacin v.v.. rất hiếm gặp kháng, nên dùng để điều trị các thể lỵ nặng do Sh. shiga. Tuy nhiên với trẻ em dưới 12 tuổi cần phải thận trọng vì Quinolon ảnh hưởng đến sự phát triển của sụn khớp. Việc chọn lựa kháng sinh trên để điều trị tuỳ thuộc điều kiện hoàn cảnh và bệnh cảnh lâm sàng cụ thể. Nhưng chú ý tránh dùng liều quá cao và kéo dài, phối hợp nhiều thuốc sẽ gây tai biến loạn khuẩn ruột và nấm ruột.

- *Các thuốc đông nam y* có thể dùng để điều trị các thể lỵ trực khuẩn nhẹ và vừa như: Becberin, dây hoàng đằng, lá mơ tam thể + trứng gà v.v..

## 5.2. ĐIỀU TRỊ TRIỆU CHỨNG

### 5.2.1. Chống mất nước- điện giải

Tình trạng mất nước - điện giải sẽ làm bệnh lỵ nặng lên và sinh nhiều biến chứng. Do vậy phải đánh giá chính xác tình trạng mất nước điện giải.

* Mất nước nhẹ

Uống ORESOL (oral rehydration solution). Nếu không có thì dùng nước cháo, nước sữa chua, nước thường pha ít muối vừa đủ dùng.

* Mất nước vừa và nặng

Kết hợp uống ORESOL (nếu không nôn) và truyền tĩnh mạch các dịch Ringer lactat, Natriclorua 0,9% kết hợp với Glucose 5%...

* Nếu thấy thiếu $K^+$

Bổ sung $K^+$ bằng đường uống (Kaleorid: 2g-4g/ngày) hoặc tĩnh mạch (Kaliclorua) tuỳ theo mức độ mất Kali. Khi nhiễm toan thì bổ sung Natri bicarbonat.

### 5.2.2. Trợ tim mạch

Dùng Spartein 0,05 × 1 - 2 ống/ngày (tiêm bắp) nếu nhịp tim nhanh dùng Uabain 1/4 mg × 250ml dung dịch Glucose 5% truyền tĩnh mạch chậm.

### 5.2.3. Trợ lực

- Vitamin B1 dùng 30mg - 50 mg/ ngày tiêm hoặc uống.
- Vitamin C 500mg/ngày tiêm tĩnh mạch hoặc uống.

### 5.2.4. Chống đau bụng

- Chườm ấm vùngđau.
- Uống dung dịch Beladon 10 - 15 giọt/lần×2-3 lần/ngày nếu cần tiêp Atropin 1/4mg × 1 - 2 ống/ngày (dưới da).

*Chú ý*: Không nên dùng các thuốc có chế phẩm thuốc phiện như: cồn Paregoric, viên rửa, Opizoic v.v.. để cầm ỉa lỏng và chống đau.

### 5.2.5. Chống sốt cao

- *Khi sốt > 39℃ ở trẻ em* dễ gây co giật nên dùng thuốc an thần bằng Gardenal 2-4mg/ kg/ ngày và hạ sốt bằng chườm lạnh, xoa cồn, quạt, uống Paracetamol 20mg-30mg/kg/24 giờ.

### 5.2.6. Điều trị các triệu chứng khác

- *Khi phân chậm thành khuôn*: thụt giữ bằng dung dịch thuốc tím 0,02%×100-150ml/ngày.
- *Khi bị lỵ kéo dài, chán ăn* dùng dung dịch Axit Clohydric + Pepsin 1 thìa súp/lần. Uống trước bữa ăn 15 phút.

## 5.3. ĐIỀU TRỊ THỂ LỴ NHIỄM ĐỘC NẶNG

* Kháng khuẩn

Cần chọn lựa kháng sinh có tác dụng tốt, không bị kháng (chú ý với Sh. shiga) đó là nhóm Quinolon mới (với liều đã nêu ở trên).

* Điều trị triệu chứng

+ *Nếu có biểu hiện nhiễm độc thần kinh nặng* như: vật vã mê sảng co giật cần bảo vệ thần kinh bằng hỗn hợp:

| | | |
|---|---|---|
| . Amynazin | 1mg/kg | |
| . Thiantan | 1mg/kg | 1 lần × 2-3 lần/ngày |
| . Spartein | 1mg/kg | |

+ *Có sốt cao co giật:* chườm lạnh bằng khăn ướt... Đốivới trẻ em khi sốt cao, đề phòng co giật cần hạ nhiệt bằng Paracetamol 20-30mg/kg/24 giờ.

+ *Chống truỵ tim mạch và mất nước điện giải:* Các thể nặng thường mất nước và điện giải nhiều, huyết áp thường thấp. Do vậy lượng dịch đưa vào thường phải nhiều hơn: trẻ em thường từ 80-120 ml/kg, người lớn tối thiểu trên 2 lít/ngày. Tốt nhất nên dựa vào áp lực tĩnh mạch trung ương và theo dõi lượng nước vào và lượng nước ra để bù dịch cho phù hợp. Dịch truyền chủ yếu là dung dịch mặn, ngọt đẳng trương tỷ lệ 1/1 hoặc 2 mặn/1 ngọt. Những thể nặng thường chán ăn, bỏ ăn nên dùng ngọt ưu trương 30% 150-250 ml/ngày. Nếu có toan máu truyền dịch Nabica 4%. Bù kali nếu có giảm kali máu. Trợ tim mạch.

+ *Chống suy hô hấp*: Thở oxy, hút đờm dãi, kháng sinh chống bội nhiễm phổi (nếu có viêm phổi).

+ *Tăng sức đề kháng, chống suy kiệt* bằng truyền máu tuần 1-2 lần, mỗi lần 150-200ml. Truyền đạm 500ml/lần × 1-2 lần/tuần.

## 5.4. ĐIỀU TRỊ HỘI CHỨNG TAN MÁU - URE HUYẾT (HUS)

- *Chống thiếu máu và xuất huyết* bằng truyền máu toàn phần và truyền tiểu cầu.

- *Chống suy thận*: Cần chú ý phân biệt suy thận chức năng do mất nước của bệnh lỵ (do nôn, ỉa lỏng) với suy thận do hội chứng HUS. Nếu do hội chứng HUS thì cần: ngừng ngay các thức ăn có nhiều kali, đạm; tránh dùng các thuốc có kali như Ringer lactat. Nếu suy thận ở giai đoạn I (đái ít) có thể dùng Furosemid (Lasix), Dopamin và truyền dịch. Nếu điều trị không kết quả, bệnh nhân vô niệu, ure máu > 30 mmol/lit, Creatinin máu trên 8mg% (trên 600μmol/l), $K^+$ máu trên 5,5 mmol/l cần áp dụng các biện pháp lọc ngoài thận.

## 5.5. CHẾ ĐỘ DINH DƯỠNG

**Chế độ dinh dưỡng của bệnh nhân lỵ (chế độ số 4)**

| Ngày bệnh | Ký hiệu | Chế độ dinh dưỡng |
|---|---|---|
| 1 | 4a | Nghỉ ăn 12 giờ (thể vừa), 24 giờ (thể nặng).<br>Uống nước chè nóng + ít đường (1lít/ngày - uống 20-30ml/lần cách nhau 15-30 phút. |
| 2-3 | 4b | Nước chè đường nhạt + nước cháo, súp<br>Bánh qui mặn (hoặc bánh mỳ nướng) 150 g<br>Ngày thứ 3 nếu bệnh nhân đói muốn ăn:<br>- Cháo với ruốc thịt hoặc thịt nạc xay.<br>- Một cốc sữa chua nếu bệnh nhân chịu được<br>Nếu phân lên men nhiều (phân nhiều bọt, chua, pH axit): ăn bớt bột, tăng đạm. Nếu phân thối, đầy hơi: ăn tăng bột, bớt đạm. |
| 4-5 | 4c | Khi hết nhiễm độc, đi ngoài dưới 5 lần/ngày ăn cháo đặc với thịt nạc, trứng, khoai tây nghiền, sữa chua, ít hoa quả. |
| 5-7 | 4d | Ăn trở lại bình thường, trừ thức ăn có nhiều bã xơ, thảo mộc khô.<br>Ăn phở, cơm nát, thịt nạc luộc hoặc nướng, hoa quả. |

Cùng với kháng sinh, nuôi dưỡng đóng vai trò rất quan trọng trong điều trị bệnh lỵ. Nguyên tắc chung là:

- *Trong vài ngày đầu ở giai đoạn cấp* để bộ máy tiêu hoá làm việc nhẹ, sau đó nhanh chóng hồi phục chế độ ăn gần bình thường.

- *Không để nhịn đói quá 24 giờ.* Không để ăn hạn chế quá 3-4 ngày.

- *Tuần đầu ăn các thức ăn dễ tiêu hoá, bổ.* Tránh các thức ăn có nhiều xơ, thức ăn rắn, nhiều mỡ và gia vị.

- *Ăn nhiều bữa, mỗi bữa ăn ít một* (tránh ăn nhiều trong 1 bữa). Trẻ bú mẹ: vẫn cho bú khi bị bệnh.

### 5.6. HỘ LÝ - KHỬ TRÙNG TẨY UẾ - TIÊU CHUẨN RA VIỆN

* Hộ lý. Theo dõi:

- Phân: số lần, khối lượng, tính chất, cấy phân trước và sau điều trị.

- Mạch, nhiệt độ, huyết áp, nước tiểu.

- Tình trạng mất nước, rối loạn tinh thần.

* Khử trùng tẩy uế

- Phân: 1 phần phân + 1/2 phần Clorua vôi để 2 giờ hoặc 1 phần phân + 2 phần dung dịch Cloramin 3% để trong 30 phút.

- Bô vịt: Ngâm trong dung dịch Cloramin 3% trong 1 giờ.

- Buồng bệnh: Tẩy uế bằng Cresyl 5%, Cloramin 3%.

- Ca, cốc, bát đĩa: luộc sôi.

* Tiêu chuẩn ra viện

Khỏi về lâm sàng + hết bài tiết vi khuẩn (cấy phân 2 lần không thấy vi khuẩn hoặc sau 10 - 20 ngày điều trị nếu không cấy được phân.

* Chú ý

Bệnh nhân lỵ sau khi ra viện về đơn vị không nên bố trí làm cấp dưỡng, tiếp phẩm. Nếu vẫn phải làm các công việc này cần được theo dõi chặt chẽ, thường xuyên.

## 6. PHÒNG BỆNH

- *Vệ sinh cá nhân:* Vệ sinh tay trước khi ăn, ăn chín, uống sôi.

- *Tập thể*: Thực hiện tốt + Vệ sinh hoàn cảnh: phân, nước, rác.

+ Vệ sinh thực phẩm.

+ Diệt ruồi.

Tuyên truyền giáo dục nâng cao trình độ vệ sinh cho mọi người. Kết hợp nhắc nhở kiểm tra các chế độ vệ sinh cho tốt.

# BỆNH DO AMIP
## (Amebiasis)

## 1. SƠ LƯỢC LỊCH SỬ VÀ DỊCH TỄ

Bệnh do amip là bệnh nhiễm đơn bào Entamoeba histolytica, bệnh gây ra tổn thương đặc trưng là loét ở niêm mạc đại tràng và có khả năng gây ra các ổ áp xe ở những cơ quan khác nhau (gan, não...). Bệnh có xu hướng kéo dài và mạn tính nếu không được điều trị tích cực. Khoảng 90% các trường hợp nhiễm amip là không triệu chứng.

### 1.1. VÀI NÉT VỀ LỊCH SỬ NGHIÊN CỨU

- *Năm 1875*, F. A. Lesch lần đầu tiên phát hiện amip trong phân một bệnh nhân lỵ ở Peterburg. Ông đã dùng phân tươi của bệnh nhân để gây bệnh cho 4 con chó. Ít ngày sau, chó bị bệnh lỵ. Vào ngày thứ 18 của bệnh ông đã mổ chó kiểm tra đại tràng thấy rất nhiều ổ loét và ở những ổ loét này có rất nhiều amip.

- *Năm 1883*, R. Koch đã tiến hành nghiên cứu về giải phẫu bệnh lý ở những tử thi chết vì bệnh lỵ tại Ai cập. Ông đã tìm thấy amip trên những lát cắt qua vết loét đại tràng, qua thành của ổ áp xe gan ở 4 tử thi.

- *Năm 1891* Councilman và Lafleur đã đặt tên gọi là "bệnh lỵ amip".

- *Năm 1903* Shaudin đã xác định đơn bào thuộc họ Entamoebidae và gọi tên là Entamoeba histolytica.

- *Năm 1904* phát hiện áp xe do amip ở não.

- *Năm 1912* bắt đầu sử dụng Emetin vào điều trị bệnh do amip.

### 1.2. MẦM BỆNH

Là đơn bào Entamoeba histolytica thuộc họ Entamoebidae, bộ Amoebida, ngành Protozoa. Chu kỳ sống của amip chia là 2 thời kỳ: thời kỳ hoạt động và thời kỳ nghỉ (kén). Tuy vậy nó có thể chuyển từ dạng hoạt động sang dạng nghỉ hoặc ngược lại tuỳ theo điều kiện dinh dưỡng của môi trường trong cơ thể vật chủ. Dựa vào hình thể và sinh lý của E. histolytica người ta chia ra 3 thể:

- *Thể hoạt động lớn* (Entamoeba histolytica forma magna) bắt được ở phân, chỗ nhiều nhầy- máu của bệnh nhân amip ruột, kích thước 15-30 micromet, hoạt động mạnh nhất ở nhiệt độ 37°C và pH 6,5. Trong bào tương của amip có nhiều hồng cầu. E. histolytica forma magna khi vào tế bào, thường co lại trong bào tương với kích thước 4-8 micromet.

- *Thể hoạt động nhỏ* (Entamoeba histolytica forma minuta) sống trong lòng đại tràng có kích thước dao động 8-25 micromet chuyển động chậm hơn thể hoạt động lớn, trong bào tương không có hồng cầu.

- *Thể kén* (Entamoeba histolytica forma cystica) là thể được tạo thành từ thể hoạt động nhỏ. Thể kén có hình ovan hoặc tròn đường kính từ 10-14 micromet, được bọc

bởi 2 lớp vỏ. Thể kén non có 1 nhân nhưng khi già có 4 nhân. Sự tạo thành thể kén là tất yếu trong vòng đời của amip và đóng vai trò lây bệnh.

### 1.3. NGUỒN BỆNH

Là người bệnh (cả thể cấp và mạn) và người lành mang trùng thải kén amip theo phân gây ô nhiễm thực phẩm và nước uống.

Một số động vật như: khỉ, chó, mèo, chuột v.v.. có thể bị bệnh nhưng chúng không thải kén ra ngoài do vậy không phải là nguồn bệnh.

### 1.4. ĐƯỜNG LÂY

Lây qua đường tiêu hoá do thức ăn, nước uống nhiễm kén amip. Kén amip tồn tại ở ngoại cảnh tương đối tốt: ở nhiệt độ 17-20°C chúng tồn tại hàng tháng; ở 45°C kén chết sau 30 phút, ở 85°C chết sau vài giây. Với thuốc khử trùng Crezyl 1/250 có thể diệt kén amip trong vòng 5-15 phút.

### 1.5. CƠ THỂ CẢM THỤ

Người nhiễm E. histolytica sẽ hình thành miễn dịch tại chỗ (ở thành ruột) và toàn thân nhưng không có khả năng bảo vệ chắc chắn khi có mầm bệnh xâm nhập. Mọi lứa tuổi đều có thể nhiễm amip nhưng 90% sẽ không có triệu chứng, chỉ có 10% số người bị nhiễm có biểu hiện bệnh lỵ amip hoặc áp xe ở các cơ quan khác nhau.

### 1.6. TÍNH CHẤT DỊCH

Bệnh thường tản phát. Tuy vậy ở những nước nhiệt đới có đời sống kinh tế, xã hội thấp có thể gây thành những vụ dịch lớn.

## 2. CƠ CHẾ BỆNH SINH VÀ GIẢI PHẪU BỆNH LÝ

Kén amip qua thức ăn, nước uống... xâm nhập vào cơ thể người bằng đường tiêu hoá. Khi tới dạ dày, nhờ tác dụng của dịch vị phá vỡ vỏ, bốn nhân trong kén được giải phóng phát triển thành 4 amip nhỏ (forma minuta) và sau đó chúng di chuyển xuống cư trú ở hồi manh tràng là nơi giàu chất dinh dưỡng, pH thích hợp và nhiều vi khuẩn cộng sinh. Bình thường amip nhỏ không xâm nhập được vào thành ruột để gây bệnh mà theo phân xuống đại tràng thải ra ngoài. Một số amip nhỏ co lại thành kén và cũng thải theo phân là nguy cơ lây lan cho người khác.

Khi thành ruột bị tổn thương (do vi khuẩn khác hoặc chấn thương) amip nhỏ mới tấn công được vào thành ruột, sinh sản tại đó và tiết ra các men tiêu protein dẫn đến hoại tử tế bào. Tại thành ruột, lúc đầu amip gây ra những điểm xung huyết ở niêm mạc, sau đó tạo nên các cục nhỏ như trên mặt niêm mạc rồi dần dần hoại tử và tạo thành những vết loét. Các vết loét có thể rộng tới 2-2,5cm, xung quanh bờ cương tụ, phù nề và xung huyết. Đáy vết loét sâu tới lớp hạ niêm mạc và phủ bởi lớp mủ. Những vết loét gần có thể thông với nhau tạo thành vết loét lớn, sâu tới lớp cơ và cùng với các vi khuẩn tạo nên các ổ áp xe sâu có thể gây thủng ruột và viêm phúc mạc mủ. Amip còn tạo nên các u hạt ở thành ruột đôi khi rất khó phân biệt với ung thư đại tràng.

Khi các vết loét gây tổn thương mạch máu thành ruột, amip có thể thâm nhập vào máu và theo dòng máu đi khắp cơ thể gây tổn thương các cơ quan khác ngoài ruột như: gan, phổi, não v.v.. Tại đây amip tạo thành các ổ áp xe.

## 3. LÂM SÀNG

### 3.1. PHÂN LOẠI THỂ LÂM SÀNG

Theo phân loại của Tổ chức Y tế thế giới - 1972 chia ra các thể:

#### 3.1.1. Amip ruột

Được chia ra các thể:

- Thể amip ruột cấp tính.

- *Thể amip ruột mạn tính*: viêm đại tràng mạn và lỵ amip mạn.

- *Biến chứng ở ruột do amip*: viêm phúc mạc do thủng ruột, u amip, viêm ruột thừa do amip, co thắt đại tràng do sẹo, sa trực tràng...

#### 3.1.2. Amip ngoài ruột

Được chia ra các thể:

- Viêm gan do amip: viêm gan do amip không hoá mủ hoặc áp xe gan do amip.

- Áp xe do amip ở các cơ quan khác (phổi, não...).

#### 3.1.3. Amip da

### 3.2. BỆNH AMIP RUỘT (HAY LỴ AMIP)

Bệnh amip ruột là thể lâm sàng cơ bản của bệnh do E. histolytica gây ra. Theo tiến triển của bệnh amip ruột có thể chia ra các thể sau:

#### 3.2.1. Lỵ amip cấp tính

* Nung bệnh

Kéo dài từ 1-2 tuần cho tới 3 tháng.

* Khởi phát

Có thể từ từ hoặc cấp tính. Một số bệnh nhân có thể thấy dấu hiệu tiến triển: mệt mỏi, chán ăn, chóng mặt, đau bụng... Điểm khác cơ bản với bệnh lỵ trực khuẩn là bệnh nhân lỵ amip thường cảm thấy sức khoẻ tương đối bình thường, triệu chứng nhiễm độc không biểu hiện, bệnh nhân thường không có sốt hoặc sốt rất nhẹ.

* Toàn phát

Đặc trưng của bệnh lỵ amip là những triệu chứng tổn thương của đại tràng còn gọi là hội chứng lỵ. Hội chứng lỵ gồm 3 triệu chứng chủ yếu là:

- *Đau quặn bụng*: bệnh nhân lỵ amip thường đau bụng quặn từng cơn ở vùng hố chậu phải (tương ứng với vùng hồi manh tràng). Ở những trường hợp bệnh kéo dài có thể thấy đau cả vùng 2 hố chậu (tổn thương tới đại tràng xích ma và trực tràng).

- *Mót rặn và đi ngoài "giả"*: bệnh nhân thường xuyên cảm giác mót rặn sau mỗi cơn đau quặn, đi ngoài phải rặn nhiều và nếu kéo dài có thể dẫn tới biến chứng trĩ

hoặc sa niêm mạc trực tràng. Ở bệnh nhân lỵ amip thường thấy đi ngoài "giả" tức là rất mót đi ngoài nhưng lại không có phân, khác hẳn ở lỵ trực khuẩn mót đi ngoài thì thường ít nhiều đều có phân.

- *Đi ngoài nhiều lần, phân nhầy máu*: Số lần đi ngoài ở bệnh nhân lỵ amip thường từ 4-10 lần/ngày, ít khi đi ngoài nhiều lần như lỵ trực khuẩn. Lúc đầu phân thường lỏng, có bã phân nhưng những ngày sau phân chỉ còn nhầy trong như nhựa chuối và máu. Nhầy và máu ở phân bệnh nhân lỵ amip thường riêng rẽ chứ không hoà lẫn với nhau như ở lỵ trực khuẩn.

Ở bệnh nhân lỵ amip ngoài những biểu hiện ở ruột, những cơ quan khác rất ít biến đổi. Xét nghiệm máu và nước tiểu đều trong giới hạn bình thường.

### 3.2.2. Lỵ amip mạn tính

Lỵ amip cấp tính thường kéo dài 4-6 tuần, nếu không được điều trị đặc hiệu thì sẽ chuyển sang mạn tính hầu như là quy luật. Sau thời kỳ cấp tính dù không được điều trị bệnh nhân cũng cảm thấy đỡ dần, số lần đi ngoài giảm dần như có xu hướng khỏi. Tuy vậy bệnh vẫn diễn biến âm ỉ mạn tính và sẽ có những đợt tái phát cấp tính. Chính vì vậy nhiều tác giả chia lỵ amip mạn tính ra 2 thể: mạn tính có từng đợt tái phát xen kẽ với những thời gian bình thường và mạn tính liên tục. Lỵ amip mạn tính có thể kéo dài tới 10 năm hoặc lâu hơn nữa.

### 3.2.3. Biến chứng ở ruột do lỵ amip

- *Viêm phúc mạc do thủng ruột*: là biến chứng nguy hiểm và khó chẩn đoán bởi vì thường diễn ra từ từ và không điển hình. Viêm phúc mạc có thể toàn bộ hoặc khu trú ở vùng hố chậu phải do đó dễ nhầm với thủng ruột thừa. Thể khu trú có thể chuyển thành viêm phúc mạc dính mạn tính hoặc viêm quanh manh tràng mạn tính.

- *U amip (ameboma) đại tràng*: là biến chứng hiếm gặp. Vị trí u thường ở manh tràng hoặc đại tràng lên, hiếm gặp hơn có thể thấy ở góc gan và góc lách. Kích thước u đôi khi lớn gây hẹp hoặc tắc lưu thông đại tràng. Tuy vậy, khi được điều trị đặc hiệu diệt amip thì u amip cũng giảm nhanh và mất đI.

- *Polip đại tràng do lỵ amip*: là u tuyến (adenoma) lành tính kích thước to nhỏ khác nhau, phát triển ở phần niêm mạc đại tràng.

- *Chảy máy ruột do lỵ amip*: chảy máu ruột thường gặp ở bệnh nhân lỵ amip cấp hoặc những đợt tái phát của lỵ amip mạn tính. Tuy vậy biến chứng này chỉ gặp ở 0,5% số bệnh nhân lỵ amip mà thôi.

- *Sa niêm mạc trực tràng do lỵ amip*: Đây cũng là biến chứng hiếm gặp và thấy ở bệnh nhân lỵ amip mạn tính tái phát nhiều lần.

- *Viêm ruột thừa do amip*: là biến chứng hiếm gặp nhưng nặng và nếu không được điều trị đặc hiệu thì tỷ lệ tử vong rất cao.

## 3.3. BỆNH AMIP NGOÀI RUỘT

### 3.3.1. Bệnh amip gan

Amip có thể tới gan và gây ra viêm gan amip hoặc áp xe gan do amip.

* Viêm gan do amip

Viêm gan cấp do amip thường xảy ra cùng với những bệnh cảnh lâm sàng của lỵ amip. Bệnh nhân cảm thấy đau tức ở vùng mạn sườn phải. Khám sẽ phát hiện thấy gan to, sốt nhẹ hoặc vừa, ít khi thấy vàng da. Xét nghiệm máu có thể thấy bạch cầu tăng nhẹ. Nếu không được điều trị đặc hiệu, viêm gan do amip thường chuyển thành áp xe gan do amip.

* Áp xe gan do amip

Triệu chứng luôn luôn có ở bệnh nhân áp xe gan do amip là gan to và đau ở vùng gan. Dấu hiệu Ludlow (+) ở đa số bệnh nhân. Đau tăng khi thở sâu hoặc khi nằm nghiêng phải. Bệnh nhân thường sốt cao, có cơn rét run, vã mồ hôi. Tình trạng nhiễm độc thể hiện rõ: mệt mỏi, phờ phạc, mặt hốc hác, da xanh tái.

Ở một số bệnh nhân áp xe gan do amip xuất hiện vàng da, bụng chướng, thở nhanh nông.

Xét nghiệm máu thường có bạch cầu tăng cao và công thức bạch cầu chuyển trái. Tốc độ máu lắng tăng cao. Nếu ổ áp xe gần với mặt trên gan sẽ gây kích thích phế mạc, chiếu X quang thấy giảm di động cơ hoành, thậm chí có thể tràn dịch màng phổi. Siêu âm gan thấy ổ loãng siêu âm. Áp xe gan do amip thường ít ổ, ổ lớn và chủ yếu ở thuỳ gan phải.

### 3.3.2. Bệnh amip phổi

Amip có thể tới phổi theo đường máu hoặc các ổ áp xe gan sát với mặt trên vỡ gây thủng cơ hoành, mủ tràn lên phổi gây viêm phổi, màng phổi hoặc áp xe do amip.

* Viêm phổi - màng phổi do amip

Bệnh nhân xuất hiện đau ngực, ho khan hoặc có đờm đặc đôi khi dính máu. Sốt nhẹ hoặc không sốt. Nghe phổi có ran nổ nhỏ hạt. X quang phổi thấy những đám thâm nhiễm. Xét nghiệm máu ngoại vi thấy bạch cầu tăng, trong đó bạch cầu ái toan (E) tăng, tốc độ máu lắng tăng. Nếu bệnh nhân không được điều trị đặc hiệu, viêm phổi - màng phổi sẽ chuyển thành áp xe phổi do amip.

- Áp xe phổi do amip

Bệnh thường tiến triển mạn tính. Bệnh nhân sốt nhẹ hoặc vừa, sốt dao động. Ho nhiều đờm màu sôcôla. Soi đờm có thể thấy E. histolytica. X quang phổi sẽ thấy những ổ tổn thương có mức dịch ngang.

Áp xe phổi do amip có thể dẫn tới viêm mủ màng phổi, tràn mủ - khí, dò thông gan phổi.

### 3.3.3. Áp xe não do amip

E. histolytica từ ruột vào vòng tuần hoàn lớn tới não gây ra các ổ áp xe ở 2 bán cầu đại não. Bệnh nhân đau đầu dữ dội, nôn và buồn nôn, sốt nhẹ dao động. Các triệu chứng thần kinh phụ thuộc vào vị trí tổn thương ở não.

### 3.3.4. Áp xe do amip ở một số cơ quan khác

Áp xe lách, áp xe thận, áp xe cơ quan sinh dục nữ... có thể gặp nhưng rất hiếm.

### 3.4. AMIP DA

Amip da là bệnh lý thứ phát. Tổn thương da thường thấy ở vùng quanh hậu môn, tầng sinh môn tạo thành những đám đỏ da, sau thành những vết loét. Amip còn có thể tạo nên các lỗ dò quanh gan hoặc gần những vết mổ áp xe gan, phổi.

## 4. CHẨN ĐOÁN

### 4.1. CHẨN ĐOÁN BỆNH DO AMIP

- *Phải dựa vào những căn cứ dịch tễ, bệnh sử và triệu chứng lâm sàng* (tuỳ theo từng thể bệnh). Đại tràng là nơi cư trú đầu tiên của amip do vậy thể amip ruột là thể bệnh cơ bản hầu như các bệnh nhân đều trải qua. Do đó các thể bệnh ngoài ruột có thể coi là tiến triểu của bệnh amip ruột. Vì vậy việc khai thác tiền sử lỵ amip là rất có ý nghĩa.

- *Chẩn đoán quyết định phải dựa vào việc xác định E. histolytica* ở trong phân, mủ các ổ áp xe của bệnh nhân. Phương pháp thông thường nhất là lấy bệnh phẩm soi tươi trên kính hiển vi quang học (phải soi ngay khi mới lấy bệnh phẩm). Ngoài ra có thể ứng dụng phương pháp miễn dịch huỳnh quang, phản ứng kết hợp bổ thể hoặc nuôi cấy amip ở môi trường nhân tạo và cấy truyền bệnh cho động vật thực nghiệm (mèo, chuột...).

- *Để xác định những ổ áp xe hoặc u amip* có thể làm siêu âm gan, thận, X quang phổi, não, chụp cắt lớp vi tính (CT. Scanner).

Trong trường hợp áp xe gan, thận, phổi có thể chọc hút sẽ được mủ màu sôcôla. Tìm E. histolytica và tinh thể Charcot-Leyden trong phân hoặc dịch mủ của ổ áp xe.

### 4.2. CHẨN ĐOÁN PHÂN BIỆT

Tuỳ theo từng thể bệnh mà cần phải chẩn đoán phân biệt với những bệnh khác nhau.

- *Đối với amip ruột (lỵ amip)* cần phải phân biệt với bệnh lỵ trực khuẩn vì đều có hội chứng lỵ. Tuy vậy bệnh lỵ trực khuẩn thường diễn biến cấp tính với hội chứng nhiễm trùng nhiễm độc rõ. Các triệu chứng của hội chứng lỵ cũng khác: đau toàn bộ khung đại tràng, đặc biệt là đại tràng xích ma và trực tràng, đi ngoài nhiều lần, phân nhầy máu lẫn lộn, loãng như nước rửa thịt...

- *Đối với viêm gan và áp xe gan do amip*: Viêm gan do amip cần phải phân biệt với viêm gan virut. Áp xe gan do amip cần phải phân biệt với áp xe đường mật do vi khuẩn hoặc ung thư đường mật...

- *Đối với áp xe phổi*: cần phải chẩn đoán phân biệt với lao phổi hoặc áp xe phổi do các căn nguyên khác.

## 5. ĐIỀU TRỊ

### 5.1. CÁC THUỐC DIỆT AMIP

#### 5.1.1. Thuốc tác dụng trực tiếp do tiếp xúc

- *Chiniofon (Mixiot, Yatren):* viên 0,2-0,25g dùng với liều 1,5g/ngày trong 10 ngày liên tục. Có thể kết hợp với Chiniofon thụt giữ vào lòng đại tràng (1-2g pha với 200 ml nước ấm).

- *Iodoquinol* viên, 650mg/ngày, trong 10 ngày.

### 5.1.2. Thuốc tác dụng tới amip trong tế bào (niêm mạc ruột)

- *Emetin*: với liều 1 mg/kg nặng/ngày, tiêm bắp thịt trong vòng 5-7 ngày (0,04-0,06 gam/ngày; liều cả đợt: 0,01 gam/kg nặng). Trong những trường hợp cần thiết có thể dùng đợt nhắc lại, nhưng phải cách đợt đầu 45 ngày.

- Dehydroemetin (Mebadin): tác dụng mạnh gấp 2 lần Emetin và ít độc hơn. Liều dùng 1mg/kg thể trạng/24 giờ, tiêm bắp thịt 5-7 ngày.

### 5.1.3. Thuốc tác dụng trên cả thể amip và thể kén

- Metronidazol (Flagyl, Klion): viên 0,25g dùng với liều 25-30mg/kg/ngày, trong 10 ngày.

### 5.2. THUỐC VÀ BIỆN PHÁP ĐIỀU TRỊ KẾT HỢP

- Các thuốc giảm đau và băng se niêm mạc ruột: Nếu bệnh nhân đau bụng nhiều do co thắt đại tràng thì dùng các thuốc giảm đau, giãn cơ như: Atropin, NOSPA, Papaverin, Spasmaverin v.v.. Có thể dùng thuốc băng se niêm mạc ruột như: các muối Bismuth; Smecta...

- Trong trường hợp áp xe gan, áp xe phổi có bội nhiễm vi khuẩn thì phải phối hợp thuốc diệt amip với thuốc kháng sinh (theo kháng sinh đồ), đồng thời phải giải quyết ổ áp xe bằng chọc hút hoặc phẫu thuật khi ổ áp xe gan do amíp quá to (đường kính > 6 - 8cm).

## 6. DỰ PHÒNG

- Biện pháp phòng bệnh chủ yếu là vệ sinh ăn uống, tránh để lây nhiễm kén amip vào thức ăn, nước uống. Sử lý phân, tuyệt đối không dùng phân tươi bón rau quả. Khi dùng rau quả tươi phải rửa sạch, có thuốc sát trùng hoặc có thể sử lý bằng tia cực tím để diệt kén amip.

- Điều trị những người mang kén amip bằng Metronidazol.

# BỆNH THƯƠNG HÀN
## (Typhoid Fever)

## 1. DỊCH TỄ HỌC

Thương hàn là một bệnh truyền nhiễm cấp tính, lây bằng đường tiêu hoá, do trực khuẩn Salmonella (S. typhi và S. paratyphi A, B) gây nên. Biểu hiện lâm sàng là hội chứng nhiễm khuẩn nhiễm độc toàn thân, kèm theo tổn thương bệnh lý đặc hiệu tại đường tiêu hoá.

### 1.1. MẦM BỆNH

- *Là trực khuẩn thương hàn* (S. typhi) và *phó thương hàn* (S. paratyphi A, B).

- *Salmonella là trực khuẩn gram âm*, kích thước 1-3 × 0,5-0,7μm, có lông, di động, không sinh nha bào, ưa khí và kỵ khí tuỳ ngộ, dễ mọc ở môi trường nuôi cấy thông thường, pH: 6-8, nhiệt độ từ 15°C - 41°C (nhiệt độ thích hợp nhất là 37,5°C). Ngoài tính chất hoá học chung của họ vi khuẩn đường ruột Enterobacteriaceae, trực khuẩn Salmonella còn có một số tính chất: không lên men đường Lactoza, Sacaroza, Ureaza (-), Indol (-), $H_2S$ (+).

- *Salmonella có sức sống và sức đề kháng tốt.* Trong canh trùng, trong đất có thể sống được vài tháng, trong nước thường: 2-3 tuần, trong nước đá: 2-3 tháng, trong phân: vài tuần.

- *Trực khuẩn bị tiêu diệt* ở 50°C/1 giờ, 60°C/10-20 phút, 100°C/5 phút. Các chất khử trùng thông thường như Chloramin 3%, Phenol 5% v.v.. diệt được vi khuẩn dễ dàng.

- Trực khuẩn có 3 loại kháng nguyên chính:

+ Kháng nguyên O: Là kháng nguyên thân, bản chất là Lipopolysaccharid (LPS). Đây chính là nội độc tố của vi khuẩn, chỉ được giải phóng ra khi vi khuẩn bị phá huỷ.

+ Kháng nguyên H: là kháng nguyên lông, bản chất là protein.

+ Kháng nguyên vi: Là kháng nguyên vỏ, bản chất là polysaccharid (PS). Kháng nguyên vi chỉ có ở 2 loài S. typhi và S. paratyphi C. Kháng nguyên vi cản trở quá trình thực bào và ngăn cản hoạt động của bổ thể.

### 1.2. NGUỒN BỆNH

Duy nhất là người, gồm có:

- Bệnh nhân

Bài tiết vi khuẩn theo phân (là chủ yếu), ngoài ra còn theo đường nước tiểu, đờm, chất nôn. Trực khuẩn thải theo từng đợt. Thải qua phân ở tất cả các giai đoạn của bệnh, kể cả giai đoạn nung bệnh, thải nhiều nhất vào tuần 2-3 của bệnh.

- Người mang khuẩn, bao gồm:

+ Người mang khuẩn sau khi khỏi bệnh: Bệnh nhân khỏi về lâm sàng nhưng 3-5% vẫn tiếp tục mang vi khuẩn sau vài tháng, năm (do vi khuẩn khư trú trong túi mật, đường ruột).

+ Người mang khuẩn không có biểu hiện lâm sàng. Đây chính là nguồn lây quan trọng.

### 1.3. ĐƯỜNG LÂY

Lây đường tiêu hoá, có 2 cách lây;

- *Do ăn, uống phải thực phẩm, nước bị ô nhiễm vi khuẩn*, không được nấu chín. Đường lây qua nước là đường lây quan trọng và dễ gây ra dịch lớn.

- *Do tiếp xúc trực tiếp* với bệnh nhân, người mang trùng qua chất thải, chân tay, đồ dùng v.v.. thường gây dịch nhỏ và tản phát.

### 1.4. CƠ THỂ CẢM THỤ VÀ MIỄN DỊCH

- Mọi lứa tuổi, giới đều có thể mắc.

- Miễn dịch: lâu bền sau khi mắc bệnh hoặc tiêm chủng. Không có miễn dịch chéo giữa các chủng.

## 2. CƠ CHẾ BỆNH SINH VÀ GIẢI PHẪU BỆNH LÝ

### 2.1. CƠ CHẾ BỆNH SINH

Theo Reilly cơ chế gây bệnh thương hàn qua 3 giai đoạn:

- Giai đoạn 1

Vi khuẩn thương hàn qua đường tiêu hoá đến dạ dầy. Tại đây một số vi khuẩn bị tiêu diệt bởi độ toan của dịch vị. Số còn lại xuống ruột sau 24-72 giờ chui qua niêm mạc ruột vào các hạch mạc treo, mảng Payer theo đường bạch huyết và phát triển ở đó khoảng 15 ngày. Đó là thời kỳ nung bệnh.

- Giai đoạn 2

Sau thời gian phát triển ở hạch mạc treo vi khuẩn vào máu lần thứ nhất. Ở đây vi khuẩn thương hàn chỉ tồn tại 24-72 giờ, không gây triệu chứng lâm sàng và bị các tế bào hệ võng nội mô tiêu diệt tại gan, lách, tuỷ xương... nhưng còn một số vi khuẩn đã lan truyền khắp cơ thể, tăng sinh tại túi mật và nhiều cơ quan khác, rồi lại xâm nhập vào máu lần hai và bắt đầu gây ra các triệu chứng lâm sàng, tương ứng với thời kỳ khởi phát.

- Giai đoạn 3

Các vi khuẩn bị tiêu diệt giải phóng nội độc tố. Chính nội độc tố của vi khuẩn thương hàn đóng vai trò quyết định các dấu hiệu lâm sàng như: li bì, rối loạn nhiệt độ, truỵ tim mạch và một số tổn thương ở ruột...

Tuy vậy, hiện nay có một số tác giả cho rằng vai trò của nội độc tố thương hàn cần phải nghiên cứu tiếp.

### 2.2. GIẢI PHẪU BỆNH

Bệnh thương hàn gây tổn thương nhiều phủ tạng, đặc biệt là hệ tiêu hoá.

- Ruột non: Tổn thương chủ yếu vùng hồi manh tràng, cách van Bouhin 30 cm ở bờ tự do đối diện với mạc treo tràng. Các mảng Payer bị viêm xung huyết, phù nề dẫn

đến hoại tử, loét. Vết loét có thể sâu đến lớp cơ, thanh mạc và có thể gây thủng ruột. Vào tuần thứ 3 - 4 của bệnh, nếu khỏi thì vết loét sẽ liền, không để lại sẹo.

- Hệ võng nội mô (gan, lách, hạch lympho) tăng sinh, hoại tử khu trú từng vùng.

## 3. LÂM SÀNG

### 3.1. THỂ THÔNG THƯỜNG ĐIỂN HÌNH

#### 3.1.1. Thời kỳ nung bệnh

Trung bình 7-15 ngày, có thể thay đổi từ 3-60 ngày. Thường không có triệu chứng.

#### 3.1.2. Thời kỳ khởi phát

Thường diễn biến từ từ trong 1 tuần với các triệu chứng:

- Sốt: Nhiệt độ tăng dần, thường có gai rét lúc đầu, ít khi có rét run. Đến ngày thứ 7 của bệnh nhiệt độ tăng cao đến 39-41°C.

- Nhức đầu, mệt mỏi, ăn ngủ kém, ù tai, nghễnh ngãng.

#### 3.1.3. Thời kỳ toàn phát

Kéo dài 2 tuần.

- Sốt

Là triệu chứng quan trọng và hằng định nhất. Sốt cao liên tục 39-40°C, sốt hình cao nguyên. Sốt nóng là chủ yếu.

- Nhiễm độc thần kinh

Là triệu chứng nổi bật, biểu hiện bằng nhức đầu, mất ngủ, ác mộng, ù tai, nói ngọng, tay run bắt chuồn chuồn. Điển hình là trạng thái typhos (bệnh nhân nằm bất động, vẻ mặt vô cảm thờ ơ tuy vẫn nhận biết các kích thích từ môi trường xung quanh, mắt nhìn đờ đẫn). Nặng hơn bệnh nhân li bì, mê sảng, hôn mê thường ít gặp.

- Đào ban (hay hồng ban)

Là các ban dát nhỏ 2-3 mm, mầu hồng, vị trí mọc thường ở bụng, ngực, mạn sườn. Số lượng ban ít khoảng chục nốt, xuất hiện trong khoảng từ ngày thứ 7 - 12 của bệnh (với phó thương hàn thường nhiều hơn và mọc muộn hơn).

- Tiêu hoá

+ Hình ảnh "lưỡi quay": lưỡi khô, rìa lưỡi đỏ, giữa lưỡi phủ một lớp rêu màu trắng hoặc xám.

+ Đi ngoài phân lỏng sệt, mầu vàng nâu, rất khắm, khoảng 5-6 lần/ngày.

+ Bụng chướng, đau nhẹ lan toả vùng hố chậu phải. Dấu hiệu Padalka (gõ đục hố chậu phải) dương tính, óc ách hố chậu phải dương tính.

+ Gan, lách to dưới bờ sườn 1-3 cm, mật độ mềm.

- Tim mạch

+ Mạch chậm tương đối so với nhiệt độ, gọi là mạch và nhiệt độ phân ly.

+ Tiếng tim mờ, huyết áp thấp.

- Hô hấp

Có thể gặp viêm phế quản, viêm phổi.

### 3.1.4. Thời kỳ lui bệnh

Thường 1 tuần.

Nhiệt độ dao động mạnh rồi xuống từ từ. Bệnh nhân đỡ mệt, ăn ngủ khá hơn, hết rối loạn tiêu hoá. Bệnh hồi phục dần.

### 3.1.5. Xét nghiệm

- Công thức máu

Bạch cầu bình thường hoặc giảm, bạch cầu đa nhân trung tính (N) giảm, bạch cầu ái toan (E) giảm hoặc mất. Hồng cầu và tốc độ lắng máu ít thay đổi.

- Cấy máu

Là xét nghiệm có giá trị chẩn đoán xác định. Nên lấy máu trước khi dùng kháng sinh và đủ số lượng. Tỷ lệ cấy máu (+) cao ở tuần 1 (90%), tuần 3,4 giảm còn khoảng 30%. Cần làm kháng sinh đồ để theo dõi tình trạng kháng thuốc của vi khuẩn thương hàn.

- Cấy tuỷ xương

Tỷ lệ (+) cao, cần làm khi lâm sàng nghi ngờ thương hàn nhưng cấy máu 2 - 3 lần âm tính.

- Cấy phân, cấy dịch mật, cấy nước tiểu

Tỷ lệ dương tính thấp hơn.

- Chẩn đoán huyết thanh

+ *Phản ứng Widal*: là phản ứng ngưng kết đặc hiệu giữa kháng nguyên - kháng thể, tuy vậy vẫn có dương tính giả và âm tính giả, nên phản ứng chỉ có giá trị nhất định. Phản ứng dùng kháng nguyên của 3 chủng: S. typhi, S. paratyphi A và B, xét nghiệm làm 2 lần, lần 1: cuối tuần 1, lần 2 cách lần 1: 7-14 ngày. Kết quả (+) khi hiệu giá kháng thể lần 2 tăng gấp 4 lần so với lần 1. Nếu chỉ làm được 1 lần thì độ pha loãng hiệu giá kháng thể (với người chưa tiêm phòng) TO ≥ 1/100, TH ≥ 1/200. Với người đã tiêm phòng thì TO ≥ 1/200, TH ≥ 1/400.

+ *Hiện nay có nhiều phương pháp chẩn đoán huyết thanh nhanh sớm và chính xác* như test IFA (kháng thể huỳnh quang gián tiếp), ELISA, PCR..., tìm kháng thể trong nước tiểu.

## 3.2. CÁC THỂ LÂM SÀNG KHÁC

### 3.2.1. Thể ẩn

Không có biểu hiện lâm sàng nhưng xét nghiệm có vi khuẩn thương hàn.

### 3.2.2. Thể không điển hình

Hiện nay do tình hình sử dụng vacxin và kháng sinh rộng rãi, bệnh cảnh lâm sàng của bệnh thường không còn điển hình như cổ điển mô tả. Các triệu chứng chủ yếu còn hay gặp là:

- Sốt kéo dài (khởi phát có thể từ từ hay đột ngột, mạch và nhiệt độ có thể phân ly hoặc không...)

- Rối loạn tiêu hoá

- Gan, lách to.

### 3.2.3. Thể kéo dài, hay tái phát

## 3.3. BIẾN CHỨNG

Bệnh thương hàn có thể gây nhiều biến chứng, làm tăng tỷ lệ tử vong của bệnh, nhất là trước khi có kháng sinh. Biến chứng của thương hàn có thể do nhiều nguyên nhân: do độc tố, do vi khuẩn thương hàn, do bội nhiễm vi khuẩn khác và do tai biến kháng sinh. Hiện nay các biến chứng của bệnh thương hàn đã giảm, nhưng vẫn còn gặp các biến chứng như:

### 3.3.1. Biến chứng đường tiêu hoá

- Xuất huyết tiêu hoá

Gặp tỷ lệ khoảng 15%. Thường vào tuần thứ 2, 3 của bệnh. Tuỳ theo mức độ xuất hiện, xuất huyết nặng có biểu hiện: mạch nhanh, nhỏ, huyết áp tụt, nhiệt độ tụt đột ngột. Bệnh nhân vã mồ hôi, da niêm mạc xanh, thiếu máu, đi ngoài phân đen, hồng cầu giảm, huyết cầu tố giảm.

- Thủng ruột

Gặp tỷ lệ 1-3% thường vào tuần 2,3 của bệnh hoặc vào giai đoạn hồi phục do ăn "giả bữa". Bệnh nhân đau bụng dữ dội ở hố chậu phải hoặc lan toả toàn ổ bụng. Có biểu hiện choáng: mạnh nhanh nhỏ, nhiệt độ tụt, huyết áp hạ, chân tay lạnh, vã mồ hôi. Bụng chướng, có phản ứng thành bụng, gõ vang vùng trước gan. X quang có hình ảnh liềm hơi, mức nước.

### 3.3.2. Biến chứng tim mạch

- Viêm cơ tim

Đau ngực, mạch nhanh tiếng tim mờ, loạn nhịp, huyết áp thấp. Trên điện tim: sóng T dẹt, âm tính, ST đảo ngược.

- Truy tim mạch

Biểu hiện của choáng nội độc tố: Mạch nhanh nhỏ, huyết áp hạ, vã mồ hôi, chân tay lạnh v.v..

### 3.3.3. Biến chứng gan mật

- Viêm túi mật

Gặp tỷ lệ 1-2%. Biểu hiện: Đau hạ sườn phải, vàng da. Điểm túi mật đau, dấu hiệu Murphi(+).

- Viêm gan

Vàng da, gan to, xét nghiệm men SGOT, SGPT tăng.

### 3.3.4. Biến chứng khác: Hiếm gặp

- Viêm não, viêm màng não.

- Viêm tĩnh mạch, động mạch.
- Viêm cầu thận, viêm đài bể thận, viêm bàng quang...
- Tai biến kháng sinh (dị ứng, nhiễm độc...)

## 4. CHẨN ĐOÁN

### 4.1. CHẨN ĐOÁN XÁC ĐỊNH

- Lâm sàng

Sốt kéo dài, rối loạn tiêu hoá, gan lách to.

- Xét nghiệm

Bạch cầu bình thường hoặc giảm, E giảm hoặc mất. Phân lập vi khuẩn (+) (từ máu, tuỷ xương, phân..).

- Dịch tễ học

### 4.2. CHẨN ĐOÁN PHÂN BIỆT

#### 4.2.1. Nhiễm khuẩn huyết (NKH) Gram âm

Hai bệnh cùng có các triệu chứng: Sốt kéo dài rối loạn tiêu hoá, gan lách to. Nhưng trong NKH thường sốt có nhiều cơn rét run, nhiệt độ dao động mạnh, mạch nhanh, hồng cầu giảm rõ. Nếu có ban thường ban dát - sẩn dạng sởi. Có ổ tiên phát và thứ phát. Yếu tố quyết định để chẩn đoán phân biệt là cấy máu tìm vi khuẩn gây bệnh.

#### 4.2.2. Sốt rét tiên phát

Cũng có triệu chứng sốt kéo dài, gan lách to. Nhưng trong sốt rét tiên phát thường lúc đầu sốt liên tục nhưng sau dần dần vào cơn sốt rét điển hình. Xét nghiệm hồng cầu giảm rõ, có ký sinh trùng sốt rét trong máu. Dịch tễ: Bệnh nhân ở vùng sốt rét lưu hành.

## 5. ĐIỀU TRỊ - DỰ PHÒNG

### 5.1. ĐIỀU TRỊ ĐẶC HIỆU

- *Chloramphenicol* là kháng sinh đầu tiên được Woodward dùng để điều trị thương hàn từ 1948. Kháng sinh đã làm thay đổi diễn biến lâm sàng và tiên lượng bệnh. Liều dùng 0,03 - 0,05g/kg/ngày dùng liên tục đến khi hết sốt 10 ngày.

Tác dụng phụ: Thuốc gây ức chế tuỷ xương, giảm bạch cầu. Do đó khi số lượng bạch cầu $\leq 3000/mm^3$ thì không dùng hoặc chuyển thuốc khác. Trong những năm gần đây ở nước ta và thế giới đã có nhiều thông báo trực khuẩn thương hàn đã kháng với kháng sinh này.

- Ampicillin, Amoxicillin: Tác dụng cắt sốt chậm hơn so với Chloramphenicol, hiện nay cũng đã có thông báo kháng thuốc. Liều dùng: 50-80mg/kg/ngày dùng liên tục đến khi hết sốt 10 ngày.

- Bactrim: Liều 60 mg/kg/ngày. Đã có hiện tượng kháng.

- Hiện nay một số thuốc mới thuộc nhóm *Cephalosposin thế hệ 3* và *Fluoroquinolon* được dựa vào điều trị thương hàn, nhất là ở những nơi có tỷ lệ kháng cao với Chloramphenicol và một số thuốc cổ điển khác. Thuốc đã mang lại kết qủa tốt: cắt sốt nhanh, ít tái phát và ít tác dụng phụ.

+ Ceftriaxon (Rocefin): 2-3 g/ngày × 5-7 ngày.

+ Cefotaxim (Claforan): 2-3 g/ngày × 5-7 ngày.

+ Pefloxacin (Peflacin): 400 mg × 2 viên/ngày × 5- 7ngày.

+ Ofloxacin (Oflocet): 200 mg × 2 viên/ngày × 5- 7ngày.

+ Ciprofloxacin (Ciprobay):500 - 1000 mg/ngày × 5- 7ngày v.v..

## 5.2. ĐIỀU TRỊ TRIỆU CHỨNG

- Bù nước điện giải
- Trợ tim mạch
- An thần
- Sinh tố
- Dinh dưỡng: Chế độ ăn lỏng, mềm, đủ chất dinh dưỡng.

## 5.3. ĐIỀU TRỊ BIẾN CHỨNG

- Khi có biến chứng ngừng hoặc giảm liều Chlorocid, chuyển kháng sinh nhóm mới.
- Dùng Corticoid khi có choáng nội độc tố.
- Xuất huyết tiêu hoá: Bất động, chườm lạnh, thuốc cầm máu, truyền máu tươi.
- Thủng ruột: Chống sốc, điều trị ngoại khoa.

## 5.4. DỰ PHÒNG

- Cải thiện tình trạng vệ sinh môi trường, kiểm soát nước, chất thải, cống rãnh, khử trùng nguồn nước.
- Cách ly bệnh nhân, xử lý chất thải của bệnh nhân.
- Điều trị người lành mang trùng.
- Vacxin thương hàn: Vacxin chết TAB hoặc vacxin sống uống.

# BỆNH GIẢ LAO
## (Pseudo - tuberculosis)

## 1. LỊCH SỬ VÀ DỊCH TỄ HỌC

Bệnh giả lao là một bệnh truyền nhiễm cấp tính do trực khuẩn giả lao (Yersinia pseudo-tuberculosis) gây ra, lây truyền từ động vật sang người chủ yếu qua đường tiêu hoá. Bệnh có đặc điểm là nhiễm độc toàn thân, sốt, ban dạng Scarlatin, tổn thương đường tiêu hoá và các khớp.

### 1.1. VÀI NÉT VỀ LỊCH SỬ NGHIÊN CỨU

Bệnh giả lao mới được phát hiện từ cuối thế kỷ XIX, nhưng cho tới thời gian gần đây bệnh vẫn chưa được nghiên cứu kỹ và vẫn được coi là hiếm, tiên lượng rất nặng, đa số các trường hợp tiến triển đến tử vong.

- *Năm 1895 Ebert* đã tìm thấy ở cơ quan nội tạng động vật chết có những nang mà bề ngoài giống những củ lao, do vậy ông gọi là bệnh giả lao. Dưới kính hiển vi, những củ này khác với lao là không có tế bào khổng lồ kiểu Langhans và rất ít khi tiến triển thành vôi hoá.

- *Năm 1959 ở vùng Viễn đông Liên Xô* bùng phát một loại bệnh mà cơ chế bệnh sinh không rõ, được gọi là bệnh "Sốt kiểu Scarlatin Viễn đông". Nhiều nhà nghiên cứu cho rằng bệnh có liên quan đến một số virut đường ruột, virut ECHO và Cocsacki gây ra. Một số tác giả khác lại cho bệnh do xoắn khuẩn hoặc Listeria monocytogenes gây nên.

- *Năm 1965 Znamenski và Visnhiacốp* đã phân lập từ phân bệnh nhân mắc bệnh "Sốt kiểu Scarlatin Viễn đông" trực khuẩn giả lao. Bằng thực nghiệm Znamenski đã chứng minh vai trò của vi khuẩn giả lao trong bệnh sinh của bệnh "Sốt kiểu Scarlatin Viễn đông" và tác giả cũng đã nghiên cứu bệnh cảnh lâm sàng của bệnh này. Song so với bệnh giả lao được mô tả trước kia thì có khác ở chỗ là bệnh tiến triển theo hướng lành tính và khỏi (tiên lượng tốt).

### 1.2. BỆNH SINH

Mầm bệnh là vi khuẩn *Yersinia pseudotuberculosis* do nhà nghiên cứu Pháp tìm ra năm 1883. Năm 1889, Pfeyfer đã phân lập được mầm bệnh và mô tả đầy đủ về nó.

Mầm bệnh là trực khuẩn, tròn ở 2 đầu (hình truỳ), kích thước 0,8-2 x 0,4-0,8 micromet, bắt màu Gram (+) (bắt màu sẫm ở 2 đầu), không tạo thành nha bào, không vỏ bọc. Sức chịu đựng kém với điều kiện khô và ánh sáng mặt trời. Đun nóng 60$^0$C vi khuẩn chết sau 10 - 30 phút, ở 100$^0$C chết sau 10 giây, các thuốc khử trùng thông thường đủ giết vi khuẩn trong 30 - 60 giây.

Y. pseudotuberculosis phát triển tốt ở 18 - 22$^0$C. Vi khuẩn có 2 loại kháng nguyên : kháng nguyên lông H không chịu nhiệt và kháng nguyên thân O chịu nhiệt. Có 5 typ huyết thanh của vi khuẩn giả lao I, II, III, IV, V. Typ gây bệnh ở người hay gặp là typ I, hãn hữu thấy typ III và IV.

### 1.3. ĐẶC ĐIỂM DỊCH TỄ HỌC

Y. pseudotuberculosis chủ yếu gây bệnh động vật có vú và chim (chuột, thỏ, mèo, chó, ngựa, bò, cừu, gà, vịt, gà tây, chim sẻ, bồ câu...). Bệnh lây sang người chỉ là ngẫu nhiên. Bệnh thường gặp vào cuối mùa xuân (tháng 4 - 5), nhưng cũng có thể gặp lẻ tẻ quanh năm. Nơi tàng trữ mầm bệnh là động vật hoang dã và chuột, chúng gây ô nhiễm thực phẩm và nước. Lây bệnh cho người chủ yếu qua đường tiêu hoá.

## 2. CƠ CHẾ BỆNH SINH VÀ GIẢI PHẪU BỆNH LÝ

Vi khuẩn xâm nhập vào đường tiêu hoá qua thức ăn và nước uống. Vượt qua dạ dày, vi khuẩn vào ruột và cư trú ở tổ chức lympho ruột gây nên giai đoạn ruột của bệnh giả lao. Biến đổi về giải phẫu bệnh lý ở nơi cư trú của vi khuẩn những thể nặng có thể dẫn tới viêm hồi tràng đoạn cuối, viêm ruột thừa... Nhưng đôi khi về mặt đại thể không có biến đổi rõ ràng.

Theo hệ thống bạch huyết, vi khuẩn đi tới các hạch lympho khu vực lân cận và gây viêm bạch mạch và viêm hạch lympho. Trong quá trình đó, một số vi khuẩn chết và giải phóng ra nội độc tố. Những vi khuẩn vượt qua được hệ thống lympho vào máu và gây ra nhiễm khuẩn huyết, gây nhiễm độc toàn thân.

Hình ảnh giải phẫu bệnh ở những trường hợp nặng của giả lao là tổn thương khắp các tổ chức và các hệ thống. Ở những cơ quan giàu tổ chức đại thực bào, có sự hình thành các ổ giả lao (u hạt) và đôi khi áp xe. Ở những cơ quan khác, có những biến đổi thoái hoá không đặc hiệu. Hiện tượng mẫn cảm của cơ thể đối với vi khuẩn giả lao có mặt lâu ở cơ thể đóng một vai trò quan trọng trong cơ chế bệnh sinh.

Miễn dịch của cơ thể đối với bệnh chưa được nghiên cứu kỹ. Nhưng quan sát trên lâm sàng thấy có hiện tượng bột phát và tái phát. Điều đó chứng minh rằng ở một số trường hợp miễn dịch yếu hoặc không có miễn dịch đầy đủ.

## 3. LÂM SÀNG

Các triệu chứng lâm sàng của bệnh rất đa dạng và diễn biến có chu kỳ với 5 giai đoạn: nung bệnh, khởi phát, toàn phát, tái phát và hồi phục.

### 3.1. NUNG BỆNH

Từ 3 - 18 ngày. Thường không có tiền triệu nhưng đôi khi thấy trước khi khởi phát 1-3 ngày bệnh nhân mệt mỏi, chán ăn, khó chịu, đau đầu.

### 3.2. THỜI KỲ KHỞI PHÁT

- Tính từ khi xuất hiện triệu chứng đầu tiên đến khi bắt đầu xuất hiện ban (thường 1-5 ngày).

- *Khởi phát đột ngột* bằng sốt tăng nhanh tới 39 - 40$^0$C. Bệnh nhân kêu mệt mỏi, khó chịu, đau đầu, đau các cơ khớp, mất ngủ, chán ăn. Ở nhiều bệnh nhân có kèm theo sổ mũi, ho, ngứa và đau họng khi nuốt. Trên nền chung của nhiễm độc, ở một số bệnh nhân xuất hiện buồn nôn, nôn, đôi khi rối loạn đi ngoài, đau bụng (đau vùng thượng vị, quanh rốn, hạ sườn...). Da khô và nóng, mặt hơi nề. Ngay khi khởi phát đã

xuất hiện các dấu hiệu "mũ trùm" (mặt và cổ xung huyết) hoặc dấu hiệu "đeo găng", "bít tất" (xung huyết khu trú ở bàn tay, bàn chân). Xung huyết kết mạc và xuất huyết củng mạc. Niêm mạc họng xung huyết lan tỏa, phù nề, lưỡi phủ một lớp trắng; nếu lau lớp màng trắng đi sẽ để lại nền lấm tấm đỏ như quả dâu đất (lưỡi kiểu Scartaclin). Mạch nhanh tương ứng với nhiệt độ, huyết áp có xu hướng giảm, về sau nhiều trường hợp mạch chậm lại so với nhiệt độ.

### 3.3. THỜI KỲ TOÀN PHÁT

* Nhiệt độ

Vẫn giữ ở mức cao, triệu chứng nhiễm độc tăng dần, phát sinh những dấu hiệu của tổn thương các cơ quan nội tạng.

* Ban

Là triệu chứng quan trọng nhất của giả lao (có ở 60-70% bệnh nhân). Ban xuất hiện vào ngày 1-6 của bệnh. Ở 10 % bệnh nhân đồng thời với ban kèm theo với ngứa. Đa số các trường hợp ban hồng thành những chấm lớn nhỏ khác nhau giống như ban Scarlatin. Màu ban có thể hồng nhạt hoặc đỏ sẫm, nền da không thay đổi. Nhiều bệnh nhân ngoài ban kiểu Scarlatin còn có những ban xuất huyết nhỏ lấm tấm quanh các khớp lớn. Ở một số bệnh nhân thấy có xuất hiện mụn nước đường kính 1-2 đến 3-4 mm. Ban đối xứng ở hai bên mạn sườn, vùng hạ vị và tứ chi, ở phía gấp mọc nhiều hơn. Da đầu và mặt không có ban. Ít khi thấy ban mọc ở đầu, cổ, ngực, lưng. Những trường hợp nặng thì một số ban hoặc toàn bộ ban là xuất huyết. Cũng có khi ban mọc thành hai kỳ : lúc đầu là ban dạng Scarlatin về sau là ban xuất huyết hoặc là xuất huyết và mụn nước. Ban tồn tại 1-7 ngày, nhưng một số trường hợp rất chóng lặn và không để lại dấu vết gì. Còn lại đa số các trường hợp sau khi ban lặn là tróc vẩy.

* Niêm mạc miệng

Xung huyết rõ, ranh giới giữa phần vòm khẩu cái cứng và mềm rõ và thường thấy phần mềm có nội ban.

Ở một số bệnh nhân trong thời kỳ toàn phát có đau họng hoặc viêm đau khớp gây hạn chế vận động.

* Tổn thương cơ quan tiêu hoá

Chán ăn, nôn, buồn nôn. Lưỡi lúc đầu có phủ màng trắng, đến ngày thứ 5-8 màng trắng mất đi và để lại nền đỏ kiểu quả dâu đất. Ở 1/2 bệnh nhân có tổn thương phần cuối hồi tràng gây đau vùng hồi manh tràng âm ỉ hoặc dữ dội. Những ngày đầu của bệnh có thể đi lỏng ngày 2-3 lần hoặc hơn nhưng không có nhầy máu. Thăm khám bụng thấy đau khi nắn vùng hố chậu phải, manh tràng, đôi khi các hạch lympho rất đau.

Có thể thấy viêm tổ chức nhu mô gan, khám thấy gan to, da phớt vàng. Đôi khi có biểu hiện viêm túi mật, đường mật, tăng bilirubin máu và nước tiểu. Rối loạn tổng hợp Protein và Cholesterol.

* Tổn thương cơ quan tim mạch

Ở 60% trường hợp có mạch chậm, đặc biệt là đối với thể nặng. Tim nhịp nhanh ít gặp hơn. Đôi khi có loạn nhịp. Huyết áp động mạch giảm. Tiếng tim mờ, có tiếng

thổi tâm thu ở mỏm. Có thể có những biến đổi trên điện tâm đồ. (P -Q kéo dài, T dẹt hoặc âm tính).

- Ở những trường hợp nặng có thể có phản ứng màng não và tổn thương vỏ não.

* Công thức máu

Bạch cầu tăng, công thức bạch cầu chuyển trái, Monocyt tăng và Lymphocyt giảm tương đối, ở phần lớn bệnh nhân tăng bạch cầu ái toan, tốc độ máu lắng tăng.

Thời kỳ toàn phát của giả lao ít khi kéo dài 5-7 ngày. Sau thời kỳ toàn phát ở nhiều bệnh nhân có tái phát và bột phát. Thường tái phát 1 lần nhưng cũng có khi 2-3 lần hoặc nhiều lần. Trong thời kỳ lui bệnh cũng có tái phát.

Bệnh kéo dài từ 10 ngày đến 3 tháng (trung bình là 1 tháng). Thể mãn tính của giả lao chưa thấy. Bệnh có thể tái phát sau 10-12 tháng.

## 3.4. CÁC THỂ LÂM SÀNG

### 3.4.1. Thể lan toả

Là thể nặng biểu hiện là sốt cao, nhiễm độc nặng, có ngoại ban và tổn thương nhiều cơ quan. Có thể có hội chứng màng não hoặc những ổ tổn thương não. Thể lan toả ít gặp (chiếm 3%). Những trường hợp tử vong vì bệnh giả lao chính là ở thể lan toả này.

### 3.4.2. Thể bụng

Chiếm 40% tổng số bệnh nhân giả lao. Triệu chứng chủ yếu là tổn thương đường tiêu hoá: viêm hồi tràng, tiểu tràng, dạ dày, mạc treo và ở một số bệnh nhân có viêm ruột thừa cấp. Thể bụng hay gặp có tái phát và bột phát hơn các thể khác. Ở một số bệnh nhân không có ban do vậy rất khó chẩn đoán là thể bụng của bệnh giả lao.

### 3.4.3. Thể vàng da

Chiếm 6 - 8%, biểu hiện viêm nhu mô gan cấp trên bệnh nhân sốt dao động hình sóng, ban, đôi khi có tổn thương những cơ quan khác kèm theo. Tổn thương gan nặng nhất trong thời kỳ toàn phát nhưng sau đó cũng hồi phục rất nhanh. Vàng da tồn tại ngắn và mất nhanh sau 3 - 5 ngày. Tái phát ít gặp ở thể có vàng da.

### 3.4.4. Thể khớp

Chiếm 15%, biểu hiện bằng đau khớp, viêm đa khớp trên bệnh nhân có nhiễm độc nặng và sốt cao. Thường kèm theo các triệu chứng khác của giả lao như: ban, tổn thương gan, rối loạn tiêu hoá, nhưng triệu chứng ở khớp vẫn là nổi bật.

### 3.4.5. Thể giống Scarlatin

Chiếm 20%, biểu hiện bằng sốt, ban kiểu Scarlatin, hội chứng nhiễm độc, ít tổn thương các cơ quan khác. Bệnh ít khi tái phát, hồi phục nhanh sau thời kỳ cấp tính. Chính vì thể này mà bệnh còn có tên là "Sốt kiểu Scarlatin".

### 3.4.6. Thể viêm xuất tiết

Chủ yếu là tổn thương niêm mạc đường hô hấp trên, giống như viêm họng, viêm Amydal, viêm khí phế quản. Không có triệu chứng nhiễm độc và tổn thương các cơ

quan khác. Sốt nhẹ, ở đa số bệnh nhân không có ban. Chẩn đoán những trường hợp này rất khó, chủ yếu dựa vào xét nghiệm vi khuẩn và huyết thanh học.

### 3.4.7. Thể ẩn

Các triệu chứng lâm sàng không có biểu hiện. Phát hiện những trường hợp này là dựa vào cấy khuẩn ở những người có tiếp xúc với bệnh nhân.

Ở một số bệnh nhân không thể phân biệt được là thể nào rõ rệt, có thể có tsiệu chứng của 2 hay nhiều thể khác nhau, đó là thể phối hợp.

## 4. CHẨN ĐOÁN

### 4.1. CHẨN ĐOÁN BỆNH GIẢ LAO

Bệnh cảnh lâm sàng của bệnh giả lao rất đa dạng đồng thời các thể ít triệu chứng và thể ẩn rất khó chẩn đoán, bệnh giả lao cũng ít gặp và đồng thời ít quen thuộc đối với thầy thuốc. Do vậy một số bệnh nhân không được phát hiện hoặc được chẩn đoán ra một bệnh khác.

- *Về lâm sàng và dịch tễ*, cần phải chú ý những điểm sau : bệnh phát vào vụ xuân, có tính chất tập thể ở một số người cùng ăn một thức ăn hoặc một nguồn nước uống. Bệnh khởi phát cấp tính và thường có diễn biến theo kiểu hình sóng, ban có dạng Scarlatin, tổn thương nhiều cơ quan mà đặc biệt là đường tiêu hoá. Chẩn đoán quyết định phải dựa vào xét nghiệm vi khuẩn và huyết thanh học.

- *Cấy khuẩn*: bệnh phẩm là phân, máu, chất nhầy họng (nhầy họng cần lấy vào ngày đầu của bệnh khi sốt cao, phân có thể lấy suốt cả quá trình của bệnh).

Nuôi cấy vi khuẩn giả lao theo những phương pháp thông thường không cho kết quả dương tính, phải nuôi cấy theo phương pháp Peterson (1963): môi trường có dung dịch đệm phốt phát (pH : 7,6) và ở nhiệt độ lạnh. Giữ môi trường nuôi cấy vi khuẩn từ 7 - 28 ngày ở nhiệt độ 3 - 4$^0$C. Sau đó tiếp tục cấy chuyển sang môi trường nuôi dưỡng đặc và tiếp theo cấy chuyển sang môi trường Pepton với Glucoza và phenol đỏ (pH 7,4 - 7,6). Tới ngày 2 - 9, màu đỏ của Phenol sẽ chuyển sang màu vàng do vi khuẩn sinh sản và phân huỷ Glucoza.

Trong thời kỳ nhiễm khuẩn huyết có thể lấy máu tiêm truyền cho động vật thực nghiệm.

- *Phản ứng huyết thanh* chẩn đoán bệnh giả lao thường được dùng là phản ứng ngưng kết và ngưng kết hồng cầu thụ động. Ở tuần đầu của bệnh, hiệu giá kháng thể từ 1/50 - 1/400 , nhưng cuối tuần 2-đầu tuần 3 tăng lên tới 1/800 - 1/1380 hoặc cao hơn. Sau đó nồng độ kháng thể giảm dần.

Năm 1970 đã ứng dụng phản ứng ngưng kết hồng cầu giúp phát hiện kháng nguyên của vi khuẩn ở dịch phổi và nước tiểu ở những ngày đầu của bệnh.

### 4.2. CHẨN ĐOÁN PHÂN BIỆT

#### 4.2.1. Chẩn đoán phân biệt với bệnh Scarlatin

Khác với Scarlatin, giả lao không có viêm hạnh nhân cấp và viêm hạch lympho khu vực. Ban của giả lao thường là đa dạng, xuất hiện vào ngày thứ 1-6 của bệnh trên

nền da không có biến đổi hoặc là vàng. Trong khi đó ban của Scarlatin thuần nhất (1 kiểu) là những chấm phát sinh trong ngày thứ 1-2 của bệnh trên nền da xung huyết. Ngoài ra, giả lao còn xuất hiện các triệu chứng "đeo găng", "đeo tất" và "mũ trùm" mà trong bệnh Scarlatin không gặp. Trong bệnh Scarlatin không gặp triệu chứng viêm hồi tràng và viêm mạc treo như bệnh giả lao...

### 4.2.2. Chẩn đoán phân biệt với bệnh thương hàn

Khác với thương hàn, giả lao có ban dạng Scarlatin và xuất hiện sớm. Trong công thức máu của giả lao thấy tăng bạch cầu, tăng Eozinophil, tăng tốc độ máu lắng. Còn thương hàn thì bạch cầu giảm, mất Eozinophil và tốc độ máu lắng bình thường.

### 4.2.3. Chẩn đoán phân biệt với viêm ruột thừa cấp

Giả lao thường là đau ít hơn viêm ruột thừa cấp, nhưng hội chứng nhiễm độc lại nặng hơn, và không có biểu hiện kích thích màng bụng. Khám bệnh nhân cần tỷ mỷ và tìm những dấu hiệu khác của giả lao (ban, tổn thương các khớp ...).

Viêm ruột thừa cấp cũng có thể xảy ra ở bệnh nhân giả lao. Trong trường hợp đó nếu phẫu thuật muộn mà chỉ điều trị giả lao thì có thể dẫn tới thủng ruột thừa và viêm phúc mạc. Do vậy ở những bệnh nhân giả lao có hội chứng bụng cấp phải mời ngoại khoa hội chẩn.

### 4.2.4. Chẩn đoán phân biệt với thấp khớp cấp

Thể khớp của bệnh giả lao cũng khó phân biệt với thấp khớp, đặc biệt là những trường hợp giả lao đơn phát diễn ra không có ban hoặc là dạng ngoại ban hình hạt (sẩn). Trong những trường hợp này chẩn đoán phải dựa vào diễn biến ở bệnh nhân và các biện pháp chẩn đoán đặc hiệu (vi khuẩn và huyết thanh học).

### 4.2.5. Chẩn đoán phân biệt với viêm gan virut

Vàng da của giả lao xuất hiện trong thời kỳ sốt cao và nhiễm độc nặng. Triệu chứng lâm sàng và xét nghiệm về những tổn thương gan ở giả lao rút nhanh chóng theo mức độ lui của triệu chứng nhiễm độc. Men Transaminase ở bệnh giả lao tăng nhẹ hoặc bình thường, tăng bạch cầu, giảm Eozinophil, giảm Lymphocyt tương đối, tốc độ máu lắng tăng. Ở viêm gan virut giảm bạch cầu, tốc độ máu lắng ít thay đổi.

## 5. ĐIỀU TRỊ

- Thuốc có tác dụng hơn cả để điều trị bệnh giả lao là Chloramphenicol dùng với liều trung bình 2 - 2,5 g/ngày trong 2 tuần.

- Khi có tái phát thì dùng thuốc kích thích miễn dịch: Peltoxyl 0,1 - 0,2g, Metylyrasil 0,5 - 1,0g x 4 lần/ngày, Pyrogenal tiêm bắp thịt 1ml x 3 - 4 ngày, Prodigyozan 1ml x 4 - 5 ngày.

- Nếu có biểu hiện nhiễm độc rõ thì dùng các biện pháp giải độc : truyền tĩnh mạch Riger lactat, Glucose... kết hợp với Vitamin.

- Những trường hợp nặng có thể dùng Corticoid : Cortisol 150 - 200 mg/ngày (hoặc Prednisolon 40 - 60 mg, Triamxinolon 30 - 40 mg, Dexamethason 4 - 5 mg) trong thời gian từ 6 - 7 ngày.

- Đối với tất cả các bệnh nhân phải tăng cường các vitamin.

- Ở các bệnh nhân giả lao có tăng quá trình dị ứng do vậy cần thiết phải dùng các thuốc kháng Histamin như Dimedrol, Pypolphen, Clorua Canxi, Clarytil...

- Trong phức hợp điều trị giả lao cần chú ý các thuốc điều trị triệu chứng. Khi có đau đầu, đau khớp nhiều dùng các dẫn xuất của Axit Salixilic (Salixilat Natri, Aspirin, Salixilamid), Pyrazolon (Amidopirin, Analgin, Butadion, Reopyrin), Anilin (Phenaxetin, Paracetamol), Diclophenac là thuốc có tác dụng chống viêm và hạ sốt.

- Để chống những rối loạn về tim mạch và có thể dẫn tới truỵ tim mạch nên dùng Cafein, Cordiamin, Strychnin và các thuốc sản phẩm của mã tiền, các Glycozid cường tim (các Digitalis, Corglycon).

- Khi có biểu hiện của viêm dạ dày, ruột gây đi lỏng dùng các thuốc cầm đi ngoài và các thuốc có tác dụng se niêm mạc (Tanalbin, Sous nitrat Bismuth, Smecta ...).

- Trong thời kỳ hồi phục phải tăng cường bồi dưỡng.

- Cho bệnh nhân ra viện khi các triệu chứng lâm sàng đã ổn định và 2 lần xét nghiệm vi khuẩn học âm tính nhưng tối thiểu cũng phải quá 21 ngày kể từ khi bắt đầu của bệnh.

## 6. DỰ PHÒNG

Chưa có khả năng phòng chống chuyên biệt. Do vậy để phòng bệnh giả lao cơ bản là việc cải tạo môi trường ngoại cảnh, diệt chuột và các loài gặm nhấm ở nơi có ổ bệnh. Phát hiện sớm những bệnh nhân giả lao và điều trị kịp thời tại các cơ sở truyền nhiễm. Kiểm tra vệ sinh những nhân viên làm ở những cơ sở cung cấp nước, thực phẩm... và kiểm tra chế độ bảo quản, vệ sinh an toàn thực phẩm

# BỆNH DO BRUCELLA
## (Brucellosis)

## 1. DỊCH TỄ HỌC

Bệnh do Brucella còn gọi là bệnh sốt làn sóng, là bệnh truyền nhiễm cấp tính do Brucella gây ra. Bệnh chủ yếu ở động vật, lây sang người do tiếp súc với động vật bị nhiễm mầm bệnh hoặc do ăn phải sữa và các sản phẩm của sữa có chứa mầm bệnh. Các triệu chứng của bệnh thường biểu hiện không đặc hiệu với sốt kéo dài liên tục hoặc sốt cơn, khó chịu, đau khớp, gầy sút cân...

### 1.1. MẦM BỆNH

Brucella là một cầu-trực khuẩn, gram âm, kích thước nhỏ, không có vỏ, không nha bào, sống trong tế bào, phát triển tốt nhất ở nhiệt độ 37$^0$C, môi trường giàu $CO_2$. Ở đất, nước, chất thải của súc vật, thực phẩm... có thể sống dai dẳng vài tháng. Ở nước có thể tồn tại 4-10 tuần. Nhưng dễ bị diệt bởi sức nóng trên 70$^0$C, ánh sáng trực tiếp của mặt trời, dung dịch Cloramin 0,2%, Clorua vôi 5%, Crezyl 2%...

Có 4 chủng Brucella khác nhau về hình thái, gây bệnh ở các loài động vật khác nhau và khả năng gây bệnh cho người theo thứ tự giảm dần là:

- B. melitensis thường gây bệnh ở cừu, dê
- B. suis thường gây bệnh ở lợn
- B. abortus thường gây bệnh ở trâu, bò
- B. canis thường gây bệnh ở chó

Có thể tìm thấy mầm bệnh ở các tổ chức, máu, dịch tiết, nước tiểu, dịch âm đạo...

### 1.2. DỊCH TỄ HỌC

#### 1.2.1. Nguồn bệnh

Là các loài động vật có vú (gia súc, lợn, dê, cừu, trâu bò...; có thể cả bò rừng, chó sói, hươu, nai...). Động vật mắc bệnh do giao cấu, do ăn phải sữa hoặc thịt các súc vật khác bị nhiễm mầm bệnh.

#### 1.2.2. Đường lây

- *Lây qua đường tiêu hoá:* do ăn phải thịt, sữa động vật có mầm bệnh chế biến không tiệt trùng hoặc đun nấu không kỹ.

- *Lây qua da - niêm mạc*: do tiếp xúc với máu, dịch tiết, nước tiểu... của động vật có Brucella. Vi khuẩn vào cơ thể lành qua vết da xước, qua kết mạc hoặc qua xông, hít. Nhưng hiếm có lây truyền trực tiếp từ người sang người.

#### 1.2.3. Đặc điểm dịch tễ

- *Bệnh gặp trên toàn thế giới*, nhất là các nước vùng Địa Trung Hải, Châu Âu, Đông và Bắc Phi, Trung Đông, Ấn độ, Trung Á, Mehico, Trung và Nam Mỹ...

- *Bệnh có tính chất nghề nghiệp*, gặp chủ yếu ở nam, lứa tuổi lao động và thường ở những người làm các nghề mổ thịt súc vật, chăn nuôi gia súc, thú y, người bán thịt...

- Thời gian đáp ứng miễn dịch chưa rõ.

## 2. CƠ CHẾ BỆNH SINH VÀ GIẢI PHẪU BỆNH LÝ

- *Sau khi xâm nhập vào cơ thể, Brucella bị thực bào* bởi bạch cầu đa nhân và đại thực bào. Một số vi khuẩn bị giết, số còn lại nhân lên và phá huỷ các tế bào này. Brucella có thể tồn tại bằng cách ức chế hiện tượng mất hạt của các tế bào hạt chứa Mycloperoxidase. Vì vậy chúng ngăn cản cơ chế diệt khuẩn phụ thuộc Myeloperoxidase.

- *Vi khuẩn theo hệ bạch huyết tới các hạch lympho.* Tại đây, nếu không bị tiêu diệt, chúng vào máu, đến các tế bào của hệ võng nội mô như gan, lách, tuỷ xương và một số cơ quan khác như thận... Vi khuẩn nằm trong các tế bào thực bào được bảo vệ khỏi tác dụng của các kháng sinh và kháng thể.

- *Tổn thương giải phẫu bệnh lý đặc hiệu* là những u hạt (module) giống củ lao, thấy ở lách, hạch lympho, gan...Đây chính là phản ứng của cơ thể đối với vi khuẩn, hình thành bởi các tế bào biểu mô, tế bào khổng lồ, tế bào lympho và tương bào. B. abortus thường gây bệnh nhẹ với các u hạt không bị bã đậu hoá ở gan và các tổ chức võng nội mô khác. B. suis gây bệnh nặng hơn với hiện tượng hoá mủ và các u hạt bã đậu hoá. B. melitensis là nguyên nhân của những trường hợp cấp tính rất nặng có thể dẫn đến tàn tật. B.canis gây bệnh nhẹ như B. abortus. Các đại thực bào hoạt động có thể diệt được Brucella và xuất hiện đáp ứng miễn dịch. Các u hạt cuối cùng sẽ bị xơ hoá và vôi hoá.

- *Brucella có thể vào thai nhi* trong thời kỳ mang thai và làm sảy thai nhờ sự có mặt của Erythritol, đây là chất kích thích sự phát triển của vi khuẩn. Tuy nhiên Erythritol chỉ có rất ít ở người và tỷ lệ sảy thai do Brucella chỉ như các bệnh nhiễm khuẩn huyết khác.

## 3. LÂM SÀNG

Bệnh do Brucella có thể không triệu chứng, chỉ có xét nghiệm huyết thanh. Bệnh được chia thành các thể : cấp tính, cục bộ và mạn tính.

### 3.1. THỂ CẤP TÍNH

#### 3.1.1. Thời kỳ nung bệnh

7 - 21 ngày, có thể tới 1 tháng.

#### 3.1.2. Khởi phát

Từ từ, không rầm rộ. với biểu hiện sốt nhẹ, mệt mỏi, khó chịu, đau đầu, đau mỏi cơ khớp, vã mồ hôi, gai rét. Hầu hết bệnh nhân đều ăn kém, sút cân. Riêng B. melitensis có thể khởi phát đột ngột với sốt cao.

### 3.1.3. Toàn phát

- *Sốt kiểu làn sóng* (triệu chứng kinh điển): các đợt sốt cao xen kẽ đợt sốt nhẹ hoặc không sốt. Mỗi đợt sốt từ 10-20 ngày, nhiệt độ 39-40$^0$C và thường lên xuống thất thường. Có thể có nhiều đợt sốt kéo dài vài tuần đến vài tháng. Ngoài kiểu sốt kinh điển, còn có các kiểu sốt khác:

+ Sốt liên tục hình cao nguyên, hiếm gặp.

+ Sốt cơn giống sốt rét

+ Sốt nhẹ, thỉnh thoảng có một cơn sốt cao

- *Các triệu chứng khác*: đau khắp người, ra nhiều mồ hôi về đêm, ăn ngủ kém, lách to (10 - 20% tổng số bệnh nhân), sưng đau các hạch bạch huyết (15-50%) và gan to (<10%)...

- *Xét nghiệm*: Bạch cầu máu ngoại vi thường giảm, nhưng bạch cầu lympho và mono tăng, hồng cầu có thể giảm, tốc độ lắng máu bình thường hoặc tăng

### 3.2. THỂ CỤC BỘ

Tổn thương do vi khuẩn gây ra có thể ở mọi cơ quan, tập trung chủ yếu ở tuỷ xương, lách, hệ tiết niệu - sinh dục, phổi và nội tâm mạc.

- *Viêm xương tuỷ*: xảy ra ở động vật có xương sống, hay ở vùng thắt lưng cùng. Hình ảnh viêm trên phim chụp cắt lớp xuất hiện sớm, tiếp đó là các hình ảnh loãng xương, các đĩa đệm bị phá huỷ về phía trước và hình thành các gai xương hình "mỏ vẹt".

- *Viêm khớp* ít gặp, nếu có thường ở khớp gối.

- *Áp xe lách* có thể xảy ra ở những nơi các u hạt đã bị vôi hoá.

- *Hệ tiết niệu sinh dục*: có thể viêm mào tinh hoàn, viêm tinh hoàn, tuyến tiền liệt, viêm thận.

- *Hệ thần kinh*: viêm não-màng não (có biểu hiện lâm sàng giống viêm màng não lao); viêm tuỷ, viêm rễ thần kinh và thần kinh ngoại vi hiếm gặp.

- Tràn dịch màng phổi và viêm phổi có thể gặp.

- Viêm nội tâm mạc là nguyên nhân chủ yếu gây tử vong của bệnh. Thường gặp ở van động mạch chủ của nam giới, tạo ra những vết sùi, loét lớn, tỷ lệ suy tim do ứ trệ và nghẽn tắc mạch cao. Đều trị cần kháng sinh và thay van tim.

### 3.3. THỂ MẠN TÍNH

Là những trường hợp kéo dài đến 1 năm hoặc hơn. Bệnh nhân có thể có hoặc không có biểu hiện lâm sàng, có thể chỉ thấy mệt mỏi, suy nhược, đôi khi không có sốt.

Bệnh có thể xảy ra ở những thầy thuốc thú y khi đỡ đẻ cho những động vật bị mắc bệnh, với những triệu chứng : hồng ban, ban sẩn hoặc mụn mủ trên bàn tay, cánh tay.

## 4. CHẨN ĐOÁN

Brucellosis là bệnh hiếm gặp, có nhiều triệu chứng giống với khá nhiều bệnh như: tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn, Toxoplasmosis, lao, viêm gan virut, lupus ban đỏ hệ thống, thương hàn và một số bệnh khác.

Vì vậy, chẩn đoán nghi ngờ khi bệnh nhân làm nghề giết mổ súc vật, thầy thuốc thú y, nông dân và một số người có tiếp xúc với thịt súc vật hoặc đồ hộp bị lây nhiễm... Các xét nghiệm thông thường không có giá trị chẩn đoán. Chẩn đoán xác định dựa vào nuôi cấy và chẩn đoán huyết thanh.

### 4.1. NUÔI CẤY

Phân lập Brucella từ máu, tuỷ xương, hạch, lách, gan, các dịch tổ chức... của bệnh nhân có giá trị chẩn đoán xác định. Tuy nhiên, chỉ có 15 - 20% số bệnh nhân được phát hiện bằng nuôi cấy.

Ở thể cục bộ, việc chẩn đoán xác định còn phải dựa vào sinh thiết, cấy dịch tổ chức tại chỗ.

### 4.2. CHẨN ĐOÁN HUYẾT THANH

Hầu hết các trường hợp Brucellosis phải dựa vào chẩn đoán huyết thanh trên cơ sở sử dụng test ngưng kết chuẩn Brucella. Test này cho phép phát hiện những kháng thể trực tiếp chống lại kháng nguyên Lipopolysaccharide của Brucella. Khi hiệu giá = 1/160 là phản ứng dương tính và chứng tỏ cơ thể đã và đang nhiễm Brucella hoặc nhiễm các tác nhân khác có phản ứng chéo với Brucella (như Vibrio cholerae, Francisella tularensis, Yersinia enterocolitica...). Sau 1 - 4 tuần, nếu hiệu giá tăng lên 4 lần chứng tỏ cơ thể mới nhiễm Brucella hoặc các tác nhân giống Brucella.

Nếu trường hợp nghi ngờ Brucellosis, hiệu giá kháng thể phải đạt 1/1280. Phản ứng âm tính khi hiệu giá < 1/160.

Các phương pháp chẩn đoán huyết thanh thường sử dụng kháng nguyên B. abortus và các kháng thể của B. melitensis và B. suis có phản ứng chéo với B. abortus. Kháng thể của B. canis không có phản ứng chéo với kháng nguyên B. abortus nhưng không cần thiết phải phát hiện kháng thể này.

Kháng thể IgM của Brucella tăng rất sớm, thường ở tuần đầu của bệnh, đạt đỉnh cao sau 3 tháng rồi giảm dần. Tuy nhiên, hiệu giá kháng thể cao có thể tồn tại hàng năm. Kháng thể IgG xuất hiện 2 - 3 tuần sau khi nhiễm mầm bệnh, đạt đỉnh cao ở tuần thứ 8 và tiếp tục tồn tại. Nhờ điều trị, hiệu giá IgG giảm nhanh và thường mất trong vòng một năm. Sự tồn tại của IgG chứng tỏ quá trình lây nhiễm vẫn tiếp tục. Khi bệnh tái phát, cả IgM và IgG đều tăng lên. Người ta thấy rằng nếu sử dụng 2 - ME (2.mercapto ethanol) trong test ngưng kết chuẩn sẽ làm mất hoạt tính ngưng kết của IgM và cho phép phát hiện riêng rẽ kháng thể IgG ngưng kết.

Test da Brucella chỉ để phát hiện những nhiễm trùng trong quá khứ, nay ít được sử dụng.

## 5. ĐIỀU TRỊ - DỰ PHÒNG VÀ TIÊN LƯỢNG

### 5.1. ĐIỀU TRỊ BẰNG KHÁNG SINH

- Phối hợp kháng sinh hay được sử dụng là:

Doxycyclin (hoặc Tetracyclin) uống 3-6 tuần + Streptomycin tiêm bắp trong 2 tuần đầu.

*Liều dùng*: Doxycyclin 100mg x 2 lần/ngày

Tetracyclin 30mg / kg / 24giờ

Streptomycin 15mg / kg x 2 lần/ngày.

Liều dùng Tetracyclin có thể kéo dài hơn nếu là Brucellosis thể cục bộ. Những bệnh nhân tái phát phải được điều trị lại với liều tương tự. Không dùng Tetracyclin cho phụ nữ có thai và trẻ < 8 tuổi. Giảm liều Streptomycin ở những bệnh nhân suy thận.

- Một số cách sử dụng kháng sinh khác như :

Tetracyclin + Gentamixin (hoặc Rifampycin)

Streptomycin đơn thuần

Trimethoprim - Sulfamethoxazol,

Nhưng các phác đồ này tác dụng kém phác đồ phối hợp Tetracyclin - Streptomycin nêu trên.

*Khi không có chỉ định dùng Tetracyclin + Streptomycin* có thể dùng phối hợp Trimethoprim 480 mg/ngày + Sulfamethoxazole 2400mg/ngày trong 4 tuần, tuy nhiên với cách dùng này bệnh hay tái phát.

*Có thể phối hợp Rifampycin* (900mg/ngày) *với Tetracyclin + Streptomycin* hoặc TMP - SMX khi bệnh nhân có đáp ứng kém hoặc khi có viêm màng não, viêm nội tâm mạc.

*Ciprofloxacin* hay gây tái phát và không nên sử dụng.

Vai trò của *Cephalosporin thế hệ 3* còn đang được nghiên cứu, mặc dù nó cũng có tác dụng với Brucella invitro.

## 5.2. DỰ PHÒNG

Để ngăn ngừa bệnh lây từ súc vật sang người phải loại bỏ hoàn toàn các súc vật gây bệnh, đồng thời phải gây miễn dịch cho những động vật chưa mắc bệnh bằng cách tiêm vacxin Brucella sống giảm độc lực.

Hiện nay chưa có vacxin dành cho người. Nguy cơ nhiễm bệnh có thể được giảm xuống nhờ sử dụng sữa và các sản phẩm sữa được tiệt trùng theo phương pháp Pasteur. Với những người làm những công việc có nguy cơ lây nhiễm cao (như thầy thuốc thú y, kiểm định thực phẩm...) cần được trang bị các phương tiện bảo hộ như quần, áo, găng tay, ủng, băng vết thương...

## 5.3. TIÊN LƯỢNG

Trước khi sử dụng liệu pháp kháng sinh, tỉ lệ tử vong < 5% và có khoảng 15% bệnh nhân kéo dài tới 3 tháng.

Sau khi đưa kháng sinh đặc hiệu vào điều trị, tỉ lệ tử vong còn < 2% và hiếm gặp những trường hợp bệnh kéo dài. Nếu có bệnh nhân kéo dài trên 1 tháng phải nghĩ tới bệnh khác hoặc Brucellosis có biến chứng.

# NHIỄM KHUẨN - NHIỄM ĐỘC ĂN UỐNG
## (Alimentary Toxinfection)

### 1. ĐẠI CƯƠNG

- Nhiễm khuẩn - nhiễm độc ăn uống là căn bệnh rất hay gặp, đặc biệt là ở những nước nghèo, chậm phát triển, các nước nhiệt đới.

- Người bị bệnh do ăn phải thức ăn đã bị ô nhiễm bởi vi khuẩn hoặc độc tố của vi khuẩn.

- Bệnh cảnh lâm sàng thường gặp nhất là hội chứng viêm dạ dầy - ruột cấp.

- Nhiễm khuẩn nhiễm độc thức ăn được chia làm 2 loại chính sau:

+ Loại ăn phải thức ăn có chứa vi khuẩn có khả năng đột nhập vào niêm mạc dạ dầy ruột và gây bệnh (điển hình là Salmonella).

+ Loại ăn phải thức ăn có chứa độc tố của vi khuẩn đã hình thành sẵn trong thức ăn và chính độc tố này gây bệnh. Không có sự nhân lên của vi khuẩn ở trong ruột hoặc nếu có chỉ là thứ phát. Ví dụ như: Độc tố của tụ cầu vàng, Clostridium perfringens, Clostridium botulinum.

### 2. NHIỄM KHUẨN-NHIỄM ĐỘC THỨC ĂN DO SALMONELLA (Nontyphoidial Salmonellosis)

Hay gặp nhất trong các nguyên nhân gây nhiễm khuẩn nhiễm độc thức ăn. Bệnh gặp khắp nơi trên thế giới.

#### 2.1. MẦM BỆNH

- Là các Salmonella thuộc nhóm không gây bệnh thương hàn và phó thương hàn ở người mà gây bệnh nhiễm trùng nhiễm độc thức ăn.

- Có khoảng 1.500 typ huyết thanh.

- Gây bệnh cho người chỉ có hơn 10 chủng, phổ biến nhất là: S. typhimurium và S. enteritidis. Sau đó là một số chủng ít gặp hơn như: S. beidelberg, S. cholerae-suis, S. panama, S. newport, S. anatum, S. sendai, S. gallinarum, S. pullorum, S.virchow, S.dublin v.v...

- Salmonella là trực khuẩn gram (-), có lông, có thể tồn tại và sinh sản trong tế bào, kể cả trong đại thực bào, có sức đề kháng tốt, tồn tại ở ngoại cảnh trong đất được vài tháng, trong nước và trong phân được vài tuần, trong thực phẩm đông lạnh được 2 - 3 tháng. Salmonella sống được cả ở các thực phẩm có nồng độ muối cao; ở $100^0C$ thì phải trên 5 phút mới diệt được vi khuẩn.

#### 2.2. NGUỒN BỆNH

- Nguồn bệnh chủ yếu là súc vật. Salmonella có ở trong phân và nước tiểu của lợn, gà, vịt, chim, chuột, mèo.v.v... ở dạng mang trùng lành. Salmonella cũng có thể gây bệnh cấp tính cho súc vật, lúc đó Salmonella có thể ở cả máu.

- Người mang khuẩn lành hoặc người bệnh trong thời kỳ hồi phục có thể là nguồn lây thứ yếu.

## 2.3. ĐƯỜNG LÂY

Lây bằng đường tiêu hóa:

+ Khi ăn các thức ăn có nguồn gốc động vật bị ô nhiễm Salmonella (như: thịt, đặc biệt thịt sống, tái), sữa, trứng (gà, vịt), trai, sò, hến trong qúa trình chế biến thức ăn.

+ Khi dùng rau sống, hoa quả, nước uống bị nhiễm bởi phân người và súc vật.

## 2.4. SỨC THỤ BỆNH

- Tất cả mọi lứa tuổi đều có thể bị bệnh.

- Những người không có axit dạ dầy do cắt dạ dầy hoặc dạ dầy thiếu độ toan thường dễ mắc bệnh.

- Những người bị suy giảm miễn dịch (do bẩm sinh hoặc những bệnh ở đường tiêu hóa như ung thư, viêm đại trực tràng xuất huyết, xơ gan.v.v... ) dễ mắc các thể nặng như: nhiễm khuẩn huyết, ổ mủ ở các phủ tạng...

## 2.5. TÍNH CHẤT DỊCH

- Thường là những vụ dịch nhỏ, tản phát có liên quan đến các tập thể cùng ăn một loại thức ăn bị ô nhiễm (đơn vị bộ đội, nhà trẻ, trong một gia đình...).

## 2.6. BỆNH SINH

* Bệnh do 3 yếu tố quyết định:

+ *Yếu tố môi trường*: Là lượng vi khuẩn chứa trong thức ăn được đưa vào trong cơ thể.

+ *Yếu tố vi khuẩn*: Khả năng đột nhập vào tế bào biểu mô ruột, khả năng nhân lên trong các thực bào đơn nhân và sức đề kháng với các peptit bảo vệ của ruột.

+ *Yếu tố đề kháng của vật chủ*: Tình trạng axit của dạ dầy, khả năng hoạt động của các tế bào thực bào di chuyển nhanh và sự hoạt hóa của dòng tế bào lymphocyt T trong cơ chế bảo vệ.

* Mối tương quan giữa 3 yếu tố này quyết định các thể bệnh:

Từ không triệu chứng tới viêm dạ dầy ruột điển hình, tới các thể nặng hơn như: nhiễm khuẩn huyết, thể có nhiều ổ mủ ở nội tạng.

- *Thể viêm dạ dầy - ruột cấp*: Salmonella theo thức ăn vào dạ dầy ruột, đột nhập vào niêm mạc dạ dầy ruột non rồi sinh sản phát triển mạnh tại đó (chủ yếu ở ruột non) đồng thời giải phóng các độc tố ruột (Entero-toxin) gây nên hội chứng nhiễm khuẩn, nhiễm độc và hội chứng viêm dạ dầy - ruột cấp (Gastro-enteritis). Đôi khi Salmonella có thể kết hợp gây viêm cả đại tràng.

- *Khi sức đề kháng của cơ thể bị suy yếu* (như suy giảm miễn dịch, có các bệnh lý nặng ở đường tiêu hóa) hoặc mắc các chủng Salmonella có khả năng xâm nhập mạnh (ví dụ: S. cholerae-suis) thì Salmonella sẽ đột nhập vào máu rồi xâm nhập nội tạng gây nên các thể: *nhiễm khuẩn huyết và có các ổ mủ thứ phát.*

## 2.7. TRIỆU CHỨNG LÂM SÀNG

### 2.7.1. Thể viêm dạ dầy - ruột cấp (gặp phổ biến nhất):

- Ủ bệnh: Trung bình từ 12 đến 36 giờ sau khi ăn.

- Khởi phát: thường đột ngột, đôi khi có thể từ từ với nhiều bệnh cảnh khác nhau.

- Thể nhẹ: Không sốt, đi ỉa lỏng vài lần, bụng hơi đau.

- Thể vừa và nặng: Với 3 hội chứng điển hình là:

+ *Hội chứng nhiễm khuẩn nhiễm độc*: Thường sốt 38$^0$C - 40$^0$C, có rét run, nhức đầu, mệt mỏi, số lượng bạch cầu trong máu bình thường.

+ *Hội chứng viêm dạ dầy - ruột cấp*: Đau bụng vùng thượng vị và quanh rốn. Đôi khi lan toả khắp bụng. Buồn nôn và nôn nhiều lần, ỉa chảy nhiều lần trong ngày, phân thối, nhiều nước như tháo ra. Ỉa dễ không mót rặn. Trong phân có thể lẫn thức ăn chưa tiêu. đôi khi có ít nhầy và máu giống như bệnh lỵ khi có kèm đại tràng.

+ *Hội chứng mất nước điện giải:* Khát nước, khô môi, mắt trũng, gầy sút. Nếu nặng hơn thì mạch nhanh, nhỏ, huyết áp tụt, thiểu niệu, vô niệu, bụng chướng, chuột rút, chân tay lạnh...

- Xét nghiệm:

+ *Cấy phân*: Trước khi dùng kháng sinh có thể (+): Thường gặp chủng S. entritidis và S. typhi murium.

+ *Cấy máu* thường là âm tính. Nhưng nếu lấy máu sớm có thể dương tính.

- Tiến triển

Với cơ thể khỏe mạnh thường tự khỏi bệnh sau 2 - 3 ngày, đôi khi ỉa lỏng có thể kéo dài 1 tuần. Có thể gặp tử vong ở các đối tượng như: trẻ nhỏ suy dinh dưỡng, người già yếu do mất nước điện giải hoặc biến chứng nhiễm khuẩn huyết.

### 2.7.2. Thể nhiễm khuẩn huyết giống như thương hàn

- Bệnh cảnh lâm sàng có nhiều điểm giống với thương hàn nhưng không có tổn thương giải phẫu bệnh đặc hiệu của bệnh thương hàn.

- Thường do: S. cholarae - suis và S. dublin, S. typhimurium.

- Cửa vào là từ đường tiêu hóa, sau viêm dạ dầy ruột nhưng cũng có thể không có ỉa chảy sớm.

- Biểu hiện lâm sàng: Sốt kéo dài, nhiễm độc thần kinh nặng (có typhos), bụng chướng, gan lách to v.v...Nhưng bệnh khởi phát cấp tính hơn thương hàn. Các triệu chứng: đào ban, mạch nhiệt phân ly, giảm bạch cầu rất ít gặp.

- Cấy máu thường (+):

Thể này có tiên lượng nặng, đặc biệt ở các bệnh nhân AIDS hay tái phát và có thể xuất hiện trước khi chẩn đoán được AIDS.

### 2.7.3. Thể khư trú nội tạng

- Salmonella đột nhập và lan tràn theo đường máu rồi xâm nhập bất cứ cơ quan nào.

- Hay gặp do các chủng: S. typhi murium, S. enteritidis, S. cholerae - suis, S. virchow.

- Thể này thường tiếp sau nhiễm trùng ruột, mặc dù không có ỉa chảy sớm.

- Biểu hiện lâm sàng: Đột ngột sốt cao, rét run, sốt dao động, vã mồ hôi, nhiễm độc thần kinh nặng, cấy máu (+), số lượng bạch cầu trong máu bình thường. Kết hợp với viêm hoặc áp xe ở nhiều cơ quan như:

+ Viêm phổi, áp xe phổi, viêm mủ màng phổi.

+ Viêm nội tâm mạc, viêm ngoại tâm mạc, áp xe cơ tim, viêm động mạch (hay xảy ra ở người có phình mạch, xơ hóa động mạch).

+ Viêm não, màng não mủ, áp xe não: hay gặp ở trẻ nhỏ.

+ Viêm đường mật, áp xe lách thường do S. typhi murium, S. enteritidis.

+ Viêm đường tiết niệu, viêm thận mủ hay xảy ra ở người đang bị suy đường niệu, dị dạng đường niệu, đang điều trị các thuốc ức chế miễn dịch.

+ Viêm khớp mủ, viêm tuỷ xương.

- Tiến triển bệnh: Thường nặng nề, điều trị khó khăn.

### 2.7.4. Thể mang trùng lành

- Chỉ phát hiện được trong ổ dịch.

- Không có triệu chứng lâm sàng, chỉ xác định khi cấy phân dương tính.

- Thời gian mang trùng: Từ 1 - 3 tuần, có thể tới 2 tháng hoặc lâu hơn.

## 2.8. CHẨN ĐOÁN

### 2.8.1. Chẩn đoán quyết định, dựa vào:

+ Triệu chứng lâm sàng và yếu tố dịch tễ (có giá trị định hướng).

+ Xét nghiệm: (Có giá trị quyết định) khi:

- Cấy phân (+) với thể viêm dạ dầy - ruột, thể mang trùng lành.

- Cấy máu (+): Với thể giống thương hàn, thể khư trú nội tạng.

- Cấy mủ (+): Trong thể khư trú nội tạng.

### 2.8.2. Chẩn đoán phân biệt với:

- Nhiễm khuẩn nhiễm độc thức ăn do độc tố tụ cầu.

- Ỉa chảy do virut ở trẻ nhỏ.

- Bệnh tả.

- Lỵ trực khuẩn cấp.

## 2.9. ĐIỀU TRỊ

### 2.9.1. Thể viêm dạ dầy - ruột cấp

- Đa số các tác giả cho rằng điều trị kháng sinh ở thể này là không cần thiết vì không làm rút ngắn thời gian bị bệnh mà còn làm tăng thời gian mang trùng ở thời kỳ lại sức, cho nên với cơ địa tốt chỉ điều trị triệu chứng như: Cân bằng nước điện giải (đặc biệt ở trẻ nhỏ, người già). Hạ sốt, an thần, chống ỉa lỏng (đôi khi cần thiết khi đi ỉa lỏng quá nhiều).

- Ở những người bị suy giảm miễn dịch, những thể nặng ở người già, trẻ nhỏ có thể dùng kháng sinh:

+ Ampicilin 1g/lần : 3 - 4 lần/ngày x 5 - 7 ngày cho người lớn.

(Trẻ con dùng 100mg/kg/ngày, chia ra làm 3 - 4 lần uống).

+ Bactrim: 0,48 x 4 đến 6 viên/ngày, chia 2- 3 lần; Uống 5 - 7 ngày (người lớn).

Có thể dùng các kháng sinh khác như: Thiamphenicol, Quinolon (cẩn thận với trẻ nhỏ).

### 2.9.2. Thể nhiễm khuẩn huyết và khư trú nội tạng

- Kháng sinh: Chọn kháng sinh theo kháng sinh đồ. Nếu không dùng Cephalosporin thế hệ 3 hoặc Fluoroquinolon, Ampicilin (riêng Quinolon chỉ dùng cho người trên 15 tuổi).

Dùng kháng sinh đường tĩnh mạch, thời gian tối thiểu là 15 ngày.

- Rạch, dẫn lưu các ổ áp xe, nạo các ổ viêm xương.

### 2.10. PHÒNG BỆNH

- Không để người mang khuẩn làm ở xưởng chế biến thực phẩm, làm đồ chơi trẻ em.
- Bảo đảm khâu vệ sinh công nghiệp thực phẩm và nội trợ.
- Với cá nhân: Chủ yếu bằng vệ sinh ăn uống.

## 3. NHIỄM KHUẨN - NHIỄM ĐỘC THỨC ĂN DO TỤ CẦU

Nhiễm khuẩn nhiễm độc thức ăn do tụ cầu là do ăn phải thức ăn đã nhiễm ngoại độc tố ruột của tụ cầu. Bệnh cảnh chủ yếu là nôn, ỉa lỏng, đau bụng; hầu như không sốt. Diễn biến nhanh, mau bình phục.

### 3.1. MẦM BỆNH

- *Là Staphylococus aureus thuộc phage nhóm III, IV sinh ngoại độc tố ruột* và chính ngoại độc tố này là thủ phạm gây bệnh. Ngoại độc tố này có tính chịu nhiệt cao (ở $100^0$C phải cần 1 - 2h mới bị huỷ) và không làm thay đổi mùi vị thức ăn do đó khó phát hiện và dễ gây bệnh.

### 3.2. NGUỒN BỆNH

- *Là những người bị*: Viêm họng, viêm xoang, đang có các ổ mủ trên da (mụn, nhọt v.v...) do tụ cầu.
- *Là ổ súc vật*: Bò, dê v.v... bị viêm vú làm ô nhiễm sữa khi vắt sữa.

### 3.3. ĐƯỜNG LÂY

- *Là đường tiêu hóa qua thức ăn bị ô nhiễm.* Các thức ăn dễ bị như: thịt, cá, sữa thậm chí ở cả đồ hộp, rau dưa có nồng độ đường hoặc muối cao.

### 3.4. TÍNH CHẤT DỊCH

- *Dịch tản phát* ở một tập thể, một gia đình do ăn cùng một loại thức ăn bị ô nhiễm.

## 3.5. BỆNH SINH

Tụ cầu sau khi ô nhiễm vào thức ăn 4 - 5 giờ đã sản sinh ra ngoại độc tố ruột. Ngoại độc tố này khi vào dạ dầy, ruột không bị men tiêu hóa phá huỷ, chúng nhanh chóng thấm vào niêm mạc dạ dầy, ruột và máu tác động lên hệ thần kinh thực vật làm cường phó giao cảm, gây tăng co bóp dạ dầy - ruột dẫn đến đau bụng quặn, nôn, ỉa lỏng và có thể truỵ tim mạch.

## 3.6. TRIỆU CHỨNG LÂM SÀNG

- *Ủ bệnh*: ngắn, từ 30 phút đến 6 giờ, trung bình là 2 - 4 giờ.

- *Toàn phát*: Khởi bệnh đột ngột với triệu chứng:

+ Đau bụng dữ dội, đau quặn từng cơn ở vùng thượng vị nhiều hơn vùng rốn.

+ Buồn nôn và nôn mửa nhiều lần, thường xuất hiện sớm, trước khi ỉa lỏng.

+ Ỉa lỏng: Thường xuất hiện sau nôn. Nhưng có tới 50% số trường hợp không có ỉa lỏng.

+ Không sốt hoặc sốt nhẹ.

+ Nhức đầu, mệt mỏi, vã mồ hôi nhiều.

+ Nguy cơ mất nước, nặng có thể dẫn tới truỵ tim mạch.

- *Tiến triển*: Bệnh cảnh thường rầm rộ nhưng hồi phục nhanh chóng. Chỉ gặp tử vong ở trẻ nhỏ, người già yếu, suy kiệt do mất nước điện giải nặng.

## 3.7. CHẨN ĐOÁN

### 3.7.1. Chẩn đoán xác định, dựa vào:

- *Lâm sàng*: Nung bệnh ngắn. Không sốt. Đau bụng thượng vị và nôn nhiều. Ỉa lỏng ít. Tiến triển nhanh, hồi phục nhanh.

- *Xét nghiệm*: Tìm thấy độc tố ruột của tụ cầu và tụ cầu ở thức ăn thừa, nước rửa dạ dày.

### 3.7.2. Chẩn đoán phân biệt

- Thủng dạ dầy, viêm ruột thừa cấp, viêm đường mật cấp

- Ngộ độc các hóa chất phun trên rau quả.

- Nhiễm khuẩn nhiễm độc trên thức ăn do Salmonella.

- Tả.

## 3.8. ĐIỀU TRỊ

- Không có điều trị đặc hiệu.

- Bổ sung nước, điện giải cho đủ là quan trọng (bằng uống, tiêm truyền).

- Trợ tim mạch.

## 3.9. PHÒNG BỆNH

- Không để những người bị viêm xoang, viêm mũi họng làm nghề chế biến thực phẩm và nấu ăn.

- Bảo quản tốt các thức ăn đã chế biến.

## 4. NHIỄM KHUẨN NHIỄM ĐỘC THỨC ĂN DO CLOSTRIDIUM PERFRINGENS

- *Clostridium perfringens* là trực khuẩn Gram (+), sống yếm khí, có nha bào, chia ra 6 typ: A, B, C, D, E, F. Gây bệnh cho người, phổ biến là A, F, C. Ngoại độc tố anpha của chủng A và ngoại độc tố Beta của chủng F gây tổn thương niêm mạc và rối loạn chức năng hấp thụ của ruột, tổn tương thành mạch các phủ tạng.

- *Cl. perfringens* có nhiều ở trong đất, phân của người và súc vật, sống cộng sinh trong ruột. Khi thực phẩm bị ô nhiễm: thịt, cá dính đất phân rồi nấu không kỹ, đồ hộp khi đõng không đảm bảo vô trùng sẽ gây bệnh cho người dưới 2 bệnh cảnh là :

+ Nhiễm khuẩn nhiễm độc thức ăn giống như bệnh cảnh của tụ cầu (đôi khi phân như nước vo gạo, giống như bệnh tả) thường do chủng A, F.

+ Viêm tiểu tràng xuất huyết hoại tử: Đau bụng dữ dội, bụng chướng, ỉa nhiều lần, phân toàn máu, tình trạng nhiễm độc nặng, chẩn đoán xác định bằng phân lập mầm bệnh, phát hiện độc tố từ thực phẩm nghi ngờ, từ các bệnh phẩm (chất nôn, nước rửa dạ dầy, phân, máu) thường do chủng C và F gây nên.

- *Điều trị*: Chủ yếu điều trị triệu chứng như trong điều trị nhiễm khuẩn nhiễm độc thức ăn do tụ cầu. Với thể nhiễm khuẩn huyết thì dùng kháng sinh nhóm Imidazole (Flagyl), Cloramphenicol (hoặc một thuốc nhóm Betalactam phối hợp với một chất có tác dụng ức chế men Betalactamase như Augmentin, Unasyl.

## 5. NHIỄM KHUẨN NHIỄM ĐỘC THỊT HỘP DO CLOSTRIDIUM BOTULINUM

Nhiễm khuẩn nhiễm độc thịt hộp do Clostridium botilinum là bệnh thường có biểu hiện sốt nặng do dùng thức ăn đóng hộp (thịt, cá...) và các thức ăn nguội có nhiễm độc tố Clostridium botulinum. Đặc điểm lâm sàng là: có hội chứng dạ dầy - ruột, đồng tử dãn, khô miệng, mất phản xạ và bại liệt nhiều cơ.

### 5.1. MẦM BỆNH

Cl. botulinum là trực khuẩn Gram (+), sống kỵ khí, sinh nha bào. Nha bào có nhiều ở đất và có sức đề kháng cao. Có 7 chủng (A,B, C, D, E, F, G). Các chủng A, B, D, E hay gây bệnh cho người. Ngoại độc tố chủng Cl. botulinum không bền vững với nhiệt độ ở $100^0$C trong 10' thì bị huỷ và có độc lực rất mạnh.

### 5.2. BỆNH SINH

Các triệu chứng của bệnh là do ngoại độc tố của Cl. botulinum tác động và làm tổn thương hệ thần kinh phó giao cảm và các tế bào thần kinh vận động ở hành não, tuỷ sống gây nên các triệu chứng liệt và giảm tiết.

### 5.3. LÂM SÀNG

- Ủ bệnh từ 5 giờ - 5 ngày.
- Bệnh cảnh lâm sàng đa dạng phụ thuộc độc lực của chủng và lượng độc tố ăn vào.
- Khởi phát có các dấu hiệu về tiêu hóa như: buồn nôn, đau bụng, ỉa chảy.
- *Toàn phát*: Với các triệu chứng liệt có đặc điểm liệt cả 2 bên đối xứng phối hợp với những rối loạn tiết dịch các tuyến như:

+ Giảm tiết nước mắt, giảm tiết nước bọt dẫn tới khó nói, khó nuốt, khô miệng - mất trương lực thực quản.

+ Nhìn mờ, nhìn đôi, đồng tử dãn.

+ Bụng chướng, táo bón.

+ Mệt nhọc, yếu ớt, da khô.

+ Liệt các cơ ngoại vi.

+ Khi có liệt các cơ hô hấp thì bệnh cảnh rất nặng, dễ tử vong. Trong khi đó bệnh nhân hoàn toàn không sốt, không có hội chứng màng não, không có các dấu hiệu tổn thương hệ thần kinh trung ương.

### 5.4. CHẨN ĐOÁN

+ Chẩn đoán chủ yếu dựa vào lâm sàng là chính. Các xét nghiệm cho kết quả muộn.

+ Chẩn đoán phân biệt với bệnh nhược cơ, bại liệt, viêm họng do virut và liên cầu, tắc ruột.

### 5.5. ĐIỀU TRỊ

- Rửa dạ dầy, thụt tháo rửa ruột để loại trừ độc tố còn sót.
- Dùng huyết thanh kháng độc tố botulin hỗn hợp A,B, D, E tiêm bắp hoặc dưới da.
- Kháng sinh đề phòng bội nhiễm. Bổ sung nước, điện giải.
- Mở khí quản, hô hấp điều khiển nếu có liệt cơ hô hấp.
- Ăn qua sonde nếu có rối loạn nuốt.
- Vitamin nhóm B,C.
- Tỷ lệ tử vong còn cao.

### 5.6. DỰ PHÒNG

Không ăn đồ hộp đã hư hỏng (thủng, phồng...), không dùng thức ăn nguội nghi ô nhiễm...

## 6. NHIỄM KHUẨN - NHIỄM ĐỘC THỨC ĂN DO CÁC NGUYÊN NHÂN KHÁC

Ngoài các nguyên nhân thường gặp trên, người ta còn thấy một số nhiễm khuẩn nhiễm độc thức ăn do: Bacillies cereus, E.coli enterotoxinogen, Vibrio para haemolyticus, Aeromonas hydrophila...

# NHIỄM VIRUT ĐƯỜNG RUỘT VÀ BỆNH DO VIRUT ROTA

## 1. ĐẠI CƯƠNG VỀ NHIỄM VIRUT ĐƯỜNG RUỘT

### 1.1. PHÂN LOẠI CÁC VIRUT ĐƯỜNG RUỘT

| Nhóm virut | Serotyp | Đặc điểm Dịch tễ | Lâm sàng (Triệu chứng - Hội chứng đặc thù) |
|---|---|---|---|
| Virut Coxsackie nhóm A,B | 30 serotyp:<br>A: 1 - 24<br>B: 1 - 6 | - Tuỳ theo serotyp<br>- Đối tượng lây nhiễm chủ yếu là người<br>- Tăng ở trẻ em và về mùa nóng | Viêm họng mụn nước (herpangina); Đau nhói ngực (pleurodynia) thành dịch; VMN; viêm cơ tim; viêm màng ngoài tim; liệt; sốt ban; viêm màng tiếp hợp; bệnh hô hấp |
| Virut ECHO (enteric cyto-pathogenic human orphan) | 34 serotyp (1 - 34) | Tương tự virut Coxsackie | Viêm màng não nước trong; VMN-não; sốt ban; nhiễm khuẩn huyết sơ sinh; viêm dạ dày ruột; viêm cơ tim; viêm màng ngoài tim; liệt; bệnh hô hấp; viêm màng tiếp hợp |
| Virut Polio | 3 serotyp (1 - 3) | - Phân bố toàn cầu<br>- Tăng về mùa nóng và ở trẻ nhỏ | - Bại liệt<br>- Viêm màng não thanh dịch |
| Virut Entero (gây dịch viêm dạ dày - ruột) | Các virut:<br>- Rota<br>- Norwalk<br>- Astro<br>- Adeno đường ruột<br>- Calicivirus<br>- Corona đường ruột | - Dịch nhỏ khu trú<br>- Chủ yếu ở trẻ em<br>- Mùa lạnh | - Tiêu chảy cấp<br>- Viêm dạ dày tiểu tràng |
| Virut Entero mới | serotyp 68-72 (gồm cả HAV là typ 72) | | |

## 1.2. DỊCH TỄ HỌC NHIỄM VIRUT ĐƯỜNG RUỘT

### 1.2.1. Phân bố virut đường ruột

- Nhiễm virut đường ruột thay đổi theo mùa, vùng địa dư, tuổi và điều kiện kinh tế xã hội. Bệnh xuất hiện quanh năm ở vùng nhiệt đới; nhưng ở xứ lạnh phía Bắc, tăng rõ rệt vào mùa hè thu (tháng 6 đến tháng 10).

- Trẻ nhỏ nhiễm cao nhất, thanh thiếu niên mắc ít hơn. Ở vùng điều kiện kinh tế xã hội thấp, đông dân, vệ sinh môi trường-nguồn nước kém và phân sử lý kém, thường mắc cao hơn các vùng khác và thường đồng nhiễm nhiều typ.

- Chỉ số nhiễm virut đường ruột khác nhau tuỳ loại và serotyp. Ở nước phát triển thường lưu hành virut bại liệt chủng vacxin trong khi đó nước đang phát triển thường lưu hành chủng virut thiên nhiên có độc lực cao. Virut đường ruột không phải bại liệt thường lưu hành từ 1-3 typ huyết thanh khác nhau tuỳ theo địa phương. Một số virut đường ruột cứ cách vài năm lại gặp với tỷ lệ thấp trên cùng 1 vùng, trong khi một số khác gây dịch rồi biến mất nhiều năm sau. Đôi khi bùng ra những dịch virut đường ruột gần như toàn cầu. Lý do virut đường ruột xuất hiện rồi biến mất; từ lưu hành chuyển thành dịch chưa được sáng tỏ. Sự biến đổi của các chủng trong cùng một serotyp đôi khi là nguyên nhân của sự tái xuất hiện chu kỳ của serotyp đó.

### 1.2.2. Dịch tễ học phân tử

Những năm gần đây, những kỹ thuật di truyền phân tử được ứng dụng để nghiên cứu dịch tễ của virut đường ruột. Bằng kỹ thuật điện di gel oligonucleotide, kỹ thuật PCR... có thể giúp phân biệt virut Polio chủng vacxin và chủng thiên nhiên, xác định đường lan truyền của virut Polio và virut đường ruột không phải virut Polio, xác định các serotyp khác nhau...

### 1.2.3. Đường lây truyền

Cơ chế lây truyền của virut đường ruột chưa hoàn toàn sáng tỏ. Ba đường lây truyền đã được đề cập: đường tiêu hoá (phân-miệng), đường hô hấp và đường tiếp xúc.

- Đường tiêu hoá là đường lây chủ yếu vì thời gian thải virut ở ống tiêu hoá dài hơn thời gian thải ở đường hô hấp trên.

- Đường hô hấp: cũng đã được xác nhận là một đường lây của virut bại liệt và virut Coxsackie. Cả 2 loại virut này thường đồng thời thải cả 2 đường theo phân và đờm dãi.

- Đường lây do tiếp xúc giữa bệnh nhân với người xung quanh: cũng đã được đề cập nhưng chưa rõ cơ chế tiếp xúc trực tiếp hay gián tiếp lây nhiễm gia đình sang những đối tượng nguy cơ. Người ta đã phân lập được các virut đường ruột từ ruồi, gián, thức ăn ruồi bâu, phân chó... nhưng chưa chứng minh được vai trò trung gian của các yếu tố này.

Những trẻ thải virut không triệu chứng theo phân là những nguồn gieo rắc virut quan trọng nhất. Ở thành phố về mùa hè thường có nhiều serotyp virut đường ruột trong nước thải, nước cống, kể cả nước biển... Tuy nhiên, những vụ dịch do nước liên quan tới sò, ốc, tôm, cua... chưa hề được chứng minh,

Với virut đường ruột, thời kỳ lây mạnh nhất là lúc thải nhiều virut trong phân. Tái nhiễm hiếm xảy ra với 1 serotyp, nhưng khi xảy ra thường nhiễm thể tiềm tàng và thời gian thải virut ngắn hơn lần sơ nhiễm.

### 1.2.4. Thời gian nung bệnh và thời kỳ lây truyền

Vì nguồn lây thường là 1 người mang virut không triệu chứng nên thời gian nhiễm virut và thời gian nung bệnh thường khó xác định chính xác. Thời gian nung bệnh thông thường là 3-5 ngày (ngắn là 2 ngày, dài là 2 tuần). Bệnh nhân thải virut theo đờm rãi và phân từ nhiều ngày trước khi phát bệnh và tiếp tục thải virut nhiều tuần sau. Thời kỳ truyền bệnh mạnh là thời kỳ đầu của bệnh, khi bệnh nhân thải virut nhiều nhất.

## 1.3. CƠ CHẾ BỆNH SINH VÀ ĐÁP ỨNG MIỄN DỊCH

### 1.3.1. Cơ chế bệnh sinh

- *Virut đường ruột bám vào các thụ thể đặc hiệu trên màng tế bào*: Cả 3 typ virut Polio có một thụ thể chung trên tế bào Hela, nhưng Coxsackie B5 và virut ECHO 30 không bám được vào thụ thể này. Ngược lại những thụ thể khác ở tế bào Hela gắn được với virut Coxsackie B1-3-5, nhưng không gắn được với virut Polio và những serotyp khác của virut đường ruột. Virut nhập vào bào tương, giải phóng a xit nhân và tổng hợp RNA. Sau 6-7 giờ sẽ nhìn được các virion trong bào tương bằng kính hiển vi điện tử, chúng được giải phóng khi tế bào bị tiêu đi, với mức $10^5$ virion/1 tế bào.

- *Virut đường ruột nhiễm sang người do ăn uống thực phẩm, nước ô nhiễm virut*. Virut đầu tiên bám và nhân lên ở tế bào biểu mô màng hoặc tế bào lớp lamina propria (điều này chưa khẳng định) của hầu hoặc đoạn cuối của ruột. Sau đó 1-3 ngày, phát triển ở trong tổ chức lympho của ruột, nhất là ở Amydal và các mảng Bayer của hồi tràng. Số lượng virut ở mảng Bayer có thể đạt $10^7$- $10^8$ số lượng virut ban đầu ở Amydal. Thời gian thải virut tối đa 3-4 tuần ở họng và 5-6 tuần thậm chí lâu hơn ở phân.

- *Từ những tổ chức lympho dưới niêm mạc, virut đường ruột tới hạch bạch huyết* khu vực (cổ, mạc treo tràng), gây "nhiễm virut huyết nhẹ và lâm thời", sau virut lan theo máu tới các tổ chức võng mô (gan, lách, tuỷ xương, hạch bạch huyết sâu). Trong trường hợp nhiễm virut tiềm tàng (thường là phổ biến) quá trình nhân lên của virut ngừng ở giai đoạn này. Ở một số ít trường hợp, virut tiếp tục nhân lên trong các tổ chức võng mô và gây "nhiễm virut huyết" rõ, thường liên quan tới những hội chứng sốt không đặc hiệu. Giai đoạn "nhiễm virut huyết" sẽ làm cho virut lan rộng tới các cơ quan đích như màng não, tim, da... tại đây có tổn thương viêm và hoại tử, trong khi đó ở các tổ chức lympho của ruột và hệ võng mô không thấy viêm và hoại tử.

### 1.3.2. Yếu tố đề kháng và đáp ứng miễn dịch

- Cơ thể chống lại virut đường ruột bằng những yếu tố không đặc hiệu như: độ toan dịch dạ dày, nhu động ruột và quần thể vi khuẩn ruột...

- Miễn dịch dịch thể (kháng thể) với virut đường ruột là đặc hiệu typ. Đáp ứng miễn dịch diễn ra trong ống tiêu hoá thông qua các IgA tiết để ngăn ngừa virut bám và trong máu để ngăn ngừa virut lan tới cơ quan đích.

- Kháng thể kháng virut ruột từ mẹ có thể nhập vào trẻ sơ sinh qua rau thai hoặc qua sữa có thể giúp ngăn ngừa nhiễm virut cho trẻ sơ sinh hoặc gây nhiễm virut ẩn.

Trong huyết thanh cả IgM và IgG xuất hiện 1-3 ngày sau gây nhiễm virut đường ruột. IgM là thành phần chủ yếu trong tháng đầu và mất đi sau 2-3 tháng. IgG tồn tại suốt đời. Kháng thể IgA trong huyết thanh thường xuất hiện sau 2-6 tuần với hiệu giá thấp. Kháng thể kháng virut đường ruột có vai trò quan trong đối với sự phục hồi bệnh. Bệnh nhân không có Gamma-globulin trong máu thường bị nhiễm virut đường ruột kéo dài. Tuy nhiên, kháng thể trong huyết thanh không đủ để kìm hãm quá trình nhân lên của virut đường ruột trong các phủ tạng đích.

- Chức năng đại thực bào cũng là một yếu tố đáp ứng miễn dịch với virut đường ruột trên súc vật thực nghiệm. Mất chức năng đại thực bào làm tăng độ nặng của nhiễm Coxsackie B. Trong khi đó, ức chế chức năng lympho T không ảnh hưởng mấy tới quá trình nhiễm virut, mặc dù lympho T không ức chế sự nhân lên của virut đường ruột.

## 1.4. CHẨN ĐOÁN XÉT NGHIỆM

### 1.4.1 Phân lập virut

Đây là biện pháp chính, có ý nghĩa rất quan trọng trong chẩn đoán. Tuy nhiên, khi phân lập được virut từ phân và họng thì chưa thể kết luận về căn nguyên mầm bệnh vì nhiễm virut đường ruột có thể song song tồn tại với một bệnh khác đang diễn ra. Ngược lại, phân lập được virut từ dịch não tuỷ, dịch màng tim, từ tổn thương da... có ý nghĩa chẩn đoán chắc chắn. Phân lập virut còn có giá trị chẩn đoán mầm bệnh trong những trường hợp sau:

- Phân lập cùng một loại virut từ nhiều bệnh phẩm.

- Phân lập virut từ phân nhưng vào thời kỳ cuối của bệnh (vì đại tràng đoạn cuối là nơi thải virut muộn nhất).

### 1.4.2. Test huyết thanh

Test huyết thanh có giá trị nhất định trong chẩn đoán nhiễm virut đường ruột. Có nhiều test chẩn đoán huyết thanh. Test trung hoà là phương pháp chuẩn thông thường để xác định những kháng thể đặc hiệu trong huyết thanh và được áp dụng rộng rãi. Những kỹ thuật miễn dịch được xác định là nhạy hơn và đặc hiệu hơn test trung hoà.

Để tìm kháng thể đặc hiệu của virut, cần lấy huyết thanh bệnh nhân 2 lần vào giai đoạn cấp và giai đoạn phục hồi cách nhau 2-4 tuần (vì nhiễm virut đường ruột có thể để lại hiệu giá kháng thể cao và ổn định kéo dài).

### 1.4.3. Một số kỹ thuật mới được ứng dụng gần đây

Những kỹ thuật mới nhằm chẩn đoán nhanh, nhưng chưa có kỹ thuật nào nhạy và đặc hiệu. Kỹ thuật phát hiện kháng nguyên như điện di miễn dịch ngược chiều, miễn dịch gắn men không phát hiện được những lượng nhỏ kháng nguyên cỡ picogram trong dịch não tuỷ và phân bệnh nhân.

Những kỹ thuật xác định DNA và RNA của virut cũng đang được nghiên cứu.

### 1.5. ĐIỀU TRỊ VÀ DỰ PHÒNG

- Chưa có thuốc điều trị đặc hiệu với virut đường ruột, riêng những trường hợp bệnh nhân suy giảm miễn dịch bị nhiễm virut Entero kéo dài thì gamma globulin đã được dùng vào điều trị. Immuno globulin áp dụng cho những cá thể phơi nhiễm đã giảm nguy cơ mắc bại liệt, nhưng vacxin Polio vẫn là biện pháp chủ yếu.

- Trong các vụ dịch virut đường ruột "không bại liệt" tại cộng đồng và bệnh nhân nhiễm virut đường ruột nằm viện, chủ yếu là thực hiện những biện pháp vệ sinh chung: rửa tay xà phòng, sử lý phân và các chất dịch thải từ bệnh nhân... Với trẻ sơ sinh cần cách ly, dùng áo choàng và mạng. Phụ nữ mang thai gần tới ngày sinh nên tránh tiếp súc với những bệnh nhân nghi ngờ mắc bệnh do virut đường ruột...

## 2. BỆNH DO VIRUT ROTA

### 2.1. MẦM BỆNH

- Virut Rota thuộc họ Reoviridae, hình cầu, đường kính 65-70 nm, nhân 37-40 nm, là một capsid kép, có nhân ARN sợi đôi.

- Phần tử capsid kép là virut hoàn chỉnh, gây bệnh; phần tử chỉ có capsid đơn là không hoàn chỉnh, không gây bệnh. Capsid trong có glycoprotein và kháng nguyên nhóm, capsid ngoài có glycoprotein và kháng nguyên typ.

- Nhân là 1 ARN sợi đôi, gồm 11 mảnh kép, chia 4 khu vực.

- Đã xác định được 7 nhóm huyết thanh (serogroup) của virut Rota (A, B, C, D, E, F, G). Cả 7 nhóm đều gây ỉa chảy cấp ở súc vật (lơn, gà, cừu non, bê...). Chỉ có 3 nhóm A, B, C gây ỉa chảy cấp cả ở người. Nhóm A có VP 6 (capsid trong), có 2 nhóm phụ, nhóm phụ I (typ 2 và 4) và nhóm phụ II (typ 1 và 3). Nhóm B và C không có VP 6, còn gọi là virut Rota không điển hình (virut Para Rota).

Nhóm A phổ biến nhất, có mặt ở khắp thế giới, là tác nhân chính gây ỉa chảy cấp ở trẻ em ≤ 3 tuổi và là nguyên nhân gây tử vong chính trong các virut Rota. Nhóm B mới có thông báo 1 số dịch ở trẻ lớn và người lớn tại Trung quốc, chưa thấy ở vùng khác. Nhóm C ít gây bệnh hơn so với A và B, gây bệnh tản phát và dịch ở trẻ > 4 tuổi, xu hướng đang tăng tỷ lệ nhiễm ở cộng đồng.

- Đã xác định 8 typ huyết thanh (serotyp) virut Rota ở người, phổ biến có 4 typ sau: typ 1 và typ 2 chỉ gặp ở người, typ 3 và 4 gặp cả ở người và súc vật ( khỉ, ngựa, mèo...)

- Virut Rota sống nhiều ngày ở nhiệt độ thường, trong phân, nước, sống hàng năm ở nhiệt độ - 20$^0$C, bị bất hoạt ở nhiệt độ cao, ở pH < 3 và pH > 10, bị diệt bởi Ethanol 95%, Formalin, Lysol, EDTA (ethylen diamino tetra acetic) và hypochlorid, virut Rota đề kháng với Clo.

### 2.2. DỊCH TỄ

#### 2.2.1. Nguồn bệnh

- Bệnh nhân bị ỉa chảy cấp và những người mang virut trong phân.

- Động vật (loài có vú: bê, thỏ con, mèo con, dê con, lợn con, hươu con, khỉ con...) mắc bệnh hoặc mang virut.

Virut thải nhiều trong giai đoạn cấp, tới $10^{11}$ / ml

### 2.2.2. Đường lây

- Đường tiêu hoá ( phân- miệng): qua thức ăn, nước uống nhiễm virut
- Đường hô hấp: nghi vấn

### 2.2.3. Đặc điểm dịch tễ

- Lây nhiễm Rota chủ yếu xảy ra ở nhà trẻ, trong khoa nhi, khoa sản của bệnh viện.
- Hay gặp ở vùng khí hậu ôn hoà chiếm tới 50% ở các nước tiên tiến, đặc biệt vào mùa đông. Ở những nước nhiệt đới: quanh năm, tăng về mùa mát và khô.
- Đặc điểm ỉa chảy cấp ở nhà trẻ sơ sinh: ỉa chảy cấp ở nhà trẻ sơ sinh ngoài virut Rota còn có thể do các virut đường ruột khác hoặc các trực khuẩn gây bệnh đường ruột. Trẻ sơ sinh hay nhiễm khuẩn đường ruột vì điều kiện vệ sinh đảm bảo cho trẻ kém, vi khuẩn trong ruột chưa bình thường, đáp ứng miễn dịch chưa hoàn thiện. Diễn biến ỉa chảy cấp ở trẻ sơ sinh thường nhẹ hoặc không triệu chứng. Nhưng cũng có thể chuyển thành nặng (mất nước, rối loạn nước điện giải, sốc, nhiễm toan...) vì khả năng điều chỉnh cân bằng nước điện giải yếu và dự trữ nước điện giải hạn chế ở trẻ sơ sinh, chưa kể những yếu tố thuận lợi như đẻ non, suy dinh dưỡng, dự trữ protêin và $K^+$ giảm, nhiễm khuẩn hô hấp dẫn đến suy giảm miễn dịch...

## 2.3. MIỄN DỊCH

### 2.3.1. Đặc điểm chung

- *Miễn dịch sau khi mắc bệnh*: không ngăn ngừa tái nhiễm do typ khác
- *Miễn dịch chủ yếu do IgA tại niêm mạc ruột*, do miễn dịch tế bào và do kháng thể trung hoà virut: IgA ở phân có ở 69%, kháng thể trung hoà ở huyết thanh có ở 91%
- *Ở trẻ sơ sinh*: kháng thể kháng virut Rota thường cao sẵn ở trẻ sơ sinh, giảm dần từ tháng thứ 3 đến tháng thứ 6 rồi tăng dần và đạt cao điểm vào tháng thứ 24; trẻ sơ sinh thường nhiễm bệnh từ 3 đến 24 tháng
- *Trong sữa mẹ* có nhiều IgA kháng Rota tới 24 tháng sau đẻ, kháng thể trong sữa trung hoà được virut Rota.

### 2.3.2. Miễn dịch sau nhiễm virut Rota

- *Nhiễm virut Rota tự nhiên* dù có triệu chứng hay không đều có tác dụng bảo vệ, đồng typ và kéo dài ít nhất 2 năm. Do vậy, tỷ lệ nhiễm virut có triệu chứng tăng dần ở trẻ tuổi từ 6 tháng đến 2 năm sau đó lại giảm dần.
- *Miễn dịch tại ruột non quan trọng nhất*: ở trẻ đã xác định được kháng thể đặc hiệu kháng virut Rota ở dịch tá tràng chống được tái nhiễm virut tại ruột.
- *Sau nhiễm virut* có cả đáp ứng miễn dịch dịch thể và miễn dịch tế bào. Trong giai đoạn cấp: IgM ở huyết thanh và phân cao, IgA và IgG ở huyết thanh và phân thấp. Ngược lại, giai đoạn hồi phục: IgM trong huyết thanh và phân giảm xuống, IgA và IgG trong huyết thanh và phân tăng cao.

+ Trong dịch họng bệnh nhân cũng thấy kháng thể IgA

+ Giá trị bảo vệ và tiên lượng của các Ig: hiệu giá IgA huyết thanh liên quan tới khả năng nhiễm virut và hiệu giá kháng thể trung hoà ở hỗng tràng liên quan tới khả năng mắc bệnh.

### 2.3.3 Miễn dịch bảo vệ thụ động

Một số biện pháp gây miễn dịch thụ động đã được thăm dò. Cho bệnh nhi uống Gamma globulin ở tuần đầu làm giảm nhẹ triệu chứng. Uống kháng thể kháng virut Rota có hiệu quả với những bệnh nhi có suy giảm miễn dịch. Dùng Colostrum (sữa non) bò có hiệu giá kháng thể cao với 4 typ virut Rota người cho những trẻ từ 3-15 tháng, đợt uống 10 ngày, thấy trẻ không bị nhiễm bệnh. Sữa mẹ chứa IgA đặc hiệu và IgA này có thể truyền sang trẻ sơ sinh và tìm thấy ở trong phân của trẻ.

## 2.4. CƠ CHẾ BỆNH SINH VÀ GIẢI PHẪU BỆNH LÝ

### 2.4.1. Cơ chế bệnh sinh

- *Virut Rota chủ yếu gây bệnh viêm dạ dày ruột cấp ở trẻ em dưới 2 tuổi.* Virut xâm nhập theo đường tiêu hoá: đầu tiên gây bệnh ruột non đoạn gần, thải ra phân nhiều từ ngày thứ 2 đến ngày thứ 5, lượng virut thải ra không tương ứng với độ nặng nhẹ, phân thường có pH axit, ít hồng cầu và bạch cầu, đọng carbonhydrat và nhiều hạt mỡ. Bệnh thường tự hồi phục.

- *Các men tiêu hoá giảm*: giảm hoạt tính men Sucrase, giảm các men Disaccharidase. Do virut phá huỷ chọn lọc vào tế bào trụ của niêm mạc ruột non, dẫn đến tình trạng giảm hấp thu nước, muối và tình trạng kéo nước từ tổ chức tế bào vào lòng ruột, giảm hấp thu đường và chất béo, ứ đọng carbonhydrat trong lòng ruột và rối loạn tiêu hoá mỡ. Bệnh nhi mất nước điện giải và suy dinh dưỡng nhanh.

Trong bệnh do virut Rota có tăng hoạt tính men Thymidinkinase, nhưng không có rối loạn AMP vòng.

### 2.4.2. Giải phẫu bệnh lý

Virut phá huỷ tế bào trụ ở niêm mạc ruột non: tế bào biểu mô trụ của nhung mao bị phá huỷ, tế bào trụ cao biến dạng, nhung mao teo ngắn lại, thay bằng những tế bào khối không đều, lưới nội mô căng dãn, ty lạp thể phù nề, nhung mao phủ 1 lớp tế bào kẽ, có phản ứng tăng sinh tế bào hốc...

## 2.5. LÂM SÀNG

### 2.5.1. Nhiễm virut Rota ở trẻ em

- *Ủ bệnh ngắn*: 24-48 giờ

- *Khởi phát* bệnh thường đột ngột với các triệu chứng: sốt cao hoặc không sốt, nôn thường nhiều, ỉa chảy, đôi khi mất nước và rối loạn điện giải nhanh. Bệnh thường xẩy ra ở trẻ em từ 6 đến 24 tháng tuổi, nói chung diễn biến không nặng. Diễn biến nặng hơn và gây tử vong cao hơn ở các nước đang phát triển so với các nước tiên tiến. Tỷ lệ có virut Rota trong trẻ bị ỉa chảy cấp tăng dần từ trẻ sơ sinh và tăng dần đến 2 tuổi (29% ở trẻ sơ sinh, 50% ở trẻ 1-6 tháng tuổi và 74% ở trẻ 7-24 tháng tuổi).

- *Bệnh thường tiến triển cấp diễn*, hiếm khi kéo dài, trừ ở các cháu suy giảm miễn dịch. Nhiễm virut Rota có thể có triệu chứng hoặc không triệu chứng, Tỷ lệ có triệu chứng ở trẻ lớn (6-24 tháng) cao hơn trẻ sơ sinh dưới 6 tháng.

- *Nói chung virut Rota nhóm A diễn biến nặng hơn nhóm C*, tuy khởi phát thường cấp diễn, nhưng không rầm rộ như ỉa chảy do vi khuẩn E.Coli typ ETEC (Enterotoxic escherichia coli)

- *Bệnh thường gặp ở trẻ em trai nhiều hơn gái*. Có thể bị tái nhiễm nhiều đợt do những typ kháng nguyên khác nhau.

- *Tuy là một bệnh diễn biến thường nhẹ* nhưng cũng đã gây ra những biến chứng nặng như: nhiễm virut huyết ở trẻ em suy giảm miễn dịch, chảy máu ruột, lồng ruột, thậm chí viêm ruột hoại tử...

### 2.5.2. Nhiễm virut Rota ở người lớn

- Virut Rota gặp ở người lớn hiếm hơn nhiều so với trẻ em, thường xảy ra trong gia đình có trẻ bị ỉa chảy cấp do virut Rota. Khi xảy ra dịch trong gia đình: tỷ lệ trẻ em mắc bệnh có khi tới 32%, nhưng tỷ lệ mắc bệnh trong người lớn chỉ khoảng 17%. Tỷ lệ nhiễm virut cao hay thấp (có thể 11-70%), phụ thuộc vào độc lực virut, vệ sinh cá nhân và vệ sinh môi trường. Nhiễm virut Rota ở người lớn thường nhẹ hoặc không có triệu chứng và thường có chuyển đổi huyết thanh. Tỷ lệ nhiễm virut Rota có triệu chứng trong tổng số nhiễm virut Rota thấp nhất ở trẻ sơ sinh và dưới 6 tháng, cao nhất ở trẻ từ 6-24 tháng (có khi đạt 70%), từ sau 2 năm tuổi lại giảm dần xuống và đạt khoảng 40% ở lứa tuổi người lớn. Ở trẻ em, thường gặp virut Rota A, hiếm khi gặp virut Rota C. Ở người lớn Trung quốc, đã gặp dịch do virut Rota B tương đối nặng.

## 2.6. CHẨN ĐOÁN XÉT NGHIỆM

### 2.6.1. Phân lập virut Rota người

Có thể nuôi cấy trên tế bào ruột hoặc tế bào thận, bào thai người, một vài dòng tế bào thường trực có nguồn gốc tế bào biểu mô cũng thích hợp cho việc nuôi cấy như: tế bào thận bò, thận lợn, thận khỉ xanh.

### 2.6.2. Các kỹ thuật phát hiện virut

- *Kính hiển vi điện tử*: chẩn đoán nhanh, đặc hiệu, nhưng độ nhạy không cao.

- *Kỹ thuật miễn dịch huỳnh quang trực tiếp*: phát hiện virut trong phân, trong các mảnh sinh thiết. Kỹ thuật này khó thực hiện khi có nhiều bệnh phẩm.

- *Kỹ thuật ngưng kết latex*: hạt latex gắn với các kháng thể kháng virut Rota dùng để phát hiện kháng nguyên virut. Đây là kỹ thuật chẩn đoán nhanh, không cần trang thiết bị hiện đại.

- *Kỹ thuật điện di*: trên điện di gel Polyacrylamid hoặc agarose sẽ tách các mảnh kép có trọng lượng phân tử khác nhau, kỹ thuật này nhạy, đặc hiệu cao, dễ áp dụng khi có nhiều bệnh phẩm.

- *Kỹ thuật miễn dịch hấp phụ gắn men* (ELISA): có độ nhạy cao, có thể áp dụng khi có nhiều bệnh phẩm.

- *Kỹ thuật PCR*: có giá trị chẩn đoán cao, đòi hỏi thiết bị hiện đại và đắt tiền.

### 2.6.3. Các kỹ thuật phát hiện kháng thể kháng virut Rota

Việc phát hiện kháng thể kháng virut Rota ít có ý nghĩa chẩn đoán vì tỷ lệ nhiễm virut Rota ở quần thể dân cư khá cao. Những kỹ thuật sau đây có thể áp dụng:

- Phản ứng khuyếch tán miễn dịch trên thạch
- Phản ứng trung hoà trên tế bào bào thai thận khỉ phát hiện IgM, IgG, IgA
- Phản ứng kết hợp bổ thể
- Phản ứng ngưng kết hồng cầu thụ động
- Phản ứng miễn dịch hấp phụ gắn men (ELISA)
- Miễn dịch phóng xạ

## 2.7. ĐIỀU TRỊ VÀ PHÒNG BỆNH

### 2.7.1. Điều trị

- Hiện nay điều trị đặc hiệu bệnh do virut Rota chưa có. Ribavirin đã được chứng minh có thể ức chế virut Rota ở động vật in vitro, nhưng không có hiệu lực với virut Rota chuột in vivo.

- Điều trị chủ yếu nhằm ngăn ngừa và điều chỉnh mất nước điện giải. Cần bổ xung dịch và điện giải bằng đường truyền nhỏ giọt tĩnh mạch, đường uống tuỳ theo tình trạng bệnh nhân. Đường uống có thể dùng ORESOL.

- Các biện pháp tạo miễn dịch thụ động đang được thử nghiệm

### 2.7.2. Phòng bệnh

- Ỉa chảy cấp là nguyên nhân gây tử vong quan trọng ở nhiều vùng và nhiễm virut Rota là 1 căn nguyên phổ biến của hội chứng ỉa chảy cấp. Cần đặc biệt quan tâm những biện pháp vệ sinh môi trường, cống rãnh, nước sinh hoạt, quản lý phân... Bảo quản tốt thức ăn. nước uống, vệ sinh bàn tay, chống ruồi nhặng...

- Biện pháp vacxin đang được nghiên cứu sản xuất và thử nghiệm. Vacxin từ virut Rota bò (ký hiệu RIT 4237) và vacxin từ virut Rota khỉ Rhesus (RRV-1) ngăn ngừa được diễn biến nặng của ỉa chảy cấp ở các nước ôn đới, tiên tiến nhưng không ngăn ngừa được nhiễm virut. Cho tới nay, ở những nước đang phát triển vùng nhiệt đới chưa có vacxin nào có hiệu quả.

# BỆNH TẢ
## (Cholera)

## 1. DỊCH TỄ HỌC

Bệnh tả là bệnh truyền nhiễm cấp tính do phẩy khuẩn tả (Vibrio cholerae) gây ra, lây truyền bằng đường tiêu hoá. Bệnh có biểu hiện lâm sàng là ỉa lỏng và nôn nhiều lần, nhanh chóng dẫn đến mất nước - điện giải, truy tim mạch, suy kiệt và tử vong nếu không được điều trị kịp thời. Bệnh được xếp vào loại bệnh "tối nguy hiểm".

Bệnh được phát hiện lần đầu tiên ở Ấn Độ vào đầu thế kỷ 19, sau đó lan rộng sang các nước khác. Tới nay, thế giới đã trải qua sáu vụ đại dịch tả và hiện đang nằm trong vụ đại dịch tả thứ bảy, kéo dài từ năm 1961 đến nay. Dịch tả ít nhất đã tác động đến 98 nước trên thế giới.

### 1.1. MẦM BỆNH

- *Phẩy khuẩn tả (Vibrio cholerae)* thuộc họ Vibrionaceae, là vi khuẩn có hình cong như dấu phẩy, bắt màu gram âm, không sinh nha bào, di động được nhờ có lông. Chúng phát triển tốt trên môi trường dinh dưỡng thường và môi trường kiềm, dễ bị diệt bởi nhiệt độ (80°C/5 phút), bởi hoá chất (clo 1mg/lít/15 phút) và môi trường axit.

- *V. cholerae có khoảng 140 nhóm huyết thanh* đã được xác nhận, nhưng chỉ có nhóm huyết thanh $O_1$ là gây được bệnh tả và dịch tả. Do vậy, V. cholerae được chia thành V. cholerae-$O_1$ và V.cholerae non-$O_1$ (V. cholerae không ngưng kết với $O_1$ còn được gọi là chủng NAG: non agglutinable $O_1$).

V. cholerae $O_1$ gồm 2 typ sinh học (biotyp) là V. cholerae classica (phẩy khuẩn tả cổ điển) và V. cholerae eltor. Dựa vào đặc điểm các quyết định kháng nguyên A, B, C của kháng nguyên thân O, mỗi biotyp lại bao gồm các serotyp (typ huyết thanh) sau:

serotyp Ogawa (có quyết định kháng nguyên A, B)

serotyp Inaba (có quyết định kháng nguyên A, C)

serotyp Hikojima (có cả ba quyết định kháng nguyênA, B, C)

Biotyp tả cổ điển (V. cholerae classica) được Robert Koch phát hiện năm 1883 và là nguyên nhân gây ra 6 vụ đại dịch tả thế giới từ 1816 đến 1926.

Biotyp tả eltor (V.cholerae eltor) do Gotschlich tìm ra năm 1905 ở khu vực Eltor (Ai cập). Đây đang là nguyên nhân của vụ đại dịch tả lần thứ 7 bắt đầu từ 1961 tới nay.

V. cholerae-non $O_1$ từ trước năm 1992 vẫn được coi là không có vai trò quan trọng trong bệnh tả và không phát triển thành dịch mà chỉ gây ra những trường hợp ỉa lỏng tản phát. Từ cuối năm 1992, một chủng V. cholerae-non $O_1$ là V. cholerae $O_{139}$, lần đầu tiên được phát hiện trong một vụ dịch tả lớn ở miền nam Ấn Độ và

Bangladesh (trong ba tháng có tới 100 000 người mắc). Đến cuối năm 1994, người ta cũng đã phát hiện ra V. cholerae $O_{139}$ trong một vài vụ dịch tả ở một số nước khác (Pakistan, Nepal, Mianma, Thái lan, miền tây Trung quốc, Malaysia...).

- *Phẩy khuẩn tả dễ bị diệt trong môi trường axit*, nhưng phát triển tốt trong môi trường kiềm (pH >7). Ở môi trường thích hợp như trong nước, thức ăn, trong các động vật biển (cá, cua, sò biển...) v.v... nhất là trong nhiệt độ lạnh, phẩy khuẩn tả có thể sống được vài ngày đến 2-3 tuần.

- *Phẩy khuẩn tả gây bệnh nhờ độc tố tả (choleragen)*. Đây là nội độc tố có cấu trúc gồm hai đơn nguyên: đơn nguyên A (trọng lượng phân tử là 27 000 dalton, mang độc tính cao) và đơn nguyên B có tính kháng nguyên đặc hiệu và một cầu nối $A_2$ có tác dụng kích thích tăng AMP vòng (Adenosin 3,5-cyclic mono phosphat).

- *Những nghiên cứu mới đây cho thấy* phẩy khuẩn tả có thể sản xuất ra men Mucinase và Neuraminidase làm giảm tác dụng bảo vệ của chất nhầy và gây tổn thương cấu trúc gangliosides của màng tế bào niêm mạc ruột. Phẩy khuẩn tả có thể chuyển hoá trong thiên nhiên, thay đổi tính di truyền do đột biến, từ chủng không gây dịch có thể thành chủng gây dịch và kháng với nhiều loại kháng sinh.

### 1.2. NGUỒN BỆNH

Là người bệnh và người lành mang khuẩn.

Trong hơn 90% trường hợp, bệnh tả là thể nhẹ bao gồm những bệnh nhân nhẹ, bệnh không điển hình, không được phát hiện, cách ly. Đây là nguồn lây nguy hiểm.

Người lành mang khuẩn là những bệnh nhân đã được điều trị khỏi về lâm sàng nhưng vẫn tiếp tục mang mầm bệnh và những người mang mầm bệnh không triệu chứng do tiếp xúc với bệnh nhân.

Gần đây người ta nói nhiều đến nguồn bệnh trong thiên nhiên của bệnh tả, đó là những lưu hành V. cholerae $O_1$ sinh độc tố tồn tại trong môi trường tự nhiên.

### 1.3. ĐƯỜNG LÂY

*Bệnh lây theo đường tiêu hoá*, cụ thể là đường phân-miệng thông qua nguồn nước, thực phẩm, rau quả... bị nhiễm mầm bệnh hoặc tay bẩn, qua dụng cụ ăn uống bị ô nhiễm; qua ruồi, nhặng, chuột, gián... làm lây lan mầm bệnh.

Nhiều nghiên cứu cho thấy mối liên quan giữa việc lây truyền bệnh tả với nguồn nước uống lấy từ giếng, sông, ngòi, ao..., cá biệt có cả nước suối đóng chai thương mại, nước đá làm từ nguồn nước bị ô nhiễm. Ở thành thị, nước trong hệ thống ống cung cấp của thành phố có thể bị ô nhiễm do cống rãnh xung quanh, do rò rỉ, do đục lỗ lấy nước...

Thực phẩm là phương tiện quan trọng khác của sự lây nhiễm như sữa, cơm, khoai, đậu, trứng, thịt, cá và đặc biệt là một số hải sản như sò, ốc, hến được bắt từ những nơi ô nhiễm hoặc được nấu không chín kỹ.

Rau, hoa quả được tưới, bón bằng nước cống hoặc phân tươi; được xử lý không sạch rồi ăn sống cũng là phương tiện lây nhiễm nghiêm trọng.

### 1.4. SỨC CẢM THỤ

Mọi lứa tuổi, dân tộc và giới tính đều có tính thụ bệnh như nhau. Khi bệnh tả lần đầu tiên xuất hiện thành dịch ở một quần thể dân cư chưa có miễn dịch, mọi lứa tuổi đều mắc bệnh nhưng người lớn thường mắc nhiều hơn. Trái lại, ở vùng có dịch lưu hành thì trẻ em và người già thường bị nhiều hơn do độ toan dạ dày thấp và tình trạng miễn dịch suy yếu.

### 1.5. TÍNH MIỄN DỊCH

Đáp ứng miễn dịch trong bệnh tả là xuất hiện kháng thể IgM trong máu và IgA ở niêm mạc ruột.

Sau khi bị nhiễm mầm bệnh, các kháng thể ngưng kết và kháng thể chống độc tố tả xuất hiện vào cuối tuần đầu, tăng cao vào cuối tuần 2 rồi giảm dần.

Nhìn chung, miễn dịch sau khi mắc bệnh tả là lâu bền. Không có miễn dịch chéo giữa chủng $O_1$ và $O_{139}$.

### 1.6. TÍNH CHẤT DỊCH

- *Bệnh dịch điển hình của các bệnh truyền nhiễm lây theo đường tiêu hoá,* dịch thường lan rộng nhanh chóng trong vùng theo cùng bếp ăn, nguồn nước...

- *Bệnh thường xảy ra vào những tháng mùa hè* (khí hậu nóng- ẩm, nhiều ruồi, nhặng, chuột..., thức ăn dễ ôi thiu), đặc biệt sau khi bị lũ lụt...

- *Ở nhữ*ng nước và những vùng có trình độ kinh tế-xã hội-vệ sinh thấp kém (các nước chậm phát triển), không được cung cấp đủ nước sạch, xử lý phân - nước - rác chưa tốt...

## 2. CƠ CHẾ BỆNH SINH VÀ GIẢI PHẪU BỆNH LÝ

### 2.1. CƠ CHẾ BỆNH SINH

- *Phẩy khuẩn tả theo thức ăn, nước uống... bị ô nhiễm vào dạ dày.* Tại đây đa số bị tiêu diệt do độ toan của dịch dạ dày, một số được bảo vệ (do thức ăn kiềm hoá độ toan và thức ăn có nhiều protein) xuống ruột non.

- *Tại ruột non, chúng phát triển nhanh nhờ môi trường kiềm,* tập trung ở biểu mô niêm mạc vào máu. Cũng tại đây, phẩy khuẩn tả tiết ra nội độc tố (khả năng gây bệnh phụ thuộc vào lượng độc tố và chủng V. cholerae).

*Độc tố tả* có tác dụng làm tăng hoạt tính men Adenylcylaza, do đó tăng nồng độ AMP vòng. Lượng AMP vòng tăng lên đã kích thích niêm mạc ruột tăng đào thải nước và ion $Na^+$ với một khối lượng lớn, biểu hiện trên lâm sàng là tình trạng ỉa lỏng và nôn dữ dội làm cho bệnh nhân nhanh chóng dẫn đến tình trạng choáng do giảm khối lượng máu lưu hành và nhiễm toan chuyển hoá. Nếu không được điều trị kịp thời, bệnh nhân sẽ bị tử vong hoặc có biến chứng suy thận cấp và giảm kali máu.

### 2.2. GIẢI PHẪU BỆNH LÝ

Tổn thương chủ yếu trong bệnh tả là tình trạng phù nề, xung huyết ở niêm mạc ruột, không có hiện tượng "bong" hay "tróc" niêm mạc. Tại khu vực tế bào tuyến Lieberkühn có hiện tượng tăng sinh tế bào.

Những tổn thương cơ bản này là nguồn gốc giả thiết cơ chế bệnh sinh của bệnh.

## 3. LÂM SÀNG

### 3.1. LÂM SÀNG THỂ THÔNG THƯỜNG ĐIỂN HÌNH MỨC ĐỘ NẶNG

#### 3.1.1. Thời kỳ nung bệnh

Sớm nhất 12 - 24 giờ, dài nhất 10 ngày, trung bình 2-5 ngày.

#### 3.1.2. Thời kỳ khởi phát (giai đoạn ỉa lỏng và nôn)

- *Bệnh khởi phát đột ngột* bằng ỉa lỏng dữ dội mà thường không có tiền chứng. Lúc đầu phân có thể ít, sệt sau nhanh chóng trở nên điển hình với tính chất: lỏng, toàn nước, màu trắng đục như nước vo gạo có lẫn những hạt trắng lổn nhổn, mùi tanh hoặc như gạch cua màu trắng nhạt. Đi ngoài dễ dàng, số lượng nhiều (tới 300-500ml/lần), nhiều lần (tới 30-40 lần hoặc hơn/ngày) làm cho tình trạng mất nước nhiều và nhanh: 10-15 lít/ngày hoặc 1lít/giờ ở người lớn.

- *Nôn xuất hiện sau khi đi lỏng* vài giờ. Nôn dễ dàng, số lượng nhiều, dịch nôn lúc đầu là nước và thức ăn, sau giống như dịch phân.

- *Không đau bụng* hoặc chỉ đau nhẹ, không có mót rặn.

- *Thường là không sốt*, một số ít có sốt nhẹ (< 38°C).

- *Bệnh nhân mệt lả*, khát nước, có dấu hiệu co rút cơ (chuột rút) nhanh chóng đi vào giai đoạn choáng.

#### 3.1.3. Thời kỳ toàn phát (giai đoạn choáng hay giá lạnh).

- *Thường xuất hiện* sau vài giờ - 1 ngày kể từ khi phát hiện.

- *Bệnh nhân vẫn tiếp tục nôn, ỉa lỏng* hoặc đã giảm nhưng *nổi bật là tình trạng choáng*: lờ đờ, mệt lả, nói thều thào đứt quãng hoặc không thành tiếng, hoa mắt, ù tai, thở nhanh nông, có khi khó thở; biết những gì xảy ra xung quanh nhưng hoàn toàn thờ ơ không tiếp xúc. Khám thấy: mặt hốc hác, mắt trũng sâu, má lõm, da khô - nhăn nheo và xanh tím, các đầu chi lạnh, rúm ró. Nhiệt độ < 35°C, mạnh nhanh nhỏ, khó bắt mạch quay. Huyết áp tụt (huyết áp tối đa < 80mmHg), tiếng tim mờ, có khi loạn nhịp. Bệnh nhân đái ít hoặc vô niệu.

- *Xét nghiệm*: có biểu hiện máu cô (hồng cầu - huyết sắc tố - hematocrit tăng, tỉ trọng huyết tương tăng); tình trạng rối loạn điện giải ($Na^+$ bình thường hoặc giảm nhẹ; $K^+$ lúc đầu bình thường hoặc tăng nhẹ, sau giảm dần; $Cl^-$, $Ca^{++}$ giảm); tình trạng nhiễm toan chuyển hoá ($HCO_3^-$ giảm, pH máu giảm). Ngoài ra có thể thấy ure máu cao, glucose máu giảm.

Nếu không được điều trị kịp thời bệnh nhân sẽ chết vì choáng không hồi phục. Được điều trị kịp thời bệnh nhân sẽ vào giai đoạn hồi phục.

#### 3.1.4. Thời kỳ hồi phục (giai đoạn "phản ứng" của cơ thể).

- *Bệnh nhân hồi phục nhanh* sau vài giờ, có khi rất nhanh (30 phút).

- *Lâm sàng:* ngừng nôn sau vài giờ da hồng trở lại, bớt khô, bệnh nhân đỡ lo lắng, mạch, nhiệt độ - huyết áp dần trở về bình thường. Đi lỏng bớt dần và ngừng sau 3-5 ngày. Bắt đầu đái được nhiều. Hồi phục hoàn toàn sau 5-7 ngày.

- *Xét nghiệm*: tình trạng cô máu giảm dần. Tình trạng nhiễm toan và rối loạn điện giải có thể được cải thiện sau 2-3 giờ ở người lớn và 8 giờ ở trẻ em. Riêng $K^+$ có thể tiếp tục giảm.

Cần lưu ý là ngay trong giai đoạn hồi phục vẫn có thể xảy ra những biến chứng như sốt cao, suy thận cấp, ngừng tim do giảm $K^+$ máu.

## 3.2. CÁC THỂ LÂM SÀNG KHÁC

### 3.2.1. Thể nhiễm khuẩn không triệu chứng

Trong một vụ dịch cần chú ý là thể nhiễm khuẩn không triệu chứng thường gặp nhiều hơn thể nhiễm khuẩn có triệu chứng (đặc biệt với chủng Eltor). V. cholerae eltor có tỷ lệ 1 bệnh nhân/30-100 người mang vi khuẩn. V. cholerae classica: 1 bệnh nhân/2-4 người mang vi khuẩn

### 3.2.2. Thể ỉa chảy (thể nhẹ)

Chủ yếu ở trẻ em. Bệnh nhân có ỉa chảy vài lần, thường không nôn, không đau bụng, không có dấu hiệu mất nước. Thể này rất quan trọng về mặt dịch tễ vì dễ bị bỏ qua, chẩn đoán phải dựa vào cấy phân.

### 3.2.3. Thể điển hình không mất nước và có mất nước (xem cụ thể ở bảng 3.3).

### 3.2.4. Thể tả khô

Chủ yếu gặp ở người già hoặc những cơ thể suy kiệt. Bệnh xảy ra chớp nhoáng, bệnh nhân chết nhanh do tình trạng choáng trước khi xuất hiện ỉa lỏng và nôn. Giải phẫu thi thể thấy có tình trạng liệt ruột, trong lòng ruột chứa đầy dịch.

### 3.2.5. Thể xuất huyết

Lúc đầu là triệu chứng tả, sau có rối loạn đông máu gây xuất huyết dưới da, niêm mạc, phủ tạng. Có biểu hiện của hội chứng đông máu rải rác trong lòng mạch (DIC). Khi xuất huyết tiêu hoá, bệnh nhân ỉa ra nước phân và máu giống nước rửa thịt.

## 3.3. PHÂN LOẠI LÂM SÀNG THEO ĐỘ MẤT NƯỚC

| Triệu chứng, dấu hiệu | Không mất nước | Có mất nước | Mất nước nặng |
|---|---|---|---|
| *Nhìn và hỏi* | | | |
| - Tâm thần kinh | - Tỉnh táo | - Bồn chồn, kích động* | - Lơ mơ, mệt lịm, hôn mê* |
| - Mắt | - Bình thường | - Trũng xuống | - Rất trũng, khô |
| - Miệng, môi, lưỡi | - Ướt | - Khô | - Rất khô |
| - Khát | - Uống bình thường, không khát | - Khát nước nhiều* | - Uống kém, không thể uống được* |
| - Nước tiểu | - Bình thường | - Giảm | - Không có |

| | | | |
|---|---|---|---|
| *Khám* | | | |
| - Bàn chân, tay, mũi | - Ấm nóng | - Hơi lạnh, hơi nhăn nheo | - Lạnh ẩm, có khi tím, nhăn* |
| - Độ chun dãn da | - Nếp véo da mất nhanh | - Nếp véo da mất chậm | - Nếp véo da mất rất chậm* |
| - Mạch mu bàn chân | - Còn, rõ | - Còn, yếu | - Mất; còn mạch bẹn* |
| - Mạch quay | - Bình thường | - > 100 /phút, rõ | - Khó bắt, mất |
| - Chuột rút | - Không có | - Đôi lúc có* | - Hay gặp* |
| **Quyết định** | Thể không mất nước | Thể có mất nước khi có ít nhất 2 dấu hiệu, trong đó có 1 dấu hiệu (*) | Thể mất nước nặng khi có ít nhất 2 dấu hiệu, trong đó có 1 dấu hiệu (*) |

### 3.4. BIẾN CHỨNG VÀ TIÊN LƯỢNG

Nếu không được cấp cứu kịp thời có thể xảy ra những biến chứng sau:

- Choáng, truỵ tim mạch sau 4-12 giờ
- Nhiễm toan chuyển hoá
- Suy thận cấp
- Hạ đường huyết (hay gặp ở trẻ em)
- Giảm $K^+$ máu dẫn đến loạn nhịp tim, liệt ruột.

Một số biến chứng khác như viêm loét giác mạc, hoại tử đầu chi...

Trước khi phát hiện ra cách điều trị bù nước, có tới 30-50% bệnh nhân bị tử vong. Ngày nay do được điều trị sớm, chính xác, tỉ lệ tử vong còn <15%. Riêng thể mất nước nặng, thể tả khô, xuất huyết: tỷ lệ tử vong > 50%.

*Những dấu hiệu tiên lượng nặng là:* ỉa và nôn kéo dài hoặc tái phát; thiểu - vô niệu kéo dài, chuột rút liên tục, giá lạnh rõ rệt, có biến chứng ở phổi. Dấu hiệu phục hồi là khi bệnh nhân đái được. Dấu hiệu phục hồi sớm là ngừng nôn, tim mạch ổn định, đầu chi ấm và bớt tái xám...

## 4. CHẨN ĐOÁN

### 4.1. CHẨN ĐOÁN NGHI NGỜ KHI

- Tại vùng trước đã có bệnh tả lưu hành: có bất kỳ một bệnh nhân nào >5 tuổi bị ỉa chảy toé nước, mất nước nhanh và trầm trọng.

- Tại vùng đang có dịch tả bùng nổ: có bất kỳ một bệnh nhân nào > 2 tuổi bị ỉa chảy toé nước.

- Mức nghi ngờ cao hơn khi thấy phân giống nước vo gạo, tanh hoặc không mùi; nôn ra dịch giống dịch phân; không sốt, không đau bụng.

4.2. CHẨN ĐOÁN XÁC ĐỊNH, dựa vào:

### 4.2.1. Lâm sàng

- *Khởi phát đột ngột*, không có tiền chứng.

- *Ỉa lỏng xuất hiện trước* với tính chất phân của bệnh tả kèm theo nôn hoặc không.

- *Thường không có sốt* hoặc sốt nhẹ, không đau bụng hoặc chỉ đau lâm râm.

- *Bệnh diễn biến nhanh*: nhanh chóng mất nước, choáng hoặc truỵ tim mạch; tử vong hoặc phục hồi nhanh.

### 4.2.2. Xét nghiệm

- *Phân lập phẩy khuẩn tả* từ phân bênh nhân nặng trên môi trường APW hoặc các môi trường thạch, tiến hành các thử nghiệm chẩn đoán.

- *Các phương pháp chẩn đoán nhanh* rất cần thiết để giảm sự lan truyền của bệnh và để tiến hành nhanh chóng các biện pháp khống chế. Bao gồm: phương pháp soi kính hiển vi nền đen đối pha, phương pháp miễn dịch huỳnh quang, ngưng kết latex và phương pháp đồng ngưng kết...

### 4.2.3. Dịch tễ

- *Ở vùng đang có dịch xảy ra*: chú ý phải dựa vào xét nghiệm phân lập phẩy khuẩn tả để phát hiện những trường hợp nhẹ, không điển hình.

- *Ở vùng chưa có dịch*: phải chú ý những trường hợp nghi ngờ và trường hợp đầu tiên.

4.3. CHẨN ĐOÁN PHÂN BIỆT

Cần phân biệt bệnh tả với một số bệnh sau:

- Nhiễm trùng nhiễm độc thức ăn do Salmonella

Thường có sốt cao, đau bụng quặn thành cơn, nôn xuất hiện trước ỉa lỏng.

- Nhiễm trùng nhiễm độc thức ăn do độc tố tụ cầu

Thườngđau bụng dữ dội, nôn trước ỉa chảy, phân lỏng.

- Lỵ trực khuẩn cấp

Sốt cao, đau quặn bụng, mót rặn - tức rát hậu môn, phân có nhầy máu lẫn lộn.

- Một số trạng thái giống tả

Nhiễm virut đường ruột, nhiễm độc nấm hoặc hoá chất, nhiễm độc dị ứng kháng sinh...

## 5. ĐIỀU TRỊ VÀ DỰ PHÒNG

5.1. NGUYÊN TẮC

- *Điều trị càng sớm càng tốt*, sau khi có chẩn đoán nghi ngờ phải điều trị ngay, cố gắng điều trị tại chỗ, hạn chế vận chuyển đi xa.

- *Điều trị cơ chế rất quan trọng*: chủ yếu là bổ sung nhanh và kịp thời lượng nước và điện giải đã mất, tích cực chống nhiễm toan và truỵ tim mạch.

- *Trong khu vực có dịch*: mọi trường hợp ỉa chảy phải được xử lý như tả.

## 5.2. ĐIỀU TRỊ

### 5.2.1. Điều trị thể điển hình có mất nước nặng và choáng

*5.2.1.1. Truyền dịch tĩnh mạch ngay lập tức*

+ *Loại dịch*: chọn một trong các loại dịch sau:

Ringer lactat, Natri clorua 9 $^0/_{00}$, Natri bicarbonat 12,5-14 $^0/_{00}$.

Dung dịch Phillips (5g NaCl + 4g $NaHCO_3$ + 1g KCl + 1000ml nước)

Dung dịch của TCYTTG (4g NaCl + 1g KCl + 6,5 g natri acetat + 8g glucose + 1000 ml nước).

+ Tốc độ truyền

- Với trẻ ≥ 1 tuổi và người lớn truyền 100ml/kg/3 giờ

Trong đó: 30 ml/kg trong 30 phút đầu + 70 ml/kg trong 2,5 giờ tiếp

- Với trẻ < 1 tuổi truyền 100ml/kg/6 giờ

Trong đó: 30 ml/kg trong 1 giờ đầu + 70 ml/kg trong 5 giờ tiếp theo

- Cũng có thể tính lượng dịch truyền theo tỷ trọng huyết tương bằng công thức Phillips:

$$V = (D-1,025) \times P \times 10^3 k$$

V: khối lượng dịch cần truyền (ml)

D: tỷ trọng huyết tương của bệnh nhân

P: trọng lượng cơ thể của bệnh nhân (kg)

k: hằng số (người lớn = 4, trẻ em = 5-6)

+ Luôn luôn theo dõi tình trạng bệnh nhân

Sau khi đã truyền được 30 ml/kg đầu tiên, mạch quay phải mạnh lên. Nếu mạch chưa mạnh, tiếp tục cho truyền nhanh.

+ Kết hợp cho uống dung dịch ORS (ORESOL)

Cho uống 5ml/kg/giờ, càng sớm càng tốt, khi bệnh nhân có thể uống được.

+ Đánh giá lại tình trạng bệnh nhân

Theo dõi sát và đánh giá tình trạng bệnh nhân sau 3giờ (với người lớn) và sau 6 giờ (với trẻ <1 tuổi).

- Nếu vẫn còn choáng (thường là hiếm xảy ra): tiếp tục cho truyền tĩnh mạch một lần nữa.

- Nếu thoát choáng nhưng vẫn còn dấu hiệu mất nước: cho uống ORS 70-80ml/kg/4giờ.

- Nếu không còn dấu hiệu mất nước, ngừng truyền dịch khi: bệnh nhân vẻ mặt hồng , tỉnh, hết nôn và ỉa lỏng, đái đươc và số lượng nước tiểu bình thường, mạch dưới 100/phút, huyết áp bình thường và ổn định, tỷ trọng huyết tương = 1,025-1,027... thì chuyển sang chế độ uống ORS mỗi lần ỉa chảy như sau:

< 2 tuổi: 100ml; 2-9 tuổi: 200 ml; ≥ 10 tuổi: tuỳ theo ý muốn.

+ Tiếp tục đánh giá tình trạng bệnh nhân

Theo dõi ít nhất 4 giờ/lần tới khi ngừng ỉa chảy.

*5.2.1.2. Sử dụng kháng sinh*

Kháng sinh dùng trong điều trị bệnh tả có tác dụng làm giảm khối lượng và thời gian ỉa chảy, rút ngắn thời gian thải phẩy khuẩn tả trong phân.

* *Nguyên tắc*: chỉ dùng kháng sinh đường uống. Kháng sinh đường tiêm không có lợi. Cho uống kháng sinh ngay sau khi hết nôn (thường sau khi bù nước 3-4 giờ).

* Có thể chọn một trong các kháng sinh với liều lượng sau (liều cho 1 lần dùng).

| Kháng sinh | Trẻ em | Người lớn |
|---|---|---|
| - Doxycyclin 1 liều duy nhất | | 300mg |
| - Tetracyclin 4 lần/ngày × 3 ngày | 12,5 mg/kg | 500mg |
| - Trimethoprim (TMP) + Sulfamethoxazol (SMX) | TMP 5 mg/kg | 160mg |
| 2 lần/ngày × 3 ngày | SMX 25mg/kg | 800mg |
| - Furazolidon 4 lần/ngày × 3 ngày | 1,25mg/kg | 100mg |

Chú ý:

- Có thể dùng Erythromyxin hoặc Chloramphenicol thay thế khi không có các loại kháng sinh kể trên hoặc khi có hiện tượng phẩy khuẩn tả kháng với các kháng sinh này.

- Doxycyclin là loại kháng sinh tốt nhất với người lớn, trừ phụ nữ có thai.

- Tetracyclin dùng được cho trẻ em vì liều ngắn (3 ngày).

- TMP + SMX là loại kháng sinh tốt nhất với trẻ em.

- Furazolidon: kháng sinh tốt cho phụ nữ có thai và khi các loại kháng sinh trên bị kháng.

- Không được dùng các thuốc chống ỉa chảy, chống nôn, chống co mạch, trợ tim, Corticoid... trong điều trị bệnh tả.

*5.2.1.3. Nuôi dưỡng bệnh nhân*

Sau 3 - 4 giờ điều trị (sau khi bù nước) phải cho bệnh nhân ăn uống bình thường (khi đã hết nôn). Đối với trẻ phải tiếp tục cho bú mẹ.

### 5.2.2. Điều trị một số thể khác

*5.2.2.1. Điều trị thể tả khô*

Ngoài cách truyền dịch như thể mất nước nặng, có thể áp dụng phương thức sau ngay từ đầu truyền 1 lít/15 phút (70 ml/phút, đến khi xuất hiện mạch quay truyền 1 lít/30-45phút (25 ml/phút) và khi mạch đã rõ, huyết áp bình thường, bệnh nhân đái được, hết tím thì duy trì tốc độ 3-10ml/phút. Ngừng truyền khi bệnh nhân hết ỉa lỏng, uống tốt, nước tiểu 1ml/kg/giờ.

*5.2.2.2. Điều trị thể không mất nước*

Chỉ cần cho uống ORS tại nhà đủ trong 2 ngày với liều lượng sau:

| Tuổi | Lượng ORS cần sau mỗi lần ỉa chảy | Số gói ORS cần thiết |
|---|---|---|
| < 2 tuổi | 50 - 100 ml | Đủ cho 500ml/ngày (1/2 gói) |
| 2-9 tuổi | 100 - 200 ml | Đủ cho 1000ml/ngày (1 gói) |
| ≥ 10 tuổi | tuỳ theo ý muốn | Đủ cho 500ml/ngày (2 gói) |

Nếu không có ORS, có thể pha nước cháo + muối + đường theo công thức ORS, cho ăn thêm chuối chín. Không dùng nước trắng hoặc nước đường đơn thuần.

## 5.3. DỰ PHÒNG

Người bị mắc bệnh tả là do uống nước hoặc ăn phải thức ăn bị nhiễm phẩy khuẩn tả, vì vậy phòng chống tả là dựa vào việc hạn chế những rủi ro do ăn uống phải mầm bệnh.

Khi bệnh tả xuất hiện trong cộng đồng phải thực hiện một số công việc sau:

- Báo cáo: đây là bệnh quy định phải báo cáo cho thủ trưởng đơn vị, y tế cấp trên.
- Đưa ngay những người nghi tả tới cơ sở y tế điều trị. Khi phát dịch, thực hiện cách ly tại chỗ.
- Xử lý hợp vệ sinh những chất thải của con người.
- Đảm bảo cung cấp nước sạch và an toàn (nước đun sôi, nước được clo hoá...).
- Đảm bảo vệ sinh môi trường, an toàn thực phẩm.
- Thực hiện tốt giáo dục y tế trong cộng đồng, làm cho mọi người thấy rõ cần ăn thức ăn chín, uống nước đun sôi, rửa tay sau khi tiếp xúc với bệnh phẩm và trước khi ăn, khi đun nấu, diệt ruồi, nhặng, chuột...

Việc điều trị dự phòng hiện nay chỉ cần thực hiện cho những người tiếp xúc trực tiếp, không còn áp dụng cho cộng đồng. Trong giao lưu quốc tế đã miễn chứng chỉ tiêm phòng tả cho những người mới nhập cư. Áp dụng biện pháp kiểm dịch đối với các phương tiện giao thông đi từ vùng có dịch đến.

Vacxin phòng tả chỉ bảo vệ được 3-6 tháng, tiêm vacxin không làm giảm được tỉ lệ những trường hợp bệnh không có triệu chứng, không chống được sự lan tràn của bệnh. Hiện nay đã có vacxin tả uống, sử dụng tiện lợi đang được nghiên cứu. Vacxin tả được chỉ định dùng trước khi xảy ra dịch ở những vùng có nguy cơ bùng nổ dịch tả hoặc những người đến công tác tại vùng đang có dịch.

# CÁC VIRUT VIÊM GAN
## (Hepatitis Viruses)

Cho tới nay ít nhất đã có 6 loại virut viêm gan được ghi nhận và ký hiệu là:

- HAV (Hepatitis A virus): virut viêm gan A
- HBV (Hepatitis B virus): virut viêm gan B
- HCV (Hepatitis C virus): virut viêm gan C
- HDV (Hepatitis D virus): virut viêm gan D (còn gọi virut delta)
- HEV (Hepatitis E virus): virut viêm gan E
- HGV (Hepatitis G virus): virut viêm gan G.

Ngoài ra, một vài virut viêm gan khác còn đang tiếp tục nghiên cứu. Trong các loại virut viêm gan kể trên, vai trò gây bệnh của HGV còn chưa thật rõ.

Một số loại virut có gây tổn thương gan nhưng không được xếp vào nhóm các virut viêm gan (các virut hướng gan) cần được kể đến là:

- CMV (Cytomegalovirus)
- EBV (Epstein Barr Virus)
- HSV (Herpes Simplex Virus)
- Virus Dengue, virus Marburg, virus Ebola, virus Lassa...

Tuy nhiên, việc nghiên cứu để tìm ra các loại virut gây viêm gan mới vẫn đang còn tiếp tục. Người ta đã nhận thấy rằng ngoài các virut kể trên, vẫn có thể còn các virut gây viêm gan khác chưa được xác định. Gần đây, virut gây bệnh viêm gan sau truyền máu (TTV- Transfusion Transmitted Virus) đã được phát hiện và ghi nhận.

Các virut viêm gan và đường lây

| | HAV | HBV | HCV | HDV | HEV | HGV |
|---|---|---|---|---|---|---|
| *Họ virut* | Picornaviridae | Hepadnaviridae | Flaviviridae | | Calciviridae | Flaviviridae |
| *Đặc điểm* | | | | | | |
| - Hình thể | Hình khối | Hình cầu | Hình khối | H.cầu | Hình khối | ? |
| - Vỏ bọc | Không | Có | Có | Có | Không | Có |
| - Đường kính (nm) | 27 - 28 | 42 - 45 | 60-80 | 35-37 | 32-34 | ? |
| - Hệ gen | ARN dây xoắn đơn, dương tính | ADN, 1 phần dây xoắn kép | ARN dây xoắn đơn, dương tính | ARN dây xoắn đơn, âm tính | ARN dây xoắn đơn, dương tính | ARN, dây xoắn, đơn dương tính |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| - Kháng nguyên<br>- Kháng thể | HAV<br>anti - HAV | HBsAg<br>HBeAg<br>HBcAg<br>anti - HBs<br>anti - HBe<br>anti - HBc | HCV<br>anti - HCV | HDV<br>anti HDV | HEV<br>anti HEV | HGV<br>anti - HGV |
| *Đường lây nhiễm* | Phân- miệng (Tiêu hoá) | Đường máu | Đường máu | Đường máu | Tiêu hoá | Đường máu |

Cần lưu ý rằng bệnh viêm gan virut có thể chỉ do 1 loại virut viêm gan hoặc do đồng nhiễm ≥ 2 loại virut khác nhau gây ra. Người ta đã ghi nhận được các trường hợp đồng nhiễm 2 loại virut (HBV - HDV, HBV - HCV, HBV - HEV), thậm chí 3 loại virut (HBV - HCV - HDV, HBV - HDV - HEV), trong đó đồng nhiễm HBV - HDV thường gặp hơn cả và hay gặp thể bệnh viêm gan kịch phát.

Các virut viêm gan lây truyền theo đường máu có thể có nhiều phương thức lây truyền khác: lây từ mẹ sang con, lây do quan hệ tình dục, lây do truyền máu và các sản phẩm của máu, qua ghép tổ chức, qua dụng cụ y tế...

## 1. VIRUT VIÊM GAN A (HAV)

### 1.1. CẤU TRÚC

HAV do Feinstone phát hiện ra năm 1973, thuộc họ Picornaviridae. Virut có kích thước rất nhỏ, hình khối đa diện (hoặc hình cầu) đường kính khoảng 28 nm. Hệ gen gồm có 1 dây axit ribonucleic (ARN), xoắn dài khoảng 7500 base. Dây này được bao quanh bởi 1 capsid gồm có 3 protein cấu trúc (VP1, VP2 và VP3). HAV không có vỏ bao ngoài.

### 1.2. SỨC ĐỀ KHÁNG

HAV là virut có sức chịu đựng cao ở ngoại cảnh và với hoá chất, sống được trong môi trường pH = 3 hay thấp hơn trong 1 giờ, ở nhiệt độ $60^0$ C/1 giờ. Để lạnh - $20^0$ C đến.

- $70^0$ C virut sống được hàng năm và không mất hoạt tính gây bệnh. Virut chỉ bị bất hoạt hoàn toàn bằng Chloramin ở nồng độ 1 mg/lít/30 phút hay ở nhiệt độ $100^0$ C/30 phút.

### 1.3. KHẢ NĂNG GÂY BỆNH

Phần lớn các trường hợp nhiễm HAV không có triệu chứng lâm sàng. Bệnh viêm gan A thường diễn biến lành tính, khỏi hoàn toàn, không chuyển thành mạn tính, không có tình trạng người lành mang virut.

Thể viêm gan tối cấp do HAV rất ít, tỷ lệ tử vong do viêm gan A nặng khoảng 1/1000 - 1/10 000 người bệnh.

### 1.4. ĐÁP ỨNG MIỄN DỊCH

Cơ thể sinh kháng thể Anti-HAV. Kháng thể Anti-HAV týp IgM có ngay trong giai đoạn khởi phát và toàn phát của bệnh, hiệu giá kháng thể cao nhất ở huyết thanh 1-3 tháng, giảm dần và hết sau 6-12 tháng. Kháng thể Anti-HAV týp IgG tồn tại kéo dài nhiều năm. Tuy nhiên có thể vẫn bị tái nhiễm HAV, gây viêm gan A tái nhiễm.

## 2. VIRUT VIÊM GAN B (HBV)

### 2.1. HÌNH THỂ VÀ CẤU TRÚC

HBV thuộc họ Hepadnavirut là những virut có kích thước nhỏ. Đây là virut viêm gan duy nhất có axit nhân là ADN (các virut viêm gan khác đều là ARN).

Dưới kính hiển vi điện tử người ta thấy có 3 loại tiểu thể khác nhau:

- Tiểu thể hình cầu nhỏ có đường kính 22 nm.

- Tiểu thể hình ống (hình que) có đường kính 20- 22 nm và dài từ 40- 400 nm.

- Tiểu thể hình cầu lớn có đường kính là 42- 45 nm còn gọi là tiểu thể Dane, đây chính là virut hoàn chỉnh.

Tiểu thể hình cầu nhỏ và hình ống là thành phần vỏ của HBV mà trong quá trình nhân lên tổng hợp dư thừa. Đây chính là kháng nguyên bề mặt (HBsAg). Các tiểu thể hình cầu nhỏ và hình ống có thể đứng riêng rẽ hoặc đứng với nhau thành từng đám, chúng không có khả năng lây truyền bệnh

Bộ gen (Genome) của HBV là một phân tử ADN vòng có cấu trúc mạch kép không hoàn toàn, kích thước 3200 Base, nó được cấu tạo bởi 2 sợi có chiều dài không bằng nhau. Chuỗi dài nằm ngoài có cực tính âm, tạo nên một vòng tròn liên tục có chiều dài cố định là 3,2Kb và mã hoá cho các thông tin di truyền của virut. Chuỗi ngắn nằm trong, có cực tính dương thay đổi và chỉ bằng 50- 80% chiều dài sợi âm. HBV có cấu trúc đặc biệt nhỏ gọn, có được sự tiết kiệm trong cấu trúc bộ gen bằng cách xắp xếp những miền giao của các gen: S, C, P và X cho nên có khả năng tổng hợp được nhiều loại Protein quan trọng của virut.

* Gen S

Bao gồm vùng S, Pre-$S_1$ và Pre-$S_2$ mã hoá để tổng hợp các Protein bề mặt hay HBsAg. Vùng S, Pre-$S_2$ có chiều dài cố định trong khi đó vùng Pre-$S_1$ có chiều dài thay đổi tuỳ theo từng phân typ khác nhau.

- Đoạn gen S tổng hợp nên Protein S (Small) có chiều dài 24 Kd gồm 226 axit amin (aa). Đây là Protein "chủ yếu" (major) vì nó chiếm đa số. Ở vùng S có ít nhất 5 quyết định kháng nguyên (antigenic determinant) HBsAg. Tuỳ theo sự phân bố của các quyết định kháng nguyên này tạo ra các phân typ khác nhau. Mỗi phân typ đều có chung phần quyết định kháng nguyên "d" hoặc "y" ghép với "w" hoặc "r". Ngoài ra quyết định kháng nguyên r lại có thêm quyết định phụ $r_1$, quyết định kháng nguyên w lại có thêm quyết định phụ $w_1$, $w_2$, $w_3$, $w_4$. Gần đây người ta lại tìm thêm được các quyết định kháng nguyên bổ xung khác như q, x, g.

- Đoạn gen S và pre $S_2$ tổng hợp nên Protein M (Medium) có chiều dài 33 Kd gồm 281 aa. Vùng pre $S_2$ có vai trò giúp cho virut bám dính và xâm nhập vào trong tế

bào gan nhờ nó liên kết với một loại albumin được trùng hợp trong huyết thanh người (pHSA polymerized Human Serum Albumin).

- Đoạn S, Pre-$S_1$ và Pre-$S_2$ tổng hợp nên Protein L (Large) có chiều dài 39 Kd. Chuỗi Protein Pre-$S_1$ có chiều dài thay đổi theo từng phân typ khác nhau.

* Gen C

Mã hoá các Protein của nucleocapsid. Gen C có hai đoạn: đoạn nhân và đoạn trước nhân.

Nếu sự sao chép từ đoạn trước nhân, sản phẩm Protein là HBeAg. Đây là một loại Protein không tham dự vào cấu trúc của virion và chức năng của nó chưa được biết rõ. Tuy nhiên sự hiện diện của HBeAg có liên quan đến tính lây nhiễm và phản ánh tình trạng đang nhân lên của virut.

Nếu việc sao chép bắt đầu từ vùng nhân, thì sản phẩm Protein là HBcAg, nó không có peptit tín hiệu nên không được bài tiết ra khỏi tế bào gan , nhưng nó tập trung lại trong các thể nucleocapsid gắn với RNA và có chứa DNA của HBV.

Một số trường hợp xảy ra đột biến ở đoạn pre-C cho nên sự tổng hợp của HBeAg không thực hiện được mặc dù quá trình nhân đôi của virut vẫn tiếp diễn.

* Gen P

Là gen lớn nhất, chiếm 80% chiều dài của bộ gen, mã hoá cho DNA-Polymerase, enzym có cả hai loại hoạt tính của DNA- Polymerase phụ thuộc DNA và men sao chép ngược phụ thuộc RNA.

* Gen X

Mã hoá cho một loại Protein nhỏ là sản phẩm của gen X (HBxAg). Hoạt hoá sao chép này tạo thuận lợi cho sinh sản của HBV. Protein X còn có liên quan đến sự điều hoà quá trình tăng trưởng của tế bào, cho nên có thể nó có vai trò trong cơ chế sinh ung thư của tế bào gan bị nhiễm HBV.

## 2.2. CÁC KHÁNG NGUYÊN CỦA HBV

* HBsAg (Hepatitis B surface Antigen)

Là kháng nguyên (KN) bề mặt của HBV. HBsAg gồm 2 Polypeptid có trọng lượng 24.000 và 28.000 mol. HBsAg có một thành phần quyết định KN chung là a đặc hiệu nhóm, ngoài ra còn một số KN phụ typ đặc hiệu khác là d, y, w, r, g. Đây là KN xuất hiện sớm nhất trong huyết thanh sau khi nhiễm HBV. Trong viêm gan virut B cấp HBsAg thường đạt đỉnh cao khi có các triệu chứng lâm sàng rồi biến mất sau 2-3 tháng. Nếu sau 6 tháng kể từ khi nhiễm mà HBsAg vẫn còn tồn tại trong huyết thanh được coi như mang kháng nguyên mạn tính.

* HBeAg (Hepatitis B e Antigen)

Là KN xuất hiện sớm thứ hai tiếp sau hoặc đồng thời với HBsAg. Sự có mặt của HBeAg cùng với HBV-DNA trong huyết thanh phản ánh tình trạng đang nhân lên của virut và là thời kỳ lây lan mạnh. HBeAg là KN phản ánh chất lượng, còn HBV-DNA là KN phản ánh số lượng của quá trình nhân lên của HBV.

* HBcAg (Hepatitis B core Antigen)

Là KN lõi của HBV nằm riêng biệt trên bề mặt nucleocapsid. HBcAg không tồn tại ở dạng tự do mà tập trung chủ yếu trong tế bào gan. Trong huyết thanh HBcAg bị bao bọc bởi HBsAg nên không tìm thấy HBcAg huyết thanh.

* Kháng nguyên Pre-S

Vùng tiền $S_1$ gồm 55 gốc amin và vùng tiền S2 gồm 108 gốc amin chuỗi thẳng của sản phẩm gen S. Vùng tiền S1 và S2 đứng trước gen S trong genome của HBV. Các quyết định KN của vùng tiền S2 có vai trò miễn dịch quan trọng hơn nhiều so với các quyết định KN vùng S. KN Pre-2 cũng định vị trong tế bào gan như HBsAg, có mối liên quan giữa Pre-S2 với nồng độ SGPT. Khi SGPT giảm mạnh là lúc Pre-S2 mất và như vậy Pre-S2 có giá trị tiên lượng trong viêm gan B.

* DNA Polymerase

Nằm trong nucleocapsid nhân của HBV. Nó có thể điều khiển sự sao chép và thay đổi của HBV-DNA. Phát hiện HBV-DNA trong huyết thanh bằng phản ứng khuếch đại gen PCR là biện pháp có giá trị nhất đánh giá tình trạng nhân lên của virut.

* HBxAg

Là 1 Protein nhỏ, không có hình dạng nhất định, có thể sao chép cả trong genome và cả trong tế bào. Nhờ có HBxAg, HBV có thể là 1 nhân tố kích thích sự sao chép của các virut khác như HIV. HBxAg luôn thay đổi và cũng được coi là dấu hiệu đặc hiệu và sớm của sự nhân lên của HBV.

## 2.3. CÁC THỂ ĐỘT BIẾN CỦA HBV

Những hiểu biết khá đầy đủ về genome của HBV đã cho thấy rõ HBV có 2 thể khác nhau là *thể hoang dại* (Wild form) và *thể đột biến* (Mutation form). Thể đột biến được biểu hiện dưới dạng chứa các Protein không điển hình hoặc thay đổi vị trí các gen, ví dụ thiếu Protein vỏ hoặc Protein của nucleocapsid, hoặc cả hai. Đột biến có thể xảy ra ở vỏ, nhân, trước nhân, ở Protein X và ở DNA Polymerase. Có 2 loại đột biến thường gặp là:

* Đột biến trước nhân (Pre- core mutation)

Loại đột biến này được phát hiện lần đầu tiên ở những bệnh nhân viêm gan B với sự có mặt của HBV-DNA và Anti-HBe trong huyết thanh. Vùng trước nhân là nơi mã hoá cho HBeAg. Nếu 1 nucleotid trong vùng này bị thay thế bởi 1 nucleotid khác thì sẽ ngăn cản quá trình tổng hợp HBeAg. Ở những trường hợp này sẽ không có HBeAg, trong khi HBV-DNA có thể được phát hiện với nồng độ cao trong huyết thanh.

* *Đột biến trốn thoát* (escape mutation)

Là loại đột biến trong đó 1 axit amin được thay thế bởi 1 axit amin khác, thường là Arginine thay cho Glycine ở vị trí thứ 145 của thành phần quyết định kháng nguyên a làm cho cấu trúc của HBsAg thay đổi và không bị trung hoà bởi Anti-HBs. Đây là loại đột biến xảy ra ở vùng vỏ của HBV.

*Thể đột biến ở vùng nhân* được Aye- TT phát hiện năm 1994 trên những bệnh nhân viêm gan virut B ác tính. Ở những bệnh nhân này có sự thay đổi trình tự các axit amin ở vùng giữa nhân và tận cùng 5' của nhân HBV.

*Thể đột biến ở Protein X* do Kaneko-M mô tả năm 1995, kết quả là làm thay đổi chức năng của Protein X, qua đó thúc đẩy quá trình nhân lên và trình diện HBV-DNA

*Thể đột biến ở DNA - Polymerase* đã được ghi nhận trong những trường hợp có liên quan đến việc sử dụng Lamivudin kéo dài. Thể đột biến này còn được gọi là biến thể YMDD: Trình tự axit amin Tyrosine (Y)- Methionine (M)- Asparagine (D) - Asparagine (D) đã được thay bằng YVDD (V- Valine thay cho M) hoặc YIDD (I- Isoleucine thay cho M) ở Codon 552. Tuy nhiên biến thể này ít sao chép hơn dạng HBV hoang dại .

## 2.4. ĐÁP ỨNG MIỄN DỊCH DỊCH THỂ CỦA CƠ THỂ SAU KHI NHIỄM HBV

### * Anti - HBc (Hepatitis B core Antibody)

Là kháng thể có mặt sớm nhất trong đáp ứng miễn dịch của cơ thể sau khi nhiễm HBV, trong đó Anti - HBc - IgM (+) có giá trị chẩn đoán viêm gan virut B cấp. Tuy nhiên ở những bệnh nhân mang HBV mạn tính, trong các đợt kịch phát cấp tính Anti - HBc - IgM cũng có thể xuất hiện. Anti - HBc - IgG tăng cao và kéo dài ở những bệnh nhân viêm gan B mạn tính hoặc người mang HBV mạn tính.

### * Anti - HBe (Hepatitis B e Antibody)

Là kháng thể xuất hiện thứ 2 trong huyết thanh, thường thấy vào giai đoạn cấp tính của bệnh và kéo dài nhiều tháng, nhiều năm. Sự xuất hiện của Anti - HBe là một dấu hiệu chứng tỏ sự nhân lên của virut đã bị khống chế, người bệnh đã bắt đầu hình thành đáp ứng miễn dịch (bước vào giai đoạn chuyển đảo huyết thanh - Seroconversion)

### * Anti - HBs (Hepatitis B surface Antibody)

Là kháng thể kháng KN bề mặt của HBV. Anti - HBs thường xuất hiện trong huyết thanh sau khi HBsAg biến mất. Sự có mặt của Anti - HBs cùng với sự mất đi của HBsAg phản ánh quá trình hồi phục của cơ thể nhiễm virut, cơ thể đã loại trừ được HBV và bệnh nhân đã có đáp ứng miễn dịch đầy đủ đối với bệnh. Cũng có khi HBsAg đã trở về (-) nhưng Anti - HBs chưa xuất hiện, khoảng thời gian này được gọi là "thời kỳ cửa sổ".

## 2.5. SỨC ĐỀ KHÁNG CỦA HBV

HBV có sức đề kháng cao và cao hơn cả HAV. Virut có thể tồn tại ở nhiệt độ buồng trong vòng 6 tháng, ở $100^0$ C trong 20 phút, ở $58^0$ C trong 24 giờ. HBsAg rất bền vững, vẫn tồn tại 20 năm ở - $20^0$ C. HBV bị bất hoạt bởi Fomalin 5%/ 12 giờ. Muốn huỷ virut hoặc HBsAg phải khử trùng rất kỹ (đun sôi 30 phút hoặc sấy khô, hấp ướt).

## 2.6. KHẢ NĂNG GÂY BỆNH CỦA HBV

HBV có tính lây nhiễm cao, chỉ với 0,01 - 0,001 ml huyết thanh nhiễm HBV đã có thể lây được bệnh. HBV là tác nhân gây viêm gan virut quan trọng nhất trong các virut viêm gan. Hàng năm trên thế giới có khoảng 380 triệu người nhiễm HBV mạn tính, trong đó khoảng 10% có triệu chứng viêm gan cấp, 90% nhiễm virut không có triệu chứng. Trong số những người lớn mắc bệnh viêm gan B cấp có khoảng 5- 10% chuyển thành viêm gan mạn. Nguy cơ mắc ung thư gan ở những người mang HBV mạn tính cao gấp 1000 lần so với những người không mang HBV.

## 3. VIRUT VIÊM GAN C (HCV)

### 3.1. CẤU TRÚC

HCV do Chou và cộng sự tìm ra năm 1989. Virut thuộc họ Flaviviridae, có 1 lớp vỏ lipoprotein bên ngoài bao bọc 1 capsid 20 mặt có đường kính 55-65nm. Hệ gen của virut gồm 1 dây xoắn đơn ARN nhận biết dương tính, có chứa khoảng 9500 nucleotid.

Hệ gen của HCV gồm 2 vùng:

- *Vùng cấu trúc (structure region)* nằm ở đầu 5' phần không sao mã, gồm các gen: C, E1, E2, P7 là các gen mã hoá cho các protein cấu trúc của virut.

- *Vùng không cấu trúc (none structure region)* nằm ở đầu 3' phần không sao mã, có các gen NS2, NS3, NS4, NS5 là các gen mã hoá cho các protein chức năng: protease, RNA-polymerase và các peptit tham gia vào quá trình sao chép virut và cắt đoạn polyprotein

Đặc tính quan trọng nhất về cấu trúc gen của HCV là:

- *Sự đa dạng về gen* (tương tự HIV). Ngày nay ít nhất có 6 kiểu gen (typ hoặc genotyp)và 50 phân typ đã được xác định

- *Các genotyp của HCV có sự khác nhau về* độc lực, khả năng gây bệnh và khả năng đáp ứng điều trị bằng Interferon (Genotyp 1 đáp ứng thấp hơn các genotyp khác: 18,1% so với 54,9%)

- Hậu quả về tính đa dạng gen của HCV:

+ Làm virut có khả năng né tránh đáp ứng miễn dịch của vật chủ dẫn đến tỷ lệ nhiễm HCV mạn cao (>80%)

+ Sau khi khỏi bệnh, cơ thể klhông có miễn dịch bảo vệ và vẫn có nguy cơ bị tái nhiễm

+ Việc nghiên cứu sản xuất vacxin phòng bệnh rất khó khăn, hiện chưa có vacxin (do thiếu hệ thống nuôi cấy tế bào thích hợp, do HCV đột biến gen tạo ra chủng virut mới)

### 3.2. SỨC ĐỀ KHÁNG

HCV có sức đề kháng giống với HBV

### 3.3. KHẢ NĂNG GÂY BỆNH

Khoảng 75% số trường hợp sau khi nhiễm HCV không có biểu hiện lâm sàng. Tỷ lệ chuyển từ viêm gan C cấp thành viêm gan C mạn tính khá cao (khoảng 50 - 70%). Nhiễm phối hợp 2 loại HBV và HCV có nguy có dẫn đến xơ gan và ung thư gan cao hơn gấp nhiều lần so với nhiễm một loại.

## 4. VIRUT VIÊM GAN D (HDV)

Là một virut không hoàn chỉnh do Rizzetto và cộng sự phát hiện năm 1977. HDV còn gọi là virut delta có hình cầu, đường kính 35 - 37 nanomet. Axit nhân là một sợi ARN nhỏ khoảng nửa triệu Dalton. HDV chỉ có phần nhân ARN còn phần vỏ bọc

là HBsAg của HBV (hoặc một Hepadnavirus khác). Do vậy HDV muốn nhân lên phải có HBsAg để làm vỏ mới thành được virut hoàn chỉnh. Chính vì thế mà không bao giờ HDV lại có thể độc lập gây bệnh được. Có thể HDV cùng xâm nhập vào cơ thể người bệnh một lúc với HBV gọi là đồng nhiễm (Coinfection) hoặc nhiễm HDV trên nền một bệnh nhân nhiễm HBV gọi là bội nhiễm (Surinfection). Khi đồng nhiễm HDV và HBV dễ có nguy cơ thành viêm gan ác tính cao. Khi bội nhiễm HDV ở người nhiễm HBV sẽ có nguy cơ thành viêm gan mạn tính.

### 5. VIRUT VIÊM GAN E (HEV)

Là một virut chứa RNA không vỏ bao, kích thước nhỏ, đường kính 32 nm, thuộc họ Calcivirus, do Benhamou và cộng sự tìm ra năm 1991. Cho đến nay tất cả các HEV phân lập được đều thuộc 1 typ huyết thanh duy nhất. Virut được phát hiện trong phân, mật ở những người nhiễm bệnh và bài tiết ra ngoài theo phân vào cuối thời kỳ ủ bệnh. Ngoài ra, còn có thể phát hiện được HEV trong huyết thanh hoặc trong phân bằng phương pháp PCR.

Phụ nữ có thai, nhất là có thai ba tháng cuối, nếu bị nhiễm HEV dễ có nguy cơ thành viêm gan ác tính, tử vong cao.

### 6. VIRUT VIÊM GAN G (HGV)

Là một thành viên thuộc họ Flaviviridae, trong thành phần có 25% sự đồng nhất với HCV nhưng vai trò gây bệnh chưa rõ ràng. Thường trên 70% trường hợp nhiễm HGV không có biểu hiện lâm sàng.

## VIÊM GAN VIRUT CẤP
## (Acute Viral Hepatitis)

### 1. DỊCH TỄ HỌC

Viêm gan virut cấp là một bệnh truyền nhiễm cấp tính thường gặp, do virut viêm gan gây nên với đặc trưng là tổn thương viêm lan toả và hoại tử tế bào gan. Bệnh cảnh lâm sàng thể điển hình thường qua 2 thời kỳ tiền hoàng đản và hoàng đản. Với virut viêm gan B và C bệnh có thể tiến triển từ cấp tính sang mạn tính và dẫn tới xơ gan và ung thư tế bào gan.

Bệnh viêm gan virut đã được mô tả từ thế kỷ XVII-XVIII trong thời kỳ chiến tranh ở châu Âu và châu Mỹ. Vào những năm đó bệnh xuất hiện thành những vụ dịch lớn ở các đơn vị lính chiến. Biểu hiện nổi bật của bệnh là triệu chứng vàng da, do đó bệnh được mang tên là "Bệnh vàng da của lính". Năm 1965 R. Viếckhốp mới đề xuất tách bệnh ra thành một bệnh riêng biệt và lấy tên là "Bệnh vàng da xuất tiết". Năm 1887, S. P. Bốtkin đã mô tả kỹ bệnh, do vậy từ đó bệnh được mang tên "Bệnh Bốtkin".

Căn nguyên virut của bệnh được xác định từ cuối thế kỷ 19 với hiểu biết ban đầu là bệnh lây theo đường tiêu hoá. Trong những năm 30 của thế kỷ 20 con đường lây truyền ngoài đường tiêu hoá của bệnh mới được biết đến.

Năm 1965 Blumberg tìm ra "kháng nguyên Australia" (về sau xác định là kháng nguyên bề mặt HBsAg của HBV) đã mở đầu cho việc tìm kiếm các dấu ấn (marker) của HBV và các virut viêm gan khác.

### 1.1. NGUỒN BỆNH

Hầu như chỉ là bệnh nhân và người lành mang virut (carrier). Một số virut viêm gan tìm thấy ở khỉ, tinh tinh nhưng chưa có bằng chứng lây nhiễm sang người.

### 1.2. SỨC THỤ BỆNH

Mọi lứa tuổi và giới đều có thể bị bệnh, tuy nhiên:

- *Đối với virut viêm gan A và E* : Lứa tuổi mắc nhiều là trẻ em và thanh thiếu niên, ở người lớn đa số miễn dịch bền vững nhưng không có miễn dịch chéo.

- *Đối với virut viêm gan B, D và C*: thường đa số gặp ở người lớn, một số trẻ em mắc là do truyền từ mẹ sang con. Đáp ứng miễn dịch với virut phụ thuộc vào từng cá thể. Một số trường hợp đáp ứng miễn dịch bảo vệ kém, do vậy virut tồn tại trong cơ thể suốt đời.

- *Nhân viên y tế* thường xuyên tiếp xúc với bệnh nhân, với máu và các chế phẩm máu... thường dễ nhiễm virut viêm gan. Hiện nay, bệnh viêm gan virut được xếp vào nhóm bệnh nghề nghiệp được bảo hiểm .

## 2. CƠ CHẾ BỆNH SINH VÀ GIẢI PHẪU BỆNH LÝ

### 2.1. CƠ CHẾ BỆNH SINH

Đến nay, đã có rất nhiều công trình nghiên cứu về bệnh viêm gan virut. Nhưng nhiều điểm trong cơ chế bệnh sinh vẫn chưa được sáng tỏ. Tuy vậy quá trình sinh bệnh có thể chia ra các thời kỳ sau:

- *Thời kỳ thâm nhập của virut*: Với virut A và E thâm nhập theo đường tiêu hoá. Virut B, C, D, G thâm nhập theo đường máu.

- *Thời kỳ nhân lên của virut*: tại các tổ chức của đường tiêu hoá và sau đó là các hạch lympho mạc treo, virut được nhân lên. Do tác động của virut đến các tổ chức này làm tăng tính thấm của tế bào, thoái hoá- hoại tử tổ chức và tạo ra những biến đổi không đặc hiệu, đặc biệt là ở các hạch lymphô (trong 2 thời kỳ trên chưa biểu hiện bằng triệu chứng bệnh lý).

- *Thời kỳ nhiễm virut huyết tiên phát* (tương ứng với thời kỳ khởi phát trên lâm sàng): Virut từ hạch lympho vào máu gây ra phản ứng của cơ thể biểu hiện bằng sốt.

- *Thời kỳ lan tràn tổ chức*: virut từ máu thâm nhập vào tất cả các cơ quan mà chủ yếu là gan. Quan trọng nhất trong thời kỳ này là virut gây tổn thương gan. Tổn thương gan biểu hiện ở 3 mặt: phân huỷ tế bào nhu mô gan, tổn thương tế bào trung diệp và ứ tắc mật. Trên lâm sàng, thời kỳ này tương ứng với thời kỳ toàn phát của bệnh.

- *Thời kỳ nhiễm virut huyết thứ phát*: virut từ gan trở lại máu gây nên những đợt bột phát, hiện tượng nhiễm độc dị ứng, phát sinh biến chứng và tái phát.

### 2.2. TỔN THƯƠNG GIẢI PHẪU BỆNH LÝ

Hình ảnh đại thể của gan khi soi ổ bụng thấy "gan to, đỏ". Những trường hợp diễn biến kéo dài thì màu đỏ sẫm sẽ dần dần nhạt màu thành "gan to, trắng", hoặc vàng nhạt. Đường mật và túi mật rỗng vì không có dịch mật. Ở những trường hợp diễn biến kéo dài, ứ mật sẽ thấy túi mật to ra và chứa dịch mật. Những biến đổi tổ chức học gặp cả ở tế bào gan, tổ chức đệm, hệ võng nội mô và đường mật.

Các tế bào gan bị trương to và sau đó bị hoại tử: lúc đầu trương lên, sau đó là thoái hoá rỗ hoặc đông đặc bào tương axit và hoại tử. Nghiên cứu những biến đổi tổ chức học theo thời gian có thể thấy qua các thời kỳ sau:

- *Ở tuần 1* đặc trưng là tăng sinh các tế bào Kupffer và hoại tử tế bào gan.

- *Sang tuần thứ 2* hoại tử tế bào gan phát triển mạnh và tạo thành các ổ hoại tử tế bào và xuất hiện tăng sinh tổ chức liên kết.

- *Trong tuần thứ 3* hoại tử tế bào gan đến mức tối đa nhưng bắt đầu có tái tạo với dấu hiệu tăng sự phân chia các Mitochondria tế bào gan.

- *Thời kỳ tiếp theo* quá trình hoại tử từng bước giảm dần cùng với sự tăng sinh tế bào gan tái tạo. Tuy vậy những ổ hoại tử rải rác có thể còn kéo dài tuỳ theo thể bệnh.

Những trường hợp vàng da ứ mật thường thấy xuất hiện những cục nghẽn trong các vi quản mật và giãn các vi quản mật. Có hiện tượng viêm thâm nhiễm ra xung quanh đường mật.

## 3. LÂM SÀNG

### 3.1. LÂM SÀNG THỂ THÔNG THƯỜNG ĐIỂN HÌNH

Thể thông thường điển hình của bệnh viêm gan virut cấp là thể có vàng da, có đầy đủ các thời kỳ và các triệu chứng, diễn biến cấp tính và khỏi trong vòng 1-2 tháng.

#### 3.1.1. Thời kỳ nung bệnh:

Chưa có triệu chứng lâm sàng, phụ thuộc vào loại virut viêm gan:

| Viêm gan A | Viêm gan B | Viêm gan C | Viêm gan D | Viêm gan E |
|---|---|---|---|---|
| 1 - 6 tuần (15- 45 ngày) | 1 - 6 tháng (30-120 ngày) | 1 - 6 tháng (30-150 ngày) | 1 - 3 tháng (20 - 90 ngày) | 1 - 2 tháng (20 - 50 ngày) |

**3.1. 2. Thời kỳ khởi phát** (còn gọi là thời kỳ trước vàng da hay tiền hoàng đản):

Cách khởi phát của bệnh viêm gan virut rất đa dạng. Suvalopva E. P. chia ra các kiểu khởi phát sau:

* Kiểu rối loạn tiêu hoá

Bệnh nhân có chán ăn, sợ mỡ, buồn nôn, nôn, đau bụng và đôi khi rối loạn đại tiện; các triệu chứng này xuất hiện cùng với sốt nhẹ hoặc vừa, kéo dài trong 1 tuần.

* Kiểu viêm khớp

Đau các khớp nhưng không có biến đổi về hình dạng tại khớp.

* Kiểu viêm xuất tiết (hay còn gọi là kiểu giả cúm)

Bệnh nhân sổ mũi, đau họng, ho khan cùng với sốt.

* Kiểu suy nhược thần kinh

Bệnh nhân mệt mỏi, chóng mặt, rối loạn giấc ngủ (có thể ở trạng thái ức chế hoặc kích thích).

* Kiểu hỗn hợp

Gồm nhiều triệu chứng lẫn lộn của các kiểu khởi phát trên.

Tuy vậy có 3-5% trường hợp viêm gan virut thể vàng da mà không có thời kỳ khởi phát.

Tất cả các kiểu khởi phát trên thường kèm theo sốt nhẹ hoặc vừa vài ngày đến một tuần, đau tức vùng hạ sườn phải. Đặc biệt trong thời kỳ này là *tình trạng mệt mỏi không tương xứng với sốt*. Tuy bệnh nhân sốt nhẹ, ngắn ngày, có bệnh nhân không sốt, nhưng bệnh nhân cảm giác thấy mệt nhiều, không muốn đi lại, không muốn làm kể cả các việc nhẹ...

Khám trong thời kỳ khởi phát có thể thấy hầu hết bệnh nhân có gan to (90-95%). Đa số bệnh nhân ngay thời kỳ này đã thấy nước tiểu vàng thẫm; xét nghiệm nước tiểu xuất hiện urobilinogen (+).

### 3.1.3. Thời kỳ toàn phát (thời kỳ vàng da - hoàng đản)

*Bắt đầu vào thời kỳ vàng da bệnh nhân hầu như hết sốt.* Ở mức độ nhẹ và vừa bệnh nhân thường cảm thấy dễ chịu hẳn lên, ăn được, hết đau khớp... Ngược lại, với những bệnh nhân mức độ nặng bước vào thời kỳ vàng da các triệu chứng bệnh phát triển và nặng hẳn lên: gan to, đau, một số trường hợp có lách to, chán ăn, mệt mỏi, rối loạn tiêu hoá... Xét nghiệm thấy Transaminase tăng cao, đặc biệt là SGPT (hay ALT), Bilirubin máu toàn phần tăng mà chủ yếu là Bilirubin trực tiếp, photphotaza kiềm tăng ở những trường hợp tắc mật, urobilinogen nước tiểu đang tư (+) chuyển thành (-) tính. Xét nghiệm công thức máu ít biến đổi.

- *Giai đoạn phát triển* của vàng da rất nhanh, thường đạt mức tối đa trong vòng 2-5 ngày. Vàng da đạt đến mức tối đa và giữ nguyên mức ổn định trong vài ngày đến vài tuần (thường từ 2 - 4 tuần). Trong thời kỳ này các triệu chứng về lâm sàng và cận lâm sàng tăng lên tới mức tối đa. Ở những bệnh nhân vàng da nặng, phân trắng như vôi hoặc giống như phân cò (phân bạc màu), nước tiểu ít và sẫm màu như nước vối đặc, bệnh nhân rất ngứa nên có nhiều vết gãi trên da.

### 3.1.4. Giai đoạn thoái lui và hồi phục

Thường bắt đầu bằng hiện tượng đa niệu (hay *cơn đa niệu*). Các triệu chứng lâm sàng cùng với các rối loạn sinh hoá bắt đầu giảm.

Bệnh nhân cảm thấy dễ chịu, các triệu chứng của bệnh mất dần, ăn ngủ được, nước tiểu trong, gan thu dần về bình thường, các xét nghiệm Transaminase, Bilirubin và các chỉ tiêu sinh hoá khác dần dần trở về bình thường. Tuy vậy cảm giác mệt mỏi và tức, nặng ở vùng gan nhất là sau khi ăn còn có thể kéo dài.

### 3.2. PHÂN CHIA THỂ LÂM SÀNG

Có rất nhiều cách chia thể lâm sàng của bệnh tuỳ theo ý nghĩa đặt ra.

#### 3.2.1. Theo mầm bệnh

Trước kia khi mới chỉ biết virut A, B và virut khác (không A-không B) người ta chia ra 3 thể theo mầm bệnh đó là: viêm gan truyền nhiễm (lây theo đường tiêu hoá hay viêm gan A); Viêm gan huyết thanh (lây truyền theo đường máu hay viêm gan B); Viêm gan virut (bệnh Bôtkin) để chỉ những trường hợp không rõ là viêm gan A hay B hoặc là do virut viêm gan khác.

#### 3.2.2. Theo biểu hiện lâm sàng mà chủ yếu là triệu chứng vàng da

Thể vàng da (thể điển hình), thể không vàng da (thể không điển hình), thể ít triệu chứng, thể ẩn.

#### 3.2.3. Theo tiến triển

Thể cấp (dưới 3 tháng), thể kéo dài (3-6 tháng), thể mạn tính (trên 6 tháng).

#### 3.2.4. Theo mức độ

Nhẹ, vừa, nặng, ác tính (teo gan vàng cấp).

Những hiện tượng tồn tại sau viêm gan và hậu quả của nó cũng được phân chia ra: hiện tượng tồn tại sau viêm gan, hội chứng sau viêm gan, tăng bilirubin máu chức năng, rối loạn vận động đường mật, viêm đường mật, viêm gan mạn và xơ gan.

## 4. CHẨN ĐOÁN

### 4.1. CHẨN ĐOÁN QUYẾT ĐỊNH DỰA VÀO NHỮNG CĂN CỨ SAU:

* Căn cứ lâm sàng

Bệnh thường diễn biến qua 2 thời kỳ rõ rệt: thời kỳ khởi phát thường có sốt và bước sang thời kỳ vàng da đồng thời với hết sốt. Các triệu chứng khác: gan to, mềm, vàng da, rất mệt... Bệnh diễn biến có chu kỳ và kéo dài 1 - 2 tháng.

* Căn cứ xét nghiệm

Transaminase (SGOT, SGPT) tăng cao, trong đó SGPT thường cao hơn SGOT, chỉ số De Ritis < 1; Bilirubin máu tăng (chủ yếu là Bilirubin trực tiếp).

Để chẩn đoán căn nguyên có thể tìm kháng nguyên hoặc kháng thể (markers) của các virut viêm gan.

* Căn cứ tiền sử, dịch tễ

* Cách ghi chẩn đoán: Phải thể hiện được: tên bệnh, thể bệnh, căn nguyên, giai đoạn, mức độ.

Ví dụ: "Viêm gan virut B cấp tính, thể vàng da thông thường, giai đoạn toàn phát, mức độ vừa".

### 4.2. CHẨN ĐOÁN PHÂN BIỆT

Tuỳ theo từng thời kỳ của bệnh viêm gan virut mà cần chẩn đoán phân biệt với một số bệnh khác như:

- *Thời kỳ khởi phát* có sốt do vậy cần phải chẩn đoán phân biệt với cúm hoặc nhiễm virut đường hô hấp cấp. Ở những bệnh nhân có ỉa lỏng, đau vùng thượng vị cần chẩn đoán phân biệt với nhiễm khuẩn, nhiễm độc ăn uống hoặc viêm dạ dày cấp...

- *Giai đoạn vàng da*: cần chẩn đoán phân biệt với các bệnh có vàng da khác như vàng da do huyết tán trong lòng mạch, vàng da do nhiễm độc hoá chất hoặc do thuốc, bệnh Leptospirosis v.v..

## 5. ĐIỀU TRỊ

Cũng như nhiều bệnh do virut khác, viêm gan virut cho tới nay chưa có thuốc điều trị đặc hiệu có hiệu quả. Tuy vậy một vài thuốc kháng virut đã được áp dụng cho điều trị viêm gan B và C nhưng chưa phải là phổ biến và đang trong thời kỳ thăm dò. Do đó những nguyên tắc điều trị chung bệnh viêm gan virut có thể khái quát như sau:

### 5.1. NGUYÊN TẮC CHUNG

- *Chế độ nghỉ ngơi và nằm nghỉ tại giường* trong thời kỳ khởi phát và toàn phát, sau đó hoạt động nhẹ nhàng. Ở tư thế nằm, lượng máu qua gan sẽ tăng lên 25-30% so với tư thế đứng, giúp cho gan được tưới máu nhiều hơn. Khi ra viện bệnh nhân được miễn lao động nặng trong vòng 6-12 tháng tuỳ theo mức độ bệnh.

- *Chế độ ăn giàu đạm, đường, vitamin, giảm mỡ động vật* đặc biệt là các món xào, rán. Tăng cường ăn hoa quả tươi, sữa chua.

- Kiêng rượu, bia và hạn chế sử dụng các thuốc, hoá chất gây độc cho gan.

- *Sử dụng các thuốc điều trị triệu chứng khi cần*: lợi mật, truyền dịch, lợi tiểu khi có vàng da đậm; vitamin K khi có hội chứng xuất huyết; các vitamin nhóm B.

### 5.2. MỘT SỐ THUỐCĐIỀU TRỊ

- Thuốc lợi tiểu, lợi mật:

+ Ở bệnh nhân viêm gan virut có sự tích nước (trong giai đoạn toàn phát) do chức năng huỷ Aldosteron của gan giảm. Do vậy, các thuốc lợi tiểu được dùng là thuốc kháng Aldosteron (như Aldactone, Spironolacton...). Có thể dùng các thuốc lợi tiểu nguồn gốc thực vật như: rễ cỏ sước, bông mã đề, râu ngô...

+ Thuốc lợi mật được sử dụng khi có vàng da: Các thuốc thường được sử dụng là các thuốc lợi mật có Magie, Sorbitol hoặc các thuốc lợi mật có nguồn gốc thực vật như cây nhân trần, bồ bồ, dành dành, actiso... Viện Dược liệu, Bộ Y tế đã chiết xuất, bào chế thành các viên Abin (từ câynhân trần), viên Abilin (từ cây bồ bồ) đã được sử dụng điều trị có hiệu quả.

- *Thuốc có tác dụng bảo vệ tế bào gan, làm giảm men transaminase như:* BDD (Biphenyl Dimetyl Dicarboxylate, có nhiều biệt dược: Fortec, Nissel, Omitan...)

- Một số thuốc được sử dụng trong những trường hợp đặc biệt:

+ Corticoid được ứng dụng cho những trường hợp viêm gan ác tính hoặc những trường hợp vàng da ứ mật kéo dài. Tuy nhiên cần cân nhắc kỹ vì dùng Corticoid kéo dài, tạo điều kiện cho virut phát triển mạnh hơn.

+ Thuốc chống virut: Lamivudin (biệt dược: Zeffix), Ribavirin, Famciclovir... được dùng cho bệnh nhân viêm gan virut B và C. Để tăng hiệu quả điều trị thuốc chống virut thường được dùng kết hợp với Interferon-alpha... Hiện tại, các thuốc này ít được chỉ định trong viêm gan virut cấp mà thường dùng phổ biến trong viêm gan virut B và C mạn tính.

## 6. PHÒNG BỆNH

### 6. 1. NHỮNG BIỆN PHÁP PHÒNG BỆNH KHÔNG ĐẶC HIỆU

- Đối với virut viêm gan lây theo đường tiêu hoá (virut A, E) cần phải giữ vệ sinh thực phẩm và nước uống. Quản lý và khử trùng phân của bệnh nhân để tránh lây lan.

- Đối với các virut viêm gan lây theo đường máu (B,C, D, G) cần phải đảm bảo khử trùng tốt các dụng cụ tiêm truyền, phẫu thuật. Sử dụng máu và các chế phẩm của máu cần được kiểm tra chặt chẽ để loại trừ các virut viêm gan. Virut viêm gan B có thể lây truyền qua đường sinh dục do vậy trong quan hệ tình dục cũng phải có dụng cụ bảo vệ như đối với HIV/AIDS.

### 6.2. PHÒNG BỆNH ĐẶC HIỆU

- Đối với viêm gan A

Phòng bệnh khẩn cấp bằng Gammaglobulin miễn dịch, hiệu quả bảo vệ chỉ được 4-6 tháng. Vacxin bất hoạt bằng Formalin (Havrix) cho hiệu quả dự phòng nhưng chưa được sử dụng rộng rãi. Gần đây Viện Vệ sinh Dịch tễ Trung ương đã sản xuất thành công Vacxin phòng bệnh viêm gan A.

- Đối với viêm gan B

Vacxin viêm gan B đã được sử dụng khá rộng rãi và đã nằm trong Chương trình Tiêm chủng mở rộng ở nước ta.

Hiện nay có 3 loại vacxin viêm gan B: Vacxin viêm gan B chế tạo từ huyết tương người nhiễm virut; vacxin viêm gan B tái tổ hợp AND và vacxin viêm gan B tổng hợp chuỗi polypeptit. Vacxin được chỉ định cho trẻ em và những người có nguy cơ lây nhiễm.

Đối với viêm gan do các virut khác đang nghiên cứu sản xuất vacxin.

# VIÊM GAN VIRUT ÁC TÍNH

## 1. ĐẠI CƯƠNG

Viêm gan virut ác tính (hay thể ác tính của viêm gan virut) là thể nặng nhất của bệnh viêm gan virut cấp tính. Có thể gọi là biến chứng của viêm gan virut cấp (theo Harrison), do các tế bào gan bị hoại tử ồ ạt, lan tràn dẫn đến suy chức năng gan nặng. Vì vậy đa số trường hợp dẫn đến hội chứng não - gan và tử vong.

*Danh pháp:* Danh từ viêm gan ác tính được nhiều tác giả gọi với những tên khác nhau như:

- Loạn dưỡng gan vàng cấp
- Hoại tử gan cấp,
- Hoại tử gan lan tràn,
- Hoại thư gan.

Danh từ được sử dụng khá rộng rãi là *loạn dưỡng gan (Hepatodystrophia)* do Herxheimer G. đề xuất (1924) để chỉ quá trình thoái hoá và hoại tử lan tràn các tế bào gan (massive hepatic necrosis). Vì tính chất bệnh thường diễn ra cấp tính và đa số dẫn tới tử vong, do vậy nhiều tác giả gọi tên là viêm gan kịch phát (fulminant hepatitis). Nhixevich N.I. và Utraikin V.F. (1982) thấy rằng tất cả những danh từ trên *chưa khái quát hết được tính chất bệnh lý của bệnh* mà mỗi danh từ mới chỉ thể hiện một mặt của quá trình bệnh lý. Do vậy các tác giả đã đưa ra danh từ *viêm gan virut ác tính* là danh từ thể hiện đầy đủ tính chất bệnh lý của thể bệnh này trong bệnh viêm gan virut.

## 2. CƠ CHẾ BỆNH SINH

Viêm gan virut ác tính thường xảy ra với HBV hoặc đồng nhiễm HBV và HDV. Các virut viêm gan khác cũng có thể gây viêm gan ác tính nhưng tỷ lệ ít hơn. Tuy nhiên viêm gan do HEV ở phụ nữ có thai, nhất là 3 tháng cuối dễ trở thành ác tính và tử vong.

Cơ chế bệnh sinh của sự phát triển hoại tử gan lan tràn cấp tính và bán cấp tính của thể ác tính trong bệnh viêm gan virut rất phức tạp và chưa được nghiên cứu đầy đủ. Người ta chia quá trình huỷ hoại tế bào gan ra làm 2 giai đoạn: Giai đoạn sinh hoá và giai đoạn hình thể.

- Giai đoạn sinh hoá (còn gọi là giai đoạn tiền hình thể)

Biểu hiện bằng sự tăng tính thấm màng tế bào và từ đó đưa vào máu những chất có hoạt tính sinh vật, mà trước hết là các men. Ở bệnh nhân viêm gan virut thì sự tăng tính thấm màng tế bào được giải thích bởi sự tăng qúa trình tái oxy hoá Lipid và sự giảm đột ngột quá trình Oxyphosphorin hóa của màng tế bào.

- Giai đoạn hình thể

Các tế bào gan bị phá huỷ. Vai trò quan trọng gây huỷ hoại tế bào gan là các men Lysosome.

Nhixevich N.I. cho rằng: cơ chế bệnh sinh của hoại tử gan lan tràn có liên quan đến sự tái Oxy hoá Lipid, các men thuỷ phân Protein của Lysosome, trạng thái miễn dịch và quá trình tự miễn.

Nhiều tác giả đã chứng minh rằng sự tái Oxy hoá Lipid đóng vai trò quan trọng trong bệnh lý viêm gan virut (Forney S.R.; Lynn W.S.1964; Raubal W.T.; Tappel A.L.1966; Nhixevich N.I.1982...). Hoại tử tế bào trước hết là sự phá vỡ màng tế bào, mà màng tế bào được cấu tạo chủ yếu là Lipoprotein. Do vậy, những biến đổi của Lipoprotein sẽ gây ra những tổn thương trực tiếp đến màng tế bào. Trong giai đoạn cấp của bệnh viêm gan virut người ta thấy có sự tăng tái Oxy hoá Lipid rõ rệt (Oxy hoá các gốc tự do Lipid) và mức độ tăng tái oxy hoá Lipid liên quan đến mức độ của bệnh. Ở những bệnh nhân viêm gan virut thể nặng và ác tính thì sự tái Oxy hoá các gốc tự do của Lipid tăng rất cao mà nguyên nhân là do tác động của virut viêm gan lên màng tế bào để tạo ra các gốc tự do.

Sự tăng lên gấp bội quá trình tái Oxy hoá Lipid (tái Oxy hoá các gốc tự do của Lipid) đã dẫn đến biến đổi cấu trúc các thành phần Lipid của màng tế bào do việc tạo thành các nhóm Hydroperoxit và tạo ra các lỗ thủng của màng sinh vật. Do đó, làm tăng tính thấm dẫn đến sự chuyển động của các chất hoạt tính sinh vật học theo Gradien nồng độ. Các men nội bào bị giải phóng, đặc biệt là các men của Lysosome (Ribonuclease, Desoxyribonuclease, Catepsin...) cùng với sự giảm hoạt tính của các chất ức chế thuỷ phân Protein ($\alpha$2- Macro globulin, $\alpha$1- Antitrypsin...) sẽ làm huỷ hoại các tế bào gan. Các thành phần Protein của tế bào gan hoại tử sẽ đóng vai trò kháng nguyên và cơ thể sinh ra kháng thể kháng lại, nó sẽ tiếp tục tấn công các tế bào gan khác. Gần đây nhiều tác giả đã nói tới vai trò của sự suy giảm miễn dịch tế bào (giảm chức năng T lympho) và tăng quá trình tự miễn (tăng B lympho).

## 3. LÂM SÀNG

### 3.1. PHÂN CHIA THỂ LÂM SÀNG THEO TIẾN TRIỂN VÀ TIÊN LƯỢNG

Những biểu hiện lâm sàng của thể ác tính viêm gan virut rất đa dạng. Bệnh nhân có thể phát triển đến tiền hôn mê, hôn mê hoặc không. Hôn mê là chỉ tiêu có ý nghĩa tiên lượng. Ở những bệnh nhân không có tiền hôn mê hoặc hôn mê thì tiên lượng thường tốt. Viêm gan ác tính ở trẻ em hầu hết vào hôn mê, nên tiên lượng thường nặng hơn người lớn.

* Theo tiến triển của bệnh: Viêm gan virut ác tính có thể rất cấp tính (tối cấp, sét đánh), cấp tính, bán cấp và thậm chí là mãn tính :

- Thể sét đánh

Hôn mê xảy ra rất nhanh, trước cả triệu chứng vàng da và thường vào ngày thứ 3 - 4 của bệnh và kết thúc nhanh bằng tử vong.

- Thể cấp tính

Hôn mê xảy ra vào giai đoạn toàn phát và thường vào ngày 5 - 8 của vàng da.

- Thể bán cấp

Triệu chứng xảy ra từ từ sau diễn biến nặng dần, dẫn đến hôn mê, thường xảy ra từ tuần thứ 3 đến tuần thứ 5 của bệnh. Đặc biệt khi tiến triển thành xơ gan sau hoại tử thì hôn mê càng muộn hơn.

* Tiên lượng bệnh viêm gan virut ác tính

Phụ thuộc vào triệu chứng hôn mê có xảy ra hay không (hội chứng não-gan). Ở những bệnh nhân không có hôn mê, tiên lượng thường qua khỏi, Ngược lại ở những bệnh nhân có hôn mê thì thường kết thúc bằng tử vong.

## 3.2. NHỮNG TRIỆU CHỨNG LÂM SÀNG CHÍNH CỦA VIÊM GAN VIRUT ÁC TÍNH

### 3.2.1. Rối loạn tâm thần kinh

Là một triệu chứng cơ bản và xuất hiện sớm ở bệnh nhân viêm gan virut ác tính. Biểu hiện đầu tiên của sự rối loạn tâm thần kinh là trạng thái kích thích. Bệnh nhân cảm thấy bứt rứt, khó chịu, không nằm yên. Đêm hầu như thức trắng không ngủ được, kể cả khi đã dùng thuốc ngủ mà nguyên nhân là do tổn thương các trung khu dưới vỏ (Gurebich E.S.1963).

Triệu chứng quan trọng có ý nghĩa chẩn đoán sớm là trạng thái tâm thần kinh không ổn định, dễ kích thích, mất định hướng không gian và thời gian. Tiếp theo đó là trạng thái rối loạn tâm thần cấp tính và trạng thái mê sảng kèm theo kích thích vận động rồi đi vào hôn mê dần dần, nấc và co giật.

### 3.2.2. Nôn

Ở bệnh nhân viêm gan virut thể thông thường có thể có nôn trong thời kỳ tiền hoàng đản nhưng đến giai đoạn hoàng đản thì hầu như hết nôn. Đối với bệnh nhân viêm gan virut ác tính, nôn kéo dài suốt các giai đoạn của bệnh. Ban đầu, nôn thường xuất hiện khi ăn, uống nước hoặc thuốc, về sau nôn tự nhiên và nôn ra dịch màu cà phê (có xuất huyết do rối loạn đông máu).

### 3.2.3. Hội chứng chảy máu

Chảy máu do giảm Prothrombin, Fibrinogen, vitamin K và tổn thương mạch máu do nhiễm độc. Nhiều tác giả nghiên cứu đã chứng minh rằng ở đa số bệnh nhân viêm gan virut nặng và ác tính xuất hiện hội chứng đông máu rải rác nội mạch. Bệnh nhân có thể chảy máu dưới da, niêm mạc (chảy máu cam, chảy máu chân răng), chảy máu phủ tạng (tiêu hoá, tiết niệu... ).

### 3.2.4. Vàng da

Vàng da tăng dần đến cực điểm khi bệnh nhân bước vào hôn mê. Tuy vậy, ở một số trường hợp hôn mê xảy ra sớm, đặc biệt là thể sét đánh thì vàng da rất nhẹ hoặc chưa có vàng da (chết trước khi vàng da).

### 3.2.5. Hơi thở có mùi gan tươi

Nhiều tác giả cho rằng đây là dấu hiệu đặc trưng của hoại tử gan cấp. Tuy vậy, cũng có nhiều cách miêu tả khác nhau như : mùi thơm ngọt, mùi quả ủng, mùi gan tươi... Thực tế, ở những bệnh nhân viêm gan ác tính thể sét đánh, cấp tính và bán cấp

tính thì hơi thở thấy mùi gan tươi, còn những bệnh nhân thể mạn tính và hôn mê do xơ gan giai đoạn cuối thì có hơi thở mùi quả ủng. Ngoài hơi thở, mùi gan tươi còn có thể thấy ở chất nôn, nước tiểu bệnh nhân viêm gan ác tính.

### 3.2.6. Sốt

Ở bệnh nhân viêm gan ác tính, sốt có thể kéo dài liên tục từ khi khởi phát, nhưng thường thấy sốt quay trở lại khi gan thu nhỏ. Sốt tăng dần tới $40^0C$ và sốt liên tục. Sốt không giảm kể cả khi dùng thuốc hạ sốt.

### 3.2.7. Kích thước gan thu nhỏ

Một trong những dấu hiệu đặc trưng của bệnh nhân viêm gan virut ác tính là kích thước gan nhanh chóng thu nhỏ nhanh từ dưới bờ sườn 2-3 cm tới không sờ thấy chỉ trong vòng 1-2 ngày cùng với trạng thái toàn thân xấu dần. Ở thể bán cấp, gan thu nhỏ chậm hơn cùng với trạng thái nhiễm độc tăng dần.

### 3.2.8. Đau vùng gan

Đau ở vùng hạ sườn phải là triệu chứng sớm gặp ở bệnh nhân viêm gan ác tính. Đôi khi đau dữ dội như ở những bệnh nhân sỏi mật hoặc nhầm với viêm ruột thừa cấp. Nguyên nhân gây đau chủ yếu là do hoại tử và tự dung giải tổ chức gan nhưng bên cạnh đó còn do tổn thương đường mật và tuyến tuỵ.

### 3.2.9. Biến đổi ở hệ thống tim mạch

Gặp ở tất cả các bệnh nhân viêm gan virut ác tính. Triệu chứng hay gặp là nhịp tim nhanh, huyết áp có xu hướng hạ, chủ yếu là huyết áp tối thiểu. Trong thời gian hôn mê có thể gặp truỵ mạch. Điện tim thường thấy nhịp xoang nhanh, sóng T thấp, khoảng Q-T kéo dài và đôi khi S-T chênh. Những biến đổi của hệ thống tim mạch xuất phát từ những rối loạn ở trung khu.

### 3.2.10. Biến đổi hệ thống tiết niệu

Dấu hiệu thường thấy là thiểu niệu trong giai đoạn đầu, về sau tiến triển nặng dần đến vô niệu. Khi xuất hiện vô niệu thì tiên lượng rất nặng. Ngược lại bệnh nhân có đa niệu thì đó là dấu hiệu tiên lượng tốt. Cùng với hiện tượng thiểu niệu và vô niệu thường kèm ure, creatinin máu tăng. Nguyên nhân của những biến đổi ở thận là do rối loạn vi tuần hoàn dẫn tới giảm lọc của cầu thận. Một số tác giả còn thấy rằng ở những bệnh nhân viêm gan ác tính lượng máu qua tuỷ thượng thận tăng lên do qua hệ thống ống nối. Nhixevich N.I. thấy phù nề và tổn thương các nội mạc ống thận làm cho ống thận bị hẹp lòng và có trụ protein. Ngoài ra những biến đổi nội tiết như tăng Aldosteron gây giữ nước và muối.

### 3.2.11. Biến đổi ở hệ thống hô hấp

Dấu hiệu thường thấy là khó thở do nhiễm độc. Trong giai đoạn hôn mê rối loạn nhịp thở kiểu Kussmaul, Cheyne-stokes, một số ít trường hợp xuất hiện phù phổi cấp.

### 3.3. MỘT SỐ BIẾN ĐỔI VỀ XÉT NGHIỆM

* Công thức máu

Thường thấy hiện tượng thiếu máu. Tiểu cầu giảm và có thể dẫn tới ban xuất huyết giảm tiểu cầu. Bạch cầu máu ngoại vi có xu hướng tăng, đặc biệt là khi vào hôn mê. Công thức bạch cầu chuyển trái và tăng bạch cầu đa nhân.

* Tốc độ máu lắng

Giảm là dấu hiệu đe doạ dẫn tới viêm gan ác tính. Tốc độ máu lắng máu thường là một trong những chỉ tiêu chẩn đoán viêm gan ác tính đặc biệt là đối với thể sét đánh và cấp tính (thể bán cấp và mạn tính có thể tốc độ máu lắng tăng do quá trình bội nhiễm vi khuẩn).

* Bilirubin máu

Tăng rất nhanh và đạt tới đỉnh cao sau 3-5 ngày, trong đó đặc biệt là Bilirubin tự do (thường là tương đương nhau hoặc có khi Bilirubin tự do cao hơn Bilirubin kết hợp).

* Tỷ lệ Prothrombin giảm

Ở bệnh nhân viêm gan virut ác tính có sự rối loạn ở hệ thống đông máu rõ rệt. Nhiều tác giả cho rằng thường có hội chứng đông máu rải rác nội mạch. Do đó, hầu như các yếu tố đông máu đều giảm. Tuy vậy, tỷ lệ Prothrombin là chỉ số giảm sớm và rõ rệt nhất.

* Phản ứng Gros giảm

Theo nhiều tác giả thì trong những biến đổi về sinh hoá, phản ứng Gros giảm có ý nghĩa thực tiễn để chẩn đoán viêm gan ác tính.

* Hoạt tính men

Hoạt tính của các men chuyển amin (SGOT, SGPT) trong giai đoạn đầu tăng, nhưng ở giai đoạn tiền hôn mê và hôn mê, khi gan đã thu nhỏ lại thì hoạt tính của các men chuyển amin đột ngột giảm mạnh. Sự tăng nhanh nồng độ Bilirubin máu và giảm đột ngột hoạt tính men chuyển amin là dấu hiệu quan trọng và hầu như bao giờ cũng có ở viêm gan ác tính thể cấp và bán cấp tính. Riêng đối với thể sét đánh của viêm gan ác tính thì bệnh nhân tử vong rất sớm trước khi có vàng da.

* Điện giải và trạng thái cân bằng kiềm toan

Ở bệnh nhân viêm gan ác tính thường thấy $Na^+$ máu giảm. $K^+$ có thể giảm hoặc tăng nhưng ở trong hồng cầu thì $K^+$ bao giờ cũng giảm. Thành phần các chất điện giải ở nước tiểu đều giảm. pH máu chuyển sang toan và bệnh nhân ở trạng thái nhiễm toan chuyển hoá. Tuy vậy ở trong trạng thái hôn mê sâu thì trạng thái toan chuyển hoá có thể chuyển thành kiềm chuyển hoá.

* Chuyển hoá lipid

Giảm thành phần β-Lipoprotein, Triglycerit, Cholesterol tự do và este.

## 4. CHẨN ĐOÁN

### 4.1. CHẨN ĐOÁN XÁC ĐỊNH

#### 4.1.1. Lâm sàng

Trừ thể sét đánh diễn ra rất nhanh, biểu hiện lâm sàng không có đặc trưng, bệnh nhân chết trước khi có vàng da, còn các thể khác được biểu hiện ở những triệu chứng: sốt cao liên tục, vàng da càng ngày càng đậm và tăng nhanh, bệnh nhân rất mệt, vô lực, kích thích vật vã, cuồng sảng và cuối cùng hôn mê. Nôn nấc liên tục, thiểu niệu và vô niệu, gan thu nhỏ nhanh chóng, thở mùi gan tươi, xuất huyết, bụng chướng căng...

#### 4.1.2. Xét nghiệm

Thường HBsAg (+), SGOT, SGPT giảm nhanh khi vào hôn mê; Bilirubin tăng nhanh, tỷ lệ Prothrombin giảm mạnh, phản ứng Gros giảm, tốc độ lắng máu giảm, giảm thành phần lipit máu (β-Lipoprotein, Triglycerid, Cholesterol...). $NH_3$ ở bệnh nhân viêm gan ác tính thường tăng, nhưng không phản ánh tình trạng nặng nhẹ của bệnh như trong hôn mê do xơ gan. Mặt khác, nhiều trường hợp viêm gan ác tính tử vong mà nồng độ $NH_3$ máu tăng không đáng kể.

### 4.2. CHẨN ĐOÁN PHÂN BIỆT

Cần phân biệt với:

* Hôn mê do xơ gan mất bù giai đoạn cuối

Bệnh diễn biến từ từ trên bệnh nhân có tiền sử bệnh gan mật lâu năm hoặc ở những bệnh nhân nghiện rượu lâu năm, tiếp xúc với hoá chất độc hại... Hôn mê nhưng kích thước gan vẫn to, xét nghiệm bilirubin máu tăng nhưng không đạt mức cực đại, Hơi thở có mùi Xeton (lá ủng), không có mùi gan tươi. $NH_3$ tăng cao trong máu, siêu âm gan sẽ thấy hình ảnh tăng siêu âm.

* Hôn mê gan do ung thư gan giai đoạn cuối

Bệnh diễn biến cũng từng đợt từ từ. Gan to, đau, sờ thấy gồ ghề u cục, siêu âm gan dễ phát hiện.

* Hôn mê gan do nhiễm độc, ngộ độc rượu

## 5. ĐIỀU TRỊ

Điều trị viêm gan virut ác tính, đặc biệt là những bệnh nhân có hôn mê, cho tới nay vẫn là điều khó khăn và đôi khi lại có những ý kiến trái ngược nhau do cơ chế gây hội chứng não gan cũng còn nhiều điểm chưa thật sáng tỏ cần nghiên cứu thêm. Cũng cần phải nhấn mạnh rằng cơ chế gây hội chứng não-gan ở bệnh nhân viêm gan ác tính và ở bệnh nhân xơ gan giai đoạn cuối có nhiều điểm khác nhau. Do vậy, biện pháp điều trị cũng không hoàn toàn giống nhau.

Một số biện pháp điều trị được áp dụng đối với bệnh nhân viêm gan ác tính là:

## 5.1. ĐIỀU CHỈNH NHỮNG RỐI LOẠN CHUYỂN HOÁ NƯỚC, ĐIỆN GIẢI VÀ CÂN BẰNG KIỀM TOAN

- *Truyền Glucose 5% + Ringerlactat* theo tỷ lệ 2/1 để bổ xung nước, điện giải và giải độc. Thường kết hợp truyền dịch với lợi tiểu (Lasix, Manitol).

- *Chống nhiễm toan*: truyền Natri bicarbonat 4,5% (không nên truyền Natri clorua vì có thể dẫn tới rối loạn chuyển hoá muối nặng hơn do $Na^+$ vào nội bào và đẩy $K^+$ ra).

*Chú ý:* Việc chống nhiễm toan là quan trọng nhưng khi truyền nhiều Natri bicarbonat có thể dẫn tới nhiễm kiềm. Trong môi trường kiềm, $NH_3$ dễ dàng vượt qua hàng rào mạch máu não gây độc cho tổ chức não, bệnh nhân sẽ hôn mê sâu thêm.

## 5.2. ỨC CHẾ PHÂN HUỶ PROTEIN

Các men phân huỷ Protein đóng vai trò quan trọng trong cơ chế gây hoại tử gan lan tràn. Chính vì vậy trong điều trị cần thiết dùng các chất ức chế men phân huỷ Protein. Có nhiều chất ức chế men phân huỷ Protein như: Traxilol, Contrical, Pepstatin, Gordoc... Traxilol kìm hãm hoạt động của một số men như: Kalicrein, Trypsin, Fibrinolysin, Chymotripsin... Ngoài ra, nó còn ức chế việc hoạt hoá Plasminogen thành Plasmin. Dùng Traxilol điều trị với liều 10.000 - 120.000 đơn vị/ngày pha với Glucose 5% truyền tĩnh mạch hoặc Contrical với liều 5.000 - 60.000 đơn vị / ngày truyền tĩnh mạch.

## 5.3. CORTICOID LIỆU PHÁP

Năm 1952, có thông báo đầu tiên của Ducci và Katz về kết quả điều trị hôn mê gan bằng Corticoid. Sau đó nhiều tác giả khác cũng cho những thông báo tương tự.

Năm 1973, Sorinson đã theo dõi ở 2 nhóm bệnh nhân hôn mê gan thấy nhóm dùng Corticoid tỷ lệ sống gấp 2 lần so với nhóm không dùng. Đa số các tác giả thấy rằng những bệnh nhân ở lứa tuổi trẻ và ở giai đoạn tiền hôn mê gan thì kết quả điều trị bằng Corticoid cao hơn.

Cơ sở để dùng Corticoid trong điều trị viêm gan virut ác tính là do sự rối loạn chức năng vỏ thượng thận và sự tăng thải trừ 17-Oxycorticosteroid, giảm thải trừ 17-Desoxycorticosteroid ra nước tiểu, dẫn tới tỷ lệ 17-Oxycorticosteroid/ 17-Desoxycorticosteroid giảm (17-Oxycorticosteroid sẽ được chuyển hoá thành Cortison và Tetrahydrocortison; còn 17-Desoxycorticosteroid là chất gây viêm và dị ứng và có thể làm cho gan hoại tử lan tràn hơn).

Cách dùng: Corticoid chỉ có tác dụng điều trị trong 3-5 ngày đầu ở bệnh nhân viêm gan ác tính. Do vậy, dùng dài nhất là 7 ngày và với liều cao (Depersolon 120-150 mg/24 giờ truyền tĩnh mạch).

## 5.4. THUỐC LÀM GIẢM $NH_3$ TỰ DO

- *Ornicetil và L-Ornithine* lọ 2g và 5g, có thể dùng 4-10 lọ/24 giờ, liều tối đa có thể tới 1 g/ kg thể trọng.

- *Hepa-merz (L-Ornithine + L-Aspartate)*: ống 10ml = 5g, liều đầu truyền 8 ống/6 giờ, sau đó 3-4 ống/6 giờ. Dạng ống 5ml = 0,5g và gói 3g dùng cho bệnh nhân viêm gan virut cấp.

- *L-DOPA (Desoxyphenylalanin)* cũng là một trong các hormon tuyến thượng thận. Thuốc có tác dụng làm giảm $NH_3$ máu và làm tăng huyết áp động mạch, lợi tiểu, thải $Na^+$.

- *L- Glutamin*: có tác dụng làm bình thường chuyển hoá Phenylalanin và tham gia vào trung hoà các chất độc do sự phân huỷ tế bào gan, kích thích tổng hợp Axit nucleic, Protid, Glucosamin, Ure từ $NH_3$. Tuy vậy Utraikin và Nhixevic nhận thấy đối với hôn mê gan do viêm gan virut ở trẻ em thuốc ít tác dụng.

## 5.5. KHÁNG SINH ĐƯỜNG RUỘT

Để hạn chế vi khuẩn ở ruột sản xuất ra những chất độc như Indol, Scatol, Phenol, $NH_3$... cần dùng kháng sinh có tác dụng diệt khuẩn đường ruột theo đường uống (qua sonde) trong thời gian bệnh nhân hôn mê. Có thể sử dụng một trong các loại : Ampicilin, Neomycin, Biseptol, các Quinolon... với liều thông thường.

## 5.6. GIẢI QUYẾT MÁU CHO BỆNH NHÂN

### 5.6.1. Thay máu

Thông báo đầu tiên về kết quả điều trị hôn mê gan bằng thay máu là do Beckman (1952). Sau đó nhiều tác giả (Trey 1966, Mars 1969, Abouna 1971, Jamahirs 1973...) đã thông báo về kết quả điều trị viêm gan ác tính bằng phương pháp này. Tuy vậy Utraikin và cộng sự cho rằng để có được kết quả điều trị cần phải thay 80% máu cơ thể mà theo Redeker thì khả năng thay máu chỉ có thể đạt tới 20-30% máu lưu hành mà thôi, chưa kể máu thay còn phải là máu tươi, thời gian để không quá 3- 4 ngày.

### 5.6.2. Hấp phụ máu

Năm 1971 Lopukhin thông báo đầu tiên điều trị viêm gan ác tính bằng hấp phụ máu qua than hoạt. Gazzard B.M. (1974) đã thông báo 12/22 trường hợp hôn mê gan được cứu bằng lọc máu. Các tác giả đều thống nhất rằng phương pháp hấp phụ máu là có tác dụng.

### 5.6.3. Tuần hoàn chéo

Năm 1929, Mc Master và cộng sự đã làm thực nghiệm trên thỏ bị cắt gan, đưa máu qua thỏ lành. Năm 1965, Burnell J.M. đã dùng phương pháp tuần hoàn chéo cho 4 bệnh nhân hôn mê gan và đã cứu sống được một bệnh nhân. Sau đó cũng chính tác giả làm cho 21 bệnh nhân viêm gan ác tính có hôn mê và kết quả 14 bệnh nhân thoát khỏi hôn mê. Phương pháp này được thực hiện bằng cách luồn dây polyetylen từ động mạch bệnh nhân tới tĩnh mạch người tình nguyện và ngược lại. Tuy vậy phương pháp này kết quả hạn chế và hầu như không được áp dụng vì sẽ lây cho người tình nguyện.

### 5.6.4. Nối thông qua gan đồng loại hoặc dị loại

Năm 1967 Watts S.M. thông báo một trường hợp hôn mê gan được cứu sống sau khi cho dòng máu của bệnh nhân chạy qua gan lợn. Sau đó Parbhoo (1971) thông báo cứu sống 2 bệnh nhân hôn mê gan sâu cũng bằng phương pháp trên. Các tác giả nhận thấy rằng sau 2-3 giờ cho dòng máu bệnh nhân chạy qua gan lợn đã thấy độ hôn mê giảm hẳn. Tuy vậy Ganperin E.I. (1978) thấy phương pháp này cũng ít hiệu quả.

### 5.6.5. Thẩm phân máu và thẩm phân phúc mạc

- *Thận nhân tạo*: Đầu tiên là Kiley J.E. (1958) thông báo kết quả sau chạy thận nhân tạo, NH3 giảm hẳn. Về sau nhiều tác giả như Seidel (1969), Denhamun (1968) lại thấy kết quả không khả quan hơn.

- *Thẩm phân phúc mạc*: Năm 1965, Gurevich E.S. thông báo cứu sống 7 bệnh nhân hôn mê gan bằng thẩm phân phúc mạc. Sau đó Sukhinin P.L. (1967) lại thông báo cứu sống 14 bệnh nhân trong số 22 bệnh nhân hôn mê gan được thẩm phân phúc mạc. Tuy vậy, các tác giả cũng nhấn mạnh rằng thẩm phân phúc mạc chỉ là một trong các biện pháp điều trị tổng hợp mà thôi.

## 5.7. GHÉP GAN

Việc ghép gan ở người do Starzl T.E. thực hiện năm 1963. Theo Calnc R.U. (1971) thì ghép gan cho kết quả tốt trong những trường hợp xơ gan mất bù còn viêm gan ác tính thì kết quả kém hơn.

Tóm lại

Trên đây là những hướng chính đã được nghiên cứu và áp dụng điều trị cho bệnh nhân viêm gan ác tính. Trên thực tế, trước bệnh nhân viêm gan ác tính người thầy thuốc cần tiến hành các công việc sau:

Đặt catheter tĩnh mạch trung ương (đặc biệt là đối với trẻ em) để theo dõi lượng dịch truyền.

Truyền Reopolyglukin, Glucose 5-10% và Ringerlactat theo tỷ lệ 3/1 và liều lượng 100 ml / kg / 24 h.

Corticoid liệu pháp: Depersolon 30 mg x 3- 5 ống truyền tĩnh mạch.

Đặt sond dạ dày, hậu môn. Thụt tháo và rửa dạ dày khi có xuất huyết. Không ăn thức ăn có đạm.

Kháng sinh diệt khuẩn đường ruột: Uống Ampicilin, Monomycin, Polymycin, hoặc Biseptol.

Truyền chất ức chế phân huỷ Protein: Traxilol hoặc Gordoc với liều 50.- 100000 UI / ngày hoặc Contrical với liều bằng 1/2 Traxilol.

Truyền Cocarboxylase (50-100 mg), ATP, Axit ascorbic.

Khi có chảy máu : Vitamin K, Vicasol, Canxi gluconat... Nếu có biểu hiện của hội chứng đông máu rải rác nội mạch, gây chảy máu thì dùng Heparin 1-2 lần/24 giờ.

Truyền Plasma, Albumin, Gamma globulin

Chống nhiễm toan bằng truyền Natri bicarbonat 4,5 % và điều chỉnh rối loạn điện giải theo điện giải đồ.

Dùng các thuốc lợi tiểu: Lasix, Manitol..., đảm bảo lượng nước tiểu 1,5-2 lít/24 giờ.

An thần, trợ tim mạch và điều trị các triệu chứng khác.

# VIÊM GAN MẠN
## (Chronic Viral Hepatitis)

Viêm gan mạn là một trong những hình thái bệnh lý thường gặp ở gan do nhiều nguyên nhân gây ra với biểu hiện viêm và hoại tử ở gan kéo dài ít nhất là 6 tháng. Viêm gan mạn thường là hậu quả của viêm gan cấp, tuy nhiên ở nhiều trường hợp bệnh tiến triển âm thầm và chỉ thể hiện ở giai đoạn mạn tính mà thôi.

Tiến triển của viêm gan mạn có thể khỏi nhưng những trường hợp nặng thường dẫn tới xơ gan và ung thư tế bào gan (đặc biệt là viêm gan mạn hoạt động do các virut viêm gan B, C)

Nguyên nhân gây ra viêm gan mạn có nhiều nhưng 3 loại chính được công nhận là: viêm gan mạn do virut, viêm gan mạn do thuốc và viêm gan mạn do tự miễn.

## 1. PHÂN LOẠI VIÊM GAN MẠN

### 1.1. PHÂN LOẠI THEO NGUYÊN NHÂN

- Viêm gan mạn do virut: một số đặc điểm lâm sàng, đặc biệt là huyết thanh học cho phép chẩn đoán viêm gan mạn do virut B,C và B+D (không loại trừ còn có virut khác nữa)
- Viêm gan mạn tự miễn: dựa vào chẩn đoán huyết thanh người ta phân ra các typ 1, 2, 3.
- Viêm gan mạn do thuốc.
- Viêm gan mạn không rõ nguyên nhân hay viêm gan mạn có nguồn gốc ẩn.

### 1.2. PHÂN LOẠI THEO MỨC ĐỘ

Dựa trên đánh giá về mô bệnh học qua chọc sinh thiết gan tức là dựa vào mức độ viêm và hoại tử. Nhẹ nhất là viêm khoảng cửa (Portal inflammation), nặng hơn là viêm xâm lấn cả vào tiểu thuỳ gan (thâm nhiễm các tế bào viêm) và hoại tử xung quanh khoảng cửa (hoại tử mối gặm). Nặng nhất là hoại tử từ khoảng cửa đến tĩnh mạch trung tâm tạo thành các cầu nối (hoại tử cầu nối- *bridging necrosis*). Để có thể đánh giá một cách chi tiết hơn người ta dùng chỉ số hoạt tính mô học (Histologic Activity Index- HAI) do Knodell- Ishak đề ra bằng cách cho điểm.

**Chỉ số hoạt tính mô học (HAI)**
**(Hệ thống điểm của Knodell - Ishak) trong viêm gan mạn**

| Hình ảnh mô bệnh | Mức độ | Điểm |
|---|---|---|
| 1.Hoại tử quanh khoảng cửa | - Không có | 0 |
| | - Hoại tử kiểu mối gặm nhẹ | 1 |
| | - Mối gặm vừa | 3 |
| | - Mối gặm nặng | 4 |
| | - Mối gặm vừa + Hoại tử kiểu cầu nối | 5 |
| | - Mối gặm nặng + Cầu nối | 6 |
| | - Hoại tử nhiều tiểu thuỳ | 10 |
| 2. Hoại tử trong tiểu thuỳ | - Không có | 0 |
| | - Nhẹ | 1 |
| | - Vừa | 3 |
| | - Nặng | 4 |
| 3. Viêm khoảng cửa | - Không có | 0 |
| | - Nhẹ | 1 |
| | - Vừa | 3 |
| | -Nặng | 4 |
| 4. Xơ | - Không có | 0 |
| | - Giãn rộng khoảng cửa | 1 |
| | - Cầu xơ quanh khoảng cửa | 3 |
| | - Xơ gan rõ | 4 |
| **Số điểm tối đa** | | **22** |

Căn cứ vào HAI người ta có thể chia viêm gan mạn ra các mức độ sau:

| HAI | Mức độ | Thuật ngữ đang dùng |
|---|---|---|
| 1 - 3 | Viêm gan mạn rất nhẹ | Viêm gan phản ứng không đặc hiệu, viêm gan mạn tiểu thuỳ, viêm gan mạn tồn tại |
| 4 - 8 | Viêm gan mạn nhẹ | Viêm gan mạn tiểu thuỳ, viêm gan mạn tồn tại, viêm gan mạn hoạt động. |
| 9 - 12 | Viêm gan mạn vừa | Viêm gan mạn hoạt động vừa |
| 13 - 18 | Viêm gan mạn nặng | Viêm gan mạn hoạt động nặng có hoại tử cầu nối |

## 1.3. PHÂN LOẠI THEO GIAI ĐOẠN

Giai đoạn của viêm gan mãn là phản ánh mức độ tiến triển của bệnh. Mức độ tiến triển này dự trên mức độ xơ hoá.

**Hệ thống điểm theo Scheuer P.J.**

| Tổn thương xơ | Điểm |
|---|---|
| - Không có xơ | 0 |
| - Xơ nhẹ (khoảng cửa giãn rộng, xơ hoá) | 1 |
| - Xơ vừa (cầu xơ quanh khoảng cửa, cầu xơ cửa-cửa) | 2 |
| - Xơ nặng (xơ hoá làm thay đổi cấu trúc nhẹ nhưng chưa rõ xơ gan) | 3 |
| - Xơ gan rõ | 4 |

## 1.4. PHÂN LOẠI VIÊM GAN MẠN ỨNG DỤNG TRONG THỰC HÀNH LÂM SÀNG

Căn cứ vào tổn thương mô học và tiến triển của bệnh người ta chia viêm gan mạn ra các loại sau (từ nhẹ đến nặng) : viêm gan mạn tồn tại, viêm gan mạn tiểu thuỳ và viêm gan mạn hoạt động.

### 1.4.1. Viêm gan mạn tồn tại (chronic persistent hepatitis)

Thâm nhiễm tế bào viêm chỉ khu trú trong khoảng cửa, không xâm lấn vào tiểu thuỳ gan. Không có hoại tử mối gặm hoặc hoại tử cầu nối, nhưng có thể có xơ hoá nhẹ quanh khoảng cửa. Hình ảnh tái tạo các tế bào gan là thường thấy.

- *Biểu hiện lâm sàng của viêm gan mạn tồn tại:* rất mờ nhạt, ít triệu chứng và triệu chứng thường nhẹ (mệt mỏi, chán ăn, buồn nôn). Thể trạng bệnh nhân viêm gan mạn tồn tại hầu như bình thường. Khám chỉ thấy gan to mà ít thấy các triệu chứng của viêm gan mạn khác. Men Transaminase tăng nhẹ.

- *Tiến triển của viêm gan mạn tồn tại:* thường diễn biến chậm, giảm dần và có thể khỏi. Ít khi viêm gan mạn tồn tại tiến triển nặng lên thành viêm gan mạn hoạt động hoặc xơ gan (ngoại trừ viêm gan mạn tồn tại do virut viêm gan).

- *Về mức độ:* viêm gan mạn tồn tại là viêm gan mạn nhẹ nhất.

### 1.4.2. Viêm gan mạn tiểu thùy (chronic lobular hepatitis)

Cũng có thể nói viêm gan mạn tiểu thùy là một dạng của viêm gan mạn tồn tại. Trước đây các tác giả chỉ phân chia viêm gan mạn làm 2 thể (viêm gan mạn tồn tại và viêm gan mạn tấn công) có nghĩa là viêm gan mạn tiểu thùy xếp vào viêm gan mạn tồn tại.

- *Về tổn thương mô học:* ngoài thâm nhiễm viêm ở khoảng cửa còn thấy viêm lan cả vào trong tiểu thùy gan. Trong tiểu thùy gan có thể thấy ổ hoại tử gần như viêm gan cấp mức độ nhẹ. Giới hạn các tiểu thùy còn nguyên vẹn. Có thể có xơ hoá nhẹ quanh khoảng cửa.

- *Về lâm sàng:* viêm gan mạn tiểu thùy biểu hiện các triệu chứng rõ hơn viêm gan mạn tồn tại, đôi khi có đợt bột phát giống như viêm gan cấp. Men Transaminase tăng vừa. Nói chung là biểu hiện lâm sàng và cận lâm sàng tương đương nhau.

- *Tiến triển của viêm gan mạn tiểu thùy:* giống như viêm gan mạn tồn tại, tức là chuyển thành viêm gan mạn hoạt động và xơ gan là hiếm (trừ do nguyên nhân virut)

- *Về mức độ:* viêm gan mạn tiểu thùy là viêm gan mạn mức độ nhẹ hoặc vừa.

### 1.4.3. Viêm gan mạn hoạt động (chronic active hepatitis)

Đặc điểm tổn thương mô học của viêm gan mạn hoạt động là sự thâm nhiễm dày đặc của các tế bào đơn nhân ở khoảng cửa và xâm lấn vào tiểu thuỳ gan (ở viêm gan mạn do tự miễn có nhiều plasmocyt xâm nhập). Hoại tử mối gặm và hoại tử cầu nối và hiện tượng tái tạo các đám tế bào tạo nên những tiểu thùy giả hoặc đảo lộn tiểu thùy khi tổ chức xơ phát triển mạnh. Về tiêu chuẩn mô học của viêm gan mạn hoạt động ít nhất phải có là hoại tử mối gặm. Hoại tử cầu nối có thể thấy ở viêm gan cấp nhưng ở viêm gan mạn hoạt động có hoại tử cầu nối là biểu hiện tiến triển đến xơ gan bởi vì những vùng hoại tử cầu nối sẽ phát triển thành cầu xơ chia cắt các tiểu thùy gan hình thành các cục tân tạo (nodules) và phát triển tới xơ gan.

- *Về lâm sàng*: đa số có xu hướng có triệu chứng (tuy rằng cũng có một tỉ lệ nhất định không có triệu chứng). Những triệu chứng hay gặp là mệt, men Transaminase tăng là thường xuyên, vàng da.

- *Về tiến triển của viêm gan mạn hoạt động*: ở những trường hợp chỉ có hoại tử mối gặm thì khả năng dẫn đến xơ gan là khó xác định, nhưng ở những trường hợp có hoại tử cầu nối thì đa số dẫn tới xơ gan.

## 2. VIÊM GAN MẠN DO VIRUT

Hầu như chỉ có virut viêm gan B,C và D mới gây viêm gan mạn.

### 2.1. VIÊM GAN MẠN B

Khả năng xuất hiện viêm gan mạn B sau khi nhiễm virut viêm gan B thay đổi theo lứa tuổi. Trẻ nhiễm virut viêm gan B sau đẻ thường không có biểu hiện triệu chứng nhưng 90% sẽ trở thành người mang virut mạn tính. Trẻ lớn và những người lớn khi nhiễm virut viêm gan B lại thường có biểu hiện lâm sàng rõ rệt của viêm gan cấp nhưng nguy cơ thành mạn chỉ khoảng 1%. Tuy vậy viêm gan mạn B có thể xuất hiện ở bệnh nhân chưa có viêm gan B cấp.

- *Mức độ của viêm gan mạn B:* rất khác nhau từ nhẹ đến nặng. Đánh giá mức độ của viêm gan mạn B người ta cũng căn cứ vào mô bệnh học, nhưng quan trọng hơn là dựa vào mức độ nhân lên của virut viêm gan B (HBV). Trong giai đoạn nhân lên mạnh của HBV (HBeAg +, HBV- DNA+, HBcAg+ trong tế bào gan) thì mức độ nặng hơn. Ngược lại trong giai đoạn không nhân lên của HBV (HBeAg -, anti-HBe +, HBcAg- trong tế bào gan) thì viêm gan mạn B nhẹ hoặc chỉ là mang HBV không triệu chứng.

- *Tiến triển* : nhiễm HBV mạn, đặc biệt là mắc từ khi sinh sẽ tăng nguy cơ dẫn đến ung thư tế bào gan. Viêm gan mạn B hoạt động thì nhiều khả năng tiến triển đến xơ gan và K tế bào gan.

### 2.2. VIÊM GAN MẠN D (VIÊM GAN MẠN DO VIRUT DELTA)

Kể cả đồng nhiễm virut viêm gan D (HDV) với virut viêm gan B (HBV) hoặc bội nhiễm HDV trên bệnh nhân HBV đều có thể dẫn tới viêm gan mạn. Nhưng khi đồng nhiễm thường làm nặng thêm viêm gan cấp và dễ thành viêm gan ác tính, bội nhiễm HDV trên người mang HBsAg mạn tính làm tăng khả năng tiến triển thành viêm gan mạn.

- *Biểu hiện lâm sàng* của viêm gan mạn D hay viêm gan mạn B không phân biệt được hay nói khác đi là viêm gan mạn D cũng có biểu hiện lâm sàng như viêm gan mạn B.

- *Đặc điểm huyết thanh học* của viêm gan mạn D là có sự hiện diện của kháng thể anti- LKM (Liver Kidney Microsomes - kháng thể kháng Microsome của gan thận) lưu hành trong máu. Ở bệnh nhân viêm gan mạn D có anti- LKM-3, khác với anti- LKM -1 có ở bệnh nhân viêm gan mạn tự miễn và viêm gan mạn C.

### 2.3. VIÊM GAN MẠN C

Là viêm gan mạn tiến triển thầm lặng, nhiều trường hợp không hề có triệu trứng và ngay cả men Transaminase cũng bình thường. Chẩn đoán những trường hợp này chủ yếu dựa vào sinh thiết gan.

- *Biểu hiện lâm sàng*: viêm gan mạn C cũng giống như viêm gan mạn B nhưng nói chung triệu chứng mờ nhạt hơn, hiếm gặp vàng da, tổn thương ngoài gan ít hơn, men Transaminase dao động và thấp hơn. Triệu chứng thường thấy là mệt mỏi, xét nghiệm huyết thanh học một số trường hợp có thể thấy sự có mặt của kháng thể Anti- LKM-1 như ở bệnh nhân viêm gan tự miễn Typ 2.

- *Về tiến triển:* có 50-70% số ca viêm gan mạn C tiến triển sau viêm gan C cấp, tiến triển tới xơ gan sau 10 năm là 20%. Khoảng 50% bệnh nhân viêm gan mạn C sẽ thành xơ gan kể cả những bệnh nhân viêm gan mạn C không có triệu chứng và không có men Transaminase tăng. Nhưng đáng chú ý là những bệnh nhân nhiễm HCV-RNA với nồng độ cao và thời gian nhiễm lâu. Viêm gan mạn C tiến triển tới xơ gan và ung thư tế bào gan nhưng thường là rất chậm sau vài chục năm.

## 3. VIÊM GAN MẠN TỰ MIỄN

- *Là viêm gan mạn tiến triển do tự miễn* có đặc điểm tiến triển liên tục tới xơ gan và suy gan, tỷ lệ tử vong cao tới 40% sau 6 tháng nếu không được điều trị.

- *Về biểu hiện lâm sàng*: khởi phát có thể âm thầm hoặc đột ngột ở những phụ nữ trẻ tuổi hoặc trung niên. Những triệu chứng của viêm gan tương tự như viêm gan mạn do virut nhưng thường thấy những biểu hiện tổn thương ngoài gan nặng nề hơn như: đau khớp, cường lách, viêm động tĩnh mạch, viêm cầu thận, rối loạn đông máu...

- *Những trường hợp nặng* thường dẫn tới xơ gan, suy gan và hôn mê gan. Xơ gan và ung thư gan là những triệu chứng muộn của viêm gan mạn tự miễn.

- *Xét nghiệm máu* ngoài men Transaminase và Bilirubin tăng còn thấy Globulin tăng. Kháng thể kháng nhân (ANA) và kháng thể kháng cơ trơn thường thấy nhưng ít đặc hiệu.

*Viêm gan mạn tự miễn được chia thành 3 type:*

* Viêm gan mạn tự miễn type 1: Globubin máu cao, ANA (+), hay gặp ở phụ nữ trẻ.

* Viêm gan mạn tự miễn type 2: ANA(-) nhưng Anti - LKM1(+) (Giống như viêm gan mạn C)

+ Type 2a: có Anti-LKM1 cao và đáp ứng với điều trị Corticoid (thường gặp ở phụ nữ trẻ TâyÂu)

+ Type 2b: Là viêm gan mạn tự miễn kết hợp với viêm gan mạn C có Globulin máu bình thường, Anti-LKM 1 thấp, đáp ứng với điều trị Interferon (thường ở người lớn tuổi vùng Địa Trung Hải)

* Viêm gan mạn tự miễn type 3: Không có ANA và Anti-LKM 1 nhưng có kháng thể với kháng nguyên gan hoà tan (đa số là nữ)

- *Về tiến triển*: những bệnh nhân ở mức độ vừa và nhẹ, tổn thương mô học ở mức hạn chế (chỉ có hoại tử mối gặm, chưa có hoại tử cầu nối) thì tiến triển đến xơ gan là hạn chế. Trong viêm gan mạn tự miễn nặng men gan Aminotransferase tăng >10 lần, Globulin máu cao, Marker cao, tổn thương mô học nặng (hoại tử cầu nối hoặc tổn thương đa tiểu thuỳ), tiến triển đến suy gan và tử vong tới 40% trong vòng 6 tháng nếu không được điều trị. Những trường hợp khác có thể có biến chứng muộn: xơ gan và ung thư gan.

## 4. VIÊM GAN MẠN DO THUỐC VÀ NHIỄM ĐỘC

Là những tổn thương viêm gan do nhiễm độc hoặc do dị ứng, hoặc kết hợp cả hai bởi các thuốc, các độc tố trong tự nhiên và công nghiệp (hoá chất). Tổn thương gan do thuốc và chất độc có thể từ nhẹ đến nặng và thậm chí là hoại tử gan lan tràn. Thuốc và chất độc có thể gây ra viêm gan (VG)cấp, viêm gan mạn (VGM), xơ gan và ung thư tế bào gan. Theo Bluger, có thể kể đến một số thuốc và chất độc sau:

| Loại thuốc và chất độc | Hình thái tổn thương | Tiến triển |
|---|---|---|
| **1. Thuốc**<br>*1.1. Thuốc chống lao* | VG cấp, VG bán cấp, VGM, VG ứ mật, nhiễm mỡ gan | - 10% chết vì hôn mê gan<br>- VGM và xơ gan sau hoại tử |
| *1.2. Thuốc điều trị tâm thần* | VG cấp, VGM và loạn dưỡng gan | - Có thể dẫn đến xơ gan mật<br>- Chết vì hôn mê gan (10-20%)<br>- VGM và xơ gan sau hoại tử |
| *1.3. Thuốc diệt khuẩn* (một số kháng sinh và Sulfamid) | VGM, nhiễm mỡ gan, VG ứ mật | Hôn mê gan, VGM, xơ gan |
| *1.4. Các Hormon* | Loạn dưỡng gan mật | xơ gan mật |
| *1.5. Thuốc chống chuyển hoá* (anti-metabolis) | Viêm gan hoại tử, trương các tế bào gan | |

| | | |
|---|---|---|
| *1.6. Thuốc ức chế chức năng tuyến giáp* (điều trị Basedow) | Viêm gan, loạn dưỡng gan mật | VGM |
| 1.7. Thuốc gây mê | Viêm gan | Xơ gan sau hoại tử |
| **2. Các chất độc CN**<br>*2.1. Hydrocarbonchlorid:*<br>Naftalin, Diphenylchlorid... | Hoại tử gan lan tràn cấp, nhiễm mỡ gan, viêm gan | - Liều cao: gây tử vong do hôn mê gan cấp<br>- Liều thấp: gây xơ gan |
| *2.2. Benzon* | Viêm gan cấp hoặc mạn | Hôn mê gan, xơ gan |
| *2.3. Các kim loại* (nhất là kim loại nặng) | loạn dưỡng gan, viêm gan | Xơ gan |
| **3. Các chất độc thực phẩm**<br>*3.1. Ethanol* | Viêm gan, loạn dưỡng gan | Hôn mê gan, Xơ gan |
| *3.2. Nấm độc* | Loạn dưỡng gan, hoại tử tế bào gan lan tràn | Tử vong, xơ gan |
| *3.3. Aflatoxin* | Loạn dưỡng gan | Tử vong, xơ gan, K gan |
| *3.4. Các Alcaloid thực vật* | Tổn thương hệ thống mạch | |

## 5. ĐIỀU TRỊ VIÊM GAN MẠN

*Đối với viêm gan mạn do thuốc và chất độc*: chỉ cần ngừng thuốc hoặc cách ly với chất độc, nghỉ ngơi là bệnh có thể tự khỏi.

*Đối với viêm gan mạn tồn tại và viêm gan mạn tiểu thuỳ:* nếu được nghỉ ngơi và chế độ dinh dưỡng hợp lý thì đa số cũng thường tiến đến khỏi hoàn toàn (trừ nguyên nhân do virut).

*Do vậy, nói tới thuốc điều trị viêm gan mạn* thì chủ yếu là đối với viêm gan mạn thể tấn công.

***Những nhóm thuốc chính được sử dụng trong điều trị VGM là:***

* Thuốc tác động tới tình trạng miễn dịch:

- Thuốc ức chế miễn dịch: Corticoid
- Thuốc điều biến miễn dịch: Levamisol
- Thuốc kích thích miễn dịch: Thymogen, Thymodulin (Thymocom)...

* Thuốc kháng virut: Lamivudin, Ribavirin...
* Interferon alpha (IFN $\alpha$)
* Thuốc nguồn gốc thực vật (thảo dược)

### 5.1. ĐIỀU TRỊ VIÊM GAN MẠN DO HBV

Mục tiêu cao nhất trong điều trị viêm gan mạn do HBV là loại trừ virut ra khỏi cơ thể (HBsAg và HBV-DNA âm tính trong máu), hồi phục những tổn thương ở gan và

hết các triệu chứng lâm sàng. Tuy nhiên, cho tới nay các biện pháp điều trị viêm gan mạn do virut nói chung và do HBV nói riêng vẫn còn là vấn đề khó khăn. Interferon và các thuốc chống virut đã mang lại kết quả điều trị khả quan, nhưng hiệu quả cũng chỉ không quá 50%. Hầu hết các nghiên cứu đều thấy rằng nếu thời gian dùng thuốc càng dài thì tỷ lệ khỏi bệnh càng cao. Nếu dùng thuốc thời gian ngắn thì tỷ lệ khỏi bệnh thấp và tái phát sau khi ngừng thuốc tăng lên.

Do vậy, mục tiêu cần đạt trong điều trị là làm giảm hoặc ngừng quá trình phát triển, nhân lên của HBV, giảm quá trình viêm trong gan, ngăn chặn hoại tử tế bào gan, ngăn quá trình tiến triển đến xơ và ung thư hoá. Với mục tiêu này, sau điều trị thấy nồng độ HBsAg và HBV-DNA giảm trong máu, có sự chuyển đảo huyết thanh (HBeAg từ dương tính trở thành âm tính và Anti HBe xuất hiện)... thì được đánh giá là tiến triển điều trị tốt.

### 5.1.1. Interferon (IFN)

*Interferon α của Mỹ* (hãng Schering Plough, tên thương mại Intron A) là IFN α 2b, lọ 3 triệu và 5 triệu UI.

*Interferon α của Pháp* (hãng Roche, tên thương mại Roferon) là IFN α 2a, lọ 3 triệu và 4,5 triệu UI.

- *Chỉ định điều trị* cho bệnh nhân viêm gan mạn tấn công có men Transaminase tăng, HBV-DNA thấp và thời gian mắc bệnh ngắn (<1,5 năm). Những trường hợp này thường cho kết quả điều trị khả quan hơn.

- *Liều và thời gian điều trị*: thấp nhất là 3 triệu UI/ngày đến 10 triệu UI/ngày, tiêm bắp thịt hoặc dưới da hàng ngày hoặc 3 lần/tuần (cách ngày). Thời gian điều trị ít nhất là 4 tháng.

- *Tác dụng phụ*: sốt, hội chứng"giả cúm", ức chế tuỷ xương (nhẹ), rụng tóc, mọc ban, ngứa, ỉa chảy, có thể viêm tuyến giáp tự miễn (hiếm)... Tác dụng phụ mất nhanh sau khi ngừng thuốc. Thuốc phải bảo quản thường xuyên ở nhiệt độ 2-8$^0$C và giá thành hiện nay là rất đắt.

### 5.1.2. Lamivudin

Lamivudin là chất đồng đẳng của nucleoside, có hoạt tính kháng virut do ức chế men sao mã ngược, nên ức chế tổng hợp HBV-DNA. Lamivudin được sử dụng điều trị viêm gan mạn do HBV và điều trị người nhiễm HIV/AIDS. Thuốc hấp thu nhanh, dung nạp tốt và rất ít tác dụng phụ. Thuốc làm giảm nhanh nồng độ HBV-DNA, làm mất HBeAg, men Transaminase trở về bình thường. Những trường hợp có sự đột biến gen Polymerase của HBV (gọi là đột biến YMDD), tiếp tục điều trị bằng Lamivudin thấy vẫn có tác dụng.

Liều dùng: viên 100 mg, uống 1 viên/ngày, uống hàng ngày, kéo dài ít nhất 1 năm. Đã có nghiên cứu cho thấy điều trị dài hơn (hai, ba năm) tác dụng tốt hơn. Có bệnh nhân đã điều trị 4 năm, thuốc vẫn dung nạp tốt.

### 5.1.3. Thuốc nguồn gốc thực vật

Hiện nay có nhiều loại thuốc có nguồn gốc thực vật đang được ứng dụng vào điều trị viêm gan cấp và mạn do HBV. Tuy nhiên, để chứng minh các thuốc này có

tác dụng điều trị viêm gan mạn do HBV cần được nghiên cứu một cách nghiêm túc, với số lượng bệnh nhân lớn hơn. Một số thuốc đã được các tác giả Trung quốc và Việt nam sử dụng là:

- Phyllantus (Phyllantin...): được chiết xuất từ cây Diệp hạ châu đắng hay là cây Chó đẻ răng cưa (tên khoa học: Phyllantus amarus schum).

- Haina: được chiết xuất từ cây Cà gai leo (Solanum hainanese)

### 5.1.4. Điều trị kết hợp thuốc

- *Corticoid* trong 6 tuần (Prednisolon: 60mg/ ngày x 2 tuần, sau giảm xuống 40mg/ngày x 2 tuần tiếp và 20 mg/ngày x 2 tuần cuối), tiếp theo dùng IFN (liều lượng và cách dùng như trên): hiệu quả của IFN tăng lên.

- *IFN + Lamivudin* (liều lượng và cách dùng mỗi thuốc như trên)

- *IFN* (như trên) + *Thuốc kích thích miễn dịch* (Thymocom, Thymomodulin...) 80 mg x 1-2 viên/ngày x 6 - 12 tháng.

## 5.2. ĐIỀU TRỊ VIÊM GAN MẠN DO HDV

IFN liều cao: 9 triệu UI/ ngày x 3 lần/ tuần. Hiệu quả kém hơn và dễ tái phát khi ngừng thuốc.

## 5.3. ĐIỀU TRỊ VIÊM GAN MẠN DO HCV

IFN có hiệu quả tốt hơn, liều 2-5 triệu UI/ ngày x 3 lần/ tuần x 6 tháng.

IFN + Thuốc kháng virut (Ribavirin, viên 200mg x5-6 viên/ ngày x 1 năm)

## 5.4. ĐIỀU TRỊ VIÊM GAN MẠN TỰ MIỄN

- *Corticoid liệu pháp:* Prednisolon 20 mg/ngày, tăng lên cho tới liều tác dụng, sau đó giảm đến liều duy trì, kéo dài 6 - 12 tháng. Khi ngừng thuốc lại tái phát và không ngăn được xơ gan.

Corticoid + Azathioprine (50mg/ ngày)

# BỆNH BẠI LIỆT
## (Poliomyelitis)

## 1. DỊCH TỄ HỌC

Bại liệt là bệnh truyền nhiễm cấp tính do virut bại liệt gây ra, bệnh lây theo đường hô hấp và đường tiêu hoá. Đặc điểm lâm sàng chủ yếu là những biểu hiện liệt mềm ngoại vi, không có rối loạn cảm giác kèm theo.

Bệnh do Heine mô tả lần đầu tiên vào năm 1840, sau đó là Medin (1887) nên còn được gọi là bệnh Heine - Medin.

### 1.1. MẦM BỆNH

Virut bại liệt (poliovirus) do Landsteiner và Popper tìm ra năm 1909, là một virut hình cầu, kích thước nhỏ, đường kính 8 - 27 nm, có cấu tạo là ARN và protein, không có chất béo.

Virut bại liệt có 3 typ kháng nguyên khác nhau và không gây miễn dịch chéo:

Typ I: Điển hình là chủng Brunhilde.

Typ II: Điển hình là chủng Lansing.

Typ III: Điển hình là chủng Leon.

Trong đó typ I chủ yếu gây bệnh cho người ở thể điển hình, typ II gây bệnh thể ẩn và typ III ít gây bệnh hơn.

Virut có tính chịu đựng cao với ngoại cảnh: trong phân người chúng sống được vài ngày đến vài tuần, trong nước có thể tới 14 ngày. Dễ bị diệt bằng các thuốc khử trùng thông thường như: Chloramin B, $H_2O_2$, thuốc tím và tia cực tím... Ở 60°C, virut bị diệt trong 30 phút.

### 1.2. NGUỒN BỆNH

Là những bệnh nhân bị bệnh bại liệt. Virut có ở họng và ở phân người bệnh trước và sau khi khởi phát có thể đến 2 tuần hoặc hơn.

Ngoài ra, người mang virut không có triệu chứng lâm sàng (người lành mang virut) cũng là một nguồn lây quan trọng.

### 1.3. ĐƯỜNG LÂY

Bằng việc phân lập được virut ở họng, người ta đã xác định được virut bại liệt lây theo đường hô hấp trong thời kỳ đầu của bệnh.

Nhưng bệnh lây chủ yếu bằng đường tiêu hoá thông qua tay và dụng cụ nhiễm bẩn với vật chủ trung gian truyền bệnh là ruồi. Virut được thải ra theo phân của người bệnh trong thời gian dài (tới vài tháng) và xâm nhập vào đường tiêu hoá (miệng) của người lành.

### 1.4. SỨC CẢM THỤ

Người có sức thụ bệnh cao với virut bại liệt. Tuổi hay gặp là trẻ em 2 - 8 tuổi, đặc biệt là trẻ 2 - 4 tuổi chiếm tới 60-80%, trẻ sơ sinh và người lớn có thể bị nhưng ít hơn và thường là không điển hình.

### 1.5. TÍNH MIỄN DỊCH

Sau khi bị bệnh bại liệt bệnh nhân thường có miễn dịch bền vững, hiếm khi mắc lại.

### 1.6. TÍNH CHẤT DỊCH

Bệnh thường tản phát, đôi khi thành dịch ở những tập thể nhỏ như nhà trẻ, trường mẫu giáo, trường phổ thông cơ sở. Gặp ở thành phố nhiều hơn nông thôn và hay xảy ra vào cuối mùa xuân, đầu mùa hè hàng năm.

Nhờ có vacxin Sabin, nhiều nước trên thế giới đã đẩy lùi và thanh toán tận gốc bệnh bại liệt. Ở Việt Nam, bệnh được xếp vào một trong các bệnh nằm trong chương trình tiêm chủng mở rộng cho trẻ em. Tháng 3/2000 nước ta đã được Tổ chức Y tế thế giới công nhận là đã thanh toán được bệnh bại liệt.

## 2. CƠ CHẾ BỆNH SINH VÀ GIẢI PHẪU BỆNH LÝ

### 2.1. CƠ CHẾ BỆNH SINH

Từ khi xâm nhập vào cơ thể đến khi vào hệ thần kinh trung ương gây bệnh cảnh lâm sàng điển hình (liệt), virut bại liệt phải hai lần vào máu và khu trú ở một số phủ tạng. Quá trình diễn biến qua 3 giai đoạn:

- *Giai đoạn xâm nhập và tăng sinh ở đường tiêu hoá:* Virut vào cơ thể qua hầu, họng trong 24 giờ đầu đã đến các hạch bạch huyết quanh họng, vào niêm mạc tiểu tràng và tăng sinh ở đó (có thể phân lập được virut ở nhầy họng và phân trong giai đoạn này).

- *Giai đoạn nội tạng*: Từ niêm mạc đường tiêu hoá, virut vào máu (lần 1) sau đó đến các nội tạng (tim, gan, tuỵ, thượng thận, hô hấp...). Tại đây chúng tiếp tục tăng sinh và gây ra các biểu hiện lâm sàng của thời kỳ tiền liệt.

- *Giai đoạn xâm nhập và tăng sinh ở thần kinh trung ương*: virut từ các nội tạng vào máu (lần 2) và vào hệ thần kinh trung ương, chủ yếu là các neuron vận động ở sừng trước tuỷ sống.

Đối với thể không điển hình (không có liệt), virut chỉ xâm nhập tới các hạch bạch huyết, niêm mạc đường tiêu hoá hoặc tới máu mà không vào hệ thần kinh trung ương, sau đó bị đào thải theo phân ra ngoài.

### 2.2. GIẢI PHẪU BỆNH LÝ

*Tổn thương chủ yếu là ở sừng trước tuỷ sống*, ngoài ra sừng bên, sừng sau cũng có thể bị viêm nhưng thường là tổn thương nhẹ và không điển hình. Đoạn tuỷ cổ và thắt lưng là những nơi tổn thương hay gặp nhất, tiếp theo là vùng thân não, các nhân vận động, tiền đình, hệ lưới, tiểu não và các dây thần kinh sọ não.

*Về đại thể*: màng não - tuỷ phù nề xung huyết, chất xám ở sừng trước tuỷ sống có mầu hồng hoặc màu vàng xám, chất trắng xung huyết và có những đám xuất huyết rải rác.

*Về vi thể*: tổn thương sớm nhất ở tế bào thần kinh là hiện tượng tiêu huỷ thể Nissl trong nguyên sinh chất dẫn tới tình trạng các neuron bị thoái hoá và phản ứng viêm quanh các neuron, các mạch máu và tổ chức đệm. Đồng thời có hiện tượng xâm lấn các bạch cầu đa nhân, lympho bào, đại thực bào. Hậu quả của sự thoái hoá các neuron, phản ứng viêm và sự xâm lấn tế bào làm teo sừng trước tuỷ sống, xơ hoá tổ chức đệm và thành mạch. Tuy nhiên, đa số các tổn thương được phục hồi và các chức năng thần kinh cũng có thể được phục hồi sau 1-2 tháng. Một số neuron bị tổn thương nặng không hồi phục (trên lâm sàng thể hiện bằng các di chứng).

Các cơ quan ngoài hệ thần kinh cũng có thể bị virut tấn công như hô hấp, tim gan, thận, tiêu hoá v.v.. nhưng các tổn thương thường nhẹ và nhanh hồi phục.

## 3. LÂM SÀNG

### 3.1. THỂ THÔNG THƯỜNG ĐIỂN HÌNH

(Hay thể liệt - Paralytic poliomyelitis), chiếm 1% trong số các thể bệnh.

#### 3.1.1. Thời kỳ nung bệnh

Khoảng 5-35 ngày, trung bình 6-20 ngày.

#### 3.1.2. Thời kỳ khởi phát (hay giai đoạn tiền liệt)

Khoảng 3-7 ngày với nhiều biểu hiện phong phú:

- *Sốt*: Khởi phát đột ngột, đa số sốt nhẹ, một số trường hợp sốt cao 39-40°C trong 3 - 4 ngày.

- *Viêm long đường hô hấp trên*: ho khan, hắt hơi, chảy nước mắt nước mũi, giọng nói khàn.

- *Rối loạn tiêu hoá:* nôn, buồn nôn, đi ngoài phân táo hoặc lỏng.

- *Rối loạn thần kinh thực vật*: trẻ vã nhiều mồ hôi, nét mặt lúc tái lúc hồng, mạch chậm (ngược lại với mạch nhanh khi sốt cao).

- *Trạng thái tâm thần kinh*: li bì hoặc vật vã, hay kêu khóc.

- *Đau và co cứng các cơ* là dấu hiệu rất sớm và phổ biến. Đây là những dấu hiệu rất có giá trị để chẩn đoán sớm vì những cơ nào đau sẽ phát triển liệt, thường đau và có cứng các cơ vùng cổ, thân mình và sau đùi làm trẻ mệt mỏi, sức cơ yếu, trương lực cơ giảm, đôi khi có hiện tượng co giật nhẹ ở những cơ sau này sẽ bị liệt. Kèm theo có biểu hiện giảm hoặc mất phản xạ (khi mất phản xạ da bụng tới 80% có liệt chi dưới).

- *Hội chứng màng não:* nhức đầu nhiều (kèm theo nôn, buồn nôn). Khám các dấu hiệu thực thể: cứng gáy (+), Kernig (+), Brudzinski (+). Ở trẻ nhỏ dưới 18 tháng có thể thấy thóp phồng hoặc dấu hiệu Hoyne (+): để trẻ nằm ngửa, dùng 2 tay thầy thuốc nâng nhẹ 2 vai trẻ, đầu trẻ không ngóc lên được theo.

Xét nghiệm dịch não tuỷ có thể thấy tế bào tăng nhẹ, protein bình thường hoặc tăng ít, glucose và NaCl bình thường.

### 3.1.3. Thời kỳ toàn phát (hay giai đoạn liệt)

* Đặc điểm của liệt

- Liệt nhẽo ngoại vi, không đối xứng.

- Liệt không theo một thứ tự nhất định.

- *Liệt xảy ra đột ngột và nhanh*, thường xuất hiện vào ngày thứ 4 - 7 của bệnh, khi nhiệt độ đã về bình thường hoặc hết sốt trước đó 1-2 ngày. Từ khi bắt đầu có liệt đến khi liệt không tiến triển nữa chỉ trong vòng 48-72 giờ.

- *Các cơ bị liệt thường yếu, trương lực cơ giảm*, mất hoặc giảm phản xạ gân xương và phản xạ da, cơ teo nhanh. Điểm đáng chú ý là ở các cơ này *không có những rối loạn cảm giác kèm theo.*

* Định khu của liệt

Tuỳ theo vị trí tổn thương có các thể sau:

- *Thể tuỷ sống*: chiếm 60-70% thể có liệt.

+ Tổn thương tuỷ cổ: liệt cơ cổ, vai, gáy, chi trên (cơ vai) và cơ hoành.

+ Tổn thương tuỷ thắt lưng: liệt các cơ bụng dưới và chi dưới.

+ Tổn thương tuỷ thắt lưng: liệt các cơ bụng dưới và chi dưới.

- *Thể hành tuỷ*: tổn thương hành tuỷ đơn thuần hiếm gặp mà thường kết hợp với tổn thương tuỷ sống. Các biểu hiện tổn thương hành tuỷ:

+ Rối loạn hô hấp: nấc nhiều, khó thở, rối loạn nhịp thở.

+ Rối loạn tuần hoàn: mạch không đều hoặc truỵ mạch, rối loạn nhịp tim, huyết áp dao động và có xu hướng giảm.

+ Rối loạn thần kinh thực vật: sốt cao, vã nhiều mồ hôi, da tím tái.

Đây là thể rất nặng, tử vong cao (50-90%).

- *Thể tuỷ sống - hành tuỷ*: là tổn thương phối hợp 2 thể trên, chiếm 15-25% các thể có liệt.

- *Thể não*: có thể đơn thuần hoặc phối hợp với tổn thương hành tuỷ, tuỷ sống. Nếu là thể não lan toả đơn thuần thường rất khó phân biệt với viêm não do các loại virut khác. Đây là thể hiếm gặp, tiến triển kéo dài và để lại nhiều di chứng.

* Các triệu chứng khác

- *Dấu hiệu đau cơ:* tăng lên khi bắt đầu liệt, kéo dài vài ngày sau đó giảm dần. Kèm theo đỡ đau đầu, tỉnh táo hơn, ăn ngủ khá hơn, đỡ mệt mỏi.

- *Xét nghiệm*

+ *Bạch cầu máu ngoại vi* bình thường hoặc có thể tăng trong một vài ngày, sau đó về bình thường.

+ *Xét nghiệm dịch não tuỷ*: Tế bào tăng (thường tăng vài chục đến vài trăm bạch cầu, nhưng hiếm khi tới 1000 bạch cầu/mm$^3$), tăng cao nhất vào tuần 2-3 của bệnh. Công thức tế bào: lúc đầu chủ yếu là bạch cầu đa nhân trung tính, sau vài ngày bạch cầu lympho chiếm ưu thế dần và trở về bình thường từ tuần thứ 4 của bệnh. Protein trong dịch não tuỷ có thể tới 1-2 g/l, cao nhất vào tuần thứ 3 và trở về bình thường sau

1-2 tháng. Khoảng 10% số trường hợp có dịch não tuỷ bình thường. Tuy nhiên, tế bào tăng và protein tăng không liên quan đến mức độ bệnh.

+ *Phân lập virut*: từ máu (trước khởi phát 2-3 ngày và sau khởi phát 1-2 ngày), từ nhầy họng (trước khởi phát và kéo dài 10 ngày sau khởi phát), từ phân (trước khởi phát và kéo dài tới khi hồi phục).

+ *Huyết thanh chẩn đoán*: phản ứng kết hợp bổ thể và phản ứng trung hoà.

### 3.1.4. Thời kỳ hồi phục và di chứng

- *Hồi phục sớm*: trong 6 tuần đầu của bệnh, các cơ bị liệt phục hồi nhanh, giảm và hết đau, chỉ để lại một số ít cơ và nhóm cơ bị liệt hoàn toàn. Đó là do đa số các neuron thần kinh chi phối các cơ liệt lúc đầu chỉ bị phù nề và rối loạn chức năng, sau đó hồi phục.

- *Hồi phục muộn*: Sau 6 tuần tới 2-3 năm, có cơ bị liệt giảm chậm và không rõ ràng, nhiều cơ bị liệt hoàn toàn.

- *Di chứng*: Là những tổn thương không hồi phục sau 3 năm.

## 3.2. MỘT SỐ THỂ LÂM SÀNG KHÁC

### 3.2.1. Thể không triệu chứng lâm sàng

Chiếm tới 80-85% các thể bệnh. Chẩn đoán xác định dựa vào việc phân lập virut từ phân bệnh nhân và sự có mặt của kháng thể trong huyết thanh.

### 3.2.2. Thể nhẹ (Abortive poliomyelitis)

Chiếm 4-8%, biểu hiện bằng triệu chứng viêm long đường hô hấp trên, rối loạn tiêu hoá và một số triệu chứng giống cúm (sốt, đau khớp). Chẩn đoán cũng phải dựa vào phân lập virut và phản ứng huyết thanh.

### 3.2.3. Thể không liệt (Non paralytic poliomyelitis)

Chiếm 10%. Bệnh nhân có các triệu chứng của thời kỳ tiền liệt (ở thể liệt), nổi bật là hội chứng màng não và các dấu hiệu kích thích màng não nhưng không có liệt.

# 4. CHẨN ĐOÁN

## 4.1. CHẨN ĐOÁN XÁC ĐỊNH, DỰA VÀO:

- Lâm sàng

+ Sốt cao, đau cơ.

+ Liệt nhẽo ngoại vi, không đối xứng, xảy ra đột ngột, giảm phản xạ gân xương và không có rối loạn cảm giác kèm theo.

- Xét nghiệm

+ Phân lập virut từ máu, nhầy họng, phân theo từng thời kỳ bệnh.

+ Phản ứng trung hoà hoặc phản ứng kết hợp bổ thể với hiệu giá kháng thể lần hai cao hơn lần thứ nhất.

- Dịch tễ

Tuổi dễ mắc bệnh (2-8 tuổi) và có nhiều trẻ trong một tập thể cùng bị tương tự.

## 4.2. CHẨN ĐOÁN PHÂN BIỆT

### 4.2.1. Thời kỳ tiền liệt, cần phân biệt với:

- *Bệnh cúm và nhiễm virut đường hô hấp do virut khác*: sốt cao liên tục tới 4-7 ngày, thường có rét, nhiễm độc nặng hơn, đau đầu dữ dội, bệnh diễn biến nhanh trong vòng 7-10 ngày.

- *Viêm màng não mủ:* hội chứng màng não xuất hiện sớm và rầm rộ hơn, dịch não tuỷ đục, tế bào tăng rất cao chủ yếu là bạch cầu đa nhân trung tính, protein cao, glucose giảm. Bạch cầu máu ngoại vi tăng, chủ yếu là N.

- *Viêm màng não do virut khác*: chủ yếu dựa vào tiến triển nhanh của bệnh sau 1-2 tuần.

### 4.2.2. Thời kỳ liệt, cần phân biệt với:

*Hội chứng viêm đa rễ - dây thần kinh (Gullain - Barre)* hay gặp ở người lớn, liệt có tính chất đối xứng ở đầu chi, bệnh ít để lại di chứng.

# 5. ĐIỀU TRỊ VÀ DỰ PHÒNG

## 5.1. ĐIỀU TRỊ BẠI LIỆT THỂ LIỆT

### 5.1.1. Nguyên tắc điều trị

- *Điều trị toàn diện*, kết hợp chặt chẽ điều trị triệu chứng (chống viêm, giảm đau, hồi sức hô hấp, tuần hoàn...) với việc nâng *cao sức đề kháng của cơ thể.*

- *Tích cực đề phòng biến chứng và di chứng*, tạo mọi điều kiện để bệnh nhân phục hồi chức năng và tâm lý.

### 5.1.2. Giai đoạn tiền liệt

- Bất động bệnh nhân trong 1-2 tuần.

- Nếu có sốt cao phải hạ nhiệt, đề phòng co giật bằng cách chườm lạnh hoặc dùng thuốc (Paracetamol, Efferangan, Aspegic).

- Giảm đau, an thần: Analgin, Aspirin, Dimedrol (tiêm bắp hoặc uống), Seduxen.

- Nếu có phù não: Glucose 30% tiêm, truyền tĩnh mạch kết hợp Magiesulfat, lợi tiểu.

- Tiêm bắp thịt gluconat Canxi trong 7-10 ngày.

### 5.1.3. Giai đoạn liệt

- Đặt bệnh nhân ở tư thế phòng dị dạng.

- *Tích cực hồi sức tuần hoàn, hô hấp* nếu do tổn thương nặng ở thể hành tuỷ: đặt nằm nghiêng theo tư thế dẫn lưu, hút đờm dãi, thở oxy, hô hấp nhân tạo. Bồi phụ nước, điện giải, trợ tim mạch (Spartein, Coramin), nâng huyết áp (Dopamin...), chống phù não.

- Thuốc phục hồi vận động ở các cơ bị liệt:

. Proserin tiêm bắp dung dịch 0,05% 0,1 - 0,2 ml/ngày trong 10 -15 ngày.

. Dibasol 1-5 mg/ngày uống liên tục 20 ngày, kết hợp với Vitamin nhóm B.

- Kháng sinh chống bội nhiễm đường hô hấp và tiết niệu.

- Gamma globulin trong 7-10 ngày đầu.

- Lý liệu pháp sớm (từ tuần thứ hai của bệnh) ngay sau khi hết sốt vài ngày, không nên để đến khi hết đau vì những bệnh nhân đau nhiều thường teo cơ nhanh.

Có thể áp dụng các biện pháp: bó Paraphin, điện phân, xung điện tần số cao... chia làm nhiều đợt, mỗi đợt 10-15 ngày, kéo dài trong 1-2 năm.

- Kết hợp thể dục liệu pháp (xoa bóp, vận động tại chỗ... ) với tâm lý liệu pháp.

### 5.1.4. Giai đoạn hồi phục và di chứng

- Tích cực nâng cao sức đề kháng của cơ thể.

- Tiếp tục các biện pháp lý liệu và thể dục liệu pháp. Cho bệnh nhân tập thể dục nhẹ nhàng, tập đi lại và các cử động khác.

- Nếu có di chứng có thể dùng phẫu thuật chỉnh hình để can thiệp.

## 5.2. ĐIỀU TRỊ BẠI LIỆT THỂ NHẸ

- Giảm đau, an thần, hạ nhiệt.

- Điều trị các rối loạn tiêu hoá.

- Tăng cường dinh dưỡng, nâng cao sức đề kháng.

- Theo dõi sát để phát hiện tình trạng liệt.

## 5.3. ĐIỀU TRỊ BẠI LIỆT THỂ KHÔNG LIỆT

- Chủ yếu là an thần, giảm đau, chống phù nề não.

- Có thể áp dụng lý liệu pháp nếu có biểu hiện co thắt kéo dài ở các bắp cơ và theo dõi trong vòng hai tháng.

## 5.4. DỰ PHÒNG

### 5.4.1. Dự phòng chung

- Trong thời gian dịch xảy ra phải cách ly bệnh nhân ít nhất 2-4 tuần.

- Những trẻ có sốt, viêm xuất tiết đường hô hấp, rối loạn tiêu hoá chưa rõ nguyên nhân phải được giữ tại nhà và theo dõi hàng ngày.

- Những người tiếp xúc và làm nhiệm vụ chăm sóc bệnh nhân phải được theo dõi sát. Nếu có triệu chứng nghi ngờ: dấu hiệu màng não, đau dọc sống lưng và cổ, giảm trương lực ở một số cơ v.v.. phải xét nghiệm dịch não tuỷ và cách ly.

- Cân nhắc việc cắt Amydan hoặc nạo VA cho trẻ ở vùng dịch.

- Đối với những bệnh nhân thể nhẹ hoặc thể không có liệt cần hạn chế vận động, tránh kích thích đau cho đến khi hết triệu chứng lâm sàng.

### 5.4.2. Dùng vacxin

- Vacxin bất hoạt Salk là loại vacxin được chế tạo từ chủng virut bại liệt bị bất hoại bằng Formalin. Loại này dùng đường tiêm, do đó chỉ tạo được kháng thể mà không gây được miễn dịch tại ruột. Hiện nay vacxin Salk chỉ được sử dụng khi vacxin đường uống không có kết quả.

- Vacxin sống độc lực Sabin có nhiều ưu điểm hơn: dùng đường uống, gây được miễn dịch lâu bền, chống lại được sự xâm nhập của virut hoang dại (do tạo được miễn dịch tại ruột), đạt hiệu quả 90-100%, giá thành rẻ.

Tất cả trẻ em (nhất là trẻ từ sơ sinh đến 60 tháng) được uống 2 giọt vacxin Sabin 1 lần và hàng năm uống lại. Nhờ có vacxin này mà nhiều nước đã đẩy lùi và thanh toán được bệnh bại liệt, trong đó có nước ta.

# MELIOIDOSIS
## (Bệnh Whitmore)

## 1. LỊCH SỬ NGHIÊN CỨU VÀ DỊCH TỄ HỌC

Melioidosis (còn gọi là bệnh Whitmore) là một bệnh truyền nhiễm do trực khuẩn Burkholderia pseudomallei (trước đây gọi là Pseudomonas pseudomallei) gây ra với biểu hiện lâm sàng chính là bệnh cảnh nhiễm khuẩn huyết và tạo thành những ổ mủ (áp xe) ở nhiều tổ chức, đặc biệt là cơ. Bệnh có thể diễn biến cấp tính, bán cấp và mãn tính.

### 1.1. VÀI NÉT VỀ LỊCH SỬ NGHIÊN CỨU

- *Năm 1911*, một bác sĩ người Anh tên là Whitmore làm việc tại Rangun, thủ đô Mianma, khi làm giải phẫu tử thi đã thấy những tổn thương tổ chức giống như trong bệnh Mallues (là một bệnh của ngựa có thể lây cho người). Từ máu tử thi ông đã phân lập được vi khuẩn và lấy tên là *Bacillus pseudomallei*.

- *Năm 1913*, Fletcher khi nghiên cứu căn bệnh ở động vật thực nghiệm thấy rằng vi khuẩn gây bệnh này có tính chất giống như vi khuẩn gây bệnh Malleus.

- *Năm 1917*, Stanton đã phân lập được vi khuẩn ở một tử thi chết vì bệnh cảnh giống như tả. Do vậy bệnh còn có tên gọi là bệnh "giả tả" (ít dùng). Năm 1918, cũng chính Stanton khi nghiên cứu ổ bệnh thiên nhiên ở chuột đã kết luận rằng: vi khuẩn từ chất thải của động vật mắc bệnh có khả năng lây bệnh cho người qua thực phẩm ô nhiễm.

- *Năm 1921*, Hội nghị Y học Nhiệt đới ở Viễn Đông đã thống nhất lấy tên bệnh là Melioidosis. (theo tiếng La tinh: Melis là bệnh Malleus; Idose là giống. Có nghĩa là bệnh giống bệnh Malleus).

### 1.2. DỊCH TỄ HỌC

#### 1.2.1. Mầm bệnh

Là loại trực khuẩn mà trước đây vẫn xếp vào họ Pseudomadacae, giống Pseudomonamonas và trực khuẩn mang tên Pseudomallei.

Năm 1913, để ghi công của Whitmore, tác giả Yabuuchi - Nhật Bản đã lấy tên vi khuẩn là Whitmorella pseudomallei hay gọi tắt là trực khuẩn Whitmore.

Ngày nay, nhờ những tiến bộ về sinh vật học phân tử, người ta đã thấy trực khuẩn "Whitmore" khác với giống Pseudomonas bởi thành phần các Axit béo và Lipid và thuộc giống Burkholderia. Do vậy, ngày nay vi khuẩn được mang tên là Burkholderia pseudomallei. Vi khuẩn là loại trực khuẩn tù hai đầu, chuyển động được nhờ có lông, kích thước 1,5 - 6,0 x 0,3 - 0,6 micromet, đôi khi gặp ở dạng hình sợi dài tới 15 - 20 micromet. Vi khuẩn không có vỏ bọc, Gram (-), ái khí và không tạo thành nha bào. Vi khuẩn phát triển tốt ở môi trường dinh dưỡng thường với nhiệt độ $37^0C$ và pH từ 5,6 - 8,5 (tốt nhất là ở pH = 7,5), đặc biệt mọc tốt khi thêm glyxerin. Vi khuẩn Burkholderia pseudomallei tiết ra ngoại độc tố và men. Độc tố của vi khuẩn có tác dụng gây hoại tử tổ chức. Trực khuẩn tiết ra chất gây huỷ huyết và men gây tiêu protein. Ngoài ra khi chết vi khuẩn còn giải phóng ra nội độc tố.

Cấu trúc kháng nguyên của B. pseudomallei rất phức tạp. Người ta đã xác định được: kháng nguyên thân O, kháng nguyên lông H, kháng nguyên màng M, kháng nguyên vỏ K và một số kháng nguyên khác nữa.

Sức chịu đựng của vi khuẩn tương đối tốt ở môi trường ngoại cảnh. Ở đất hoặc ở phân chúng có thể tồn tại tới 27 ngày hoặc hơn, ở nước tiểu có thể sống tới 17 ngày. Ở các xác chết vi khuẩn có thể tồn tại trên 2 tuần. Tuy vậy, ở nước sôi vi khuẩn chết ngay sau vài giây, các thuốc khử trùng thông thường dễ tiêu diệt được vi khuẩn.

### 1.2.2. Nguồn bệnh

Nguồn bệnh trong thiên nhiên là một số loài chuột. Các động vật nuôi như: ngựa, chó, mèo, thỏ... có thể bị lây thành dịch. Vi khuẩn từ các động vật trên thải qua đường phân, nước tiểu, sữa, mủ áp xe vỡ nhưng đặc biệt nguy hiểm là xác động vật bị chết và thối rữa.

### 1.2.3. Đường lây

Vi khuẩn qua da xây sát, qua đường tiêu hóa theo thức ăn, nước uống. Có tác giả cho rằng vi khuẩn có thể thâm nhập vào cơ thể qua đường hô hấp.

### 1.2.4. Cơ thể cảm thụ

Sức thụ bệnh ở người không lớn. Ở những vùng có dịch thấy từ 7 - 10% dân địa phương có kháng thể, bệnh chủ yếu gặp ở nam giới. Tuy vậy, về miễn dịch học của bệnh cũng chưa được nghiên cứu kỹ.

## 1.3. CƠ CHẾ BỆNH SINH

Trực khuẩn từ cửa thâm nhập vào cơ thể người bắt đầu từ hệ thống lympho rồi từ đó vào máu gây nhiễm khuẩn huyết. Từ máu vi khuẩn đi vào tất cả các cơ quan. Tại các cơ quan nội tạng và các cơ hình thành các u hạt, sau thời gian ngắn, u này hoại tử và áp xe hóa. Các ổ áp xe to dần và có thể gặp ở bất kỳ tổ chức nào trừ não và tuỷ sống hầu như không bị áp xe hóa. Nội độc tố do vi khuẩn chết giải phóng ra cũng gây tình trạng nhiễm độc toàn thân.

## 2. LÂM SÀNG

Thời kỳ nung bệnh khó xác định nhưng vào khoảng 2 - 14 ngày. Bệnh được biểu hiện ở 3 thể: thể nhiễm khuẩn huyết, thể phổi và thể ẩn.

### 2.1. THỂ NHIỄM KHUẨN HUYẾT

Nhiễm khuẩn huyết do B. pseudomallei có thể diễn ra theo các kiểu sau: Sét đánh, cấp tính, bán cấp tính và mãn tính.

#### 2.1.1. Nhiễm khuẩn huyết sét đánh

Bệnh khởi phát rất cấp tính với sốt cao đột ngột, rét run nhiều cơn. Tình trạng nhiễm độc nặng gây kích thích, vật vã hoặc ly bì, nôn oẹ liên tục, đồng thời đi ngoài nhiều lần, phân tóe nước giống như bệnh tả. Gan, lách thường to, có thể vàng da. Bệnh nhân mất nước, truỵ tim mạch và tử vong trong vòng 2 - 4 ngày đầu của bệnh.

#### 2.1.2. Nhiễm khuẩn huyết cấp tính

Bệnh khởi phát đột ngột với sốt cao 39 - 40$^0$C, rét run. Sốt thường liên tục và hằng định (rất ít khi sốt dao động). Vào cuối tuần thứ nhất hoặc đầu tuần thứ hai của bệnh xuất hiện trên da có những mụn mủ. Cùng lúc đó xuất hiện các ổ mủ ở các cơ quan khác. Bảng lâm sàng thường điển hình của nhiễm khuẩn huyết hoặc nhiễm khuẩn mủ huyết (septicopyemie).

- Về xét nghiệm: Bạch cầu máu ngoại vi thường tăng cao, Neutro tăng, tốc độ máu lắng tăng cao. Xét nghiệm nước tiểu thường thấy có Albumin, bạch cầu. Trong trường hợp có ổ áp xe ở thận có thể thấy đái ra mủ.

Nếu bệnh nhân không được điều trị đúng thì thể nhiễm khuẩn huyết cấp tính cũng thường kết thúc bằng tử vong sau 2 tuần.

#### 2.1.3. Nhiễm khuẩn huyết bán cấp tính

Bệnh cũng diễn ra dưới bệnh cảnh nhiễm khuẩn mủ huyết nhưng không rầm rộ. Ngoài sốt cao, rét run ra có thể thấy hình thành các ổ áp xe nhiều nơi. Triệu chứng của bệnh phụ thuộc vào nơi có ổ áp xe. Những nơi hay gặp áp xe là phổi, màng phổi; áp xe gan, thận và thường dẫn tới viêm phúc mạc mủ. Có thể thấy áp xe ở cơ, xương, khớp, dưới da. Những ổ áp xe ở cơ và dưới da rất to nhưng ít làm biến đổi mầu sắc da vùng đó, do vậy khám dễ bỏ qua. Đôi khi thấy áp xe ở cơ tim hoặc viêm mủ màng ngoài tim.

Thể bán cấp tính nếu không được điều trị kháng sinh thì 96% bệnh nhân sẽ tử vong trong vòng 1 tháng.

#### 2.1.4. Nhiễm khuẩn huyết mãn tính

Bệnh cảnh lâm sàng rất đa dạng. Trên nền sốt nhẹ hoặc vừa kéo dài, xuất hiện các ổ áp xe ở các nơi. Tình trạng nhiễm độc ít, nhiều khi bệnh nhân cảm thấy sức khỏe bình thường nếu không có ổ áp xe ở những cơ quan quan trọng. Nếu ổ áp xe ở dưới da thì thường vỡ mủ ra ngoài và tạo thành các vết loét. Có thể bội nhiễm các vi khuẩn khác. Bệnh có thể kéo dài vài ba năm hoặc lâu hơn (đã có thông báo trường hợp Melioidosis mãn tính kéo dài tới 24 năm). Nếu không được điều trị cũng sẽ dẫn tới tử vong 100%.

### 2.2. THỂ PHỔI

Bệnh ban đầu thường từ từ với nhiệt độ tăng dần tới đỉnh cao. Sốt kèm nhiều cơn rét run và dao động. Lúc đầu là bệnh cảnh của viêm phổi nặng, về sau chuyển thành áp xe phổi và màng phổi. Bệnh nhân ho nhiều, khạc đờm vàng xanh và đôi khi có lẫn máu. Hình ảnh X quang phổi có thể thấy đám thâm nhiễm và có phá huỷ giống như lao phổi. Bệnh diễn biến dai dẳng với tiên lượng nặng.

### 2.3. THỂ ẨN

Thường không có biểu hiện triệu chứng, bệnh có thể tự khỏi nếu sức đề kháng tốt.

Ngoài một số thể kể trên, một số tác giả còn phân ra thể khư trú với biểu hiện là ổ áp xe ở dưới da, xương cơ hoặc hạch lympho. Chẩn đoán dựa vào cấy mủ.

## 3. CHẨN ĐOÁN

Melioidosis có bệnh cảnh lâm sàng rất đa dạng, do vậy rất khó chẩn đoán. Chẩn đoán quyết định dựa vào xét nghiệm vi khuẩn học:

- Phản ứng ngưng kết hồng cầu gián tiếp, phản ứng kết hợp bổ thể.
- Cấy máu, cấy mủ ổ áp xe... tìm vi khuẩn là xét nghiệm có giá trị.
- Phản ứng trong da chỉ dùng để điều tra dịch tễ học.

Cần phải chẩn đoán phân biệt với một số bệnh khác dễ nhầm như: bệnh Malleus, dịch hạch, nhiễm khuẩn huyết do tụ cầu, lao, tả...

## 4. ĐIỀU TRỊ

### 4.1. KHÁNG SINH DIỆT VI KHUẨN

Trước đây dùng nhóm Chloramphenicol hoặc Tetraxyclin với liều cao 2g/ngày x 30 ngày hoặc lâu hơn dùng đường truyền tĩnh mạch.

Ngày nay những kháng sinh mới có tác dụng tốt đó là :

- *Cephalosporin thế hệ thứ 3* (Ceftriaxon, Claforan, Ceftazidim ...) 3 - 4g/ngày x 30 ngày truyền tĩnh mạch.

- *Quinolon* : Ciprofloxacin, Ciprobay 250 - 500mg x 2 lần/ngày truyền tĩnh mạch. Có thể truyền tĩnh mạch trong tuần đầu, 3 tuần sau đó chuyển sang uống Ciprobay 250mg x 4 - 6 viên/ngày, chia 2 lần.

### 4.2. NHỮNG TRƯỜNG HỢP CÓ SỐC NHIỄM KHUẨN NHIỄM ĐỘC

Có thể dùng Corticoit: Prednisolon 30mg x 2 - 3 ống/ngày, pha với dung dịch đẳng trương truyền tĩnh mạch.

### 4.3. PHÁT HIỆN SỚM CÁC Ổ ÁP XE ĐỂ RẠCH THÁO MỦ KỊP THỜI

## 5. PHÒNG BỆNH

Quản lý tốt đàn gia súc, khi phát hiện bệnh phải cách ly và điều trị bệnh kịp thời. Quản lý và theo dõi bệnh nhân lâu dài vì bệnh dễ tái phát. Hiện nay chưa có vacxin phòng bệnh đặc hiệu.

# BỆNH GIUN XOẮN
## (Trichinosis)

## 1. DỊCH TỄ HỌC

Bệnh giun xoắn là bệnh truyền nhiễm cấp hoặc bán cấp do ấu trùng giun xoắn gây ra, lây từ động vật (chủ yếu là lợn) sang người do ăn phải thịt có nhiễm ấu trùng chưa được nấu chín. Lâm sàng thể hiện bằng những triệu chứng: sốt, đau cơ, phù nề và tăng bạch cầu ưa axit (Eosinophil).

Bệnh hình thành những ổ bệnh thiên nhiên, tiềm tàng, lưu hành giữa động vật với động vật và có thể phát thành dịch.

### 1.1. MẦM BỆNH

*Ký sinh trùng giun xoắn* - Trichinella spiralis (do Owen tìm ra năm 1835) thuộc ngành giun tròn (Nematodes), lớp phụ Aphasmidia, bộ giun xoắn (Enoplida).

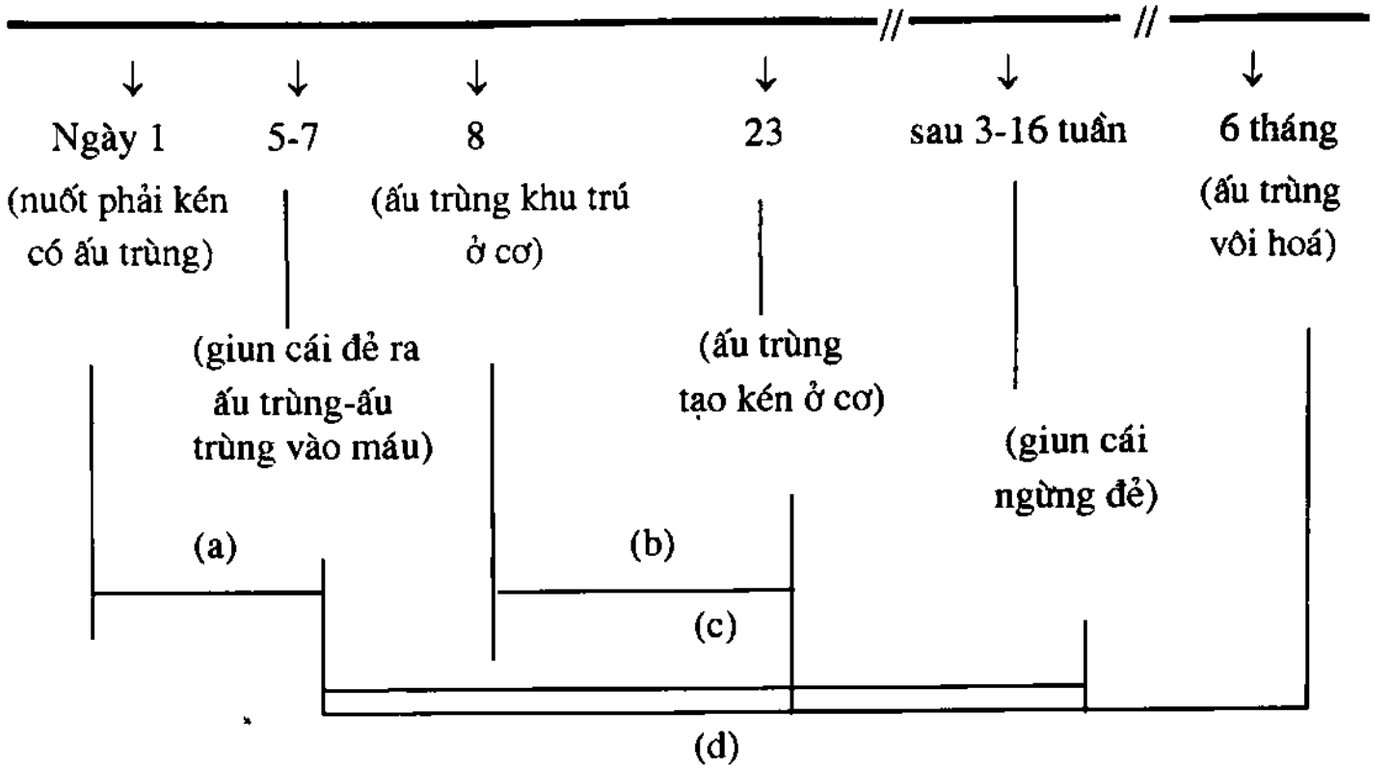
*Giun trưởng thành* có kích thước rất nhỏ, mắt thường khó nhận thấy. Giun đực 1,2 - 1,8 x 0,04 - 0,06mm, giun cái to và dài hơn 3 - 4 x 0,06 - 0,08mm. Giun cái có âm môn ở nửa trước thân mình, đầu bám chặt vào màng ruột, nửa thân gắn vào nếp nhăn ruột non. Giun cái đẻ ra ấu trùng và sau khi đẻ, ấu trùng vào thẳng màng nhầy ruột non.

*Ấu trùng giun xoắn* lúc đầu có kích thước 100 x 6mm, có thể chui qua mao mạch. Khi vào tổ chức cơ, ấu trùng lớn dần tới 900 - 1300 x 35 - 50mm, thường cuộn lại như vòng xoắn lò xo trong một nang hình quả cau ở tổ chức cơ vân. Trong một nang có thể có 1 - 2 - 3 ấu trùng.

*Đặc điểm sinh học và chu trình phát triển của giun xoắn:* Kén ấu trùng sống trong cơ của vật chủ 1 (lợn, chuột) được nuốt vào ống tiêu hoá của vật chủ 2. Dưới tác dụng của dịch vị, kén vỡ, giải phóng ra ấu trùng. Ấu trùng phát triển thành giun trưởng thành, ký sinh ở thành của đoạn cuối ruột non ở chuột, lợn, cầy, cáo, hổ, gấu, báo... và người (vật chủng 2). Giun cái đẻ ra ấu trùng. Trung bình một giun cái đẻ ra 100 - 1.500 ấu trùng trong thời gian 3 - 16 tuần ký sinh ở ruột non.

*Sau 5 - 7 ngày* (kể từ khi nuốt phải kén) ấu trùng vào máu và bạch huyết. Từ ngày thứ tám, ấu trùng chui vào cơ, thường là các cơ vân như cơ hoành, cơ nhai, cơ liên sườn, cơ thanh quản, cơ lưỡi, cơ vận nhãn, cơ gáy, cơ ngực, cơ delta, cơ mông... Tại tổ chức cơ, ấu trùng phát triển thành hình dấu phẩy, sau đó cuộn tròn lại và tới ngày thứ 23 tạo thành kén. Tới tháng 6, kén bị vôi hóa, ấu trùng ở bên trong không phát triển nhưng sống được rất lâu, có trường hợp tới 30 năm. Những kén có ấu trùng còn sống lại tiếp tục bị nuốt vào đường tiêu hóa của vật chủ 2 và chu trình cứ thế xảy ra.

*Do giun cái trưởng thành* có thể ký sinh ở niêm mạc ruột non từ 3 - 16 tuần nên quá trình bệnh lý cũng phải sau 3 - 16 tuần mới ngừng phát triển, đồng thời, ấu trùng trong cơ sau 6 tháng mới bị vôi hóa nên quá trình bệnh lý cũng phải sau 6 tháng mới phục hồi hoàn toàn.




*Ghi chú:* a: Thời kỳ nung bệnh

b: Thời gian ấu trùng hoàn thành sự phát triển và có thể gây bệnh (≥16 ngày)

c: Thời gian quá trình bệnh lý phát triển (3-16 tuần)

d: Thời gian quá trình bệnh lý hồi phục (= 6 tháng)

### 1.2. NGUỒN BỆNH

Chủ yếu là chuột và lợn. Một số súc vật và động vật có vú đôi khi cũng là nguồn bệnh nhưng chỉ là thứ yếu.

Bệnh lưu hành từ lợn sang lợn do lợn ăn phải những miếng thịt đồng loại nhiễm ấu trùng còn sống hoặc do lợn thả rông cắn nhau trong đó có lợn bị nhiễm ấu trùng trong cơ.

Bệnh còn lưu hành giữa lợn với chuột khi chuột ăn phải thịt lợn có nhiếm ấu trùng. Bệnh cũng lan truyền giữa chuột với chuột khi chúng cắn xé nhau. Khi đó chuột là nguồn lưu hành bệnh trong thiên nhiên và lợn chỉ là súc vật trung gian.

### 1.3. ĐƯỜNG LÂY

Bệnh lây từ súc vật sang người khi người ăn phải thịt lợn (kể cả thịt chuột) có ấu trùng chưa được nấu chín theo một trong các phương thức sau:

- Ăn nem sống làm từ thịt lợn.
- Ăn thịt lợn tái, thịt lợn hun khói hoặc ướp muối.
- Ăn thịt lợn luộc chưa kỹ, nếu thịt lợn chưa chín trong khi xào nấu.
- Ăn tiết canh lợn.

Bệnh không lây trực tiếp từ người sang người.

### 1.4. SỨC CẢM THỤ

Bệnh có thể gặp ở bất cứ lứa tuổi nào. Mức độ bệnh phụ thuộc vào:

- *Mức độ nhiễm ấu trùng*: Nếu ăn phải thịt sống nhiễm dưới 10 ấu trùng/1 gam cơ chỉ gây bệnh thể ẩn; Từ 10 - 100 ấu trùng/ 1 gam cơ có biểu hiện lâm sàng mức độ trung bình; Trên 100 ấu trùng/1 gam cơ thì thường bị nặng.

- *Độ toan dịch vị*: nếu thiếu dịch vị hoặc độ toan thấp, bệnh thường nhẹ.

- *Tình trạng rối loạn tiêu hóa*: Nếu người bị nhiễm ấu trùng có đi lỏng nhiều thì bệnh thường nhẹ.

### 1.5. TÍNH MIỄN DỊCH

Sau khi bị bệnh không thấy có miễn dịch tự nhiên và thu được ở người.

### 1.6. TÍNH CHẤT DỊCH

Bệnh thường tản phát, diễn biến nhẹ, vào bất cứ mùa nào trong năm, ít khi thành dịch lớn. Trong mỗi vụ dịch có tới 95% người nhiễm bệnh ở thể ẩn.

## 2. SINH BỆNH HỌC

Quá trình nhiễm giun xoắn là một quá trình nhiễm độc dị ứng dẫn tới tình trạng viêm dị ứng toàn bộ mao mạch, hoại tử các tế bào cơ vân và thiếu ô xy trong các tổ chức cơ thể.

- *Viêm dị ứng các mao mạch*: các mao mạch tăng tính thấm, giòn và dễ vỡ gây phù nề tổ chức kẽ, nếu nặng gây xuất huyết.

- *Hoại tử cơ:* ấu trùng vào các sợi cơ gây viêm cơ cấp tính, huỷ hoại các thớ cơ tại chỗ và vùng tiếp giáp thâm nhiễm bạch cầu đa nhân, bạch cầu ái toan và tế bào khổng lồ. Sợi cơ thoái hóa và ấu trùng tạo ra một vỏ bọc trong suốt, vỏ này có thể bị canxi hóa.

- *Thiếu ôxy tổ chức:* gan, tim, não... dễ bị thiếu oxy gây suy gan cấp, suy tim, suy hô hấp, rối loạn ý thức.

## 3. LÂM SÀNG

### 3.1. THỜI KỲ NUNG BỆNH

Thông thường khoảng5 -7 ngày (còn gọi là giai đoạn tiền chứng) tính từ khi nuốt phải kén có ấu trùng còn sống, phát triển thành giun trưởng thành và đẻ ra ấu trùng vào máu.

Biểu hiện chủ yếu trong giai đoạn này là những rối loạn tiêu hóa nhẹ và thoáng qua như buồn nôn, nôn, đau âm ỉ vùng thượng vị, ỉa lỏng hoặc táo.

### 3.2. THỜI KỲ KHỞI PHÁT VÀ TOÀN PHÁT

Kéo dài khoảng 15 - 16 ngày kể từ khi ấu trùng từ máu vào cư trú phát triển trong cơ vân và tạo thành kén.

### 3.2.1. Các triệu chứng lâm sàng điển hình:

- *Sốt*: Khởi phát đột ngột, sốt cao $39^0$- $40^0$C, có gai rét và đôi khi có rét run. Thời gian sốt dài hay ngắn tuỳ thuộc vào mức độ nặng nhẹ của bệnh, có trường hợp sốt dao động kéo dài hàng tháng.

- *Đau cơ:* Các cơ thường xuất hiện đau là cơ vận nhãn (bệnh nhân khó liếc mắt), cơ mi mắt (khó nhắm mắt), cơ lưỡi (khó thè lưỡi), cơ hầu họng (nuốt đau), cơ lồng ngực, cơ hoành (đau khi ho, hắt hơi). Có trường hợp đau cơ thành bụng biểu hiện giống viêm ruột thừa. Điển hình nhất là đau cơ tứ chi nên bệnh nhân thường vận động khó khăn, đi lại hạn chế, khó thay đổi tư thế.

- *Phù nề*: Thường nề ở mặt và mi mắt, một số trường hợp ở cả mu bàn chân, bàn tay. Màng tiếp hợp thường có biểu hiện viêm, xuất tiết và xuất huyết.

### 3.2.2. Một số triệu chứng lâm sàng khác

- *Ban dị ứng.*

- *Da xung huyết*, dãn mạch, có thể có những đốm xuất huyết.

- *Trường hợp nặng* có thể có biểu hiện rối loạn tâm thần kinh như ngủ gà, cuồng sảng, dấu hiệu màng não (+), mạch nhanh, huyết áp hạ...

### 3.2.3. Xét nghiệm

- *Bạch cầu ái toan* (E) tăng cao là dấu hiệu xét nghiệm điển hình, thường 10 - 20%, có khi tới 40 - 50%. Một số xét nghiệm: Creatinin, phosphokinase, LDH, SGOT và IgE tăng ở hầu hết bệnh nhân.

- *Nước tiểu*: Có thể có Protein (+) nhẹ.

## 3.3. DIỄN BIẾN

- Thông thường bệnh kéo dài 2-3 tuần đến 3-4 tháng tuỳ theo mức độ nhẹ hay nặng.

- *Nếu là bệnh nhẹ*, sau 2 - 3 tuần bệnh phục hồi, kể từ khi ấu trùng tạo thành kén.

- *Nếu là bệnh nặng* thường sốt kéo dài hàng tháng, bệnh nhân suy kiệt, có liệt, phù nề toàn thân. Sau 3 - 4 tháng mới phục hồi dần trong tình trạng suy kiệt, teo cơ, cứng khớp hoặc tử vong do biến chứng.

## 3.4. BIẾN CHỨNG

- *Suy hô hấp*: Thường gặp do hạn chế cử động cơ hoành và cơ lồng ngực, do bệnh nhân sợ đau không dám thở mạnh và do rối loạn quá trình hô hấp tế bào.

- *Suy gan, suy tim hoặc hôn mê* do thiếu oxy phủ tạng kéo dài.

- *Xuất huyết lớn dưới da, xuất huyết phủ tạng*. Trường hợp nặng có biểu hiện đông máu rải rác trong lòng mạch, tan sợi huyết thứ phát.

- *Biến chứng thần kinh*: Đau đầu, mê sảng, loạn thần, liệt nửa người, viêm đa dây thần kinh.

- Suy kiệt toàn thân.

- *Bội nhiễm*: Viêm phổi, viêm đường tiết niệu, tràn dịch màng phổi, viêm nhiễm ngoài da.

- *Bệnh nhân nặng* có tỷ lệ tử vong 15-20% (trong số bệnh nhân nặng có biến chứng).

## 4. CHẨN ĐOÁN

### 4.1. CHẨN ĐOÁN XÁC ĐỊNH, DỰA VÀO:

- *Lâm sàng*: Sốt cao, đau cơ, nề mặt và mi mắt.

- *Dịch tễ*: Ăn thịt lợn nấu không chín ở địa phương có bệnh lưu hành.

- *Xét nghiệm:*

+ Bạch cầu ái toan tăng cao.

+ Sinh thiết cơ (cẳng chân, vai) tìm ấu trùng giun xoắn. Đồng thời có thể sinh thiết cơ lợn vừa bị ăn thịt.

+ Xét nghiệm dịch não tuỷ, ly tâm lấy cặn tìm ấu trùng.

+ Test nội bì có thể cho kết quả dương tính sớm sau 15 phút hoặc muộn, sau 24 giờ. Tuy nhiên có thể có kết quả âm tính giả.

+ Một số xét nghiệm khác: Test lên bông Bentonite phát hiện thay đổi của kháng nguyên đặc hiệu sau 3 tuần kể từ khi nhiễm ấú trùng.

### 4.2. CHẨN ĐOÁN PHÂN BIỆT

#### 4.2.1. Trong giai đoạn tiền chứng

Cần phân biệt với nhiễm khuẩn độc ăn uống, lỵ trực khuẩn.

#### 4.2.2. Thời kỳ toàn phát, phân biệt với

- *Cúm*: Có sốt cao, đau cơ khớp, xuất tiết mũi họng, bạch cầu bình thường hoặc giảm, diễn biến nhanh.

- *Viêm màng não do màng não cầu*: Có dấu hiệu màng não, một số trường hợp có ban xuất huyết hoại tử, bạch cầu tăng cao, chủ yếu là bạch cầu đa nhân (neutrophile).

- *Dengue xuất huyết*: Có ban xuất huyết, tụt huyết áp, bạch cầu không tăng, diễn biến nhanh trong vòng 1 tuần.

- *Bệnh do ký sinh trùng* Strongyloides và Larvamigrans phủ tạng đều có bạch cầu ái toan tăng cao.

## 5. ĐIỀU TRỊ VÀ DỰ PHÒNG

### 5.1. ĐIỀU TRỊ THỂ ĐIỂN HÌNH VÀ NẶNG

#### 5.1.1. Điều trị đặc hiệu bằng Thiabendazol

Là thuốc diệt được cả giun trưởng thành và ấu trùng, Thiabendazol có tác dụng chống viêm, giảm đau và hạ sốt. Dùng liều trung bình kéo dài thường có hiệu quả cao hơn dùng liều cao, ngắn ngày.

Có thể sử dụng liều 25 - 50mg/kg/24h, chia làm 2 - 3lần, đợt điều trị 7 - 10 ngày. Sau 1 tháng có thể dùng liều nhắc lại và trong 1 năm có thể dùng 3 liều như trên.

Cần theo dõi những tác dụng phụ của thuốc như mệt mỏi, chóng mặt, buồn nôn, nôn, ỉa chảy, ban ngoài da, rối loạn chức năng gan, thận.

### 5.1.2. Điều trị cơ chế triệu chứng

* Chống dị ứng bằng các thuốc kháng Histamin

- Dimedrol (tiêm bắp, uống).

- Siro Phenergan uống; Histaglobin tiêm bắp.

- Corticoid được sử dụng khi có viêm cơ tim, phù não nặng (hôn mê). Dùng Prednisolon 1mg/kg/24giờ trong 5- 7 ngày hoặc Dexamethason 8 - 12 mg/24giờ.

* Giảm đau, an thần

Dùng một trong các loại thuốc sau:

Aspirin, Analgin, Alaxan, Mofen, Motrin... (giảm đau), Senduxen, Tranxen, Roxen... (an thần). Khi cần có thể phải dùng Gacdenan hoặc dung dịch Cocktail lytic.

* Khi phù nề nặng có thể dùng Alpha Chymotrypsin tiêm bắp hoặc uống.

* Phòng và sử trí suy hô hấp

- Theo dõi sát nhịp thở (kiểu thở, tần số, biên độ) và di động cơ hoành, cơ liên sườn. Đề phòng tình trạng tím tái, khó thở, ùn tắc đờm dãi.

- Cho thở oxy ngắt quãng, hút đờm dãi.

- Đặt Canul Mayo khi cần để phòng tụt lưỡi.

- Thay đổi tư thế thường xuyên.

- Sẵn sàng hô hấp hỗ trợ (bóp bóng, thở máy) khi có chỉ định.

* Kháng sinh phòng và chống bội nhiễm

Có thể dùng Penicilin, Cephalosporin, Lincomycin...

* Tăng cường nuôi dưỡng, nâng cao sức đề kháng của cơ thể bằng các loại dịch truyền (Dextrose, Glucoza, Ringerlactar...) đạm, vitamin...

* Săn sóc, hộ lý: Đặt bệnh nhân trên giường có đệm mềm, trở mình, lau rửa, xoa bóp đề phòng loét và bội nhiễm.

### 5.2. ĐIỀU TRỊ THỂ NHẸ

- *Điều trị đặc hiệu*: Có thể dùng Thiabendazol hoặc không cần dùng.

- *Điều trị cơ chế triệu chứng*: Không cần sử dụng Corticoid và kháng sinh; Các biện pháp khác như điều trị thể nặng.

### 5.3. DỰ PHÒNG

- Tại *những địa phương có ổ bệnh thiên nhiên* cần tiến hành sinh thiết chuột, lợn và tử thiết cơ hoành người chết để tìm ấu trùng.

- *Phải kiểm tra lợn trước khi mổ* theo đúng chế độ kiểm dịch động vật.

- *Dọn sạch sẽ trong và xung quanh các lò sát sinh*. Không thả lợn rông, không vận chuyển lợn đi nơi khác khi chưa được kiểm tra.

- *Không ăn thịt lợn tái*. Thịt phải được thái nhỏ, nấu chín kỹ. Thức ăn cho lợn cũng phải được nấu chín.

- *Chiếu tia gamma cobalt 60 cho lợn bị nhiễm giun xoắn* (để ngăn chặn ấu trùng phát triển thành giun trưởng thành trong ruột người ăn phải thịt đó). Thức ăn cho lợn có pha 0,1% Thiabendazol có thể làm cho lợn không mắc bệnh hoặc mắc bệnh nhẹ.

- Tăng cường diệt chuột và không ăn thịt chuột.

# BỆNH DO TOXOPLASMA
## (Toxoplasmosis)

## 1. DỊCH TỄ HỌC

Bệnh do Toxoplasma là bệnh truyền nhiễm toàn thân gây nên do Toxoplasma gondii - một loại ký sinh trùng (KST) đơn bào gây nên. Bệnh cảnh lâm sàng rất đa dạng, 80% là nhiễm trùng không triệu chứng, số còn lại có thể giống như bệnh tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn (sốt nhẹ,viêm hạch bạch huyết, ban...), hoặc tổn thương mắt (viêm mạch máu võng mạc); phụ nữ có thai nhiễm mầm bệnh thường gây xảy thai hoặc đẻ ra con có dị tật hệ thần kinh trung ương...

### 1.1. MẦM BỆNH

Trong các Toxoplasma, chỉ có T. gondii là gây bệnh cho người và động vật. T.gondii là KST đơn bào, họ Sarcocystidae, lớp Sporozoa, tồn tại dưới 3 thể:

- *Thể tư dưỡng (trophozoite):* hình lưỡi liềm hoặc bầu dục, kích thước 3x7μm, cũng có thể 5x55μm. Ký sinh trong các tế bào của vật chủ, nhất là các tế bào đơn nhân (trừ hồng cầu không có KST ký sinh). Bằng phương pháp nhuộm Giêm sa hoặc nhuộm Wright thấy được T. gondii ký sinh trong tế bào. Một bạch cầu đơn nhân lớn (monocyte) có thể chứa đến 40 KST ở trong.

- *Thể kén hay nang (cyst):* kích thước 10 - 100 μm, tạo thành trong các mô, giữa các tế bào của vật chủ. Trong mỗi kén có chứa hàng nghìn KST. Kỹ thuật nhuộm Schiff (nhuộm bằng axit periodic) thấy được kén và KST. KST ở trong kén tồn tại suốt đời cùng với vật chủ.

- *Trứng (oocyst):* hình bầu dục, 10-12 μm. Trứng chỉ thấy có ở niêm mạc ruột mèo và thải theo phân. Mèo sau khi nhiễm Toxoplasma 3-20 ngày sau có thể thải trứng qua phân, thời gian thải trứng 7 - 20 ngày. Có thể tới 10 triệu trứng được thải mỗi ngày. Ở đất ẩm, nhiệt độ thích hợp, trứng có thể tồn tại hàng năm.

### 1.2. NGUỒN BỆNH

- Nguồn bệnh chính là mèo và các động vật thuộc họ mèo.

- Các động vật có vú (nhất là các loài gặm nhấm) và chim (cũng có tác giả nói cả loài bò sát) cũng có thể là vật chủ trung gian và nguồn bệnh.

- Người mang Toxoplasma cũng là nguồn bệnh khi được lấy máu, khối bạch cầu hoặc tạng ghép truyền cho người khác, hoặc mẹ truyền cho con (qua nhau thai).

### 1.3. ĐƯỜNG LÂY, có nhiều đường lây:

- *Đường tiêu hoá:* do ăn phải trứng Toxoplasma (thường do trẻ nghịch đất, chỗ có nhiều phân mèo) hoặc ăn thịt súc vật sống hoặc tái có kén, đôi khi trong sữa tươi của dê, ngựa... có KST.

- *Đường máu*: do truyền máu, truyền khối bạch cầu, ghép tạng... có nhiễm KST (máu ở môi trường bảo quản, $4^0$C, KST có thể sống được 50 ngày).

- *Qua nhau thai*: truyền từ mẹ sang con.

### 1.4. SỨC THỤ BỆNH VÀ MIỄN DỊCH

- Mọi người đều có khả năng nhiễm KST, nhưng đa số không triệu chứng. Người suy giảm miễn dịch (nhất là suy giảm miễn dịch tế bào, người nhiễm HIV/AIDS...) có sức thụ bệnh cao.

- Thời gian và mức độ miễn dịch chưa rõ ràng, nhưng kháng thể có suốt đời.

### 1.5. ĐẶC ĐIỂM DỊCH TỄ

- Năm 1909, Nicolle và Manceaux (người Pháp) là tác giả đầu tiên tìm ra T. gondii trên chuột ở Tuynidi. Năm 1923, Iaku (Tiệp khắc) phát hiện và mô tả bệnh nhân đầu tiên. Hiện nay, bệnh có trên toàn thế giới, mức độ nhiễm bệnh khác nhau tuỳ vùng. Vùng quá lạnh, quá nóng, đất đai cằn cỗi... tỷ lệ nhiễm bệnh thấp.

- Việt nam chưa có nhiều nghiên cứu về lâm sàng và KST. Điều tra của Bộ môn KST, Đại học Y Hà nội, về kháng thể kháng Toxoplasma trong dân cư thấy tỷ lệ (+) khoảng 2,9%; ở phụ nữ sảy thai nhiều lần, tỷ lệ (+) 8,9% (thấp hơn so với các nước Âu, Mỹ).

## 2. CƠ CHẾ BỆNH SINH

Nhiễm trứng hoặc kén T. gondii qua đường tiêu hoá. Ở dạ dày-ruột, KST vỡ vỏ, chui vào cư trú trong tế bào niêm mạc dạ dày và ruột, nhân lên, phá vỡ tế bào để sang tế bào khác. Một số KST cư trú trong tế bào bạch cầu, theo dòng máu và bạch huyết đến các cơ quan và tổ chức khắp cơ thể. KST có thể cư trú và sinh sản ở các loại tế bào của vật chủ (trừ hồng cầu không có KST ký sinh).

Thể tư dưỡng của KST sinh sản nhanh, tiết ra độc tố (Toxotoxin). Độc tố gây chết tế bào và tạo thành các ổ hoại tử ở các cơ quan.

Cơ thể vật chủ tạo miễn dịch chống KST (cả miễn dịch dịch thể và miễn dịch tế bào). Tuỳ thuộc vào phản ứng giữa cơ thể và KST mà có các thể bệnh khác nhau, nhưng đa số các trường hợp (80%) là nhiễm trùng dai dẳng không triệu chứng.

## 3. LÂM SÀNG

80% người nhiễm T. gondii là không triệu chứng, chỉ 20% là có triệu chứng. Thời gian nung bệnh: 1-2 tuần. Chia ra làm 4 nhóm bệnh chính:

### 3.1. NHIỄM TOXOPLASMA LẦN ĐẦU Ở NGƯỜI ĐÁP ỨNG MIỄN DỊCH BÌNH THƯỜNG

Hầu hết các trường hợp là cấp tính, nhẹ, khởi đầu giống như bệnh Tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn với các biểu hiện sau:

- *Sốt*: thường là sốt nhẹ quanh $38^0$C, ít khi sốt cao đến $40^0$C.

- *Viêm một hoặc nhiều hạch lympho* kéo dài nhiều ngày hoặc nhiều tuần. Đây là triệu chứng dễ nhận thấy nhất. Thường là hạch lympho vùng đầu-cổ hay sưng to, nhưng cũng có thể gặp sưng hạch ở mạc treo, ổ bụng... Hạch lympho sưng dễ làm

chẩn đoán nhầm với các bệnh Lymphoma, Hogdkin hoặc triệu chứng bụng ngoại khoa (hạch ổ bụng)...

- *Triệu chứng khác*: mệt mỏi, đau mỏi cơ, khớp xương, nhức đầu, viêm họng, gan to, có thể có ban sẩn hoặc ban mề đay...

- *Các trường hợp nặng* hiếm gặp, có thể thấy các biến chứng như viêm phổi, viêm màng não - não, viêm gan, viêm cơ tim, viêm mạch máu võng mạc...

Các triệu chứng có thể thay đổi thất thường, nhưng hầu hết tự hồi phục sau 1-2 tháng. Nói chung, những người có hệ thống miễn dịch bình thường bị nhiễm T. gondii lần đầu dù ở thể không triệu chứng hoặc tiến triển cấp tính tự khỏi đều tiến triển thành nhiễm dai dẳng mạn tính.

### 3.2. NHIỄM TOXOPLASMA BẨM SINH

Nhiễm bẩm sinh thường gặp do các bà mẹ có thai nhiễm T. gondii không triệu chứng truyền cho con. Đa số các trường hợp là sảy thai, đẻ non hoặc con chết khi đẻ. Chỉ có số ít (17%) con được đẻ ra còn sống, nhưng ngay sau khi đẻ hoặc trong tháng đầu có thể thấy:

- Bệnh lý ở hệ thần kinh trung ương: dị tật đầu nhỏ hoặc não nước, động kinh, co giật, vôi hoá trong não (do các nang KST trong não), viêm mạch máu võng mạc...
- Gan và lách to
- Viêm phổi, ban sẩn, sốt, vàng da...
- Thiếu máu và giảm tiểu cầu...
- Nếu trẻ còn sống được (thường xảy ra nhiễm KST ở giai đoạn cuối mang thai), dần dần xuất hiện các rối loạn hoạt động tâm thần kinh như: kém hiểu biết, giảm trí nhớ, điếc, viêm mạch máu võng mạc...

### 3.3. VIÊM MẠCH MÁU VÕNG MẠC

Viêm mạch máu võng mạc gặp ở 35% số trường hợp, thường gặp sau nhiễm bẩm sinh, tiến triển từ từ hàng tuần đến hàng năm.

Triệu chứng lâm sàng: nhìn mờ, đau tức, sợ ánh sáng, chảy nước mắt... Soi đáy mắt có hình ảnh viêm mạch máu võng mạc. Quá trình viêm kéo dài dẫn đến biến chứng glaucoma, mù.

### 3.4. NHIỄM TOXOPLASMA Ở NGƯỜI SUY GIẢM MIỄN DỊCH

Những người suy giảm miễn dịch (nhiễm HIV/AIDS, do dùng thuốc ức chế miễn dịch, bị bệnh ung thư, Hogdkin...), khi bị nhiễm Toxoplasma thường bệnh nặng. Đây cũng là một trong những nhiễm trùng cơ hội hay gặp ở bệnh nhân AIDS. Hay gặp các bệnh lý ở hệ thần kinh trung ương (viêm não - tuỷ lan toả, viêm màng não - não, áp xe não...), có thể gặp viêm và hoại tử các cơ quan (tim, phổi...).

## 4. CHẨN ĐOÁN

Chẩn đoán bệnh chủ yếu dựa và các kết quả xét nghiệm đặc hiệu:

### 4.1. TÌM KST

- Bệnh phẩm lấy từ máu (hoặc khối bạch cầu), các mô (gan, lách, tuỷ xương, hạch... qua sinh thiết hoặc tử thiết), dịch cơ thể (dịch não tuỷ, dịch màng tim, màng bụng...).

- Nhuộm, soi tìm KST và kén.

- Tiêm vào màng bụng chuột. Sau 6-10 ngày, tìm KST trong dịch màng bụng chuột hoặc sau 4-6 tuần tìm kháng thể chống Toxoplasma trong huyết thanh chuột.

### 4.2. PHẢN ỨNG HUYẾT THANH TÌM KHÁNG THỂ CHỐNG TOXOPLASMA

Có nhiều kỹ thuật:

- *Kỹ thuật nhuộm Sabin - Feldman* (Sabin - Feldman dye test): là một phản ứng huyết thanh miễn dịch làm KST không nhiễm màu thuốc nhuộm Xanh methylen. Kỹ thuật này khó thực hiện.

- *Kỹ thuật kháng thể huỳnh quang* gián tiếp, ngưng kết hồng cầu gián tiếp, ELISA, RIA...

## 5. ĐIỀU TRỊ

### 5.1. CHỈ ĐỊNH ĐIỀU TRỊ

- *Các trường hợp nhiễm KST không triệu chứng* hoặc chỉ có viêm hạch lympho đơn thuần mà cơ thể đáp ứng miễn dịch bình thường: không cần điều trị, trừ trẻ em < 5 tuổi (nhằm tránh viêm mạch máu võng mạc).

- *Các bệnh nhân có biểu hiện lâm sàng*: cần điều trị cho đến khi ổn định và phản ứng huyết thanh (+).

- *Toxoplasmosis ở bệnh nhân suy giảm miễn dịch*: cần phải điều trị kéo dài 4-6 tuần sau khi hết triệu chứng lâm sàng (có thể một đợt điều trị kéo dài 6 tháng hoặc hơn).

- *Nhiễm Toxoplasma mạn tính*: không cần điều trị, nhưng phải theo dõi đề phòng đợt cấp tính.

- *Nhiễm Toxoplasam bẩm sinh ở trẻ em*: có chỉ định điều trị dù có hay không có triệu chứng.

- *Phụ nữ có thai nhiễm Toxoplasma*: chỉ định điều trị cần cân nhắc vì có thể gây độc cho thai nhi.

### 5.2. THUỐC ĐIỀU TRỊ

* Pyrimethamin

- Người lớn: 75mg/ngày x 3 ngày đầu; sau đó duy trì uống hàng ngày 25 mg/ngày.

- Trẻ em: 2mg/kg/ngày x 3 ngày đầu; sau đó duy trì hàng ngày 1mg/kg/ngày.

- Thời gian điều trị: 3-4 tuần, có tài liệu 4 - 6 tuần.

Có thể kết hợp với một trong các loại thuốc sau:

· Trisulfapyrimidin: 2-6g/ngày, chia làm 4 lần.

· Sulfadiazin: 100 mg/kg/ngày (tối đa 6g/ngày)

· Trimethoprim đơn thuần hoặc Trimethoprim + Sulfamethoxazol (Biseptol, Bactrim...).

Pyrimethamin là thuốc kháng Axit folic, gây ức chế tuỷ xương, làm giảm hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu... nên cần phải sử dụng thêm: Axit folinic 10mg/ngày.

* Spiramycin: là thuốc được dùng nhiều ở châu Âu, có tác dụng đối với thể tư dưỡng, giảm sự lây truyền cho thai nhi. Liều dùng: 50 000 UI/kg/ngày x 20 ngày.

* Clindamycin: 300mg x 4 lần hàng ngày. Có thể kết hợp với Prymethamin hay không. Thuốc này có thể tốt trong các tổn thương mắt vì thuốc tập trung ở mạch máu ở mắt.

* Corticoid được chỉ định dùng kết hợp trong các trường hợp viêm mạch máu võng mạc.

## 6. DỰ PHÒNG

- Phải đảm bảo an toàn vệ sinh thực phẩm, vệ sinh ăn uống, nhất là các loại thịt động vật phải được nấu chín. Ở nhiệt độ > $60^0$C có thể giết được kén, nhưng chú ý các miếng thịt dày chỉ chín phần ngoài, bên trong còn sống. Rửa tay trước khi ăn.

- Mèo nuôi cần được quản lý, ăn thức ăn nấu chín, phân mèo phải được quét dọn hàng ngày. Không cho trẻ nghịch đất, cát; nhất là nơi có phân mèo.

- Truyền máu, truyền khối bạch cầu, ghép tạng... cần phải kiểm tra KST Toxplasma.

- Phụ nữ có thai trong vùng có dịch lưu hành cần được kiểm tra kháng thể chống Toxplasma. Bệnh nhân AIDS cần theo dõi đề phòng nhiễm Toxplasma cơ hội.

# Phần 3

# CÁC BỆNH TRUYỀN NHIỄM LÂY THEO ĐƯỜNG HÔ HẤP

## BỆNH CÚM
## (Influenza)

### 1. DỊCH TỄ HỌC

Cúm là một bệnh truyền nhiễm cấp tính đường hô hấp, do virut cúm A, B, C gây nên. Về lâm sàng, bệnh khởi phát đột ngột bằng sốt cao, nhức đầu, đau mỏi toàn thân với những dấu hiệu hô hấp nổi bật như: ho, hắt hơi, chảy nước mắt, nước mũi, dễ gây biến chứng ở phổi. Cúm thường gây ra những vụ dịch lớn khó ngăn chặn, gây tác hại lớn cho nhân loại về số người mắc bệnh lẫn tỷ lệ tử vong.

#### 1.1. MẦM BỆNH

Là virut cúm, thuộc họ Orthomyxoviridae. Có ba loại virut cúm A, B, C. Virut cúm có hình cầu đôi khi có hình sợi, kích thước khoảng 80-100 nm, dễ bị diệt ở nhiệt độ thông thường, chịu đựng tốt ở nhiệt độ thấp. Virut cúm có 3 loại kháng nguyên:

- *Kháng nguyên S (Soluble)* là kháng nguyên hoà tan. Hội nghị quốc tế năm 1953 căn cứ vào kháng nguyên S để đặt tên và phân loại virut cúm A, B, C.

- *Kháng nguyên H (Hemagglutinin)* là kháng nguyên ngăn ngưng kết hồng cầu, giúp cho virut dễ bám được tế bào.

- *Kháng nguyên N( Neuraminidase)* là kháng nguyên có tính chất men giúp virut chui được vào bên trong tế bào.

Cứ chu kỳ 10-15 năm lại có một đại dịch xảy ra. Xen kẽ giữa các đại dịch, hàng năm có những vụ dịch nhỏ. Người ta nhận thấy rằng chỉ có virut cúm A mới là thủ phạm của các vụ đại dịch, còn virut cúm B thường gây các dịch khu vực và virut cúm C thường gây các vụ dịch nhỏ tản phát. Nhiều công trình nghiên cứu đã chứng minh rằng virut cúm A có khả năng thay đổi kháng nguyên H ($H_1$, $H_2$, $H_3$...) và N ($N_1$, $N_2$...), tạo ra những typ virut mới nên virut cúm A là nguyên nhân gây ra các vụ đại dịch cúm. Nguyên nhân có sự thay đổi công thức kháng nguyên của virut cúm A được giải thích như sau:

- Khi cơ thể bị cúm sẽ tạo ra kháng thể chống lại virut ở các mức độ khác nhau. Virut thay đổi kháng nguyên để tồn tại.

- Có sự lai ghép giữa virut cúm A ở người với virut cúm A của động vật. Sự lai ghép này được tái tổ hợp nhiều lần, đã tạo ra một typ virut cúm mới, có công thức kháng nguyên khác với công thức kháng nguyên của virut cúm A ban đầu.

### 1.2. NGUỒN BỆNH

Trong thời kỳ có dịch thì người là nguồn bệnh. Ngoài vụ dịch thì nguồn dự trữ virut cúm A là động vật. Những năm gần đây người ta còn thấy có sự lây chéo giữa virut cúm ở người và virut cúm ở động vật. Ở nhiều loài động vật (như lợn, ngựa, chồn, đặc biệt là các loài gia cầm...) đã phân lập được các virut cúm có cấu trúc kháng nguyên giống hoặc gần giống với virut cúm ở người.

### 1.3. ĐƯỜNG LÂY

Bệnh cúm lây trực tiếp giữa người với người bằng đường hô hấp, qua các hạt nước bọt nhỏ li ti mang rất nhiều virut. Ngày nay các phương tiện giao thông hiện đại làm cho dịch cúm không những lan nhanh trong phạm vi địa phương mà còn cả trong phạm vi toàn cầu.

### 1.4. CƠ THỂ CẢM THỤ

Mọi người, mọi lứa tuổi đều nhạy cảm với cúm, đặc biệt là lứa tuổi thanh thiếu niên. Người già, người có bệnh mãn tính ở đường hô hấp dễ bị nhiễm cúm nặng, có nhiều biến chứng, tỷ lệ tử vong cao. Sau khi bị nhiễm virut cúm, cơ thể có miễn dịch đặc hiệu. Thời gian miễn dịch phụ thuộc vào mức độ biến đổi kháng nguyên và số lần bị nhiễm trước đây. Khi xuất hiện typ virut cúm mới, mọi lứa tuổi đều có sức thụ bệnh như nhau.

## 2. CƠ CHẾ BỆNH SINH VÀ GIẢI PHẪU BỆNH LÝ

### 2.1. CƠ CHẾ BỆNH SINH

- *Virut cúm có ái tính đặc biệt* với tế bào biểu mô đường hô hấp. Nhờ kháng nguyên H và kháng nguyên N giúp cho virut bám được vào tế bào và chui vào bên trong tế bào một cách dễ dàng.

Khi virut chui được vào bên trong tế bào biểu mô đường hô hấp, chúng nhân lên và phát triển rất nhanh. Quá trình nhân lên và phát triển của virut bên trong tế bào, virut làm rối loạn chuyển hoá tế bào và phá vỡ tế bào lành rồi lại tiếp tục phá huỷ hết tế bào này đến tế bào khác.

- *Ở niêm mạc đường hô hấp trên*, virut cúm bị các yếu tố miễn dịch không đặc hiệu của cơ thể như dịch mũi họng, dịch phế nang, IgA tiết... chống lại. Khi virut cúm vượt qua được hàng rào này, chúng sẽ vào máu. Virut vào máu bám vào bề mặt của hồng cầu đi khắp cơ thể gây nên tình trạng nhiễm virut huyết. Cuối cùng virut xâm nhập vào các cơ quan tổ chức.

- *Quá trình xâm nhập vào cơ thể* chúng gây tổn thương rất nhiều cơ quan tổ chức: gây phù nề, xung huyết hoại tử tế bào biểu mô đường hô hấp, làm tổn thương mạch máu dẫn đến xung huyết, xuất huyết. Ngoài ra các cơ quan tim, gan, thận, màng não cũng hay bị tổn thương ở các mức độ khác nhau. Tổn thương các cơ quan tổ chức ngoài tác động trực tiếp của virut còn do độc tố của virut.

Những năm gần đây một số tác giả còn đề cập tới vai trò bệnh lý miễn dịch trong cúm. Theo các tác giả này thì sự xung đột giữa kháng thể trước đây bị cúm còn lại và kháng nguyên lần sau, là nguyên nhân gây ra các thể nặng của cúm.

### 2.2. TỔN THƯƠNG GIẢI PHẪU BỆNH LÝ

**2.2.1. Đại thể:** là một phản ứng viêm không đặc hiệu như:

- Xung huyết, phù nề dọc cơ quan hô hấp từ mũi họng đến phế quản.
- Viêm phế quản xuất tiết.
- Viêm phế quản lan toả có giả mạc hoại tử.
- Tắc nghẽn phế quản do tiết dịch v.v..

**2.2.2. Vi thể**

- Màng phổi bị bong tróc từng mảng, thường gặp trong những trường hợp rất nặng.
- Áp xe phổi, áp xe phế quản nhiều ổ.
- Tổ chức hạch tăng sinh.
- Màng não xung huyết, thâm nhiễm tương bào quanh mạch máu.
- Gan, lách không thấy tổn thương nhu mô v.v..

## 3. LÂM SÀNG

### 3.1. CÚM THỂ THÔNG THƯỜNG

**3.1.1. Thời kỳ nung bệnh**

Từ 2 - 4 ngày (ngắn nhất là 24 giờ). Trong thời kỳ nung bệnh thường không có triệu chứng gì.

**3.1.2. Thời kỳ khởi phát**

Thường đột ngột, sốt cao 39-40°C, rét run, nhức đầu, choáng váng, buồn nôn, nôn, đau mỏi toàn thân. Bệnh nhân cảm thấy mệt mỏi, không muốn làm việc.

**3.1.3. Thời kỳ toàn phát**

Nổi bật bằng 3 hội chứng sau:

- *Hội chứng nhiễm khuẩn - nhiễm độc*: Sốt cao liên tục 39-40°C, kéo dài 4-7 ngày, có khi sốt đến ngày thứ 3 nhiệt độ đã xuống bình thường. Sốt trong bệnh cúm thường là sốt cao ngắn ngày, nhiệt độ xuống nhanh. Một số bệnh nhân sốt kiểu "V cúm" (đang sốt cao, nhiệt độ tụt xuống, sau đó lại tăng lên).

Bệnh nhân mệt nhiều, ăn ngủ kém, môi khô lưỡi bẩn. Mạch nhanh, huyết áp dao động, nước tiểu vàng đôi khi có Albumin.

- *Hội chứng hô hấp*: Tuỳ theo mức độ bệnh mà biểu hiện lâm sàng có khác nhau. Các triệu chứng chính thường gặp là:

+ Viêm long đường hô hấp: sổ mũi, hắt hơi, rát họng, ho khan. Mắt đỏ, chảy nước mắt, sợ ánh sáng.

+ Viêm thanh hầu và khí quản làm bệnh nhân ho khan và khàn tiếng.

+ Virut cúm còn có khả năng gây tổn thương ở phổi như viêm phế quản cấp, viêm phổi, làm bệnh nhân ho khạc đờm, đau tức ngực, khó thở.

Khám phổi thấy ran ngáy ran rít, hoặc một số ran ẩm nhỏ hạt.

X quang phổi thường không phản ảnh được dấu hiệu lâm sàng ở phổi.

- *Hội chứng cơ năng*: cơ bản là dấu hiệu đau, nhức đầu liên tục, thi thoảng dội lên từng cơn. Đau nhiều ở vùng thái dương, vùng trán, kèm theo hoa mắt chóng mặt, ù tai.

Đau mỏi toàn thân nhất là cơ bắp và khớp, đau dọc sống lưng, ngang cột sống. Hội chứng đau làm tăng thêm sự mệt mỏi.

***Thăm khám bệnh nhân cúm:***

Thường không thấy gì đặc biệt, gan, lách không to, huyết áp hơi hạ. Xét nghiệm không có thiếu máu, bạch cầu thường giảm, tăng bạch cầu đơn nhân, tăng nhẹ tốc độ lắng máu.

## 3.2. CÁC THỂ LÂM SÀNG CỦA CÚM

### 3.2.1. Cúm nhẹ

Không sốt, hoặc sốt nhẹ, nổi bật là triệu chứng viêm long đường hô hấp - ho khan, đau mỏi toàn thân nhẹ. Phản ứng Hirst dương tính. Thể này thường gặp rải rác trong các vụ dịch.

### 3.2.2. Cúm có bệnh cảnh riêng biệt

- *Cúm thể thần kinh*: các dấu hiệu thường gặp: sốt cao nhức đầu nhiều. Dấu hiệu hô hấp thường mờ nhạt, hay có viêm dây thần kinh, có dấu hiệu màng não (+) nhưng dịch não tuỷ bình thường. Thể này hay gặp ở trẻ em nhỏ tuổi.

- *Cúm thể tiêu hoá:* Bệnh nhân thường có đau bụng, buồn nôn và nôn, đi lỏng nhiều lần, đôi khi đau ở hố chậu phải dễ nhầm với viêm ruột thừa.

- *Cúm thể ngoài da*: Đi đôi với sốt thường kèm theo phát ban dạng tinh hồng nhiệt hoặc dạng sởi. Các thể này cần làm xét nghiệm sinh vật và huyết thanh chẩn đoán mới xác định được.

### 3.2.3. Cúm nặng và biến chứng

#### *3.2.3.1. Thể cúm ác tính (còn gọi là thể tối độc)*

Ngoài các triệu chứng thông thường của bệnh cúm, tiếp theo là hội chứng ác tính xảy ra rất nhanh. Bệnh nhân lo lắng, vật vã, mê sảng, có thể có co giật. Da xám xịt, mắt thâm quầng, môi tím tái và một số triệu chứng khác:

- Mạch nhanh, huyết áp tụt.

- Xuất huyết dưới da.

- Khó thở, ho có đờm bọt màu hồng. Nhưng khám phổi có khi không thấy gì thật rõ rệt.

Bệnh nhân thường tử vong sau 1-3 ngày trong tình trạng suy hô hấp, truỵ tim mạch. Mổ tử thi là hình ảnh của viêm phổi khối.

*3.2.3.2. Cúm có bội nhiễm*

- Bội nhiễm phần nhiều hay gặp do vi khuẩn Streptococcus, Pneumococcus, trực khuẩn Pfeiffer v.v.. Bộ máy hô hấp là nơi hay bị bội nhiễm, sau đó mới đến các cơ quan khác.

Ngoài những hội chứng chính trong bệnh cúm, thường kèm theo bội nhiễm vi khuẩn làm cho bệnh cảnh lâm sàng của cúm nặng lên rất nhiều.

- Bội nhiễm ở tai mũi họng thường gặp như viêm họng, viêm niêm mạc miệng, áp xe ở họng- hầu, viêm tuyến mang tai, viêm xoang. ở trẻ em hay gặp viêm tai giữa, viêm thanh quản có giả mạc làm trẻ khó thở, tím tái.

- Bội nhiễm ở phổi, màng phổi, hay gặp là phế quản phế viêm, sốt tăng lên, ho tức ngực, khó thở, khám phổi có ran ngáy ran rít, hoặc ran ẩm. Điều trị kháng sinh khỏi sau 1-2 tuần.

Viêm phổi-phế quản thường gặp vào ngày thứ 4- 6 của bệnh. Sốt cao 39- 40°C, tình trạng toàn thân nặng lên, khó thở với tất cả các triệu chứng của viêm phổi. Đây là một biến chứng nặng, tỷ lệ tử vong còn cao 25-30%.

***Các biến chứng ở màng phổi hay gặp là:***

+ Tràn dịch màng phổi.

+ Tràn dịch - mủ (khi có nhiễm khuẩn kèm theo): đột ngột sốt tăng 39-40°C, đau tức ngực, khó thở.

***Các biến chứng khác:***

+ Viêm màng não mủ: Thường thứ phát sau viêm tai xương chũm, hoặc từ những ổ bội nhiễm khác, vi khuẩn vào máu và vào màng não. Bệnh nhân sốt cao, nhức đầu, nôn, kèm theo triệu chứng kích thích màng não. Đây là biến chứng rất nặng, tỷ lệ tử vong còn cao.

+ Viêm cơ tim, viêm nội tâm mạc, viêm màng ngoài tim, viêm xoang, viêm tai, viêm thanh quản...

### 3.3. TIÊN LƯỢNG

Bệnh cúm phần nhiều là lành tính. Bệnh xảy ra đột ngột và khỏi cũng rất nhanh, nhưng thời kỳ lại sức thường kéo dài.

Trong trường hợp cúm có bội nhiễm thường làm cho bệnh cảnh lâm sàng rất nặng. Tuy vậy từ khi có kháng sinh việc giải quyết những trường hợp cúm có bội nhiễm có kết quả và hạn chế được tỷ lệ tử vong.

## 4. CHẨN ĐOÁN

### 4.1. CHẨN ĐOÁN QUYẾT ĐỊNH, DỰA VÀO:

#### 4.1.1. Lâm sàng

Bệnh khởi phát đột ngột. Sốt cao 39-40°C ngắn ngày, nhức đầu, đau mỏi toàn thân. Hội chứng hô hấp nổi bật: viêm long đường hô hấp, dễ gây biến chứng ở phổi.

### 4.1.2. Dịch tễ

Bệnh cúm thường xảy ra vào mùa đông xuân, cùng một lúc có nhiều người bị.

### 4.1.3. Xét nghiệm

Để chẩn đoán chắc chắn nguyên nhân cần phải dựa vào các xét nghiệm đặc hiệu:

- Phản ứng Hirst

Là phản ứng huyết thanh dựa trên nguyên lý kỹ thuật ức chế ngưng kết hồng cầu (HI: haemagglutination inhibition test), tỷ lệ dương tính cao. Cần lấy máu hai lần, cách nhau 7-10 ngày. Lần đầu lấy máu càng sớm càng tốt. Kết quả (+) khi hiệu giá đạt 1/1280 hoặc biến động kháng thể lần hai tăng gấp 4 lần trở lên.

- Phản ứng kết hợp bổ thể

Không nhanh bằng phản ứng Hirst.

- Chẩn đoán miễn dịch huỳnh quang

Là một trong những nghiệm pháp chẩn đoán sớm cho kết quả chính xác. Tỷ lệ (+) 60-70%, sau 3 - 4 giờ.

- Phân lập virut

Có giá trị chẩn đoán quyết định. Lấy dịch mũi họng, cấy trên tổ chức phôi gà. Phương pháp này ít giá trị thực tiễn trong lâm sàng vì kết quả chậm, chi phí tốn kém và phức tạp.

## 4.2. CHẨN ĐOÁN PHÂN BIỆT

Ở một bệnh nhân có sốt cao đột ngột - kèm theo hội chứng hô hấp. Cần chẩn đoán phân biệt với:

- Viêm mũi họng do vi khuẩn.
- Các bệnh nhiễm virut đường hô hấp cấp khác.
- Dengue xuất huyết
- Viêm phế quản, viêm phổi cấp v.v..

# 5. ĐIỀU TRỊ VÀ DỰ PHÒNG

## 5.1. ĐIỀU TRỊ

- *Điều trị chung*: Cách ly, nghỉ ngơi tại giường tới khi hết sốt, đề phòng các biến chứng. Ăn lỏng đủ dinh dưỡng, uống đủ nước, tăng cường các loại sinh tố.

Cho bệnh nhân an thần: Seduxen, Andaxin v.v.. cho thuốc giảm ho long đờm: Sirocodein, Tecpincodein...

- *Áp dụng các biện pháp dân gian*: Xông, ăn cháo hành, tía tô, ngâm chân-tay bằng nước ấm, nhỏ mũi bằng nước tỏi, vệ sinh răng miệng thật tốt.

- *Kháng sinh* chỉ dùng trong trường hợp bội nhiễm vi khuẩn.

- Điều trị nguyên nhân:

• Gammaglobulin chống cúm (lấy từ huyết thanh người cho máu) cho kết quả tốt.

Thể nặng dùng 3-6 ml tiêm bắp thịt một lần.

Trẻ em có thể tiêm 1-3 ml tiêm bắp thịt.

Có thể tiêm nhắc lại một liều như trên.

• Huyết thanh khô chống cúm của Nga, dạng bột phun vào mũi 1-2 lần.

• Interferon: để bảo vệ những tế bào chưa bị virut phá huỷ.

• Thuốc kháng virut: Amantadin (chống virut cúm A), cho 200mg x 3-5 ngày, hoặc Rimantadin hoặc Ribavirin.

### 5.2. DỰ PHÒNG

Phát hiện sớm, cách ly bệnh nhân, hạn chế lây lan. Hiện nay người ta còn dùng vacxin để phòng bệnh. Có hai loại vacxin: vacxin sống giảm độc lực và vacxin chết. Tiêm nội bì 0,1 ml tiêm hai lần cách nhau 14 ngày.

# NHIỄM VIRUT ĐƯỜNG HÔ HẤP CẤP
## (Acute Viral Respiratory Infections)

## 1. ĐẠI CƯƠNG

### 1.1. ĐẶC ĐIỂM DỊCH TỄ HỌC

- Nhiễm virut đường hô hấp (VRHH) cấp là nhóm bệnh gặp phổ biến ở người, chiếm hơn nửa tổng số các bệnh cấp tính. Theo thống kê, 30 - 50 % số người lớn phải nghỉ làm việc và 60-80% số trẻ em phải nghỉ học là do mắc bệnh VRHH cấp tính. Ở Mỹ, hàng năm trung bình có từ 3- 5,6 lượt người mắc bệnh tính theo đầu người (người lớn là 3-4 lượt người và trẻ em là 6,1-8,3 lượt người). Bệnh VRHH cấp chiếm tỉ lệ 2/3 -3/4 tổng số các bệnh nhiễm khuẩn đường hô hấp cấp.

- Cho đến nay người ta đã xác định được 8 nhóm với hơn 200 loại virut có cấu trúc kháng nguyên khác nhau gây bệnh đường hô hấp cấp tính và trong tương lai chắc chắn sẽ xác định được nhiều hơn nữa. Bệnh có các biểu hiện chủ yếu ở đường hô hấp trên,đôi khi cũng có triệu chứng ở đường hô hấp dưới, đặc biệt hay xảy ra ở lứa tuổi trẻ và ở một số vùng dịch tễ nhất định

### 1.2. ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG CHUNG

- *Các hội chứng lâm sàng thường gặp là* : "cảm lạnh", viêm họng, viêm thanh-khí-phế quản (hội chứng Croup), viêm khí quản cấp, viêm phế quản cấp và viêm phổi cấp. Cách phân loại chung này dựa trên đặc điểm lâm sàng và dịch tễ của từng loại. Ví dụ : hội chứng Croup thường gặp ở trẻ nhỏ và có bệnh cảnh lâm sàng riêng khá đặc hiệu; hội chứng cảm lạnh thường do virut Adeno và hay gặp ở những tân binh ...

- *Mỗi nhóm virut thường gây ra những hội chứng thường gặp và ít gặp.* Tuy nhiên, một loại virut này có thể gây ra những hội chứng giống với hội chứng gây

bởi loại virut khác và đương nhiên có nhiều hội chứng khác nhau có thể gặp trên cùng một bệnh nhân .

- *Việc chẩn đoán xác định nhiễm VRHH cấp* phải dựa trên các xét nghiệm cận lâm sàng (phân lập virut và các phản ứng huyết thanh)

## 1.3. CÁC NHÓM VIRUT VÀ MỐI LIÊN QUAN VỚI CÁC TRIỆU CHỨNG ĐƯỜNG HÔ HẤP

Loại trừ virut cúm (A và B) thường gặp và có bệnh cảnh lâm sàng riêng, có 5 loại virut hay gây nhiễm VRHH là: virut Rhino, virut Corona, virut Respiratory Syncytial (virut hô hấp hợp bào), virut Parainfluenza (virut á cúm) và virut Adeno . Ngoài ra, virut Herpes và virut Entero (virut đường ruột)... cũng có thể gây ra bệnh cảnh giống nhiễm VRHH, nhưng chúng tôi không đề cập đến ở đây.

**Các hội chứng lâm sàng thường gặp và hiếm gặp do các virut gây ra**

| Nhóm vi rút | Hội chứng thường gặp | Hội chứng ít gặp | Hội chứng hiếm gặp |
|---|---|---|---|
| 1.Virut Rhino | Cảm lạnh | Viêm phế quản mãn, hen phế quản | Viêm phổi ở trẻ em |
| 2.Virut Corona | Cảm lạnh | Viêm phế quản mãn, hen phế quản | Viêm phổi, viêm phế quản tận |
| 3.Virut hợp bào | Viêm phổi, viêm phế quản tận ở trẻ em | Cảm lạnh ở người lớn | Viêm phổi ở người già |
| 4.Virut á cúm | Croup và bệnh đường hô hấp dưới ở trẻ em | Viêm họng, cảm lạnh | Viêm khí quản, phế quản ở người lớn |
| 5.Virut Adeno | Cảm lạnh, viêm họng ở trẻ em | Đợt bột phát bệnh đường hô hấp cấp ở trại tân binh | Viêm phổi ở trẻ em và người bị ức chế miễn dịch |
| 6.Virut cúm A | Sốt cao, đau mỏi cơ khớp, ho ( hội chứng cúm ) | Viêm phổi và tử vong ở bệnh nhân có nguy cơ cao | Viêm phổi ở những người khoẻ mạnh |
| Virut cúm B | Hội chứng cúm | Viêm khớp và viêm họng đơn thuần | Viêm phổi |
| 7.Virut Entero | Sốt không rõ nguyên nhân | Viêm khớp, viêm họng | Viêm phổi |
| 8.Virut Herpes Simplex | Viêm loét niêm mạc miệng và lợi trẻ em, viêm họng, viêm amydal cấp ở người lớn. | Viêm khí quản, viêm phổi ở bệnh nhân có tổn tương hệ miễn dịch | Nhiễm trùng rải rác ở bệnh nhân có tổn thương hệ thống miễn dịch |

## 2. NHIỄM VIRUT RHINO

### 2.1. MẦM BỆNH

Virut Rhino thuộc họ Picornaviridae, là loại virut nhỏ (15-30 nm), không có vỏ, chứa RNA. Virut Rhino bị bất hoạt bởi axit. Chúng phát triển thích hợp nhất ở xoang mũi (nơi có nhiệt độ 33-34$^0$C ) và tốt hơn ở niêm mạc đường hô hấp dưới.

Cho đến nay người ta đã tìm ra hơn 100 typ huyết thanh (Serotype) và một số dưới typ của virut Rhino.

### 2.2. DỊCH TỄ HỌC

- *Virut Rhino là nguyên nhân chính gây ra hội chứng cảm lạnh.* Tuổi càng nhỏ tỉ lệ mắc bệnh càng cao, đặc biệt ở trẻ < 6 tuổi.

- *Bệnh xảy ra quanh năm* nhưng đỉnh cao thường vào đầu mùa hè và mùa thu ở các nước có khí hậu ôn đới.

- *Bệnh lây qua đường hô hấp* do tiếp xúc trực tiếp, thường qua những giọt nước bọt nhỏ li ti. Một số nghiên cứu trên những người tình nguyện cho thấy: sự lây truyền mạnh nhất thường do tiếp xúc trực tiếp gần. Những yếu tố thuận lợi như nhiễm lạnh, mệt mỏi, mất ngủ... thường không liên quan đến tỉ lệ gia tăng của bệnh.

### 2.3. SINH BỆNH HỌC

Virut Rhino xâm nhập vào tế bào thông qua các thụ cảm thể đặc hiệu, chủ yếu là các phân tử kết dính nội bào (ICAM-1). Hình ảnh giải phẫu bệnh lý ở bệnh nhân và trên thực nghiệm đều cho thấy niêm mạc mũi có biểu hiện phù nề, xung huyết, xâm nhiễm các tế bào viêm như bạch cầu đa nhân trung tính, bạch cầu ái toan, bạch cầu lympho và tương bào. Các tuyến tiết nhầy tăng hoạt động, các xương cuốn mũi bị căng ứ có thể dẫn đến hiện tượng viêm tắc xoang.

Cơ chế miễn dịch của Virut Rhino chưa được biết rõ. Một số nghiên cứu cho thấy khi có mặt kháng thể đồng typ làm giảm đáng kể tỉ lệ mắc bệnh.

### 2.4. LÂM SÀNG

- Thời kỳ nung bệnh ngắn : 1 - 2 ngày

- *Biểu hiện lâm sàng chủ yếu* là hội chứng cảm lạnh. Lúc đầu là hắt hơi, sổ mũi, xung huyết niêm mạc mũi, đau đầu , mệt mỏi, có thể có sốt kèm theo.

- *Ở trẻ em* có thể gặp viêm phế quản - phổi. Tuy nhiên, Virut Rhino không phải là nguyên nhân chủ yếu gây viêm đường hô hấp dưới ở trẻ em.

- *Ở người lớn,* virut Rhino có thể làm nặng thêm một số bệnh phổi mãn tính, hen...

- *Bệnh diễn biến trong khoảng 4 - 9 ngày* và thường không để lại di chứng gì. Một số trường hợp có biến chứng như: viêm tai giữa , viêm xoang do có liên quan đến viêm tắc ống tai và các lỗ xoang...

### 2.5. CHẨN ĐOÁN

Mặc dù virut Rhino là nguyên nhân chính gây ra hội chứng cảm lạnh, nhưng một số bệnh do virut khác cũng có bệnh cảnh lâm sàng tương tự nên chẩn đoán không chỉ dựa vào lâm sàng.

Việc chẩn đoán xác định dựa vào phân lập virut thông qua nuôi cấy bệnh phẩm là các dịch tiết từ mũi, họng. Trong thực tế, các xét nghiệm này ít được tiến hành do bệnh diễn biến lành tính và tự khỏi. Các xét nghiệm huyết thanh phát hiện các kháng thể kháng virut ít có ý nghĩa thực tế vì virut Rhino có nhiều typ huyết thanh.

### 2.6. ĐIỀU TRỊ VÀ DỰ PHÒNG

- Do bệnh thường biểu hiện nhẹ, diễn biến nhanh và có khả năng tự khỏi nên không cần điều trị, trừ khi có biến chứng.
- Dùng kháng sinh khi có viêm tai giữa, viêm xoang.
- Không cần dùng thuốc kháng virut.
- Để phòng bệnh có thể phun Interferon dưới dạng aerosol vào mũi, xoang. Hiện đang nghiên cứu sử dụng các kháng thể kháng trực tiếp các thụ cảm thể đối với virut. Đã có vacxin đối với các typ huyết thanh nhất định nhưng việc sử dụng còn đang là vấn đề được cân nhắc vì virut có nhiều typ và cơ chế miễn dịch chưa được làm sáng tỏ.

## 3. NHIỄM VIRUT CORONA

### 3.1. MẦM BỆNH

Là loại virut có kích thước 80-160 nm, có nhiều hình dạng, chứa 1 sợi RNA. Sở dĩ virut có tên gọi" Corona" (vòng tán xạ) vì từ vỏ virut phát ra những vòng sáng như tán xạ mặt trời.

Virut Corona ở người có 3 typ huyết thanh là B814, 229E và OC43, tuy nhiên rất khó nuôi cấy phát hiện invitro. Một số chủng chỉ phát triển trên bệnh phẩm nuôi cấy lấy từ khí quản.

### 3.2. DỊCH TỄ HỌC

Những nghiên cứu về nhiễm virut Corona chỉ được tiến hành trong phạm vi dịch tễ bằng phản ứng huyết thanh. Tỉ lệ phát hiện kháng thể đối với Serotype 229E và OC43 trong cộng đồng là 12-18%. Nhiễm virut Corona chiếm 10-20% các bệnh do virut có hội chứng cảm lạnh. Bệnh thường xuất hiện vào cuối mùa thu-đông, đầu mùa xuân thì tỉ lệ nhiễm virut Rhino đã giảm.

Nhiễm virut Corona thường diễn biến theo chu kỳ, tuỳ thuộc vào typ huyết thanh: chu kỳ 2 năm đối với OC43 và 2-4 năm đối với 229E.

### 3.3. LÂM SÀNG

- Thời kỳ nung bệnh khoảng 3 ngày.
- Bệnh cảnh lâm sàng tương tự như nhiễm virut Rhino, diễn biến trong khoảng 6-7 ngày. Tình trạng tiết dịch nhầy ở mũi do virut Corona nhiều hơn do nhiễm virut Rhino. Nhiễm virut Corona có thể gây bệnh cảnh viêm phổi ở trẻ sơ sinh, viêm đường hô hấp dưới ở các trại tân binh và làm nặng thêm những trường hợp viêm phế quản mãn. Tuy nhiên, biểu hiện của viêm đường hô hấp dưới ở người do virut Corona chưa được rõ ràng.

### 3.4. ĐIỀU TRỊ VÀ DỰ PHÒNG

- Điều trị tương tự như nhiễm virut Rhino.

- Do chưa hiểu rõ mối liên quan giữa các typ huyết thanh của virut Corona và cơ chế miễn dịch của bệnh nên việc sử dụng vacxin chưa được đề cập.

## 4. NHIỄM VIRUT HÔ HẤP HỢP BÀO (RSV)

### 4.1. MẦM BỆNH

Virut hô hấp hợp bào thuộc họ Paramyxoviridae, giống virut viêm phổi (Pneumovius). Là một virut có vỏ, đường kính 150-300 nm. Sở dĩ có tên gọi"virut hợp bào" vì khi nhân lên chúng hợp nhất các tế bào lân cận thành một hợp bào lớn có nhiều nhân.

RSV có một sợi mảnh RNA chứa 10 Protein đặc hiệu. RNA của virut nằm trong một Nucleocapsid xoắn ốc được bao bọc bởi vỏ Lipid có chứa 2 Glycoprotein: Protein G tạo điều kiện cho virut gắn với tế bào và Protein F giúp cho virut xâm nhập, hợp nhất với tế bào.

RSV có 2 dưới typ (subtype) là A và B khác nhau về đặc điểm dịch tễ và lâm sàng.

### 4.2. DỊCH TỄ HỌC

- *RSV là tác nhân chính* gây bệnh đường hô hấp ở trẻ nhỏ, đặc biệt là đường hô hấp dưới ở trẻ sơ sinh.

- *Nhiễm virut hô hấp hợp bào* là bệnh gặp trên toàn thế giới. Bệnh xảy ra thành dịch hàng năm vào cuối mùa thu- đông hoặc cuối xuân và có thể kéo dài tới 5 tháng. Bệnh hiếm gặp vào mùa hè.

- *Lứa tuổi hay mắc bệnh* là trẻ 1-6 tháng tuổi, đặc biệt gặp nhiều ở trẻ 2-3 tháng tuổi. Ở nhà trẻ, nơi tập trung các cháu ở độ tuổi dễ nhạy cảm với bệnh, tỉ lệ mắc có thể tới 100%. RSV chiếm 20-25% bệnh nhân viêm phổi và 75% bệnh nhân viêm phế quản nằm viện ở lứa tuổi sơ sinh và trẻ nhỏ. Người ta dự tính có hơn 50% trẻ sơ sinh sẽ có nguy cơ nhiễm RSV.

- *Ở trẻ lớn hơn và người lớn*, sự tái nhiễm RSV thường gặp nhưng bệnh nhẹ hơn so với tuổi sơ sinh. Hội chứng "giống cảm lạnh" thường là phổ biến do RSV gây ra ở người lớn. Tình trạng viêm nặng đường hô hấp dưới (thường viêm phổi) có thể gặp ở người cao tuổi.

- *RSV cũng có thể lây nhiễm tới 20 - 25%* cho nhân viên khoa nhi trong những đợt có dịch. Bệnh lây lan mạnh trong gia đình, có thể làm cho 40% thành viên các gia đình bị nhiễm bệnh.

### 4.3. SINH BỆNH HỌC VÀ GIẢI PHẪU BỆNH

Cho đến nay, còn chưa hiểu biết nhiều về mô bệnh học của nhiễm RSV mức độ nhẹ ở trẻ nhỏ. Trong những trường hợp viêm phế quản và viêm phổi nặng có biểu hiện hoại tử biểu mô các phế quản tận, tăng sinh các tế bào Lympho và tế bào đơn nhân quanh các tiểu phế quản, phù nề tổ chức kẽ và trong các phế nang.

Đáp ứng miễn dịch trong nhiễm RSV cũng chưa được hiểu biết đầy đủ. Nghiên cứu trên những người tình nguyện cho thấy sự có mặt của kháng thể trung hoà lớp IgA ở dịch tiết của mũi có tác dụng bảo vệ tốt hơn kháng thể trong huyết thanh.

### 4.4. LÂM SÀNG

- Thời kỳ nung bệnh : 4 - 6 ngày

- RSV có thể gây bệnh cảnh lâm sàng trên toàn bộ đường hô hấp

- Ở trẻ sơ sinh: 25-40% có biểu hiện bệnh đường hô hấp dưới như viêm phổi, viêm phế quản, viêm khí phế quản. Bệnh thường bắt đầu với triệu chứng sổ mũi, sốt nhẹ, đau mỏi mình mẩy, ho và hắt hơi, hồi phục sau 1-2 tuần. Nếu nặng có biểu hiện thở nhanh hoặc khó thở, nặng hơn sẽ tím tái, ngừng thở. Khám thấy thở khò khè, có ran rít, ran ngáy. X quang có hình ảnh phế quản tăng đậm, viêm lan toả từ tổ chức kẽ đến các tiểu thuỳ hoặc đông đặc thuỳ phổi. Bệnh diễn biến đặc biệt nặng ở trẻ có bệnh tim bẩm sinh, loạn sản phế quản-phổi hoặc suy giảm miễn dịch (một kết quả nghiên cứu cho thấy có 37% trẻ tử vong do RSV có viêm phổi và bệnh tim bẩm sinh).

- *Ở người lớn*, biểu hiện nhiễm RSV chủ yếu là cảm lạnh với : sổ mũi, đau rát họng và ho, kèm theo sốt, mệt mỏi , đau đầu. Ở người có tuổi có thể gặp viêm phổi.

### 4.5. CHẨN ĐOÁN

- *Dịch tễ*: nghi ngờ nhiễm RSV khi có nhiều trẻ sơ sinh trong một tập thể mắc bệnh.

- *Chẩn đoán xác định* bằng phân lập virut từ đờm, dịch nhầy họng, nước mũi, nước rửa họng.

Có thể dùng kỹ thuật ELISA hoặc kỹ thuật miễn dịch huỳnh quang để phát hiện virut.

### 4.6. ĐIỀU TRỊ VÀ DỰ PHÒNG

- *Điều trị nhiễm RSV đường hô hấp trên* tương tự như điều trị bệnh đường hô hấp trên do các virut khác.

- *Đối với nhiễm RSV đường hô hấp dưới*, các biện pháp điều trị bao gồm liệu pháp hô hấp, thở oxy ẩm và chống co thắt phế quản. Nếu xuất hiện tình trạng thiếu oxy nặng phải đặt nội khí quản và thông khí nhân tạo. Áp dụng điều trị trên một số trẻ sơ sinh bằng cách phun mù Ribavirin - thuốc có tác dụng tốt invitro - thấy có hiệu quả tốt trong việc phục hồi chức năng hô hấp, kể cả cải thiện tình trạng khí máu. Tuy nhiên, chưa thấy có tác dụng rõ rệt của Ribavirin trên người lớn bị viêm phổi do RSV.

- *Vacxin dự phòng RSV* còn đang được nghiên cứu. Những vacxin được chế từ toàn bộ virut đã bị bất hoạt tỏ ra kém tác dụng. Hướng nghiên cứu hiện nay là những vacxin được chế từ các Glycoprotein bề mặt F và G tinh khiết của RSV hoặc vacxin virut sống giảm độc lực.

Ngoài vacxin dự phòng, các biện pháp dự phòng đơn giản khác cần được áp dụng ở những nơi có tỷ lệ nhiễm bệnh cao.

## 5. NHIỄM VIRUT Á CÚM

### 5.1. MẦM BỆNH

Virut á cúm thuộc họ Paramyxoviridae, giống Paramyxovirus. Là virut có vỏ, kích thước 150-250 nm, chứa 1 sợi mảnh RNA. Vỏ virut chứa 2 Glycoprotein: 1 loại có hoạt tính đông máu và loại khác có chức năng hợp nhất với tế bào. RNA của virut được bao bọc bởi một Nucleocapsid hình xoắn và được mã hoá bởi 8 - 9 Protein đặc hiệu.

Virut á cúm có 4 typ huyết thanh và có các kháng nguyên chung với các virut khác thuộc họ Paramyxoviridae (như virut quai bị và virut gây bệnh Newcastle)

### 5.2. DỊCH TỄ HỌC

- Bệnh do virut á cúm gây ra gặp phổ biến trên thế giới, trong đó typ 4 ít được phát hiện hơn do nuôi cấy khó khăn. Ở trẻ 8 tuổi thường thấy các kháng thể của typ 1, 2, 3. Typ 1 và 2 thường gây bệnh vào mùa hè-thu của những năm lẻ. Typ 3 gặp quanh năm nhưng hay thành dịch vào mùa xuân.

- Virut á cúm gây bệnh đường hô hấp tuỳ thuộc vào typ virut và lứa tuổi mắc bệnh. Ở Mỹ, bệnh chiếm 4,3-22% bệnh đường hô hấp ở trẻ em và < 5% ở người lớn, chủ yếu là thể nhẹ. Đây là loại virut gây bệnh đường hô hấp dưới ở trẻ nhỏ đứng vào hàng thứ 2 sau RSV. Trong 4 typ của virut thì typ 1 là nguyên nhân chủ yếu gây hội chứng" Croup" ở trẻ em. Typ 2 cũng có thể gây bệnh tương tự nhưng nhẹ hơn. Typ 3 chủ yếu gây viêm phế quản, viêm phổi ở trẻ sơ sinh, còn typ 4 thường gây bệnh nhẹ. Typ 3 có thể gây bệnh cho trẻ sơ sinh ngay từ tháng tuổi thứ nhất, khi vẫn còn kháng thể thụ động nhận được từ mẹ.

### 5.3. LÂM SÀNG

- *Nung bệnh*: trên thực nghiệm 3 - 6 ngày. Bệnh ở trẻ em thường có thời kỳ nung bệnh ngắn hơn.

- *Ở trẻ nhỏ*: Sốt cao gặp 50-80%. Trẻ thường sổ mũi, đau rát họng, nói khàn và ho. Nếu có biểu hiện " Croup" sẽ thấy sốt rất cao và sổ mũi, đau họng nặng, kéo dài. Có thể gặp tiếng ho "ông ổng" và dẫn đến tình trạng thở rít. Mặc dù một số trẻ có thể bị nghẽn tắc đường hô hấp, khó thở nhưng nhìn chung thời gian phục hồi nhanh, chỉ sau 1-2 ngày. Tuy nhiên, nếu xuất hiện tình trạng nặng hơn như viêm phế quản, viêm phổi thì ho thường kèm theo thở khò khè, thở nhanh nông và co rút các cơ liên sườn.

- *Ở trẻ lớn hơn và người lớn*: bệnh xảy ra nhẹ hơn, chủ yếu là triệu chứng cảm lạnh, kèm theo ho hoặc không ho, ít khi có tổn thương đường hô hấp dưới.

### 5.4. CHẨN ĐOÁN

- Giống như một số virut gây bệnh đường hô hấp khác, việc chẩn đoán bệnh do virut á cúm không chỉ dựa vào lâm sàng, ngoại trừ biểu hiện Croup ở trẻ nhỏ.

- Chẩn đoán xác định bệnh dựa trên phân lập virut từ dịch tiết mũi họng, cấy nhầy họng hoặc nước rửa mũi họng

- Cần chẩn đoán phân biệt với biểu hiện Croup do Hemophilus influenzae typ B và do virut cúm A.

### 5.5. ĐIỀU TRỊ VÀ DỰ PHÒNG

- *Khi có biểu hiện viêm đường hô hấp trên*: điều trị như những trường hợp nhiễm virut khác.

- *Sử dụng kháng sinh khi có biến chứng* như viêm xoang, viêm phế quản, viêm phổi ...

- *Nếu có biểu hiện Croup* cần điều trị tại bệnh viện với các biện pháp: thở oxy, Corticoid liều cao và hô hấp nhân tạo.

- *Mặc dù chưa có thuốc điều trị đặc hiệu* nhưng Ribavirin có tác dụng invitro đối với virut á cúm và đang được áp dụng trên lâm sàng

- *Vacxin dự phòng virut á cúm* hiện còn đang được nghiên cứu.

## 6. NHIỄM VIRUT ADENO

### 6.1. MẦM BỆNH

Là virut chứa DNA, kích thước 70-80 nm. Virut Adeno của người có 47 typ huyết thanh và thuộc giống Mastadenovirus. Chúng có cấu trúc vỏ hình khối đa diện gồm 20 mặt tam giác đều. Vỏ capsid có 6 tiểu đơn vị chứa các quyết định kháng nguyên đặc hiệu cho nhóm, typ và 5 tiểu đơn vị khác chứa các kháng nguyên đặc hiệu cho mỗi nhóm.

Dựa trên tính tương đồng của genom DNA, virut được chia thành 6 hoặc 7 nhóm phụ. Một số typ Virut Adeno có thể liên quan đến sự biến đổi của các khối u và đã có sự hình thành khối u ở loài gặm nhấm nhưng chưa gặp trên người.

### 6.2. DỊCH TỄ HỌC

Nhiễm Virut Adeno chủ yếu ở trẻ nhỏ. Bệnh gặp quanh năm, tập trung vào cuối mùa thu sang mùa xuân. Bệnh chiếm 3 - 5 % các bệnh nhiễm khuẩn đường hô hấp cấp ở trẻ em. Ở người lớn bệnh ít gặp hơn (dưới 2%). Hầu như 100% người lớn tuổi có kháng thể kháng các Serotype của virut Adeno, chứng tỏ quá trình nhiễm virut xảy ra chủ yếu ở tuổi trẻ.

Typ 1, 2, 3, 5 gặp hầu hết ở trẻ em. Các typ 4, 7; đôi khi typ 3, 14, 21 thường gặp ở các trại tân binh vào mùa đông - xuân.

Kháng thể đặc hiệu xuất hiện sau khi nhiễm virut và hầu như chỉ có tác dụng đồng typ

### 6.3. LÂM SÀNG

#### 6.3.1. Ở trẻ em

Chủ yếu là triệu chứng ở đường hô hấp trên với biểu hiện nổi bật là viêm mũi họng xuất tiết. Virut Adeno typ 3 và 7 thường gây viêm hầu-họng, viêm kết mạc mắt và sưng đau các hạch ở vùng cổ (còn gọi là bệnh APC ). Thường có sốt kèm theo.

Bệnh kéo dài 1 -2 tuần và tự khỏi.

#### 6.3.2. Ở người lớn

Virut Adeno typ 4 và 7 thường gây bệnh đường hô hấp trên. Các triệu chứng chủ yếu là sốt cao, ho, xuất tiết mũi họng, sưng đau hạch ngoại vi.

### 6.3.3. Virut Adeno còn có thể gây bệnh cảnh ngoài đường hô hấp

Typ 40, 41 gây ỉa chảy ; typ 11 và 21 gây viêm bàng quang xuất huyết ; typ 8, 9 và 37 gây viêm kết - giác mạc...

### 6.4. CHẨN ĐOÁN

Nghi ngờ nhiễm virut Adeno khi có dịch viêm đường hô hấp trên với những biểu hiện sốt cao, viêm hầu - họng, viêm hạch, viêm kết mạc mắt.

Chẩn đoán xác định bằng nuôi cấy, phân lập virut từ nhầy họng, đờm, nước tiểu hoặc phân

Virut Adeno typ 40 và 41 gây bệnh ỉa chảy ở trẻ em có thể phát hiện bằng test ELISA với bệnh phẩm là phân.

Xác định hiệu giá kháng thể bằng các phản ứng kết hợp bổ thể, phản ứng trung hoà, ELISA hoặc RIA. Test ức chế ngưng kết hồng cầu có thể được sử dụng để phát hiện các typ virut Adeno gây ngưng kết hồng cầu.

### 6.5. ĐIỀU TRỊ VÀ DỰ PHÒNG

Chủ yếu là điều trị triệu chứng. Các thuốc kháng virut không được sử dụng trên lâm sàng.

Ở Mỹ và các nước tiên tiến, vacxin sống giảm độc lực chống các typ 4 và 7 được dùng ở các trại tân binh. Vacxin tinh khiết hiện còn đang được nghiên cứu.

# VIÊM MÀNG NÃO
## (Meningitis)

## 1. PHÂN LOẠI VIÊM MÀNG NÃO

### 1.1. MỘT SỐ PHÂN LOẠI THÔNG THƯỜNG

Tuỳ theo mục đích, có rất nhiều cách phân loại viêm màng não (VMN) khác nhau. Dưới đây là một số cách phân loại thường sử dụng:

#### 1.1.1. Phân loại theo căn nguyên

- VMN do vi khuẩn (VMN mủ): nhiều loại vi khuẩn có thể gây VMN mủ. Các vi khuẩn thường gặp là: Màng não cầu (Meningococci), Phế cầu (Streptococcus pneumoniae), H. influezae, Tụ cầu (Staphylococci), E. coli, Liên cầu nhóm B (Streptococcus nhóm B)...

- VMN do lao

- VMN do virut: nhiều loại virut có thể gây VMN: Virut Quai bị, Sởi, các virut Arbo, Coxackie, ECHO, Herpes, EBV, HIV...

- VMN do ký sinh trùng: Nhiều loại ký sinh trùng có thể gây VMN, song bệnh cảnh thường gặp là kết hợp viêm não - màng não. Các loại ký sinh trùng thường gặp là: các loại Amip, Toxoplasma, Tripanosoma, Ký sinh trùng sốt rét, Giun xoắn...

- VMN do Rickettsia

- VMN do các căn nguyên khác, như *căn nguyên do thuốc* (thuốc gây tê tuỷ sống, gây tê ngoài màng cứng, thuốc Penixilin...); *các bệnh lý*: u não, xuất huyết dưới nhện, bệnh não do chì v.v... có biểu hiện giống VMN.

Trên thực tế lâm sàng, VMN mủ (do vi khuẩn) và VMN lao được chú ý nhất.

### 1.1.2. Phân loại theo mầu sắc dịch não tuỷ

- VMN mủ
- VMN nước trong (VMN thanh dịch)...

### 1.1.3. Phân loại theo loại tế bào chiếm đa số trong dịch não tuỷ

- VMN tăng bạch cầu đa nhân (neutrophil - gặp trong VMN do vi khuẩn)
- VMN tăng tế bào lympho (gặp trong VMN do lao, VMN do virut, VMN do vi khuẩn đã điều trị...)
- VMN tăng tế bào ái toan (eosinophil)

### 1.1.4. Phân loại theo cơ chế bệnh sinh

- VMN tiên phát
- VMN thứ phát (sau nhiễm khuẩn tại chỗ, nhiễm khuẩn huyết...)

## 1.2. BẢNG PHÂN LOẠI ỨNG DỤNG

Trong thực tế lâm sàng, người ta thường phân loại các căn nguyên gây VMN theo các dạng hình thái của dịch não tuỷ. Bảng phân loại dưới đây thường được ứng dụng trong chẩn đoán lâm sàng

**Bảng phân loại căn nguyên VMN theo các dạng hình thái dịch não tuỷ**

| DNT | Bạch cầu (/ml) | Glucoza (mmol/l) | Protein (g/l) | Căn nguyên thường gặp |
|---|---|---|---|---|
| Bình thường | < 5 (toàn là đơn nhân) | 2,8 - 4,2 hay ≥ 40% glucoza máu | < 0,5 | |
| A | 1000-10000 (90% đa nhân) | thấp, rất thấp | 1 - 5 | - VMN do vi khuẩn<br>- Áp xe não vỡ<br>- Áp xe não - màng não do Amip |
| B | 25 - 500 (đơn nhân, sớm có thể có đa nhân) | thấp hoặc bình thường | 0,5 - 4 | VMN dạng u hạt, do:<br>- Lao<br>- Nấm |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | | | VMN do virut (Quai bị, |
| C | 5 - 1000 (đơn nhân, sớm có thể có đa nhân) | Bình thường, hiếm khi thấp | < 1 | Coxackie, ECHO, Arbo,...)<br>- Nhiễm khuẩn cạnh màng não (áp xe não, áp xe ngoài màng cứng của não hoặc tuỷ, nhiễm khuẩn huyết, huyết khối não, viêm tai, viêm xoang, viêm thành sau họng...)<br>- Các nhiễm khuẩn khác (nhiễm Mycoplasma, VMN do Listeria, do Giang mai, bệnh Lyme, VMN do Rickettsia, Bệnh do Leptospira, SRAT thể não, Giun xoắn, Bệnh do Toxoplasma, Bệnh do Tripanosoma...)<br>- Bệnh não do nhiễm độc (bệnh não do chì, do thuốc...)<br>- Viêm não sau tiêm vacxin... |

## 2. VIÊM MÀNG NÃO DO VI KHUẨN

### 2.1. NHỮNG ĐẶC ĐIỂM CHUNG VỀ VMN DO VI KHUẨN

#### 2.1.1. Căn nguyên vi khuẩn gây VMN mủ

##### *2.1.1.1. Phân loại theo mức độ phổ biến*

- Những vi khuẩn gây VMN mủ thường gặp: Màng não cầu, H. influenzae, Phế cầu...
- Những vi khuẩn gây VMN mủ ít gặp: E. coli, Tụ cầu, Liên cầu...
- Những vi khuẩn gây VMN mủ hiếm gặp: Proteus, Trực khuẩn mủ xanh, Salmonella, Listeria, Klebsiella...

##### *2.1.1.2. Phân loại theo lứa tuổi*

Các nghiên cứu của các tác giả trên thế giới phân chia các lứa tuổi rất khác nhau. Tuy nhiên, có thể khái quát chung như sau:

- Trẻ sơ sinh (< 2 tháng tuổi): Trực khuẩn đường ruột (E. coli...), Streptococcus nhóm B, Listeria monocytogenes...
- Trên 2 tháng - 18 tuổi: H. influenzae, Màng não cầu, Phế cầu, E. coli, Tụ cầu...
- 18 - 50 tuổi: Màng não cầu, Phế cầu...
- Trên 50 tuổi: Phế cầu, L. monocytogenes...

*2.1.1.3. Phân loại căn nguyên theo cơ địa*

**Căn nguyên vi khuẩn thường gặp gây VMN mủ theo cơ địa**
*(Gây VMN mủ thứ phát)*

| Cơ địa | Vi khuẩn thường gặp |
|---|---|
| - Nghiện rượu | Phế cầu, Listeria |
| - Đái đường | Phế cầu, Listeria, .aureus |
| - Viêm tai giữa | Phế cầu, TK đường ruột, S. aureus |
| - Giảm sức đề kháng MD | Listeria |
| - Sau mổ cắt lách | Listeria, H. influenzae |
| - Sau chấn thương, VT sọ não | Phế cầu, TK đường ruột, S. aureus, H. influenzae |
| - Sau phẫu thuật thần kinh | S. aureus, TK gram (-) |
| - Có bệnh van hai lá | S. epidermidis, S. aureus |

## 2.1.2. Đường xâm nhập của vi khuẩn vào màng não

Tuỳ theo sự xâm nhập của vi khuẩn vào màng não, người ta chia thành hai loại VMN:

*2.1.2.1. VMN mủ nguyên phát*

Do màng não cầu từ mũi họng xâm nhập vào màng não.

*2.1.2.2. VMN mủ thứ phát*

Có thể do các nguyên nhân sau:

- Vi khuẩn từ ổ viêm gần màng não, màng tuỷ xâm nhập vào, như ổ viêm tai, viêm xương chũm, viêm xương sọ, viêm xoang, viêm hốc mắt, viêm cơ dọc theo cột sống... Mầm bệnh thường là H. influenzae, Phế cầu, Tụ cầu, Liên cầu... xâm nhập vào màng não qua tiếp cận hoặc qua đường bạch huyết.

- Vi khuẩn từ một ổ viêm ở xa (như ổ đinh râu, viêm phổi, viêm nội tâm mạc, nhiễm khuẩn tử cung, nhiễm khuẩn ruột, nhiễm khuẩn tiết niệu...) gây nhiễm khuẩn huyết và vi khuẩn vượt qua hàng rào mạch máu - màng não vào màng não. Mầm bệnh ở những trường hợp này thường là: Phế cầu, H. influenzae, Tụ cầu, Liên cầu, Trực khuẩn mủ xanh, E. coli, Salmonella...

- Do vết thương hoặc phẫu thuật vùng sọ não, cột sống... hoặc do thủ thuật chọc ống sống gây nhiễm khuẩn. Mầm bệnh thường gặp là: Tụ cầu, Liên cầu, Trực khuẩn mủ xanh...

## 2.1.3. Đặc điểm chung về lâm sàng của VMN do vi khuẩn

*2.1.3.1. Hội chứng nhiễm khuẩn - nhiễm độc*

- Thường là khởi phát cấp diễn, có khi dữ dội với biểu hiện: sốt cao liên tục, gai rét, nhức đầu, đau mỏi cơ khớp... Khi có nhiễm khuẩn huyết thường có sốt dao động, có cơn rét run, gan và lách to v.v... Một số trường hợp có thể có sốc nội độc tố, truy mạch, huyết áp tụt, đái ít...

- Xét nghiệm máu: tuỳ theo loại mầm bệnh, nhưng thường có bạch cầu tăng, bạch cầu đa nhân (neutrophil) tăng...

#### *2.1.3.2. Hội chứng màng não*

Thường là phát triển nhanh, rầm rộ, tương đối đầy đủ triệu chứng:

- Nhức đầu dữ dội, nôn dễ dàng. Trẻ em thường nôn, bỏ bú, ngủ gà, quấy khóc, thở không đều, da tím tái, hay có co giật...

- Cứng gáy (+), Kernig (+), Brudzinski (+)... Trẻ em có "tư thế cò súng", xu hướng sợ ánh sáng và tiếng động, thóp phồng, có "tiếng rên màng não"...

- Có những biểu hiện tăng áp lực nội sọ.

- Dịch não tuỷ điển hình của VMN mủ là nước đục; Protein tăng cao (1-2 g/lít); Glucoza giảm thấp, đôi khi chỉ còn vết; tế bào có hàng nghìn cái/$mm^3$ máu, trong công thức tế bào đa số là bạch cầu đa nhân, có nhiều tế bào thoái hoá, tế bào mủ. Những trường hợp không điển hình, dịch não tuỷ có thể trong, có máu hoặc màu vàng chanh...

#### *2.1.3.3. Có thể tìm thấy ổ nhiễm khuẩn tiên phát như*

Viêm tai, viêm xương chũm, viêm xoang, đinh râu, viêm phổi, viêm đường tiết niệu, viêm tử cung, âm đạo...

### 2.1.4. Biến chứng - di chứng và tử vong của VMN do vi khuẩn

#### *2.1.4.1. Biến chứng*

- Tổn thương dây thần kinh sọ não: trong VMN mủ có thể tổn thương các dây thần kinh sọ não như dây II, III, IV, VI, VII, VIII...

- Áp xe não, áp xe dưới màng cứng, ổ tụ mủ dọc huyết quản, viêm tắc tĩnh mạch, viêm quanh mạch máu não...

- Tắc nghẽn dịch não tuỷ và dày dính màng não gây cản trở lưu thông dịch não tuỷ, hội chứng não nước.

- Ngoài ra còn các biến chứng ngoài hệ thần kinh, tuỳ theo căn nguyên vi khuẩn gây ra như sốc độc tố, xuất huyết phủ tạng (gặp trong nhiễm khuẩn huyết, VMN do màng não cầu), viêm khớp, viêm nội tâm mạc, viêm ngoại tâm mạc, viêm thận, viêm phổi...

#### *2.1.4.2. Di chứng*

Sau khi bị VMN mủ, nhất là các trường hợp được chẩn đoán điều trị muộn, có thể gặp các di chứng sau:

- Lác, điếc, câm, mù, hội chứng não nước...

- Tổn thương thần kinh khu trú gây liệt (liệt 1 chi, liệt nửa người, liệt hai chi dưới, tổn thương dây thần kinh sọ não...).

- Giảm trí nhớ, sa sút trí tuệ, rối loạn tâm thần...

- Động kinh.

*2.1.4.3. Tử vong*

Những năm gần đây, tỷ lệ tử vong trung bình ở nhiều nước trong VMN do màng não cầu là 7-10%, do phế cầu là 30%, do H. influenzae là 10-14%... Nguyên nhân tử vong do:

- Sớm: suy hô hấp, phù não nặng, sốc không hồi phục...

- Muộn: biến chứng nhiễm khuẩn nặng ở não và ngoài não (áp xe não, viêm phổi, viêm thận, loét rộng và suy kiệt, trạng thái mất não kéo dài dẫn đến suy não...)

### 2.1.5. Chẩn đoán VMN do vi khuẩn

Cần dựa vào các yếu tố sau:

- Hội chứng nhiễm khuẩn - nhiễm độc thường cấp tính, nặng.

- Hội chứng màng não rõ, phát triển nhanh và tương đối đủ triệu chứng.

- *Dịch não tuỷ* đục, Protein tăng, Glucoza giảm nhiều, tế bào tăng (thường hàng nghìn tế bào/$mm^3$) đa số bạch cầu đa nhân và nhiều tế bào thoái hoá, mủ. Cấy dịch não tuỷ: có thể tìm thấy vi khuẩn gây bệnh. Tuy nhiên, trường hợp không điển hình, dịch não tuỷ có thể trong, có máu hoặc vàng chanh...

+ Khi dịch não tuỷ trong, có thể vẫn là VMN mủ ở giai đoạn sớm mức độ nhẹ (dịch não tuỷ chưa đục), nhưng thường gặp là VMN mủ "mất đầu" (là VMN mủ nhưng đã được điều trị phủ đầu bằng kháng sinh và đang phục hồi). Tuy nhiên cần chẩn đoán phân biệt với các VMN nước trong khác hoặc phản ứng màng não.

+ Khi dịch não tuỷ có máu, có thể là VMN mủ có xuất huyết màng não (thường do màng não cầu...), nhưng cần chẩn đoán phân biệt với xuất huyết dưới nhện do căn nguyên khác hoặc do lỗi kỹ thuật khi chọc ống sống thắt lưng.

+ Khi dịch não tuỷ màu vàng chanh: có thể là VMN mủ có xuất huyết, hồng cầu đang thoái hoá hoặc VMN do lao...

### 2.1.6. Nguyên tắc chung điều trị VMN do vi khuẩn

*2.1.6.1. Điều trị đặc hiệu*

- Cần kết hợp chẩn đoán căn nguyên và điều trị đặc hiệu bằng kháng sinh sớm: Khi có bệnh nhân nghi ngờ VMN mủ, phải nhanh chóng soi đáy mắt, chọc ống sống thắt lưng lấy dịch não tuỷ nhuộm, soi trực tiếp và nuôi cấy vi khuẩn ngay. Sau đó cần dùng kháng sinh sớm, không nên đợi đến khi có kết quả vi khuẩn mới dùng kháng sinh. Khi chẩn đoán nghi ngờ giữa VMN mủ với các loại VMN khác, thái độ lựa chọn điều trị tốt nhất là điều trị theo hướng VMN mủ. Sau đó một vài ngày kiểm tra lại dịch não tuỷ, đánh giá tiến triển của bệnh để đề xuất phương hướng điều trị tiếp theo.

- Chọn kháng sinh theo mầm bệnh và theo kháng sinh đồ. Khi chưa rõ mầm bệnh, cần chọn kháng sinh có phổ tác dụng rộng. Nên chọn loại kháng sinh ngấm tốt qua màng não. Nếu kháng sinh khuếch tán kém vào màng não nhưng nhạy với mầm bệnh thì phải dùng liều cao (ví dụ: Penixilin, Ampixilin...). Một số loại vi khuẩn đa kháng thuốc với nhiều loại kháng sinh (như Trực khuẩn mủ xanh, tụ cầu vàng...), cần chỉ định các kháng sinh ít hoặc chưa bị kháng như Fluoroquinolon, Ceftazidim, Vancomyxin, Imipenem, Meropenem...

- Tốt nhất nên dùng các kháng sinh theo đường truyền tĩnh mạch. Không nên đưa thuốc trực tiếp vào ống sống.

- Lựa chọn kháng sinh còn tuỳ thuộc vào cơ địa của bệnh nhân, tình hình kháng thuốc tại địa phương, kinh nghiệm điều trị của thày thuốc... Do vậy, không thể có một phác đồ chung, áp dụng cho mọi bệnh nhân.

#### *2.1.6.2. Điều trị triệu chứng*

- Chống phù não: bằng dung dịch Manitol 15-20% truyền tĩnh mạch nhanh hoặc Magie sulfat...

- An thần, chống co giật bằng Diazepam, Phenobarbital...

- Chống sốc và truỵ tim mạch bằng truyền dịch, Ouabain... Khi có sốc nội độc tố (hay gặp trong VMN và nhiễm khuẩn huyết do màng não cầu) cần dùng Corticoid (Prednisolon, Dexamethazol) liều cao, ngắn ngày truyền tĩnh mạch, Isuprel...

- Chống suy thở: đặt bệnh nhân nằm tư thế dẫn lưu, hút đờm rãi, thở oxy...

- Khi sốt cao, nhất là đối với trẻ em cần đề phòng sốt cao co giật, nên cho hạ sốt bằng đắp khăn mát, cởi bớt quần áo, thoáng gió... Khi cần, có thể hạ sốt bằng Paracetamol và kết hợp với các thuốc an thần.

- Nuôi dưỡng tốt, đề phòng và chống loét v.v...

- Sử trí các biến chứng:

+ Khi dày dính màng não: dùng Corticoid cho vào ống sống.

+ Áp xe não: cần phải phẫu thuật.

+ Viêm tắc tĩnh mạch não, hội chứng đông máu nội mạch (DIC): dùng Heparin liệu pháp...

## 2.2. VIÊM MÀNG NÃO DO MÀNG NÃO CẦU (Meningococcal Meningitis)

(Xem bài Nhiễm khuẩn do màng não cầu).

## 2.3. VIÊM MÀNG NÃO DO H. INFLUENZAE

### 2.3.1. Dịch tễ học

#### *2.3.1.1. Mầm bệnh*

Vi khuẩn này được Pfeiffer phát hiện ra năm 1892 trong một vụ dịch cúm, vì vậy còn tên gọi là vikhuẩn Pfeiffer hoặc "vi khuẩn cúm". H. influenzae là một cầu trực khuẩn (trực khuẩn ngắn: 1-1,5 x 0,3μm), thường xếp thành chuỗi vài ba vi khuẩn,

không di động, bắt màu Gram (-), thường có vỏ. H. influenzae mọc tốt ở môi trường ái khí nhưng cũng có thể mọc trong môi trường kị khí. Trong môi trường nuôi cấy, H. influenzae có 3 dạng là:

- Dạng M: khuẩn lạc nhày.
- Dạng S: khuẩn lạc nhẵn nhụi, không nhày.
- Dạng R: khuẩn lạc có nhiều hình thái, xù xì.

Ở dạng S, vi khuẩn có vỏ, dựa vào cấu tạo vỏ, chia H. influenzae thành 6 typ, ký hiệu là a, b, c, d, e và f. H. influenzae gây VMN thường là typ b (ký hiệu là Hib).

*2.3.1.2. Nguồn bệnh*

Nguồn bệnh duy nhất là người

*2.3.1.3. Đường lây*

Là đường hô hấp qua tiếp xúc trực tiếp

*2.3.1.4. Sức thụ bệnh và miễn dịch*

- Bệnh lưu hành trên toàn thế giới, hầu hết gặp ở trẻ 2 tháng đến 3 tuổi, cũng có thể gặp ở trẻ >5 tuổi. Gần đây, do việc sử dụng kháng sinh rộng rãi ở trẻ nhỏ, nên bệnh có xu hướng gặp nhiều hơn ở lứa tuổi trưởng thành.

- Sau mắc bệnh hoặc sau khi dùng vacxin có miễn dịch là kháng thể diệt khuẩn và có thể có kháng thể kháng vỏ vi khuẩn. Kháng thể truyền được qua nhau thai.

### 2.3.2. Đặc điểm lâm sàng VMN do H. influenzae

- VMN và nhiễm khuẩn huyết do H. influenzae thường gặp ở trẻ nhỏ (2 tháng tuổi - 6 tuổi) và 95% do Hib. Người lớn có thể gặp VMN do H. influenzae, nhưng hiếm và 50% là H. influenzae không định typ.

- Khởi phát thường là đột ngột, nhưng có thể từ từ (thường là sau những bệnh viêm đường hô hấp trên, viêm tai, viêm xương chũm, viêm xoang...)

- Hội chứng nhiễm khuẩn - nhiễm độc nặng: sốt cao đột ngột, sốt liên tục...

- Hội chứng màng não rõ: nôn, ngủ lịm, lơ mơ, bán hôn mê hoặc hôn mê, thóp phồng, tư thế cò súng.... Dịch não tuỷ: điển hình của VMN mủ.

- Thường có xuất huyết dưới da dạng chấm, đốm và thường có sốc. Hay có thiếu máu (do huyết tán trong lòng mạch và xuất huyết).

Ngoài VMN mủ, H. influenzae còn có thể gây ra các thể bệnh khác kèm theo: nhiễm khuẩn huyết, viêm phế quản - phổi, viêm mủ màng phổi, viêm khớp mủ, viêm tuỷ xương, viêm màng trong tim, màng ngoài tim, viêm mũi - họng, viêm xoang, viêm tai...

### 2.3.3. Điều trị và dự phòng

- *Điều trị đặc hiệu*: dùng Ampixilin, hoặc kết hợp Ampixilin với Chloramphenicol. Khi nghi ngờ H. influenzae kháng với Ampixilin và

Chloramphenicol thì dùng Cephalosporin thế hệ III (Ceftriaxon hoặc Cefotaxim...). Trước khi bệnh nhân ra viện, có thể dùng Rifampixin để đảm bảo diệt hết vi khuẩn.

- *Điều trị dự phòng khẩn cấp* cho trẻ em tiếp xúc với bệnh nhi: Để bảo vệ cho trẻ em (cùng nhà trẻ, mẫu giáo...) tiếp xúc với bệnh nhi (trẻ có nguy cơ cao), cần phải điều trị dự phòng khẩn cấp bằng Rifampixin 20 mg/kg/ngày (liều cao nhất: 600 mg/ngày) trong 4 ngày.

- *Dự phòng đặc hiệu*: Hiện nay đã có vacxin với H. influenzae typ b (Hib), dùng cho trẻ dưới 2 tuổi (vacxin dùng riêng hoặc kết hợp với bạch hầu, ho gà, uốn ván).

## 3. VIÊM MÀNG NÃO DO LAO (LAO MÀNG NÃO)

VMN lao là một thể bệnh lao hậu tiên phát (trước đây gọi "lao thứ phát") do trực khuẩn lao (BK) gây ra. VMN lao là một thể lao ngoài phổi hay gặp, tỷ lệ mắc lao màng não ở nước ta xấp xỉ 0,75/100.000 dân. Mọi lứa tuổi đều có thể bị bệnh nhưng thường ở trẻ em, thanh niên và trung niên tỷ lệ mắc bệnh nhiều hơn. Hiện nay, người lớn xu hướng mắc bệnh cao. Bệnh thường khởi phát từ từ, diễn biến kéo dài. Triệu chứng lâm sàng nhiều khi không điển hình nên thường chẩn đoán khó khăn, chậm. Điều trị bệnh cũng đòi hỏi phải kiên trì.

### 3.1. CƠ CHẾ SINH BỆNH VÀ GIẢI PHẪU BỆNH LÝ

#### 3.1.1. Cơ chế sinh bệnh

Người ta nhận thấy VMN lao là một thể bệnh lao hậu tiên phát, thường xảy ra do:

- *Tái hoạt động "nội lai":* Trong thời kỳ tiên phát, BK đã lan tràn đến các cơ quan trong đó có màng não, não, nhưng chưa có biểu hiện lâm sàng. Do sức đề kháng của cơ thể, BK bị tấn công, nhưng chưa bị diệt hết, trở nên tình trạng "ngủ" trong tế bào, không hoạt động. Khi gặp điều kiện thuận lợi, BK tái hoạt động ở ngay cơ quan chúng đã cư trú trước đây.

- *Tái nhiễm "ngoại lai":* Trường hợp này xảy ra ở những bệnh nhân bị lao sơ nhiễm đã khỏi, nay bị tái nhiễm BK lần hai, sức đề kháng cơ thể kém, BK theo đường máu (lao tản mạn đường máu) hoặc bạch huyết vào màng não, não.

Đôi khi trong thời kỳ lao tiên phát, nếu sức đề kháng cơ thể kém, BK cũng có thể lan tràn sớm vào não, màng não.

Việc BK lao xâm nhập vào màng não, đang còn là vấn đề bàn cãi:

+ Quan điểm của Rich: BK theo đường máu vào não gây nên những củ lao ở não (thường gọi "củ lao Rich"). Từ đó vi khuẩn lan vào não thất và màng não. Như vậy, theo quan điểm này khi có VMN lao là phải có kèm theo viêm não (là những củ lao).

+ Quan niệm mới: giai đoạn đầu, BK theo đường máu, vượt qua hàng rào mạch máu - màng não. Sau đó, BK từ các huyết quản xâm nhập vào màng nuôi và dịch não tuỷ.

+ BK có thể vào màng não từ những ổ lao lân cận (như lao cột sống...) hoặc sau can thiệp phẫu thuật thần kinh sọ não.

#### 3.1.2. Giải phẫu bệnh lý

Tổn thương lao hay gặp nhất ở vùng nền (vùng đáy) não, chỗ giao thoa thị giác, rãnh Sylvius và vùng não giữa. Tổn thương thường phát triển theo các dây thần kinh sọ não, theo các mạch máu. Vì vậy, lao màng não thường kèm theo tổn thương lao ở tổ chức não. Tổn thương lao từ màng não có thể lan xuống màng tuỷ.

Tổn thương cơ bản vi thể là các nang lao.

## 3.2. LÂM SÀNG

### 3.2.1. Đặc điểm lâm sàng của VMN lao

#### *3.2.1.1. Thời kỳ khởi phát*

- Bệnh thường khởi phát từ từ, kéo dài vài tuần với các biểu hiện của hội chứng nhiễm độc lao như sốt nhẹ về chiều và tối, mệt mỏi, ăn ngủ kém, gầy sút cân, ra mồ hôi trộm, da xanh...

Kèm theo, có thể có các dấu hiệu về thần kinh, lúc đầu thường nhẹ, thoáng qua và tăng dần: nhức đầu, buồn nôn, mất ngủ, thay đổi tính tình, đôi khi bại nhẹ thoáng qua hoặc co giật cục bộ... Trẻ em thường hay bỏ ăn, bỏ chơi, hay buồn ngủ...

- Một số trường hợp khởi phát đột ngột, không điển hình với các biểu hiện: loạn thần, co giật, sốt cao liên tục, có hội chứng màng não rõ từ đầu... Tuy nhiên, những trường hợp này thường là do không được theo dõi kỹ từ đầu, khi phát hiện ra bệnh đã ở giai đoạn nặng.

#### *3.2.1.2. Thời kỳ toàn phát*

- Hội chứng nhiễm khuẩn - nhiễm độc: biểu hiện sốt thường đa dạng, có thể sốt nhẹ về chiều, sốt cao liên tục, sốt dao động... kèm theo các biểu hiện nhiễm độc lao rõ và cơ thể gầy yếu, suy kiệt nhanh.

- Hội chứng màng não: xuất hiện ngày một rõ và đầy đủ hơn. Nhức đầu âm ỉ thường xuyên, đôi khi nhức đầu dữ dội. Có triệu chứng tăng kích thích, sợ ánh sáng, tăng trương lực cơ... Khám thấy dấu hiệu màng não (+).

- Các triệu chứng tổn thương thần kinh khu trú: hay gặp nhất là *hội chứng nền*, biểu hiện bằng các triệu chứng tổn thương các dây thần kinh sọ não vùng nền não, nhất là các dây II, III, IV, VI, VII, VIII.... Nặng hơn có thể thấy tổn thương các dây IX, X, XI... hoặc liệt nửa người, liệt tứ chi...

- Nếu không được điều trị kịp thời, sẽ có rối loạn ý thức, bán hôn mê, hôn mê và tử vong.

- Những thay đổi về dịch não tuỷ là rất có ý nghĩa chẩn đoán: Dịch não tuỷ điển hình mầu vàng chanh, sánh, tế bào vài trăm (thường 200 - 500) tế bào /ml, Bạch cầu Lympho chiếm ưu thế (70 - 90%). Protein tăng 2-3g/l, đường và muối giảm vừa phải. Một số trường hợp mắc bệnh lâu để lắng dịch não tuỷ sau 24 - 48 giờ, sẽ có hình ảnh váng dù. Cấy dịch não tuỷ có thể thấy trực khuẩn lao...

### 3.2.2. Phân loại thể bệnh theo lâm sàng

- *VMN lao thể nền não*: là thể hay gặp nhất 40 -70%, có biểu hiện VMN lao và triệu chứng tổn thương các dây thần kinh sọ não vùng nền não.

- *VMN - não*: 15 -25%, biểu hiện VMN và tổn thương não do lao.

- *VMN lao đơn thuần*: 10% Thường là các trường hợp được chẩn đoán sớm, có thay đổi dịch não tuỷ theo hướng VMN lao.

- *VMN - tuỷ:* ít gặp.

- *Thể giống nhiễm khuẩn huyết*: thường gặp ở người già, sức đề kháng kém.

- *Thể giả u...*

### 3.2.3. Tiên lượng, tiến triển và di chứng

***3.2.3.1. Tiên lượng***: thường phụ thuộc vào các yếu tố:

- Tuổi: trẻ dưới 3 tuổi hoặc người già có tiên lượng nặng.
- Ổ lao nguyên phát: . Lao thâm nhiễm, thường nhẹ.
  . Lao kê, thường nặng.
- Thời gian phát hiện và điều trị.
- Các thể bệnh VMN - não, VMN - tuỷ, thể giả u... thường nặng.

***3.2.3.2. Tiến triển***

- Nếu được phát hiện sớm, điều trị kịp thời và trực khuẩn lao không kháng thuốc: sau 2 - 4 tuần điều trị bệnh nhân hết sốt, sau 6 - 8 tuần hết hội chứng màng não, sau 2 - 4 tháng dịch não tuỷ mới trở lại bình thường.

- Chẩn đoán, điều trị muộn hoặc do trực khuẩn lao kháng thuốc: sốt tăng hơn, mạch không đều, suy hô hấp, tắc lưu thông dịch não tuỷ, phù não, hôn mê và tử vong.

***3.2.3.3. Di chứng***

VMN lao thường gây ra nhiều di chứng nặng:

- Tổn thương thần kinh không hồi phục: gây triệu chứng liệt khu trú, lác mắt, mù, bán manh...

- Dày dính màng não, viêm não thất, tắc lưu thông dịch não tuỷ và não nước.

- Rối loạn tâm thần, thiểu năng trí tuệ.

- Động kinh.

- Rối loạn nội tiết và dinh dưỡng do tổn thương vùng dưới đồi, tuyến yên gây đái nhạt, béo bệu...

- Các di chứng do tai biến điều trị thuốc chống lao kéo dài như điếc, rối loạn tiền đình...

## 3.3. CHẨN ĐOÁN

### 3.3.1. Chẩn đoán quyết định

***3.3.1.1. Lâm sàng***

- Khởi phát từ từ, có hội chứng nhiễm độc lao.

- Hội chứng màng não: (+)

- Thường có biểu hiện tổn thương dây thần kinh sọ não vùng nền não (dây II, III, IV, VI, VII...).

- Thường có tiền sử hoặc đang mắc lao.

*3.3.1.2. Xét nghiệm*

- Xét nghiệm thông thường: Bạch cầu máu ngoại vi thường không tăng, tỷ lệ Lympho bào tăng, Tốc độ máu lắng thường tăng, Mantoux (+)...

- Dịch não tuỷ: rất có ý nghĩa trong chẩn đoán (như mô tả ở trên, 3.2.1.2.).

- Soi đáy mắt: đôi khi thấy được củ lao (củ Bouchut: là những hạt màu trắng, kích thước trung bình bằng 1/4 đường kính gai thị, có thể thấy 1 hoặc vài củ), thường thấy khi VMN lao kèm theo lao kê. Đây là những củ lao ở vùng gai thị, tuy nhiên có thể chưa có lao màng não kèm theo. Sự có mặt của củ Bouchut sẽ rất có giá trị chẩn đoán VMN - não do lao nếu có kèm theo thay đổi dịch não tuỷ có tăng lympho bào.

- Chụp cắt lớp vi tính: đôi khi thấy được củ lao ở não.

- Cấy tìm trực khuẩn lao trong dịch não tuỷ: có giá trị chẩn đoán quyết định khi (+). Tuy nhiên tỷ lệ nuôi cấy trực khuẩn lao trong dịch não tuỷ thường thấp.

- Tìm kháng thể kháng lao trong huyết thanh và trong dịch não tuỷ: ít giá trị trong chẩn đoán.

- Tìm kháng nguyên lao trong huyết thanh và trong dịch não tuỷ: rất có giá trị chẩn đoán nếu thấy kháng nguyên lao trong dịch não tuỷ.

- Kỹ thuật PCR phát hiện ADN trực khuẩn lao trong dịch não tuỷ: rất có giá trị.

- Các kỹ thuật kinh điển còn giới thiệu nhiều xét nghiệm không đặc hiệu, nhưng có giá trị giúp gợi ý chẩn đoán (như nghiệm pháp Bromua, v.v...). Hiện nay các kỹ thuật này ít được sử dụng.

### 3.3.2. Chẩn đoán phân biệt

Chẩn đoán VMN lao thường khó khăn, cần theo dõi, phân biệt với:

- *VMN do nấm Cryptococcus neoformans*: về lâm sàng và dịch não tuỷ rất khó phân biệt, cần căn cứ vào cấy tìm nấm trong dịch não tuỷ và điều trị thử.

- *VMN do virut*: thường diễn biến cấp tính, không điều trị đặc hiệu.

- *VMN mủ*: đôi khi khó khăn nếu diễn biến lâm sàng không rầm rộ, dịch não tuỷ có tế bào tăng vừa và tỷ lệ bạch cầu đa nhân và lympho tương đối cân bằng. Biện pháp có giá trị giúp chẩn đoán phân biệt là điều trị thử bằng kháng sinh mạnh theo hướng VMN mủ.

## 3.4. ĐIỀU TRỊ

### 3.4.1. Nguyên tắc điều trị

- *Điều trị sớm, tại bệnh viện.*

- *Phối hợp kháng sinh* chống lao liều cao ngay từ đầu, đủ liều, kéo dài, đủ phác đồ, theo dõi tác dụng phụ của thuốc.

- *Nâng cao sức đề kháng* toàn thân, kết hợp theo dõi chống biến chứng, di chứng...

### 3.4.2. Điều trị thuốc kháng lao

- Về nguyên tắc, điều trị như đối với lao nói chung, nhưng thường phải sử dụng các phác đồ mạnh (kết hợp 3 - 4 loại thuốc kháng lao).

- Phác đồ 4 thuốc thường là: Streptomyxin + Rimifon + Rifampyxin + Pyrazinamid (hoặc Ethambutol). Phác đồ 3 thuốc thường là: Streptomyxin + Rimifon + Rifampyxin hoặc Streptomyxin + Rimifon + Ethambutol...

- Thời gian điều trị tấn công thông thường trung bình 2 - 4 tháng tại bệnh viện (cho đến khi dịch não tuỷ ổn định, gần trở về bình thường).

- Liều lượng thuốc lao: Rifampyxin: 10 mg/kg/24 giờ
  Rimifon: 5 - 10 mg/kg/24 giờ
  Pyrazinamid: 30 - 40 mg/kg/24 giờ
  Streptomyxin: 15 mg/kg/24 giờ
  Ethambutol: 15 - 25 mg/kg/24 giờ.

- Thời gian điều trị duy trì (tại gia đình, đơn vị): giống như các phác đồ chống lao phổi, nhưng thường phải kéo dài thêm 2 tháng nữa.

- Vấn đề đưa thuốc kháng lao vào dịch não tuỷ: hiện nay có nhiều loại thuốc chống lao ngấm tốt vào dịch não tuỷ. Do vậy, nói chung không có chỉ định đưa thuốc kháng lao vào dịch não tuỷ. Tuy nhiên, những trường hợp nặng, điều trị muộn, đã có biến chứng dày dính màng não... có thể đưa liều nhỏ (Người lớn: 0,05 - 0,07 g/1lần) Streptomyxin vào dịch não tuỷ.

### 3.4.3. Điều trị cơ chế triệu chứng

- *Corticoid liệu pháp*: dùng kết hợp thuốc kháng lao trong những trường hợp nặng, điều trị muộn, đã có biến chứng hoặc dịch não tuỷ có Protein cao > 2 g/lit. Thường dùng loại uống (Cortancyl), liều trung bình (liều khởi đầu với người lớn là 30-45 mg), giảm dần ( thường 7 - 14 ngày giảm đi 5 mg) và kéo dài (thời gian điều trị trung bình 1,5 - 2 tháng). Tuỳ theo diễn biến của dịch não tuỷ mà giảm liều hoặc duy trì liều Corticoid. Khi liều Cortancyl còn 5 - 15 mg thì kéo dài 10 -15 ngày thì ngừng.

- *Chống phù não* (như đối với VMN mủ)

- *Tăng cường dinh dưỡng*, truyền đạm, máu, vitamin...

- *Ngăn ngừa và theo dõi tác dụng phụ của thuốc chống lao*: Khi sử dụng các thuốc chống lao thường cho thêm các thuốc bảo vệ tế bào gan (Fortec, Eganin...), Vitamin B6 (cho liều bằng 1/10 liều Rimifon), thường xuyên theo dõi xét nghiệm chức năng gan, thận và phản ứng dị ứng với thuốc lao.

- *Vệ sinh cá nhân, chống loét...*

# NHIỄM KHUẨN DO MÀNG NÃO CẦU
## (Meningococcal Infections)

## 1. LỊCH SỬ NGHIÊN CỨU VÀ DỊCH TỄ HỌC

Nhiễm khuẩn do màng não cầu là một bệnh truyền nhiễm cấp tính do cầu khuẩn màng não (hay màng não cầu) gây ra, có biểu hiện lâm sàng rất đa dạng, có thể viêm mũi họng, viêm màng não, nhiễm khuẩn huyết... Bệnh hay gây thành dịch, nhất là trong các tập thể trẻ. Ở những thể nặng tỷ lệ tử vong còn rất cao.

### 1.1. LỊCH SỬ NGHIÊN CỨU

- Người ta đã biết các vụ dịch viêm màng não từ thế kỷ thứ II trước công nguyên. Nhưng bệnh chỉ được mô tả kỹ từ năm 1805 từ vụ dịch viêm màng não mủ xảy ra ở Giơnevơ.

- Năm 1887 Weichselbaum đã tìm thấy vi khuẩn gây bệnh và mô tả nó.

  1895 Huebnen đã nuôi cấy được màng não cầu từ dịch não tuỷ.

  1899 Osler đã nuôi cấy được màng não cầu từ máu.

- Đầu thế kỷ XX người ta mới nghiên cứu cấu trúc kháng nguyên của vi khuẩn và đưa vào điều trị thử bằng huyết thanh đặc hiệu.

- Những năm 30 của thế kỷ này người ta đã dùng Sulfamid và sau 10 năm (vào những năm 40-50) bắt đầu sử dụng kháng sinh để điều trị.

- Hiện nay theo Tổ chức Y tế thế giới, có tới hơn 150 nước trên thế giới có bệnh này. Đặc biệt là châu Phi tỷ lệ mắc cao nhất 300-500 bệnh nhân / 10 vạn dân. Ở châu Phi, người ta đã khoanh vùng ra được "Vành đai màng não cầu" bao gồm trên 10.000 $km^2$ và có 35 triệu dân.

- Việt Nam: vụ dịch đầu tiên vào năm 1939 - 1940 từ Trung Quốc tràn sang. Hiện tại thấy rải rác khắp miền Nam và miền Bắc song hay gặp hơn ở miền Nam.

### 1.2. MẦM BỆNH

Là cầu khuẩn màng não có tên Neisseria meningitidis thuộc họ Neisseriaceae, giống Neisseria - là song cầu khuẩn hình hạt cà phê nằm trong tế bào.

- Vi khuẩn không có ngoại độc tố, khi chết giải phóng ra nội độc tố.

- Sức chịu đựng kém với các tác động lý, hoá (50°C/5 phút, 100°C/30 giây, tia cực tím diệt vi khuẩn trong khoảnh khắc. Các thuốc khử trùng đều dễ diệt vi khuẩn).

- Vi khuẩn có kích thước 0,6-1,0 micromet, có vỏ Polysaccarit, ái khí, không di động, không tạo thành nha bào. Nhuộm bắt màu gram âm.

- Dựa vào cấu trúc của vỏ Polysaccarit người ta chia ra các nhóm huyết thanh- ký hiệu là A, B, C, D, X, Y, Z, 29E, W135. Ngoài ra còn có các nhóm H, I, K, L.

- Các nhóm huyết thanh lại được chia thành các các typ huyết thanh căn cứ vào cấu trúc kháng nguyên Protein màng ngoài bề mặt (OMP - Outer Membran Protein).

Dựa vào các men của màng não cầu lại chia ra dưới typ.

- Tính chất gây bệnh:

Châu Âu: thường gặp nhóm A, B, C; Mỹ: B, C,; Việt Nam: A, B, C.

+ Nhóm A: hay gây ra các dịch lớn 100-500 bệnh nhân/10 vạn dân - hay gặp ở các vùng dân cư nghèo ở các nước đang phát triển.

+ Nhóm B: chủ yếu gây dịch tản phát (10-50 bệnh nhân/10 vạn dân).

+ Nhóm C: gây ra cả dịch lớn, nhỏ và tản phát.

- *Mùa bệnh*: Miền Bắc Việt Nam thường gặp dịch vào các tháng 2-3-4. Miền Nam Việt Nam vào tháng 5-6-7, nhưng cũng không nhất thiết phải theo mùa.

### 1.3. NGUỒN BỆNH

Nguồn bệnh duy nhất là người, có thể là bệnh nhân hoặc người mang vi khuẩn không triệu chứng. Cần chú ý những bệnh nhân không điển hình hoặc người mang khuẩn không triệu chứng là nguồn lây rất quan trọng về dịch tễ.

### 1.4. ĐƯỜNG LÂY

Lây đường hô hấp, thường lây do tiếp xúc trực tiếp với người mang khuẩn khi nói chuyện, hôn... Những người bị viêm mũi, họng thường dễ bị mắc bệnh.

### 1.5. CƠ THỂ CẢM THỤ

Mọi người đều có thể mắc bệnh nhưng trẻ chưa có kháng thể dễ mắc bệnh hơn.

Sau khi mắc bệnh để lại miễn dịch bền vững với cùng typ huyết thanh (hoặc miễn dịch chéo trong cùng nhóm). Những năm gần đây người ta đã chứng minh là người mang vi khuẩn không triệu chứng cũng sinh được kháng thể bảo vệ.

## 2. CƠ CHẾ BỆNH SINH

- *Cầu khuẩn màng não bám vào niêm mạc đường hô hấp trên* nhờ những lông. Sau đó xâm nhập qua niêm mạc nhờ men Hyaluronidaza. Màng não cầu tiết ra men kháng IgA. Bình thường màng não cầu không bị thực bào - muốn thực bào phải opsonin hoá. Nếu sức đề kháng của cơ thể tốt, nhất là vòng bạch huyết quanh miệng không bị thương tổn do viêm nhiễm, thì màng não cầu chỉ gây viêm mũi, họng hoặc thậm chí chỉ cư trú ở đó mà không gây bệnh.

- *Từ họng, màng não cầu vượt qua hàng rào bạch huyết* vào máu rồi vượt hàng rào mạch máu - não để vào khoang não tuỷ. Trường hợp hãn hữu màng não cầu có thể từ mũi, họng qua xương sàng (qua vùng khứu giác) nhất là khi có chấn thương xương sàng để vào màng não.

Khi vi khuẩn vào máu sẽ gây nhiễm khuẩn huyết, khi vào khoang não tuỷ sẽ gây viêm màng não. Ở màng não chúng gây viêm cả 3 màng (màng cứng, màng nhện và màng nuôi) lúc đầu tiết ra dịch rỉ viêm sau đó nhanh chóng thành mủ. Mủ đặc lại có thể bít tắc các lỗ thông dịch gây tắc dịch não tuỷ và dẫn tới não nước, dịch viêm có thể chèn ép vào dây thần kinh II, III, IV, VI, gây mù và lác mắt.

- *Trong các mao quản, màng não cầu nằm trong tế bào nội mạc*. Do vậy chúng có thể gây tắc và vỡ mạch, gây xuất huyết. Hoại tử tổ chức cũng do tắc mạch.

- *Phản ứng kháng nguyên - kháng thể - bổ thể* gây độc tế bào, huỷ hoại tế bào đồng thời gây đông máu rải rác nội mạch và gây những xuất huyết lớn.

Khi nội độc tố giải phóng ra, có thể dẫn tới sốc nội độc tố.

## 3. LÂM SÀNG

Nung bệnh từ 1-10 ngày (trung bình 5-7 ngày). Lâm sàng của nhiễm khuẩn do màng não cầu rất đa dạng, có nhiều thể bệnh: viêm mũi họng, nhiễm khuẩn huyết, viêm màng não..., có các thể bệnh kết hợp ở nhiều cơ quan. Các thể bệnh thường gặp sau:

### 3.1. THỂ VIÊM MŨI HỌNG

- Sốt đột ngột 38-39°C, đau đầu - đau rát họng, sổ mũi nước trong hoặc mủ. Sốt kéo dài 1-3 ngày, đôi khi tới 5-7 ngày.

- Khám thấy: xung huyết Amydal, màn hầu, xung huyết và phù nề thành sau của họng, có những điểm nhú xung huyết và có thể phủ một lớp mủ; niêm mạc mũi xung huyết đỏ và có mủ.

- Diễn biến lành tính: Viêm mũi họng kéo dài 5-7 ngày; các hạch lympho trở về bình thường sau 14-16 ngày.

- Xét nghiệm: Bạch cầu máu ngoại vi tăng, bạch cầu đa nhân trung tính (N) tăng. Khoảng 30-50% viêm mũi họng kết hợp với viêm màng não hoặc nhiễm khuẩn huyết.

### 3.2. THỂ NHIỄM KHUẨN HUYẾT

#### 3.2.1. Nhiễm khuẩn huyết đơn thuần

Bệnh xảy ra đột ngột và rầm rộ. Sốt cao đột ngột 40-41°C. Sốt liên tục hoặc dao động mạnh kèm theo những cơn rét run. Bệnh nhân kêu đau đầu, đau mỏi các cơ, khớp toàn thân.

- *Ngoại ban là một dấu hiệu có giá trị chẩn đoán.* Ban được gọi là *ban xuất huyết - hoại tử (hay "tử ban")*. Ban có thể xuất hiện rất sớm sau 5-15 giờ hoặc muộn hơn sau vài ngày. Đặc điểm của ban: lúc đầu là những nốt dát sần giống như sởi sau vài giờ chuyển thành các đốm xuất huyết-hoại tử với 5 đặc điểm:

+ Ban ở toàn thân (nhất là trẻ em), nhưng thường xuất hiện ở các vị trí tận cùng của mạch máu như: đầu ngón hoặc bàn tay-chân, vành tai, cánh mũi...

+ To nhỏ không đồng đều (từ 1-2 mm đến 1-2 cm).

+ Bờ nham nhở, không tròn, hình dạng không nhất định kiểu hình sao, hình bản đồ.

+ Có xu hướng lan rộng ra, nối lại với nhau. Nốt to thường hoại tử đen, ở giữa nổi lên nốt phỏng nước rồi sau thành mủ lẫn máu.

+ Mọc không cùng đợt mà xuất hiện liên tiếp nhau (có chỗ hoại tử, nhưng có chỗ còn là dát sẩn), bệnh càng nặng thì nốt hoại tử càng nhiều và dính liền nhau thành mảng xuất huyết.

- Gan, lách to ra nhanh, sờ thấy mềm.

- *Huyết áp* càng những ngày sau càng giảm rõ và có thể tụt trong trường hợp sốc.

- *Xét nghiệm* thấy bạch cầu máu ngoại vi tăng cao và chuyển trái. Tốc độ máu lắng tăng cao.

*Tóm lại:* Các triệu chứng nổi bật là:

+ Hội chứng nhiễm khuẩn nhiễm độc nặng.

+ Gan, lách to, huyết áp tụt.

+ Ban xuất huyết-hoại tử.

**3.2.2. Nhiễm khuẩn huyết kịch phát** (còn gọi là thể sốc hay nhiễm khuẩn huyết sét đánh)

Bệnh nhân có biểu hiện nhiễm khuẩn huyết kèm theo sốc nội độc tố, diễn biến rất nhanh (tối cấp) với các đặc điểm chính sau:

- *Ngay từ đầu nổi bật là sốc nội độc tố*: huyết áp tụt, mạch nhanh nhỏ, da xanh tái, lạnh (nhiệt độ dưới 36°C) nhớp nháp mồ hôi, thiểu niệu hoặc vô niệu.

- *Hội chứng xuất huyết* phát triển sớm và nặng: ban xuất huyết hoại tử ngoài da lớn, tiến triển nhanh. Kèm theo có xuất huyết niêm mạc và các phủ tạng.

- *Tiến triển*: thường nguy kịch và tử vong trong vòng 1-2 ngày đầu do truỵ tim mạch và suy thận cấp.

Cơ chế: Trước kia cho là suy thượng thận cấp gây hội chứng Waterhouse - Friderichsen. Ngày nay giải thích bằng sốc nội độc tố do rối loạn vi tuần hoàn kết hợp với sự phát triển của hội chứng đông máu rải rác nội mạch (DIC).

## 3.3. THỂ VIÊM MÀNG NÃO

### 3.3.1. Viêm màng não đơn thuần, điển hình

Viêm màng não thường xảy ra sau viêm mũi họng hoặc nhiễm khuẩn huyết nhưng cũng có thể ngay những triệu chứng đầu tiên đã là triệu chứng của viêm màng não.

- *Hội chứng nhiễm khuẩn nhiễm độc*: sốt đột ngột 39-40°C. Có thể sốt liên tục hoặc sốt theo kiểu 2 pha. Mệt mỏi, đau đầu nhiều.

- *Hội chứng màng não*: xuất hiện sớm, điển hình và đầy đủ các triệu chứng: nhức đầu dữ dội, nôn vọt, táo bón. Khám thấy: nằm ở tư thế cò súng (thường gặp ở trẻ em do tăng trương lực các cơ gấp - tư thế giảm đau), dấu hiệu cứng gáy (+), Kernig (+), Brudzinski(+), vạch màng não (+).

- *Dịch não tuỷ*

• Điển hình: áp lực tăng cao, đục mủ; Protein tăng cao, Glucose và Natri clorua giảm; tế bào tăng cao và chủ yếu là bạch cầu đa nhân.

• Không điển hình: Nước trong do: thể nhẹ hoặc đã được điều trị (còn gọi viêm màng não mủ "mất đầu"). Nếu vàng chanh hoặc lẫn máu: thể xuất huyết màng não.

### 3.3.2.Viêm màng não - não (viêm màng não thể phù não kịch phát)

Ngoài những triệu chứng của viêm màng não đơn thuần thì nổi bật lên các triệu chứng của phù não kịch phát: hôn mê, vật vã kích thích kèm theo những triệu chứng của hội chứng tăng áp lực nội sọ nặng. Mạch chậm huyết áp tăng vọt (tăng nhưng dao động). Rối loạn hô hấp nặng. Soi đáy mắt thấy phù nề gai thị cả hai bên trong đó tĩnh mạch giãn, động mạch co. Đôi khi có xuất huyết võng mạc. Bệnh nhân tử vong do suy hô hấp vào những giờ đầu, hiếm hơn vào ngày thứ 2-3 hoặc thậm chí ngày thứ 5-7 của bệnh.

### 3.4. CÁC THỂ LÂM SÀNG KHÁC

#### 3.4.1. Viêm màng não + nhiễm khuẩn huyết

Chiếm 25-50% những trường hợp nhiễm khuẩn màng não cầu toàn thân.

#### 3.4.2. Viêm màng não với hội chứng giảm áp lực nội sọ

Thường gặp ở trẻ nhỏ, áp lực dịch não tuỷ rất thấp. Bệnh diễn biến thường rất nặng với các biến chứng: tụ máu dưới màng cứng, thoát não... và tử vong. Bệnh thường gặp ở trường hợp có mất nước và rối loạn điện giải nặng.

#### 3.4.3. Thể hiếm gặp

Thể phổi, thể viêm khớp, viêm mống mắt thể mi...

### 3.5. BIẾN CHỨNG

- Liệt các dây thần kinh: II, III, IV, VII, VIII dẫn tới mù, lác, điếc.
- Viêm cơ tim, viêm màng tim.
- Dầy dính màng não (do dùng kháng sinh muộn).

Nếu dầy dính gây tắc nghẽn ở cao (ở lỗ Monro, lỗ Luschka hoặc ống Sylvius) dẫn tới phân ly protein (tăng cao) và tế bào (bình thường) và cuối cùng là não nước.

- Ở huyết quản
• Bít tắc gây hoại tử
• Xuất huyết (đặc biệt khi có đông máu rải rác nội mạch)
- Những biến chứng gây tử vong sớm
• Suy hô hấp do phù não nặng
• Truỵ tim mạch
• Chảy máu ồ ạt do đông máu rải rác nội mạch.

## 4. CHẨN ĐOÁN

### 4.1. CHẨN ĐOÁN XÁC ĐỊNH

#### 4.1.1. Lâm sàng

- Sốt cao đột ngột, rét run, viêm họng (50% trường hợp các thể có viêm họng kèm theo).
- Hội chứng màng não hoặc tụt huyết áp.
- Ban dạng xuất huyết hoại tử.

#### 4.1.2. Xét nghiệm

- Máu ngoại vi: Bạch cầu tăng (bạch cầu đa nhân tăng), tốc độ máu lắng tăng.
- Vi sinh vật: Nuôi cấy tìm màng não cầu ở máu, dịch não tuỷ, dịch nốt phỏng (ở ban xuất huyết hoại tử), nhầy họng. Cũng có thể nhuộm Gram và soi tươi, nhưng ít giá trị.

Chú ý: Khi chỉ thấy Neisseria ở nhầy họng thì phải loại trừ các Neisseria khác không phải màng não cầu. Nếu cấy máu và dịch não tuỷ thấy Neisseria thì chắc chắn là bệnh do màng não cầu.

#### 4.1.3. Dịch tễ

Nhiều người bị (thành dịch).

### 4.2. CHẨN ĐOÁN PHÂN BIỆT (TUỲ TỪNG THỂ)

Chú ý phân biệt giữa viêm màng não mủ với viêm màng não thành dịch.

## 5. ĐIỀU TRỊ

### 5.1. KHÁNG SINH

Vi khuẩn còn nhậy với nhiều loại kháng sinh. Riêng Sulfamid từ năm 1943 đã có thông báo kháng của nhóm A, sau này cả B, C.

#### 5.1.1. Penicilin

- Liều lượng tuỳ theo thể bệnh

• Viêm mũi họng: 500.000 - 1 triệu/ngày × 7 ngày

• Nhiễm khuẩn huyết: 100-200 mg/kg/ngày

• Viêm màng não: 200-400mg/kg/ngày

• Viêm màng não- não: ≥ 400 mg/kg/ngày

- Có thể kết hợp với Chlorocid: 50 mg/kg (1-1,5g/ngày cho người lớn) hoặc Sulfadizin 200 mg/kg.

- Test Penicilin: dùng Penicilin 1 ngày - ngày sau thử lại bạch cầu máu ngoại vi và dịch não tuỷ nếu đúng là màng não cầu thì bạch cầu máu ngoại vi giảm. Trong dịch não tuỷ: Tế bào và Protein đều giảm.

- Để giúp cho Penicilin thấm vào màng não tốt hơn có thể dùng thêm Cafein.

- Corticoid sẽ làm hạn chế Penicilin ngấm vào dịch não tuỷ. Do vậy, chỉ dùng khi rất cần và vài ba ngày đầu.

#### 5.1.2. Nếu kháng với Penicilin có thể dùng:

- Methicilin, Lincocin, Carbenicilin, Oxacilin.

- Ampicilin: 200 mg/kg/ngày.

- Cephalosporin thế hệ 3: 100-150 mg/kg/ngày.

Vấn đề đưa kháng sinh vào dịch não tuỷ phải rất thận trọng và chỉ dùng liều nhỏ.

### 5.2. BIỆN PHÁP ĐIỀU TRỊ KẾT HỢP

- Trợ tim mạch.

- Truyền dịch giải độc và điều chỉnh rối loạn điện giải.

- Corticoid liều cao trong thể nhiễm khuẩn huyết kịch phát (Hydrocortison 30mg/kg).

- Heparin khi có đông máu rải rác nội mạch giai đoạn 1 (tăng đông): Heparin 5 mg/kg.

- Nếu có co giật thì dùng thuốc chống co giật, an thần (Seduxen - Meprobamat).

## 6. DỰ PHÒNG

- Điều trị cách ly bệnh nhân.

- Tìm người mang vi khuẩn: ngoáy họng cấy, soi. Cách ly tạm thời những người sốt, viêm họng trong vụ dịch.

- Vệ sinh môi trường: ánh sáng, thông gió.

- Kháng sinh dự phòng chỉ dùng cho người ở ổ dịch đi công tác nơi khác và những người ở nơi khác tới ổ dịch (Sulfamid; Tetracyclin, Chlorocid. Không dùng Penicilin).

- Vacxin: Hiện nay người ta bỏ chiến lược tiêm chủng hàng loạt toàn quốc mà chỉ dùng nơi có nguy cơ dịch (nơi có ca bệnh đầu tiên hoặc những nơi có nguy cơ cao).

• Với nhóm A:

Vacxin PS (Polysaccarit).

Dùng cho trẻ em: - Trên 4 tuổi hiệu lực kéo dài hơn

* Năm thứ nhất: 100%
* Năm thứ hai: 67%

- Dưới 4 tuổi:

* Năm thứ nhất: 85%
* Năm thứ hai: 52%
* Năm thứ ba: 8%

Người ta đã chế vacxin PS của nhóm A, C, Y, W135 tiêm bắp thịt 0,5 ml chứa 50 microgam/mỗi loại.

Người ta đang nghiên cứu gắn vacxin nhóm A, C với toxoid uốn ván sẽ gây được lượng kháng thể sản xuất ra cao hơn.

• Với nhóm B

Sử dụng kháng nguyên polysaccarit (PS) để sản xuất vacxin không kết quả vì người ta cho rằng Polysaccarit của màng não cầu nhóm B giống với PS của não người do vậy cơ thể không đáp ứng miễn dịch. Hiện nghiên cứu dùng Protein màng ngoài (OMP) của Serotyp 2a nhóm B để sản xuất vacxin.

# BỆNH QUAI BỊ
## (Mumps)

## 1. DỊCH TỄ HỌC

Bệnh quai bị (còn được gọi là bệnh viêm tuyến mang tai dịch tễ hay viêm tuyến mang tai do virut quai bị) là một bệnh truyền nhiễm cấp tính, lây trực tiếp bằng đường hô hấp, hay gây thành dịch trong trẻ em, thanh thiếu niên do virut quai bị gây nên. Biểu hiện lâm sàng phổ biến nhất là viêm tuyến nước bọt mang tai không hoá mủ. Các tuyến nước bọt khác, tinh hoàn, tuỵ và hệ thần kinh trung ương cũng có thể bị tổn thương.

### 1.1. MẦM BỆNH

- Là virut nhóm ARN thuộc họ Myxovirut.
- Có hướng tính gây bệnhvới các tuyến (ngoại tiết) và thần kinh.
- Sức đề kháng kém, bị bất hoạt nhanh khi ra ánh nắng và trong điều kiện khô nóng.
- Tồn tại lâu ở nhiệt độ thấp.

### 1.2. NGUỒN BỆNH

Là những người đang mắc quai bị cấp tính ở tất cả các thể.

### 1.3. ĐƯỜNG LÂY

- Lây trực tiếp bằng đường không khí qua tiếp xúc giữa người bệnh và người lành.
- Thời gian lây: từ 7 ngày trước đến 7 ngày sau khi có triệu chứng đầu tiên của bệnh.

### 1.4. ĐẶC ĐIỂM DỊCH TỄ

- Bệnh gặp khắp nơi trên thế giới và có thể xảy ra quanh năm nhưng thường thành dịch vào mùa Đông - Xuân.
- Bệnh thường xảy ra ở thanh thiếu niên trong các tập thể: mẫu giáo, trường học, đơn vị tân binh.

### 1.5. CẢM THỤ VÀ MIỄN DỊCH

- *Cảm thụ*: Tất cả những người chưa mắc quai bị thường ở tuổi thanh thiếu niên. Trẻ dưới 2 tuổi và người già rất hiếm bị bệnh.
- *Miễn dịch*: Sau khi mắc bệnh có miễn dịch vững bền tồn tại rất nhiều năm. Có tái phát, nhưng rất hiếm. Miễn dịch mẹ tryền cho con tồn tại khoảng 1 năm.

## 2. CƠ CHẾ BỆNH SINH VÀ GIẢI PHẪU BỆNH LÝ

### 2.1. CƠ CHẾ BỆNH SINH

- Từ niêm mạc miệng, mũi, họng, kết mạc, virut đột nhập vào máu gây nhiễm virut huyết và gây nên các triệu chứng nhiễm trùng nhiễm độc ở thời kỳ đầu. Sau đó từ máu virut đột nhập vào các tuyến nước bọt (hay gặp nhất là tuyến mang tai), tuyến

sinh dục, tuỵ, thần kinh v.v... và phát triển, gây nên các triệu chứng viêm cục bộ ở các cơ quan này. Sau đó virut được đào thải qua nước bọt. Đôi khi có thể từ tuyến nước bọt đột nhập vào máu gây tổn thương ở tuyến khác.

### 2.2. GIẢI PHẪU BỆNH

- *Các tuyến nước bọt*: Chủ yếu viêm mô kẽ còn mô hạch ít bị tổn thương.

- *Tuỵ*: Viêm hoại tử cả hệ thống nội ngoại tiết.

- *Tinh hoàn:* thương tổn cả mô kẽ và biểu mô tuyến dẫn đến hoại tử các tế bào biểu mô. Sau đó các tuyến bị teo lại và tắc. Nếu bị tổn thương nặng có thể gây thiểu năng sinh dục, không có tinh trùng.

- *Thần kinh trung ương*: màng não bị viêm thâm nhiễm xuất tiết. Não: bị viêm gây phù nề, xung huyết.

## 3. LÂM SÀNG

### 3.1. PHÂN LOẠI

#### 3.1.1. Phân loại theo triệu chứng

+ Thể điển hình

+ Thể ẩn (chiếm 20% - 90% trong vụ dịch)

#### 3.1.2. Phân loại theo mức độ

Có các mức độ: nhẹ, vừa, nặng.

#### 3.1.3. Phân loại theo vị trí tổn thương

+ Thể viêm tuyến nước bọt: tuyến mang tai, dưới hàm, dưới lưỡi

+ Thể viêm tinh hoàn

+ Thể viêm tuỵ

+ Thể thần kinh: viêm màng não, viêm não

+ Thể kết hợp: Viêm tuyến mang tai + viêm tinh hoàn
Viêm tuyến mang tai + viêm màng não

### 3.2. LÂM SÀNG THỂ ĐIỂN HÌNH, MỨC ĐỘ VỪA

Là thể viêm tuyến mang tai (thể hay gặp nhất, chiếm 70% các thể có khu trú rõ).

#### 3.2.1. Nung bệnh

Trung bình từ 18 - 21 ngày.

#### 3.2.2. Khởi phát

Sốt 38 - 39°C. Đau đầu, đau mỏi toàn thân, ăn ngủ kém.

#### 3.2.3. Toàn phát

- Sau sốt 24-28 giờ xuất hiện viêm tuyến mang tai. Lúc đầu sưng một bên, sau 1-2 ngày sưng tiếp bên kia (thường sưng cả hai bên, ít gặp sưng chỉ 1 bên). Hai bên sưng thường không đối xứng (bên sưng to, bên sưng nhỏ), tuyến mang tai sưng to đôi khi làm mất rãnh trước và sau tai, có khi biến dạng mặt, mặt phình ra, cổ bạnh, cằm xệ.

- Da vùng tuyến mang tai bị sưng căng, bóng, không đỏ, ấn không lõm, sờ nóng, đau.

- Nước bọt ít, quánh.

- Viêm đỏ lỗ ống Stenon (dấu hiệu Mourson). Khi tuyến mang tai sưng không rõ ràng hoặc lúc mới khởi bệnh cần tìm 3 điểm đau của Rillet và Barthez đó là: điểm khớp thái dương - hàm, điểm mỏm xương chũm, điểm sau góc xương hàm dưới.

- Các triệu chứng khác:

+ Đau hàm khi há miệng, khi nhai, nuốt. Đau lan ra tai.

+ Họng viêm đỏ.

+ Sưng hạch góc hàm.

+ Vẫn sốt, đau đầu, có thể có nhịp tim chậm.

+ Có thể kèm viêm tuyến dưới lưỡi, dưới hàm.

- Xét nghiệm máu: Bạch cầu giảm, bạch cầu đa nhân trung tính giảm, lympho tăng tương đối, Amylaza máu và nước tiểu đều tăng.

### 3.2.4. LUI BỆNH

Bệnh tự khỏi trong vòng 10 ngày. Thường hết sốt sau 3-4 ngày, tuyến hết sưng trong vòng 8-10 ngày, hạch sưng kéo dài hơn tuyến một chút. Tuyến nước bọt không bao giờ hoá mủ (trừ khi bội nhiễm vi khuẩn) và cũng không bao giờ bị teo.

## 3.3. NHỮNG THỂ LÂM SÀNG KHÁC

### 3.3.1. Viêm tuyến nước bọt dưới lưỡi, dưới hàm

- Thường đi kèm với viêm tuyến mang tai, hiếm khi riêng biệt.

- Khi viêm tuyến dưới hàm làm cằm xệ xuống, khó nuốt và nuốt đau. Viêm tuyến dưới lưỡi làm lưỡi lè ra.

- Xét nghiệm: Amylaza máu và nước tiểu đều tăng.

### 3.3.2. Những thể khu trú ngoài tuyến nước bọt

Có thể xảy ra trước, cùng hoặc sau viêm tuyến nước bọt. Đôi khi không đi kèm viêm tuyến nước bọt.

#### *3.3.2.1. Viêm tinh hoàn (orchitis)*

- Hay gặp ở nam giới đang tuổi dậy thì hoặc đã trưởng thành.

- Tỷ lệ mắc tuỳ vụ dịch, tuỳ theo tác giả (từ 10% - 30% số mắc bệnh quai bị). Nhưng là nơi khu trú hay gặp đứng thứ hai sau viêm tuyến nước bọt mang tai.

- Thường bị một bên, ít gặp cả hai bên. Khi bị cả hai bên thì cũng sưng cách nhau 2-3 ngày.

- Thường xuất hiện sau viêm tuyến nước bọt và khi các triệu chứng viêm tuyến nước bọt đã dịu đi. Thường vào ngày thứ 5 đến thứ 10 của bệnh thấy sốt xuất hiện trở lại hoặc sốt tăng lên. Có thể buồn nôn, nôn. Tinh hoàn đau, nhất là khi đi lại và to gấp 2-3 lần bình thường, sờ thấy chắc, da bìu có thể nề, căng đỏ. Trong những trường hợp nặng có thể kèm thêm viêm thừng tinh, viêm mào tinh hoàn và tràn dịch màng tinh hoàn.

- Tiến triển: Thường hết sốt sau 3-5 ngày. Tinh hoàn giảm sưng từ từ, có thể 3-4 tuần sau tinh hoàn mới hết sưng đau (với thể nặng) và không bao giờ có mủ.

Tinh hoàn có bị teo hay không phải đợi khoảng hai tháng sau mới biết chắc (tỷ lệ teo tinh hoàn khoảng 5/1000 viêm tinh hoàn). Chứng vô tinh trùng rất hiếm. Chức năng nội tiết thường không bị ảnh hưởng. Theo kinh điển nếu teo tinh hoàn có thể gây các tình trạng như: không có tinh trùng, vô sinh, chậm lớn, mất nam tính và liệt dương. Ngày nay qua theo dõi nhiều năm, đa số các tác giả thấy rằng:

- Nếu teo 1 tinh hoàn sẽ không có ảnh hưởng gì, bên lành sẽ hoạt động bù trừ.

- Khi bị teo cả 2 bên hoặc ở người chỉ có 1 tinh hoàn thì tỷ lệ bị ảnh hưởng hoạt động sinh dục và vô sinh cũng thấp.

***3.3.2.2. Viêm buồng trứng (Oophoritis)***

- Ngược lại với viêm tinh hoàn, viêm buồng trứng do quai bị rất hiếm gặp.

- Biểu hiện: sốt, nôn, đau hố chậu (nếu đau bên phải dễ lầm lẫn với viêm ruột thừa) có thể có xuất huyết tử cung nhẹ.

- Di chứng: rất hiếm để lại di chứng.

***3.3.2.3. Viêm tuỵ (Pancreatitis)***

- Ít gặp, tỷ lệ tuỳ theo tác giả.

- Biểu hiện: có thể gặp chỉ có biến đổi về sinh hoá đến biểu hiện viêm tuỵ cấp rõ rệt với đau bụng dữ dội ở thượng vị lan ra sườn trái và sau lưng, buồn nôn, nôn, chán ăn, có thể có sốt, ỉa lỏng. Amylaza máu và nước tiểu đều cao.

***3.3.2.4. Những khu trú ở hệ thần kinh***

a. Viêm màng não do virut quai bị

- Gặp khoảng 16% các trường hợp quai bị.

- Thường xuất hiện sau khi viêm tuyến nước bọt vài ngày (đôi khi xuất hiện trước).

- Biểu hiện: sốt cao đột ngột, rét run, mệt, nhức đầu, buồn nôn, nôn vọt. Khám có cứng gáy (+), Kernig (+). Dịch não tuỷ trong suốt, tăng áp lực, protein tăng nhẹ. Đường và muối tăng nhẹ hoặc bình thường. Tế bào tăng từ vài chục tới vài trăm cái trong $l/mm^3$ mà trong đó tế bào lympho chiếm ưu thế (thường > 70%). Đây là một loại viêm màng não nước trong.

b. Viêm não

- Có thể xảy ra cùng hoặc sau viêm tuyến mang tai 2-3 tuần. Đôi khi đơn độc.

- Thường kèm viêm màng não.

- Biểu hiện: sốt cao đột ngột, rét run, mệt, nhức đầu mất ngủ rồi mê sảng, rối loạn ý thức, co giật rồi hôn mê.

- Viêm não do virut quai bị nói chung có tiên lượng tốt hơn viêm não do các virut khác. Bệnh thường lành tính, có thể khỏi sau 1-2 tuần không có di chứng. Hãn hữu có tử vong.

c. Các biểu hiện thần kinh khác

Viêm tuỷ sống, viêm đa rễ và dây thần kinh, viêm các dây thần kinh sọ (II, VII, VIII).

*3.3.2.5. Những khu trú khác của quai bị (rất hiếm gặp)*

Viêm cơ tim, viêm phổi không điển hình, tràn dịch màng phổi, viêm thận.

## 3.4. TIÊN LƯỢNG - BIẾN CHỨNG VÀ DI CHỨNG

### 3.4.1. Tiên lượng

Nói chung là lành tính. Hãn hữu có thể có tử vong do viêm não, viêm cơ tim, viêm tuỵ.

### 3.4.2. Biến chứng và di chứng

- Phụ nữ có mang bị quai bị có thể bị sảy thai, đẻ non.
- Nam giới: Bị viêm tinh hoàn nặng cả hai bên có thể để lại di chứng teo tinh hoàn, vô sinh.
- Đái tháo đường do viêm tuỵ, điếc do tổn thương dây thần kinh số VIII.

# 4. CHẨN ĐOÁN

## 4.1. CHẨN ĐOÁN XÁC ĐỊNH

Dựa dịch tễ, lâm sàng, xét nghiệm.

- Dịch tễ: + Đang có dịch quai bị nơi bệnh nhân sống.
  + Mùa Đông - Xuân.
- Lâm sàng

Có viêm tuyến mang tai cấp không có xu hướng hoá mủ, thường bị hai bên, xuất hiện không cùng một lúc.

- Xét nghiệm

. Số lượng bạch cầu trong máu giảm, bạch cầu lympho tăng cao.

. Amylaza máu và nước tiểu tăng cao.

. Trong viêm tuỵ có thể kèm Lipase máu cao.

. Phân lập virut quai bị ở nước bọt và dịch não tuỷ.

. Huyết thanh chẩn đoán: làm phản ứng kết hợp bổ thể hoặc phản ứng ức chế ngưng kết hồng cầu.

## 4.2. CHẨN ĐOÁN PHÂN BIỆT

### 4.2.1. Khi viêm tuyến mang tai một bên cần phân biệt với

*4.2.1.1. Viêm mủ tuyến mang tai*

Do vi khuẩn thương hàn, tụ cầu, liên cầu... Viêm tuyến mang tai một bên có sưng, nóng, đỏ, đau rõ. Có xu hướng hoá mủ nên ấn lõm. Vuốt dọc ống Stenon có mủ chảy ra. Bạch cầu tăng cao, bạch cầu đa nhân trung tính tăng cao.

*4.2.1.2. Sỏi tuyến nước bọt mang tai*

- Thường bị đi bị lại nhiều lần, sưng tăng lên theo các bữa ăn.
- Chụp tuyến nước bọt thấy sỏi.

*4.2.1.3. Viêm hạch góc hàm dưới*

Do viêm nhiễm ở khu vực xung quanh (răng, hàm, họng, hầu, hạch bạch nhân):

- Hạch có ranh giới rõ, di động, đau.
- Bạch cầu ở máu ngoại vi tăng cao, bạch cầu đa nhân trung tính tăng cao.
- Có ổ viêm ở khu vực lân cận.

### 4.2.2. Khi sưng cả hai bên cần phân biệt với

Phì đại tuyến mang tai 2 bên bất thường:

- Không có dấu hiệu bệnh lý như: sốt, đau tuyến mang tai.
- Bệnh đã có từ lâu.
- Không thấy sưng lên hoặc giảm đi qua theo dõi một số ngày.

## 5. ĐIỀU TRỊ

Không có thuốc đặc trị, chủ yếu điều trị triệu chứng.

### 5.1. THỂ VIÊM TUYẾN MANG TAI

- Súc miệng: nước muối 0,9%, dung dịch Axit Boric 5%.
- Hạ sốt nếu sốt quá cao, giảm đau.
- An thần nhẹ.
- Uống nước chanh, cam, ăn lỏng.
- Nằm nghỉ tại giường, hạn chế đi lại, trong thời gian còn sốt, còn sưng tuyến (thường là 7-8 ngày đầu).
- Cách ly tối thiểu 10 ngày.

### 5.2. THỂ VIÊM TINH HOÀN

- Nằm nghỉ tại giường khi còn sưng đau.
- Mặc si-lip để treo tinh hoàn.
- Giảm đau: Chườm đá, uống Aspirin 0,5×2 viên/lần, uống 2 lần/ngày (uống lúc no) dùng 3-4 ngày.

Nếu đau tinh hoàn nặng dùng Aspirin không đỡ có thể dùng thêm Codein với liều 30 mg-60mg/ngày cho người lớn (chỉ dùng 2-3 ngày).

- Giảm viêm: Cortanxyl 20mg-30mg/ngày chia 2 lần uống lúc no, dùng 3-4 ngày.
- Sau khi tinh hoàn đỡ sưng đau có thể dùng vitamin E từ 1-2 tháng để tăng sinh tinh trùng.

### 5.3. ĐIỀU TRỊ VIÊM TỤY

- Chống đau bụng: dùng các thuốc giảm đau (Atropin, Dolacgan, Mocphin...) tuỳ mức độ đau, nhưng chỉ dùng khi có chẩn đoán chắc chắn là viêm tuỵ cấp do Quai bị.
- Chống nôn: Primperan 10 mg x 1viên/lần.

### 5.4. ĐIỀU TRỊ VIÊM NÃO

- Chống phù nề não.
- Corticoid kết hợp kháng sinh phòng bội nhiễm.
- Trợ tim mạch, bù nước điện giải, nuôi dưỡng.
- Săn sóc hộ lý.

### 5.5. ĐIỀU TRỊ VIÊM MÀNG NÃO

Nghỉ ngơi - chống đau - chọc sống lưng lấy dịch não tuỷ 1-2 lần, rút ra 10-15 ml dịch mỗi lần.

## 6. DỰ PHÒNG

- Cách ly 10-21 ngày nếu thấy cần (thường là 10 ngày).
- Đeo mạng khi tiếp xúc với bệnh nhân.
- Phụ nữ có thai bị bệnh nếu có điều kiện tiêm Globulin miễn dịch đặc hiệu, liều 0,3 mg/kg, dùng 1 liều tiêm bắp duy nhất.
- Vacxin sống giảm hoạt (thường kết hợp với các vacxin khác như: sởi...).

Liều 0,5 ml/tiêm dưới da một lần duy nhất phòng bệnh cho thanh, thiếu niên nhi đồng chưa có miễn dịch (đặc biệt cho người chỉ có một tinh hoàn, nghe kém). Vacxin cho miễn dịch tốt, không có tai biến. Bảo vệ được 3 năm đến 5 năm.

# BỆNH SỞI
# (Measles)

## 1. DỊCH TỄ HỌC

Bệnh sởi là một bệnh truyền nhiễm cấp tính, lây theo đường hô hấp, do virut sởi (thuộc nhóm Paramyxovirut) gây ra. Bệnh có đặc điểm lâm sàng là sốt, phát ban có chu kỳ. Bệnh chủ yếu gặp ở trẻ em.

### 1.1. MẦM BỆNH

Là virut sởi thuộc họ Paramyxoviridae, virut hình cầu, đường kính 120-250 nm, sức chịu đựng yếu, dễ bị diệt với các thuốc khử trùng thông thường, ánh sáng mặt trời, sức nóng v.v... ở nhiệt độ 56°C bị diệt trong 30 phút.

Virut sởi có 2 kháng nguyên:

- Kháng nguyên ngưng kết hồng cầu (Hemagglutinin).
- Kháng nguyên tan hồng cầu (Hemolysin).

Khi virut vào trong cơ thể bệnh nhân sẽ kích thích sinh kháng thể. Bằng kỹ thuật kết hợp bổ thể và kỹ thuật ức chế ngưng kết hồng cầu... giúp cho chẩn đoán bệnh.

Kháng thể xuất hiện từ ngày thứ 2-3 sau khi mọc ban và tồn tại lâu dài. Miễn dịch trong sởi là miễn dịch bền vững.

### 1.2. NGUỒN BỆNH

Là bệnh nhân, bệnh có thể lây từ 2- 4 ngày trước khi phát bệnh cho đến ngày thứ 5-6 từ khi mọc ban.

### 1.3. ĐƯỜNG LÂY

Lây qua đường hô hấp.

- Lấy trực tiếp khi bệnh nhân ho, hắt hơi, nói chuyện v.v..
- Lây gián tiếp ít gặp vì virut sởi dễ bị diệt ở ngoại cảnh.

### 1.4. SỨC THỤ BỆNH VÀ MIỄN DỊCH

- Tỷ lệ thụ bệnh 100% ở người chưa có miễn dịch. Lây truyền mạnh trong những tập thể chưa có miễn dịch (nhà trẻ, mẫu giáo ...).
- Hay gặp ở trẻ nhỏ từ 1- 4 tuổi. Trẻ dưới 6 tháng ít mắc vì có miễn dịch của mẹ.
- Người lớn rất ít mắc bệnh vì đã bị mắc từ bé. Người lớn nếu mắc bệnh thường là những người ở vùng cao, hẻo lánh, đảo xa v.v.. từ nhỏ chưa tiếp xúc với virut sởi.
- Bệnh thường phát vào mùa đông xuân.
- Miễn dịch sau khi khỏi bệnh là bền vững, vì vậy rất hiếm khi mắc lại lần thứ 2.
- Là bệnh gây suy giảm miễn dịch nên bệnh nhân dễ mắc thêm bệnh khác.
- Tỷ lệ tử vong cao: 0,02 % ở các nước tiên tiến, 0,3-0,7% ở các nước đang phát triển.
- Hiện nay nhờ có vacxin sởi được tiêm phòng rộng rãi nên tỷ lệ mắc bệnh và tử vong đã giảm nhiều. Đây là bệnh nằm trong "Chương trình tiêm chủng mở rộng" ở nước ta.

## 2. CƠ CHẾ BỆNH SINH VÀ GIẢI PHẪU BỆNH LÝ

### 2.1. CƠ CHẾ BỆNH SINH

- Virut sởi xâm nhập cơ thể qua đường hô hấp. Tại đây, virut nhân lên ở tế bào biểu mô của đường hô hấp và ở các hạch bạch huyết lân cận. Sau đó, virut vào máu (nhiễm virut máu lần thứ nhất). Thời kỳ này tương ứng với thời kỳ nung bệnh.
- Từ máu, theo các bạch cầu, virut đến các phủ tạng (phổi, lách, hạch, da...) gây tổn thương các cơ quan và các triệu chứng lâm sàng thời kỳ toàn phát. Ban ở da và niêm mạc chính là hiện tượng đào thải virut của cơ thể và phản ứng miễn dịch bệnh lý.
- Từ khoảng ngày thứ hai - ba từ khi mọc ban, cơ thể sinh kháng thể. Kháng thể tăng lên thì virut bị loại khỏi máu. Bệnh chuyển sang thời kỳ lui bệnh.

### 2.2. GIẢI PHẪU BỆNH LÝ

Tổn thương giải phẫu bệnh điển hình là xuất hiện các tế bào khổng lồ (tế bào Hecht) đó là hợp bào chứa nhiều nhân và hạt vùi (chứa virut ở trong) trong nhân và

nguyên sinh chất. Tế bào khổng lồ xuất hiện ngày thứ 4 - 5 trước mọc ban và kéo dài 3 - 4 ngày sau mọc ban.Các tế bào này tìm thấy ở tổ chức lympho, biểu mô niêm mạc khí quản, họng, phổi, ống tiêu hoá v.v..

## 3. LÂM SÀNG

### 3.1. THỂ THÔNG THƯỜNG ĐIỂN HÌNH

**3.1.1. Nung bệnh:** 8-11 ngày.

**3.1.2. Khởi phát (giai đoạn viêm xuất tiết):** 3-4 ngày.

- Sốt nhẹ hoặc vừa, sau sốt cao.

- Viêm xuất tiết mũi, họng, mắt: chảy nước mắt nước mũi, ho, viêm màng tiếp hợp, mắt có gỉ kèm nhèm, sưng nề mi mắt.

- Nội ban xuất hiện (ngày thứ 2): gọi là hạt Koplick, đó là các hạt trắng, nhỏ như đầu đinh ghim, từ vài nốt đến vài chục, vài trăm nốt mọc ở niêm mạc má (phía trong miệng, ngang răng hàm), xung quanh hạt Koplick niêm mạc má thường có xung huyết. Các hạt Koplick chỉ tồn tại 24-48 giờ. Đây là dấu hiệu có giá trị chẩn đoán sớm và chắc chắn.

- Hạch bạch huyết sưng.

- Xét nghiệm ở giai đoạn này có bạch cầu tăng vừa, Neutro tăng.

**3.1.3. Toàn phát (giai đoạn mọc ban)**

- Ban mọc ngày 4 - 6, ban dát sẩn, ban nhỏ hơi nổi gờ trên mặt da, giữa các ban là khoảng da lành. Ban mọc rải rác hay dính liền với nhau thành từng đám tròn 3-6mm. Ban mọc theo thứ tự:

Ngày 1: mọc ở sau tai, lan ra mặt.

Ngày 2: lan xuống đến ngực, tay.

Ngày 3: lan đến lưng, chân.

Ban kéo dài 6 ngày rồi lặn theo thứ tự trên.

- Ban mọc ở bên trong niêm mạc (nội ban): ở đường tiêu hoá gây rối loạn tiêu hoá, đi lỏng; ở phổi gây viêm phế quản, ho.

- Toàn thân: Khi ban bắt đầu mọc, toàn thân nặng lên, sốt cao hơn, mệt hơn. Khi ban mọc đến chân nhiệt độ giảm dần, triệu chứng toàn thân giảm dần rồi hết.

- Xét nghiệm ở giai đoạn này có bạch cầu giảm, neutro giảm, lympho tăng.

**3.1.4. Lui bệnh (giai đoạn ban bay)**

Thường vào ngày thứ 6 ban bắt đầu bay. Ban bay theo thứ tự từ mặt đến thân mình và chi, để lại các nốt thâm có tróc da mỏng, mịn kiểu bụi phấn hay vảy cám. Những chỗ da thâm của ban bay và chỗ da bình thường tạo nên mầu da loang lổ gọi là dấu hiệu "vằn da hổ" đó là dấu hiệu đặc hiệu để truy chẩn đoán. Toàn thân bệnh nhân hồi phục dần nếu không biến chứng.

## 3.2. CÁC THỂ LÂM SÀNG KHÁC

### 3.2.1. Thể bệnh theo tiên lượng

*3.2.1.1. Thể nhẹ*

- Không sốt hoặc sốt nhẹ.
- Viêm xuất tiết mũi họng nhẹ
- Ban thưa, mờ, lặn nhanh.
- Hay gặp ở trẻ dưới 6 tháng (còn miễn dịch của mẹ).

Chú ý: đánh giá tiên lượng sởi phải căn cứ chủ yếu vào hội chứng nhiễm khuẩn nhiễm độc toàn thân, không nên chỉ dựa vào ban, vì ban thưa có thể gặp ở thể nhẹ nhưng cũng có thể gặp ở thể nặng khi trẻ suy dinh dưỡng tính phản ứng yếu. Ngược lại ban mọc dầy không nhất thiết là nặng vì có thể gặp ở trẻ dinh dưỡng tốt, tính phản ứng mạnh.

*3.2.1.2. Thể vừa:* Thể thông thường điển hình (như mô tả trên).

*3.2.1.3. Thể nặng (thể sởi ác tính)*

Các dấu hiệu ác tính thường xuất hiện nhanh chóng trong vài giờ trên những thể địa quá mẫn, vào cuối giai đoạn khởi phát, trước lúc mọc ban. Thường có các triệu chứng sau: sốt cao vọt 39 - 41$^0$C, u ám, vật vã, mê sảng, hôn mê, co giật, mạch nhanh, huyết áp tụt, thở nhanh, tím tái, nôn, ỉa lỏng, đái ít, xuất huyết dưới da hay phủ tạng... Tuỳ theo khi triệu chứng nào nổi bật, sẽ có:

* Sởi ác tính thể xuất huyết: xuất huyết dưới da hoặc nội tạng.

* Sởi ác tính thể phế quản - phổi: biểu hiện chủ yếu là suy hô hấp.

* Sởi ác tính thể nhiễm độc nặng: sốt cao, vật vã, co giật mạnh, hôn mê, mạch nhanh nhỏ, huyết áp tụt.

* Sởi ác tính thể ỉa chảy: rối loạn tiêu hoá nổi bật.

* Sởi ác tính thể bụng cấp: giống viêm ruột thừa thường gặp ở trẻ từ 6 tháng đến 2 tuổi, trẻ suy dinh dưỡng hoặc còi xương, trẻ đang mắc các bệnh khác...

### 3.2.2. Thể bệnh theo thể địa

- Sởi ở trẻ dưới 6 tháng thường nhẹ
- Sởi ở trẻ 6 tháng - 2 tuổi: thường nặng
- Sởi ở trẻ suy dinh dưỡng - còi xương: sởi thường không điển hình và nặng.
- Sởi ở trẻ đã được gây miễn dịch bằng Gamma globulin hoặc vacxin: thường nhẹ.
- Sởi ở phụ nữ có thai: gây sảy thai, dị dạng, đẻ non...
- Sởi kết hợp với các bệnh nhiễm trùng khác như: ho gà, lao, bạch hầu... làm bệnh nặng lên.

## 3.3. BIẾN CHỨNG

### 3.3.1. Biến chứng đường hô hấp

#### *3.3.1.1. Viêm thanh quản*

- Giai đoạn sớm, là do virut sởi: xuất hiện ở giai đoạn khởi phát, giai đoạn đầu của mọc ban thường mất theo ban, hay có Croup giả, gây cơn khó thở do co thắt thanh quản.

- Giai đoạn muộn: do bội nhiễm (hay gặp do tụ cầu, liên cầu, phế cầu...), xuất hiện sau mọc ban. Diễn biến thường nặng: sốt cao vọt lên, ho ông ổng, khàn tiếng, khó thở, tím tái.

#### *3.3.1.2. Viêm phế quản*

Thường do bội nhiễm, xuất hiện vào cuối thời kỳ mọc ban. Biểu hiện sốt lại, ho nhiều, nghe phổi có ran phế quản, bạch cầu tăng, neutro tăng, X quang có hình ảnh viêm phế quản.

#### *3.3.1.3. Viêm phế quản - phổi*

Do bội nhiễm, thường xuất hiện muộn sau mọc ban. Biểu hiện nặng: sốt cao khó thở, khám phổi có ran phế quản và ran nổ. X quang có hình ảnh phế quản phế viêm (nốt mờ rải rác 2 phổi). Bạch cầu tăng, neutro tăng, thường là nguyên nhân gây tử vong trong bệnh sởi, nhất là ở trẻ nhỏ.

### 3.3.2. Biến chứng thần kinh

#### *3.3.2.1. Viêm não - màng não - tuỷ cấp*

Là biến chứng nguy hiểm gây tử vong và di chứng cao. Gặp ở 0,1-0,6% bệnh nhân sởi. Thường gặp ở trẻ lớn (tuổi đi học), vào tuần đầu của ban (ngày 3-6 của ban). Khởi phát đột ngột, sốt cao vọt co giật, rối loạn ý thức: u ám - hôn mê, liệt 1/2 người hoặc 1 chi, liệt dây III, VII, hay gặp hội chứng tháp - ngoại tháp, tiểu não, tiền đình v.v..

- Viêm màng não kiểu thanh dịch (do virut).

- Viêm tuỷ: liệt 2 chi dưới, rối loạn cơ vòng.

Cơ chế: có 2 giả thuyết, cho là phản ứng dị ứng hoặc là phản ứng miễn dịch bệnh lý.

#### *3.3.2.2. Viêm màng não*

- Viêm màng não thanh dịch do virut sởi.

- Viêm màng não mủ sau viêm tai do bội nhiễm.

#### *3.3.2.3. Viêm não chất trắng bán cấp xơ hoá (Van Bogaert):*

Hay gặp ở tuổi 2-20 tuổi, xuất hiện muộn có khi sau vài năm, điều này nói lên virut sởi có thể sống tiềm tàng nhiều năm trong cơ thể bệnh nhân có đáp ứng miễn dịch bất thường. Diễn biến bán cấp từ vài tháng đến 1 năm. Bệnh nhân chết trong tình trạng tăng trương lực cơ và co cứng mất não.

### 3.3.3. Biến chứng đường tiêu hoá

*3.3.3.1. Viêm niêm mạc miệng*

- Lúc đầu do virut sởi, thường hết cùng với ban.
- Muộn thường do bội nhiễm.

*3.3.3.2. Cam tẩu mã (noma)*

Xuất hiện muộn, do bội nhiễm xoắn khuẩn Vincent là một loại vi khuẩn hoại thư, gây loét niêm mạc miệng, lan sâu rộng vào xương hàm gây hoại tử niêm mạc, viêm xương, rụng răng, hơi thở hôi thối.

*3.3.3.3. Viêm ruột*

Do bội nhiễm các loại vi khuẩn như Shigella, E. coli...

### 3.3.4. Biến chứng tai - mũi - họng

- Viêm mũi họng bội nhiễm.
- Viêm tai - viêm tai xương chũm.

### 3.3.5. Biến chứng do suy giảm miễn dịch

Dễ mắc thêm các bệnh khác như lao, bạch hầu, ho gà v.v..

## 4. CHẨN ĐOÁN

4.1. CHẨN ĐOÁN XÁC ĐỊNH, CĂN CỨ VÀO:

### 4.1.1. Lâm sàng

- Hội chứng nhiễm khuẩn nhiễm độc nặng
- Hội chứng viêm long đường hô hấp
- Ban giai đoạn sớm: hạt Koplick
- Giai đoạn toàn phát: ban dát sẩn mọc theo thứ tự từ mặt xuống thân mình và chi. Ban bay cũng theo thứ tự và để lại trên da vết vằn da hổ.

### 4.1.2. Xét nghiệm

- Phân lập virut từ máu, mũi họng(giai đoạn sớm). Thực tế rất ít áp dụng.
- Tìm tế bào khổng lồ Hecht ở dịch tiết mũi họng (ít áp dụng).
- Chẩn đoán huyết thanh: phản ứng ngăn ngưng kết hồng cầu, phản ứng kết hợp bổ thể, phản ứng ELISA: làm 2 lần, cách nhau 7-10 ngày, hiệu giá kháng thể lần hai tăng gấp 4 lần là có giá trị chẩn đoán.

Các xét nghiệm trên ít có giá trị thực tế vì khó thực hiện.

### 4.1.3. Tuổi - mùa - dịch tễ

4.2. CHẨN ĐOÁN PHÂN BIỆT

### 4.2.1. Bệnh Rubella (hay bệnh sởi Đức)

- Sốt nhẹ, viêm long đường hô hấp nhẹ, dấu hiệu nhiễm độc không rõ.

- Ban dát sẩn dạng sởi nhưng thường nhỏ hơn, mọc thưa hơn và mọc sớm ngay từ ngày thứ 1 - 2, mọc cùng lúc, khi bay để lại vết thâm, không có hạt Koplick.

- Hạch sau tai, chẩm sưng đau.

- Xét nghiệm máu: tăng tương bào (plasmoxit).

- Chẩn đoán xác định bằng phản ứng ngăn ngưng kết hồng cầu.

**4.2.2. Bệnh do virut có phát ban khác** (Virut Adeno, ECHO, Coxsackie v.v..).

Ban dát sẩn dạng sởi thường mọc toàn thân không theo thứ tự.

### 4.2.3. Ban dị ứng

Ban toàn thân không theo thứ tự, thường ngứa, có nguyên nhân dùng thuốc, thời tiết, thức ăn v.v..

## 5. ĐIỀU TRỊ VÀ DỰ PHÒNG

### 5.1. ĐIỀU TRỊ

Chủ yếu là điều trị triệu chứng -săn sóc và nuôi dưỡng.

- Hạ sốt: phương pháp vật lý, thuốc hạ sốt thông thường (Paracetamol).

- An thần.

- Thuốc ho, long đờm.

- Kháng histamin: Dimedron, Pipolphen.

- Sát trùng mũi họng: nhỏ mắt nhỏ mũi bằng dung dịch Chloromycetin, Argyrol.

- Kháng sinh chỉ dùng khi có bội nhiễm và dùng cho trẻ dưới 2 tuổi, và trẻ suy dinh dưỡng.

- Khi có biến chứng: viêm thanh quản, viêm não, sởi ác tính thì dùng kháng sinh và Corticoit.

- Các biện pháp hồi sức tuỳ theo triệu chứng của bệnh nhân: hồi sức hô hấp khi có suy hô hấp (thở $O_2$, hô hấp hỗ trợ v.v..) hồi sức tim mạch v.v..

- Chế độ ăn uống tốt.

### 5.2. DỰ PHÒNG

- Gamma globulin 40mg/kg dùng phòng bệnh khẩn cấp cho trẻ suy dinh dưỡng, hoặc trẻ đang bị một bệnh khác v.v... mà có tiếp xúc với trẻ bị sởi.

- Vacxin sởi: vacxin sống, giảm độc lực dùng cho trẻ 6 - 9 tháng tuổi trở lên, có tác dụng bảo vệ cao. Vacxin sởi là một vacxin bắt buộc trong "Chương trình tiêm chủng mở rộng" ở nước ta hiện nay. Nhờ đó, hiện nay tỷ lệ mắc bệnh và tỷ lệ tử vong do bệnh sởi đã giảm nhiều.

# BỆNH BẠCH HẦU
## (Diphtheria)

## 1. DỊCH TỄ HỌC

Bệnh bạch hầu là một bệnh truyền nhiễm cấp tính, lây theo đường hô hấp, do trực khuẩn Corynebacterium diphtheriae gây nên. Đặc điểm lâm sàng của bệnh là tổn thương chủ yếu ở vùng mũi, họng, thanh quản... với những màng giả kèm theo những biểu hiện nhiễm độc nặng (thường là nhiễm độc thần kinh và viêm cơ tim) do ngoại độc tố.

### 1.1. MẦM BỆNH

- C. diphtheriae (còn có tên gọi là trực khuẩn Klebs - Loeffler) là trực khuẩn hình que, không vỏ, không sinh nha bào, hai đầu tròn, ái khí, bắt màu gram (+). Kích thước 2- 6 × 0,5 -1 μm, thường xếp với nhau thành từng đám. Trong môi trường nuôi cấy, khuẩn lạc có màu xám đến đen.

- Có 3 típ sinh học là Gravis, Intermedius và Mitis. Các típ này đều có kháng nguyên chung là Polyosit, các vi khuẩn giả bạch hầu không có kháng nguyên này.

- C. diphtheriae ở nhiệt độ phòng, trong màng giả đã khô hoặc dính vào quần áo, đồ dùng..., có thể sống được khá lâu. Chết ở $50^0$ C/6 phút, $65^0$ C/2 phút. Trong điều kiện khí hậu khô, hanh, lạnh... vi khuẩn chịu đựng khá hơn.

- Ngoại độc tố bạch hầu là yếu tố gây bệnh chủ yếu. Lượng độc tố có liên quan đến các típ sinh học.

### 1.2. DỊCH TỄ

#### 1.2.1. Nguồn bệnh

Duy nhất là người (bệnh nhân và người mang khuẩn). Bệnh nhân có thể lây cuối thời kỳ nung bệnh. Người mang khuẩn có thể là người mang khuẩn không triệu chứng (chiếm 10 -50% trong vụ dịch) hoặc mang khuẩn sau khi bị bệnh (có thể kéo dài 2 - 3 tuần đến hàng tháng, có trường hợp đến 64 tuần).

#### 1.2.2. Đường lây

- *Lây chủ yếu qua đường hô hấp* do tiếp xúc trực tiếp (ho, hắt hơi, nói chuyện...) thông qua dịch tiết từ mũi, họng của bệnh nhân.

- *Ngoài ra*, có thể lây gián tiếp qua đồ dùng, quần áo, thức ăn...bị ô nhiễm mầm bệnh (trong đó sữa tươi rất đáng chú ý)

#### 1.2.3. Sức thụ bệnh, miễn dịch và đặc điểm dịch tễ

- *Trẻ sơ sinh:* thường có miễn dịch thụ động từ mẹ truyền cho nên không mắc bệnh. Miễn dịch này mất đi trước tháng thứ 6.

- *Tuổi dễ mắc bệnh* là trẻ em dưới 15 tuổi. Chỉ số nhiễm bệnh khoảng 15 - 20% ở trẻ chưa có miễn dịch.

- *Những nước vùng ôn đới* và những tháng mùa lạnh thường dễ có dịch xảy ra.

- *Miễn dịch sau khi khỏi bệnh* không phải lúc nào cũng bền vững (tỷ lệ tái phát bệnh khoảng 2 - 5%). Nhiễm khuẩn thể ẩn cũng có miễn dịch như khi bị bệnh. Miễn dịch sau tiêm giải độc tố thường kéo dài và giảm dần, do vậy ở người lớn nếu không tiêm chủng nhắc lại vẫn có thể bị bệnh. Phát hiện khả năng miễn dịch của cơ thể với trực khuẩn bạch hầu bằng phản ứng Schick - đó là một phản ứng trung hòa (tiêm trong da một lượng nhỏ 0,1 ml độc tố bạch hầu nguyên chất, tương đương 1/50 MLD, hòa tan trong albumin). Nếu cơ thể không có kháng thể kháng độc tố bạch hầu sẽ có phản ứng viêm tại chỗ. Ngược lại, khi phản ứng (-) là cơ thể có kháng thể kháng độc tố bạch hầu. Tuy nhiên, phản ứng Schick thường chỉ được áp dụng trong điều tra dịch tễ bệnh bạch hầu.

## 2. CƠ CHẾ BỆNH SINH VÀ GIẢI PHẪU BỆNH LÝ

### 2.1. CƠ CHẾ BỆNH SINH

- *C. diphtheriae* có ái tính với niêm mạc đường hô hấp trên, nhất là niêm mạc mũi, họng, amydal. Chúng còn có thể xâm nhập qua da bị tổn thương, niêm mạc sinh dục, tiết niệu, kết mạc mắt ...Từ đây, C. diphtheriae tiết ra ngoại độc tố theo hệ tuần hoàn và bạch huyết đi khắp cơ thể gây ra các tổn thương và nhiễm độc các cơ quan, nhất là ở tim, hệ thần kinh trung ương, thận, thượng thận...

- *Ngoại độc tố bạch hầu* là một chuỗi Polypeptid, khi đứt cầu nối Disulfid sẽ chia thành 2 phần: phần B gắn được với thụ thể của màng tế bào và phần A xuyên qua được màng tế bào, làm giảm quá trình tổng hợp Protein dẫn đến thoái hóa và chết tế bào.

- *Kháng độc tố bạch hầu* chỉ có khả năng trung hòa được các gốc tự do còn đang lưu hành trong máu, chưa xâm nhập được vào trong tế bào.

### 2.2. GIẢI PHẪU BỆNH LÝ

- *Tổn thương cơ bản* trong bệnh bạch hầu là viêm tơ huyết tạo thành màng giả. Các tế bào biểu mô bị hoại tử, kèm theo xuất huyết, thoát dịch có nhiều fibrinogen. Fibrinogen gặp Thrombokinase (được giải phóng ra từ tổ chức, tế bào hoại tử) sẽ đông vón lại thành màng fibrin bám chặt vào lớp biểu mô. Trong màng giả còn có các tế bào thực bào và trực khuẩn bạch hầu. Màng giả thường gặp ở niêm mạc mũi, họng, amydal, thanh quản...

- *Tim* thường to ra, thoái hóa cơ tim.

- *Thần kinh*: viêm dây thần kinh (thoái hoá lớp myelin và tổn thương lớp tủy), sừng trước và sau của tuỷ sống hay bị tổn thương, hiếm hơn là xuất huyết não và viêm màng não.

- *Các cơ quan khác*: thận to, phù nề mô kẽ; tế bào gan bị hoại tử...

## 3. LÂM SÀNG

### 3.1. BẠCH HẦU HỌNG

Là thể bệnh hay gặp nhất (chiếm 40 - 70% số ttrường hợp)

- *Nung bệnh*: thường 2 - 5 ngày, có thể đến 10 ngày.

- *Toàn thân*: thường sốt nhẹ $37^05$ - $38^0C$ nhưng trẻ quấy khóc, mệt nhiều, da xanh, mạch nhanh, kém ăn, bỏ bú...Số lượng bạch cầu ở máu ngoại vi tăng nhẹ.

- *Họng:* viêm đỏ, hơi đau khi nuốt, hai bên có phù nề làm cổ bạnh ra, hạch cổ hơi đau. Khám họng thấy có màng giả trên bề mặt amydal. Màng giả màu trắng hay xám, ánh vàng, nhẵn bóng, nổi gờ và bám chắc trên mặt amydal, hơi rắn, rất khó cậy ra, nếu cậy ra thì thường chảy máu. Màng giả không bị tan ra khi cho vào nước.

Chú ý:

+ Khi màng giả chỉ khu trú ở amydal là *bạch hầu họng thể khu trú*

+ Khi màng giả lan ra ngoài amydal (cột trước, cột sau, vòm họng, thành sau họng, lưỡi gà) đó là *bạch hầu họng thể lan rộng*.

### 3.2. BẠCH HẦU THANH QUẢN

(Gặp ở 20 - 30% số trường hợp)

Đa số là thứ phát sau bạch hầu họng (màng giả từ họng lan xuống), hiếm thấy bạch hầu thanh quản tiên phát. Bạch hầu thanh quản thường diễn biến qua 3 giai đoạn:

- *Giai đoạn khàn tiếng*: trẻ khàn tiếng, có tiếng ho "ông ổng", sốt nhẹ và biểu hiện nhiễm độc toàn thân.

- *Giai đoạn khó thở*: thở khò khè, hít vào có tiếng rít, co kéo các cơ hô hấp, co rút trên và dưới ức. Khó thở được chia ra:

. *Độ I*: khó thở từng cơn, tăng lên khi khám hoặc kích thích.

. *Độ II:* khó thở liên tục, vật vã, bứt rứt nhưng còn tỉnh.

. *Độ III*: thở nhanh nông, tím tái, lơ mơ và hôn mê.

- *Giai đoạn ngạt thở và chết vì chít hẹp thanh quản.*

### 3.3. BẠCH HẦU MŨI (Gặp ở 4 - 10%)

- Thường gặp ở trẻ nhỏ

- Tại mũi: có chảy dịch (dịch trong hoặc dịch lẫn máu hoặc dịch máu và mủ), thường ở một bên mũi.. Ngoài miệng lỗ mũi có loét và vết nứt, bên trong lỗ mũi có màng giả.

### 3.4. BẠCH HẦU ÁC TÍNH (hay tối độc)

Thể bệnh này thường gặp do bạch hầu họng gây ra. Trẻ có biểu hiên nhiễm độc nặng, diễn biến rất nhanh.

- *Toàn thân*: sốt sao, mạch nhanh, huyết áp giảm, trụy tim mạch, da xanh tái, mệt lả, gan to, nôn, chảy máu cam, xuất huyết dưới da hoặc nôn ra máu, đái ra máu...

- *Tại chỗ*: giả mạc lan rộng ra vòm họng và xuống thanh quản kèm theo xuất huyết, hoại tử xung quanh. Hạch cổ sưng to, dính thành khối, vùng cổ sưng nề, bạnh ra (phù nề có thể lan đến xương đòn, thậm chí xuống ngực). Hơi thở rất hôi.

- Trẻ thường tử vong sau 24 - 48 giờ hoặc lâu nhất trong 1 tuần do các biến chứng

### 3.5. BẠCH HẦU Ở CÁC NƠI KHÁC

Ngoài các thể bệnh trên, trực khuẩn bạch hầu còn có thể gây bệnh ở các cơ quan khác nhưng hiếm gặp, tùy theo cửa vào của vi khuẩn:

- Bạch hầu da: tại chỗ vết xước da, nơi vi khuẩn xâm nhập tạo thành vết loét đường kính 0,5 - 3 cm, trũng sâu, có vẩy màu xám, dễ xuất huyết...

- Bạch hầu ở kết mạc, niêm mạc sinh dục - tiết niệu, ở hậu môn, ống tai... nhưng rất hiếm.

### 3.6. BIẾN CHỨNG

Biến chứng trong bệnh bạch hầu thường do độc tố gây ra. Do vậy, các thể bệnh bạch hầu đều có thể gây biến chứng.

#### 3.6.1. Viêm cơ tim

Đây là biến chứng hay gặp nhất, nhưng chỉ có 10% là có triệu chứng rõ ràng. Viêm cơ tim có thể xuất hiện sớm ở những ngày đầu của bệnh, nhưng có thể muộn ở tuần 3-5 của bệnh (khi đã bệnh đã ở giai đoạn hồi phục), thông thường hay gặp ở ngày 6-14.

#### 3.6.2. Viêm dây thần kinh ngoại biên

- *Sớm (tuần 1- 2 của bệnh)*: liệt các dây thần kinh sọ (dây III, IV, VI, VII, IX, X...) gây liệt màn khẩu cái, liệt cơ mắt, liệt khả năng điều tiết với ánh sáng...

- *Muộn (tuần 4 - 6):* viêm đa dây thần kinh gây liệt mềm các chi, liệt cơ hoành, cơ liên sườn dẫn đến suy hô hấp...

#### 3.6.3. Biến chứng khác

- Thận: Protein niệu, có trụ hình, hồng cầu trong nước tiểu...
- Bội nhiễm phổi
- Xuất huyết do giảm tiểu cầu...

## 4. CHẨN ĐOÁN

### 4.1. CHẨN ĐOÁN XÁC ĐỊNH, DỰA VÀO CÁC YẾU TỐ:

- *Dịch tễ*: bệnh thường gặp ở trẻ em, trong cùngnhà trẻ, mẫu giáo, lớp học...
- *Lâm sàng*: . Triệu chứng nhiễm độc nặng, sốt nhẹ, bạch cầu tăng
  . Màng giả có đặc điểm như mô tả trên
- *Xét nghiệm*: Tìm vi khuẩn gây bệnh bằng nhuộm-soi và nuôi cấy. Lấy nước canh trùng tiêm dưới da cho chuột, chuột chết sau 2-4 ngày. Nếu tiêm trong da chuột, tại chỗ tiêm sẽ hoại tử.

### 4.2. CHẨN ĐOÁN PHÂN BIỆT

Bệnh bạch hầu cần chẩn đoán phân biệt với:

- *Viêm họng do tụ cầu, liên cầu*: ở niêm mạc họng, amydal có thể phủ một màng mủ trắng, nhưng mủn, dễ bóc, bóc không chảy máu.

- *Viêm họng Vincent*: có loét, hoại tử một bên amydal...

- *Ngoài ra cần chẩn đoán phân biệt* với bệnh tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn, bệnh giang mai, viêm họng do nấm Candida... hoặc dị vật thanh quản, áp xe thành sau họng, viêm thanh quản co thắt...

## 5. ĐIỀU TRỊ - PHÒNG BỆNH

### 5.1. NGUYÊN TẮC ĐIỀU TRỊ

- Điều trị tại giường, nghỉ ngơi tuyệt đối.
- Trung hoà độc tố càng sớm càng tốt, kết hợp kháng sinh diệt vi khuẩn.
- Chống tái phát và chống bội nhiễm.
- Theo dõi, phát hiện, ngăn ngừa và điều trị các biến chứng.
- Dinh dưỡng đầy đủ.

### 5.2. ĐIỀU TRỊ CỤ THỂ

#### 5.2.1. Trung hoà độc tố bạch hầu

Sử dụng Kháng độc tố bạch hầu (SAD: Serum Anti Diphtheriae). Đây là biện pháp tốt nhất, cần phải dùng sớm (ngay từ khi nghi ngờ), vì SAD chỉ có tác dụng với các độc tố còn lưu hành trong máu. Nhưng SAD được sản xuất bằng cách gây miễn dịch cho ngựa, nên dễ bị dị ứng.

Liều SAD hiện nay, theo Uỷ ban Truyền nhiễm của Học viện Nhi khoa Mỹ (Harrison's - 1998) như sau:

- Bạch hầu họng hoặc thanh quản, điều trị trong 48 giờ đầu: liều 20 000-40 000 UI.
- Bạch hầu họng lan ra mũi: 40 000 - 60 000 UI.
- Bạch hầu thể lan toả, ác tính: 80 000 - 100 000 UI.

Cách dùng: pha trong dung dịch muối đẳng trương, truyền tĩnh mạch chậm trong thời gian hơn 60 phút để trung hoà độc tố nhanh.

*Chú ý:* Trước khi dùng SAD phải thử test nội bì (0,1ml SAD pha loãng 1/1000 trong Natri clorua 0,9%) hoặc test kết mạc (SAD pha loãng 1/10, giỏ 1 giọt vào kết mạc), theo dõi 10-30 phút, nếu không thấy quầng đỏ trên da hoặc mắt không đỏ là test âm tính. Nếu test (+), tiêm SAD theo phương pháp giải mẫn cảm Besredka (tiêm nhiều lần cách nhau 20 phút với nồng độ và liều lượng tăng dần) và phải luôn có thuốc chống dị ứng và Adrenalin để sẵn sàng hỗ trợ cấp cứu.

#### 5.2.2. Kháng sinh

Các kháng sinh thường được nhiều tác giả khuyên dùng là Penicilin, Ampicilin, Erythromycin, Rifampycin, Clindamycin... nhưng Penicilin thường được dùng nhất.

. *Penicilin:* 25 000 - 50 000UI/kg/ngày (tiêm những ngày đầu, sau uống).

. *Erythromycin:* 40-50 mg/kg/ngày.

Thời gian điều trị kháng sinh là 10-14 ngày.

### 5.2.3. Điều trị hỗ trợ, đề phòng và sử lý các biến chứng:

- *Nghỉ ngơi tại giường*: cần nghỉ ngơi tuyệt đối, tối thiểu là 2-3 tuần, có tác giả đề nghị đến 55 ngày (nhất là khi có viêm cơ tim).

- *Trợ tim mạch, hô hấp, an thần...*

- *Dinh dưỡng đủ, chế độ ăn nhẹ, dễ tiêu*

- *Khi có biến chứng viêm cơ tim*: Prednisolon 1-1,5 mg/kg/ 24 giờ trong 2 tuần, kèm theo lợi tiểu, trợ tim mạch.

- *Theo dõi biến chứng khó thở thanh quản* để kịp thời mở khí quản (khi khó thở độ 2). Sau khi mở khí quản phải theo dõi sát, đề phòng ùn tắc đờm rãi, bội nhiêm... và cho thở oxy hỗ trợ.

## 5.3. TIÊU CHUẨN RA VIỆN

- Hết sốt, hết màng giả, lên cân, lại sức.

- Hết biến chứng (nhất là về tim mạch).

- Ngoáy họng cấy khuẩn âm tính 2 lần, cách nhau ít nhất 7 ngày.

## 5.4. PHÒNG BỆNH

- Thường xuyên theo dõi các tập thể trẻ em, đề phòng dịch xảy ra. Chú ý các biện pháp vệ sinh thông thường phòng bệnh lây hô hấp mùa đông.

- Tiêm phòng giải độc tố bạch hầu (theo chương trình tiêm chủng Quốc gia). Thường giải độc tố bạch hầu trộn tiêm chung với ho gà, uốn ván).

- Buồng bệnh nhân phải khử trùng thường xuyên hàng ngày và lần cuối.

- Người tiếp xúc: cần theo dõi, cấy nhầy họng. Người mang khuẩn: uống Erythromycin 7-10 ngày.

# BỆNH ĐẬU MÙA
## (Smallpox)

## 1. DỊCH TỄ HỌC

Bệnh đậu mùa là một bệnh truyền nhiễm cấp tính, do virut đậu mùa (virut variola) gây nên, lây chủ yếu bằng đường hô hấp. Bệnh dễ gây thành dịch lớn, tỷ lệ tử vong cao nên được xếp vào nhóm "bệnh tối nguy hiểm". Lâm sàng có hội chứng nhiễm trùng - nhiễm độc toàn thân nặng, ban từ dát sẩn tiến đến phỏng nước và hoá mủ, để lại sẹo vĩnh viễn.

Theo Tổ chức Y tế thế giới (WHO), trường hợp mắc bệnh đậu mùa cuối cùng được ghi nhận là năm 1977, ở Somali. Năm 1980, WHO đã tuyên bố bệnh đậu mùa đã được tiêu diệt trên toàn thế giới nhờ có chương trình tiêm chủng vacxin đậu mùa trên toàn thế giới. Tuy nhiên, vì tính chất nguy hiểm của bệnh nên những hiểu biết về bệnh vẫn cần được quan tâm.

### 1.1. MẦM BỆNH

Là virut đậu mùa (virut variola, thuộc họ Poxviridae), có kích thước tới 300 micromet. Là một loại virut rất khỏe, sống được rất lâu, ở vẩy đậu sống được 1 năm, ở nhiệt độ từ 4-20°C virut sống được nhiều năm. Vi rút đề kháng tốt với dung dịch phenol, glycerin, và nước đá nhưng lại dễ bị diệt ở nhiệt độ trên 55°C và dung dịch xanh metylen, thuốc tím, Iốt.

### 1.2. NGUỒN BỆNH

Nguồn bệnh là người bệnh từ thời kỳ khởi phát cho tới khi tróc hết vẩy. Thời kỳ lây mạnh nhất là lúc nốt đậu hoá mủ và bong vẩy. Không có người lành mang virut.

### 1.3. ĐƯỜNG LÂY

Lây chủ yếu qua đường hô hấp.

- Virut có trong nước bọt, nước mũi bệnh nhân tung ra môi trường xung quanh khi bệnh nhân ho, hắt hơi và người lành hít phải (lây truyền trực tiếp).

- Virut sống trong không khí - bụi, các đồ vật của bệnh nhân như quần áo, đồ dùng bị bẩn bởi mủ, vẩy đậu, chất tiết... từ đây làm lây cho người lành.

### 1.4. CƠ THỂ CẢM THỤ

Mọi người không phân biệt nòi giống, màu da, tuổi tác... đều cảm thụ với bệnh. Trẻ em dễ cảm thụ nhất, nhất là ở tuổi từ 2-20 tuổi. Trẻ em dưới 1 tuổi ít bị bệnh vì có miễn dịch từ mẹ truyền cho, từ tháng thứ 2 miễn dịch giảm dần.

Sau khi mắc bệnh thường có miễn dịch vững bền. Ngoài ra còn có miễn dịch chéo giữa đậu mùa và đậu bò (ngưu đậu). Đó là cơ sở để làm vắc xin phòng bệnh.

## 2. LÂM SÀNG

### 2.1. CÁC THỂ LÂM SÀNG CỦA BỆNH ĐẬU MÙA

#### 2.1.1. Thể thông thường

Chiếm 70% trong vụ dịch. Tuy là thể thông thường nhưng bệnh cảnh cũng đa dạng, nên được chia ra:

+ *Thể hội tụ*: ban mủ dày thành đám, liên kết lại với nhau ở mặt và tay. Triệu chứng toàn thân nặng, thường tử vong 62%.

+ *Bán hội tụ (semiconfluent)*: ban mủ dày thành đám chỉ ở mặt và ban rải rác ở các nơi khác. Tử vong thường 37%.

+ *Ban rải rác:* ban lẻ tẻ, rải rác xen kẽ những vùng da bình thường. Thể này thường nhẹ, nhưng có thể tử vong 9%.

#### 2.1.2. Thể nhẹ

Thường xảy ra ở những người đã được chủng vacxin. Ban mọc thưa, không đủ các giai đoạn của nốt đậu.

#### 2.1.3. Thể không điển hình

Chỉ có sốt, không có ban. Chỉ có thể chẩn đoán được trong vụ dịch nhờ xét nghiệm đặc hiệu.

#### 2.1.4. Đậu mùa dạng ban phẳng (flat type)

Ban mủ hội tụ hoặc bán hội tụ nhưng phẳng, không có lõm ở tâm. Loại này hay gặp ở trẻ em và thường là tử vong.

#### 2.1.5. Đậu mùa thể xuất huyết

Thể này thường nặng và hay gặp ở phụ nữ có thai. Có thể gặp xuất huyết sớm hoặc muộn ở trên da và niêm mạc. Xuất huyết kèm theo nhiễm độc toàn thân nặng và trụy tim mạch.

+ *Xuất huyết sớm*: khi chưa có mọc ban (thường ngày 2-4 của bệnh).

+ *Xuất huyết muộn*: khi nốt đậu làm mủ.

### 2.2. ĐẬU MÙA THỂ THÔNG THƯỜNG ĐIỂN HÌNH

#### 2.2.1. Thời kỳ nung bệnh

Trung bình từ 12-13 ngày, có thể ngắn là 5 ngày, dài là 15 ngày.

#### 2.2.2. Thời kỳ khởi phát

- *Khởi phát đột ngột* bằng sốt cao và rét run một cách tự nhiên. Sốt cao 39-40°C, mạch nhanh. Sau vài giờ bệnh nhân rất mệt, đau đầu không chịu được, chóng mặt ù tai, đau dọc sống lưng, gáy và bả vai trở xuống, khiến bệnh nhân phải nằm liệt giường ngay từ ngày đầu. Kèm theo đái khó, bí đái.

- *Bệnh nhân nôn liên tục*, đau vùng thượng vị, mặt xung huyết, viêm kết mạc, chảy nước mắt, sợ ánh sáng, mắt long lanh trông vẻ sợ hãi.

- *Thường ngày thứ 2* (24-40%) có "tiền ban" giống ban sởi. Nơi hay phát ban là ở bẹn, ở hai nách, dưới vú. Ở mặt thường không có ban. Sau 1-2 ngày, "tiền ban" lặn hết thì đến giai đoạn mụn đậu mọc.

### 2.2.3. Thời kỳ toàn phát

#### *2.2.3.1. Mụn đậu mọc*

- Đến ngày thứ 4 của bệnh, nhiệt độ giảm xuống. Bệnh nhân cảm thấy dễ chịu hơn đôi chút, đồng thời ban bắt đầu mọc, ban mọc từ trên xuống. Đầu tiên ở trán, da đầu, thái dương, mặt, sau đó lan xuống, tay, ngực, lưng cuối cùng là chân. Sau 48 giờ ban mọc toàn thân. Càng xuống chân ban mọc càng thưa.

- Đặc điểm của ban: lúc đầu là nốt dát (macula) mầu hồng nhạt. Sau một ngày nốt dát nổi gờ lên mầu đỏ thẫm gọi là nốt sẩn (papule). Các nốt sẩn to dần bằng hạt đậu ăn sâu vào trong da.

- Ngày thứ 6 của bệnh các nốt sẩn trở thành nốt phỏng (vesicule) có nước trong, xung quanh có rìa đỏ. Các nốt phỏng có nhiều ngăn nên khi lấy kim chọc không xẹp được. Khi sờ thấy hơi cứng và nhiều nốt có lõm ở trung tâm.

- Trên niêm mạc: nốt ban cũng xuất hiện tuần tự như vậy, và nốt phỏng vỡ để lại nốt loét chung quanh có rìa đỏ. Niêm mạc miệng, mắt, mũi, ruột cũng bị loét, gây đau, ho, mất tiếng, khạc đờm có mủ.

#### *2.2.3.2. Mụn đậu hoá mủ*

Từ ngày thứ 7-8 của bệnh.

- Các nốt phỏng trở thành đục mủ, bờ xung quanh phù nề, đỏ hơn trước, giữa lõm xuống (lõm hậu phát). Tổ chức dưới da phù nề làm hai mắt sưng húp. Quá trình hoá mủ cũng theo tuần tự, từ trên xuống.

- Bệnh nhân lại sốt trở lại, ban ngày thì sốt vừa đêm sốt cao 40°C. Toàn thân lại nặng lên, bệnh nhân lại nhức đầu vật vã, nói mê, mạch nhanh, huyết áp thấp, khó thở, miệng thở ra mùi hôi thối, gan lách to.

#### *2.2.3.3. Ban đóng vẩy*

Từ ngày thứ 12 - 13 của bệnh.

- Mụn mủ khô đi, và đóng vẩy màu vàng nâu.

- Bệnh nhân thấy dễ chịu, nhiệt độ cơ thể giảm, nhưng ngứa lại tăng lên.

- Đóng vẩy cũng theo thứ tự từ mặt trở xuống.

### 2.2.4. Thời kỳ lui bệnh

Từ ngày thứ 20 kể từ khi mụn đậu mọc.

Các vảy đậu bong dần để lại những sẹo lõm màu nâu vài tháng, sau trắng bóng, sâu nhất ở mặt, mũi, trán... và sẹo tồn tại suốt đời.

### 2.3. BIẾN CHỨNG

Thường gặp do bội nhiễm hoặc do virut.

- *Bội nhiễm*: chủ yếu hay gặp là: phế quản phế viêm, áp xe ở họng, thanh quản. Bệnh nhân sốt cao, ho nhiều, khó thở, dễ bị tử vong. Ngoài ra còn có thể gặp: viêm tai giữa, viêm tai xương chũm, nhiễm khuẩn huyết. Nhờ có kháng sinh nên tỷ lệ biến chứng bội nhiễm cũng ít gặp.

- *Do virut*: Viêm não, viêm não-màng não... bệnh nhân có thể liệt tứ chi, liệt 1/2 người.

## 3. CHẨN ĐOÁN

### 3.1. CHẨN ĐOÁN XÁC ĐỊNH

Trong những trường hợp điển hình thì chẩn đoán bệnh đậu mùa không khó.

#### 3.1.1. Lâm sàng

- Khởi phát đột ngột, sốt cao, có tiền ban (rash.).
- Ban đậu mọc từ mặt xuống thân mình và tứ chi, qua các giai đoạn: nốt dát, nốt sẩn phỏng nước, hoá mủ, đóng vẩy nhưng trên cùng một vùng da chỉ có một độ tuổi.
- Bong vẩy để lại sẹo vĩnh viễn.
- Dấu hiệu toàn thân nặng.

#### 3.1.2. Xét nghiệm

- Phân lập virut trên môi trường mô và trong phôi bào đang phát triển, trả lời kết quả thường chậm sau 10-15 ngày. Bệnh phẩm lấy từ ban mủ trên da và niêm mạc, dịch nước mũi, dịch mắt, và cả nước tiểu, máu.
- Phản ứng huyết thanh.

#### 3.1.3. Dịch tễ

Bệnh dễ thành dịch lớn.

### 3.2. CHẨN ĐOÁN PHÂN BIỆT

*Cần chẩn đoán phân biệt với bệnh thuỷ đậu*: bệnh thuỷ đậu khởi phát không rầm rộ, phần nhiều sốt nhẹ, hội chứng nhiễm độc nhẹ.

Ban mọc từ ngày đầu của bệnh, ban mọc mọc nhiều đợt, do vậy trên 1 đơn vị diện tích da có nhiều lứa tuổi ban. Ban bay không để lại sẹo.

## 4. ĐIỀU TRỊ - DỰ PHÒNG

### 4.1. NGUYÊN TẮC ĐIỀU TRỊ

- Phải chấp hành chế độ bệnh truyền nhiễm tối nguy hiểm.
- Chưa có thuốc điều trị đặc hiệu.

Chỉ điều trị triệu chứng như giải độc, chống đau, chống truỵ tim mạch, bồi dưỡng cơ thể nâng cao sức đề kháng cho bệnh nhân, điều trị mụn đậu đề phòng bội nhiễm và biến chứng.

### 4.2. ĐIỀU TRỊ CỤ THỂ

- *Gamma globulin đặc hiệu* (3-6 ml tiêm bắp thịt). Tiêm nhắc lại hai lần.

- *Điều trị chống nhiễm trùng*: phải dùng kháng sinh, tốt nhất nên theo kháng sinh đồ; phối hợp kháng sinh.

- *Bất động bệnh nhân*, cho ăn lỏng ấm, đủ dinh dưỡng, đủ sinh tố.

- *Giải độc*: dùng thanh huyết mặn, ngọt, nhỏ giọt tĩnh mạch, bổ sung đủ nước và điện giải.

- *Chống truỵ tim mạch*: Uabain 1/8 - 1/4 mg 1-2 lần ngày pha với thanh huyết ngọt, hoặc cho Cafein, Coramin...

- *Chống đau*: Paracetamol, Analgin...

- *Chống co giật mê sảng*

| | | |
|---|---|---|
| . Aminazine | 0,025g | chia 2 lần tiêm bắp |
| . Pipolphen | 0,05g | |
| . Spartein | 0,05g | |

- *Chăm sóc da niêm mạc*: súc miệng bằng dung dịch Natribicarbonat 1-2%. Giữ không để gãi làm vỡ nốt đậu, nếu nốt đậu vỡ, nhiễm trùng thì chấm bằng dung dịch thuốc tím 2-5%. Giảm ngứa bằng cách để thoáng da, tắm nước ấm, thay vải trải giường và quần áo thường xuyên...

### 4.3. DỰ PHÒNG

Biện pháp phòng bệnh tốt nhất là chủng đậu. Nhưng hiện nay không còn chỉ định tiêm chủng nữa.

# BỆNH THUỶ ĐẬU
## (Chickenpox)

## 1. DỊCH TỄ HỌC

Bệnh thuỷ đậu là một bệnh truyền nhiễm cấp tính, chủ yếu gặp ở trẻ em, dễ thành dịch, do virut thuỷ đậu gây ra. Virut có ái tính với da, niêm mạc và hệ thống thần kinh gây nên. Bệnh lành tính, trừ trường hợp viêm não. Triệu chứng chủ yếu là sốt, phát ban và mụn nước trên da và niêm mạc, ban mọc nhiều đợt cách nhau 3-4 ngày.

### 1.1. MẦM BỆNH

Là một loại virut có kích thước lớn, có tên gọi là virut varicella-zoster (varicella-zoster virus). Virut này gây ra hai thể bệnh là thuỷ đậu và herpes zoster (bệnh Zona). Virut có axit nhân là ADN, kích thước khoảng 150-200 nm. Ở ngoài cơ thể virut kém bền vững. Nuôi cấy virut trong phôi bào gà và ở môi trường mô.

### 1.2. NGUỒN BỆNH

Là bệnh nhân thuỷ đậu, có khả năng gây nhiễm từ cuối thời kỳ nung bệnh tới khi bong vẩy.

### 1.3. ĐƯỜNG LÂY

Lây qua đường hô hấp do virut trong nước bọt bệnh nhân được tung ra môi trường xung quanh. Khi bệnh nhân ho, hắt hơi, gây nhiễm cho trẻ em khác chưa bị bệnh.

### 1.4. SỨC THỤ BỆNH

Tất cả mọi người đều có thụ cảm với bệnh thuỷ đậu. Lứa tuổi dễ mắc bệnh, chủ yếu là trẻ em từ 6 tháng đến 7 tuổi. Bệnh hay gặp ở mùa lạnh.

Người lớn ít bị mắc bệnh vì đã có miễn dịch. Người bệnh sau khi khỏi bệnh, có miễn dịch suốt đời.

## 2. LÂM SÀNG

### 2.1. THỂ THÔNG THƯỜNG ĐIỂN HÌNH

#### 2.1.1. Thời kỳ nung bệnh

Từ 14 - 17 ngày (có thể 10 - 21 ngày). Trong thời kỳ này thường không có triệu chứng gì.

#### 2.1.2. Thời kỳ khởi phát

Thường ngắn khoảng 1 ngày, triệu chứng không rõ, dễ bỏ qua. Có thể không sốt hoặc sốt nhẹ quanh 38°C, đau mình, mệt mỏi, trẻ không chịu chơi, quấy khóc. Cá biệt có thể sốt tới 39-40°C, trằn trọc, mê sảng và khi sốt cao trẻ có thể bị co giật... Thường kèm theo viêm họng, viêm xuất tiết đường hô hấp trên.

#### 2.1.3. Thời kỳ mọc ban (thời kỳ toàn phát)

Ban xuất hiện nhanh, có khi ngay ngày đầu của bệnh. Ban có đặc điểm:

- *Ở trẻ em*, ban mọc khi tình trạng toàn thân gần như bình thường hoặc sốt nhẹ.
- *Ở người lớn*, khi ban mọc có thể sốt cao kèm theo triệu chứng nhiễm độc toàn thân.

+ Thoạt đầu là những ban màu đỏ, vài giờ sau thành nốt phỏng nước trong, rất nông, như đặt trên da. Sau 24-48 giờ thì ngả màu vàng. Khi đó nốt thuỷ đậu trở thành hình cầu, đường kính khoảng 5 mm nổi trên mặt da khoảng 2 mm, xung quanh có nền da tấy đỏ độ rộng ra 1mm, một số nốt phỏng hơi lõm ở giữa.

+ Ban mọc rải rác khắp người, nhất là trên da đầu (những trường hợp ban ít thì ở chân tóc bao giờ cũng có ban). Vì vậy nên tìm kỹ ở đó khi khám bệnh. Nốt phỏng thuỷ đậu có một ngăn nên khi chọc thì xẹp ngay.

+ Ban mọc không theo thứ tự, hết đợt này đến đợt khác. Vì vậy trên mỗi vùng da thấy có đủ các nốt ban ở các độ tuổi khác nhau.

+ Trong niêm mạc đôi khi cũng có phỏng như ở trong má, vòm họng, khi vỡ thành những nốt loét nông, tròn hoặc bầu dục, làm chảy dãi hoặc nuốt đau. Ít khi ban mọc ở màng tiếp hợp hoặc trong âm hộ.

+ Ở giai đoạn mọc ban, bệnh nhân thường ngứa nhiều, gãi làm vỡ các nốt phỏng, gây bội nhiễm, có thể nổi hạch ngoại vi nhất thời.

+ Nốt thuỷ đậu diễn biến chậm nhất sau 4-6 ngày là khô lại, đóng vảy, mầu nâu sẫm, bong đi sau một tuần, không thành sẹo vĩnh viễn trừ khi gãi loét và bội nhiễm.

- Xét nghiệm

Số lượng bạch cầu có thể giảm, bạch cầu ưa axit thoạt đầu giảm, rồi lại tăng khi bệnh lui. Lympho bào cũng tăng, tốc độ lắng máu cao.

## 2.2. CÁC DẠNG THUỶ ĐẬU BẤT THƯỜNG

- Nốt thuỷ đậu có thể có máu ở những bệnh nhân bị bệnh máu, hoặc ở những trẻ em suy mòn thì nốt thuỷ đậu có thể bị hoại tử, gây loét sâu, có chất dịch màu xám.

- Nốt thuỷ đậu có thể bội nhiễm, gây mủ dễ nhầm với đậu mùa. Vi khuẩn gây bội nhiễm thường là tụ cầu, liên cầu...

## 2.3. BIẾN CHỨNG

Bệnh thuỷ đậu nói chung lành tính, nhưng cũng có thể gặp biến chứng:

- *Nếu thuỷ đậu mọc nhiều trên niêm mạc* có thể gây biến chứng viêm niêm mạc miệng, âm hộ, viêm tai giữa và tai ngoài, viêm thanh quản, "croup" giả...

- *Viêm thận* trong các trường hợp bệnh nặng, ban mọc vào ngày thứ 3, thứ 4 của bệnh, có thể làm đi tiểu ra máu, khỏi sau vài tuần.

- *Viêm khớp tràn dịch*: thường gặp ở thể nặng, các khớp có viêm và tràn dịch, ít khi thành mủ và khỏi sau vài ngày, nhưng biến chứng này ít gặp.

- *Viêm phổi*: biến chứng thường gặp ở người lớn bị thuỷ đậu hơn là trẻ em. Biểu hiện bằng đau ngực, ho, sốt kéo dài...

- *Bệnh kết hợp*: bệnh thuỷ đậu có thể kết hợp cùng xuất hiện với một bệnh khác như bạch hầu, sởi, ho gà, nhưng các bệnh này nặng hơn, thường làm lấn át thuỷ đậu. làm nặng lên một số bệnh như lao phổi, phế quản phế viêm có thể xuất hiện do bội nhiễm.

- *Biến chứng thần kinh*: Đáng chú ý nhất là viêm não. Nguyên nhân vẫn chưa rõ, có thể là do virut thuỷ đậu, hoặc là do dị ứng, hoặc do một virut khác có sẵn trong não. Song về mặt giải phẫu bệnh cho thấy, đây là viêm não virut, hậu phát. Thường gặp nhiều ở trẻ nam giới. Khởi phát từ ngày thứ 3 đến ngày thứ 8 của bệnh, chậm nhất là ngày thứ 21. Biến chứng bắt đầu đột ngột, tự nhiên sốt cao lên, nhức đầu, nôn, li bì, nhiều khi co giật và liệt. Khám thấy hội chứng màng não (+), có dấu hiệu Babinski. Lâm sàng là bệnh cảnh của viêm não và màng não. Dịch não tuỷ: trong, áp lực hơi tăng. Tế bào tăng vừa có khi tới 100 tế bào/$mm^3$, phần nhiều là tế bào lympho, Protein hơi tăng, Glucoza hơi tăng hoặc bình thường. Tỷ lệ tử vong vào khoảng 5%, có 15% khỏi hoàn toàn không di chứng. Nếu có di chứng, là: rối loạn tiền đình, liệt, mù, đần độn v.v...

- *Biến chứng khác*: viêm cơ tim, viêm hạch lympho...

## 3. CHẨN ĐOÁN

### 3.1. CHẨN ĐOÁN XÁC ĐỊNH

Dựa vào:

- Bệnh khởi phát đột ngột
- Triệu chứng toàn thân nhẹ
- Ban mọc ngay ngày đầu của bệnh, chỉ có nốt phỏng nước không có mụn mủ (nếu không nhiễm khuẩn).
- Ban mọc không tuần tự, mọc nhiều đợt cách nhau 3-4 ngày. Ban mọc cả trong chân tóc. Trên cùng một vùng da, có nhiều tuổi ban khác nhau.
- Khi ban lặn không để lại sẹo vĩnh viễn.
- Bạch cầu máu ngoại vi giảm, lympho bào tăng.
- Bệnh thường gặp ở trẻ nhỏ chưa bị bệnh.

### 3.2. CHẨN ĐOÁN PHÂN BIỆT

- *Với đậu mùa thể nhẹ và thể cụt*, tuy không có mụn mủ, nhưng mụn sẽ mọc theo thứ tự, cùng lứa tuổi. Khi mụn đậu mọc thì nhiệt độ giảm, bạch cầu tăng.

Trong một số trường hợp nên dựa vào huyết đồ theo E. Weil:

| | **Đậu mùa** | **Thuỷ đậu** |
|---|---|---|
| Hồng cầu | giảm - có nhân | bình thường |
| Bạch cầu đa nhân | tăng | bình thường |
| Tuỷ bào | giảm | bình thường |
| Đơn nhân lớn | tăng | bình thường hoặc giảm |
| Bạch cầu | tăng | bình thường hoặc giảm |
| Đơn nhân | có | không |

- *Với ngưu đậu toàn thân* (sau chủng vacxin đậu mùa) thường biến chứng cục bộ, chỗ tiêm chủng ban cũng xuất hiện một lúc, có nhiều tuổi dưới dạng nốt phỏng, không có mụn mủ. Sau ba ngày đã bắt đầu khô, không để lại sẹo, xuất hiện sau khi tiêm chủng 8-10 ngày.
- Phân biệt với một số bệnh ngoài da ở trẻ em gây nốt phỏng, nhất là chốc lở.

## 4. ĐIỀU TRỊ

### 4.1. NGUYÊN TẮC

- Cách ly để đề phòng lây lan.
- Không có thuốc đặc trị, nên điều trị triệu chứng giải độc.
- Xử lý tốt các nốt phỏng, nốt loét, đề phòng bội nhiễm.
- Thời gian cách lý tới khi ban hết mọc, vẩy đã bong hết.

### 4.2. ĐIỀU TRỊ CỤ THỂ

- *Khi trẻ sốt cao* cần cho uống thuốc hạ nhiệt: Paracetamol... Uống thuốc an thần chống co giật: Gacdenal, Seduxen, Canxi bromua 3%...

- *Chống ngứa* bằng các thuốc kháng Histamin như: Dimedrol $1^0/_{00}$...

- *Khi có bội nhiễm*: dùng kháng sinh thích hợp.

- *Cho các loại vitamin nhóm B, C...*

- *Đặc biệt chú ý tới công tác săn sóc*:

• Cho bệnh nhân nằm buồng thoáng, tránh gió lùa, đề phòng biến chứng.

• Vệ sinh răng miệng bằng nước muối sinh lý, dung dịch Axit Boric 1%.

• Vệ sinh tai mũi họng.

• Vệ sinh da: giữ cho da khô sạch, không để cho trẻ gãi. Các nốt loét phải chấm dung dịch Xanh Metylen hoặc Thuốc Tím 1/4000, mặc quần áo mềm sạch.

• Đảm bảo ăn lỏng, ấm, đủ dinh dưỡng, đủ ca lo.

## 5. DỰ PHÒNG

- Thường cách ly tại nhà, chỉ đưa đi viện những trường hợp nặng, biến chứng. Thời gian cách ly sau khi mọc ban đợt cuối cùng 5 ngày.

- Tẩy uế buồng bệnh hàng ngày.

- Trẻ em ở tuổi vườn trẻ và mẫu giáo chưa bị thuỷ đậu, mà tiếp xúc với bệnh nhân thuỷ đậu phải giữ tại nhà 11 đến 21 ngày, sau khi tiếp xúc.

- Nên tiêm Gamma globulin 3ml bắp thịt cho trẻ em yếu chưa bị thuỷ đậu.

# BỆNH HO GÀ
## (Pertussis)

## 1. DỊCH TỄ HỌC

Ho gà là bệnh truyền nhiễm cấp tính do trực khuẩn ho gà gây ra, bệnh lây theo đường hô hấp. Biểu hiện lâm sàng bằng những cơn ho dữ dội, đặc biệt.

### 1.1. MẦM BỆNH

- *Trực khuẩn ho gà thuộc họ Pavrobacteriaceae*, trước đây được xếp vào giống Haemophilus nhưng về sau người ta thấy nó không có liên quan với kháng nguyên Haemophilus nên được gọi là Bordetella pertussis, do Bordet và Gengou phát hiện năm 1906-1908.

- *Là trực khuẩn gram âm*, hai đầu nhọn, kích thước 0,3-0,5×1-1,5μm, ưa khí, không di động, không sinh nha bào. Nuôi cấy thích hợp ở nhiệt độ 37°C, phát triển tốt ở môi trường máu. Ở môi trường Bordet-Gengou (gồm khoai tây, glyxeron,

pepton, thạch máu) sau 24 giờ đã mọc khuẩn lạc. Vi khuẩn kém chịu đựng với nhiệt độ: dưới ánh sáng mặt trời chết sau 1 giờ, ở nhiệt độ 55°C chết sau 30 phút.

- *Khi mới phân lập*, B. pertussis có vỏ là một kháng nguyên đa đường. Ngoài ra nó còn có kháng nguyên bề mặt và kháng nguyên ngưng kết hồng cầu. Vi khuẩn tiết ra nội độc tố gồm hai loại: chịu nhiệt và không chịu nhiệt. Độc tố chịu nhiệt có tính protein, tạo được giải độc tố và kích thích cơ thể hình thành miễn dịch kháng độc tố.

### 1.2. NGUỒN BỆNH

Là những bệnh nhân bị bệnh ho gà. Bệnh lây lan mạnh nhất trong tuần đầu của bệnh, khi có những biểu hiện viêm long đường hô hấp và những cơn ho đầu tiên. Đặc biệt chú ý là những trường hợp không điển hình, bệnh nhân không được cách ly nên dễ lây sang xung quanh. Cho đến nay vẫn chưa xác định có người lành mang khuẩn.

### 1.3. ĐƯỜNG LÂY

Bệnh ho gà lây theo đường hô hấp do vi khuẩn có trong những hạt nước bọt bắn ra từ mũi, miệng bệnh nhân khi ho, hắt hơi trực tiếp sang người lành. Phạm vi lây trong khoảng dưới 3 mét.

Vi khuẩn ho gà kém chịu đựng với ngoại cảnh nên không lây gián tiếp qua quần áo, chăn màn, đồ dùng của bệnh nhân.

### 1.4. SỨC CẢM THỤ

Mọi lứa tuổi, giới, dân tộc, vùng địa lý đều có thể bị ho gà nhưng chủ yếu là trẻ em 1-6 tuổi dễ bị hơn, trẻ càng ít tuổi bệnh càng nặng. Đặc biệt bệnh ho gà thường đi kèm với những bệnh làm giảm sức đề kháng miễn dịch của cơ thể như bệnh sởi...

### 1.5. TÍNH MIỄN DỊCH

Sau khi bị bệnh ho gà bệnh nhân có miễn dịch bền vững suốt đời do đó rất hiếm khi mắc lại.

### 1.6. TÍNH CHẤT DỊCH

Bệnh thường xảy ra quanh năm, mang tính lưu hành địa phương.

Gần đây, nhờ chương trình tiêm chủng mở rộng và những tiến bộ trong điều kiện kinh tế - xã hội, bệnh ho gà đã giảm đáng kể trong nhân dân.

## 2. CƠ CHẾ BỆNH SINH VÀ GIẢI PHẪU BỆNH LÝ

### 2.1. CƠ CHẾ BỆNH SINH

- *Những thương tổn ở phổi* trong bệnh ho gà chủ yếu do độc tố của vi khuẩn gây ra. Trực khuẩn ho gà vào biểu mô đường hô hấp, phát triển nhân lên, không xâm nhập vào mạch máu. Tại đây chúng ức chế sự hoạt động của các tế bào biểu mô, gây viêm cấp tính đường hô hấp và kích thích niêm mạc tăng tiết nhầy. Thương tổn xảy ra chủ yếu ở phế quản và các tiểu phế quản.

- *Độc tố của vi khuẩn*, một mặt kích thích trực tiếp vào các thụ cảm thần kinh của niêm mạc đường hô hấp gây ra các cơn ho điển hình, mặt khác tác động lên hệ thần

kinh trung ương. Tại đây, độc tố ảnh hưởng trực tiếp đến trung khu hô hấp ở hành tuỷ, gây ra những biểu hiện rối loạn hô hấp, nếu nặng có thể ngừng thở. Độc tố còn có thể gây ra những ổ hưng phấn ở trung khu hô hấp, kết quả là tạo ra những cơn ho phản xạ kéo dài. Sự lan truyền của độc tố ở hệ thần kinh trung ương có thể dẫn tới biểu hiện viêm não - một biến chứng nặng của bệnh ho gà.

- *Vai trò của yếu tố miễn dịch thể dịch* trong ho gà đã được biết rõ. Sau khi mắc bệnh, cơ thể xuất hiện các IgA tiết (ngăn cản vi khuẩn bám dính vào biểu mô đường hô hấp) và IgG trong huyết thanh có tác dụng miễn dịch chống nhiễm khuẩn. Vai trò của miễn dịch tế bào trong bệnh ho gà chưa được xác định đầy đủ.

### 2.2. GIẢI PHẪU BỆNH LÝ

Những tổn thương chủ yếu trong bệnh ho gà là:

- *Co thắt các phế quản và tiểu phế quản.* Niêm mạc khí - phế quản bị tổn thương tại chỗ và có hiện tượng tăng tiết các dịch nhầy. Dịch tiết có thể lẫn mủ, mảnh niêm mạc, vi khuẩn và xâm nhập các tế bào, đặc biệt là tế bào lympho. Quanh phế quản và các mạch máu lân cận bị bao bọc bởi một lớp các tế bào lympho, tạo nên hình ảnh đặc biệt trong bệnh ho gà.

- *Trong lòng các phế nang* xuất hiện nhiều dịch và các mô bào. Thành phế xung huyết, có nhiều tế bào lympho xâm nhập.

- *Có thể thấy hiện tượng phù nề* ở tổ chức não và tổn thương các tế bào thần kinh nhưng không thấy có hiện tượng xâm nhập của tế bào lympho và các tế bào viêm khác vào tổ chức não.

## 3. LÂM SÀNG

### 3.1. THỂ THÔNG THƯỜNG ĐIỂN HÌNH

#### 3.1.1. Thời kỳ nung bệnh

2-30 ngày (trung bình 5-12 ngày).

#### 3.1.2. Thời kỳ khởi phát (hay còn gọi giai đoạn xuất tiết, giai đoạn viêm long)

Thường từ 3-14 ngày với các biểu hiện.

- Sốt nhẹ, từ từ tăng dần.

- Các triệu chứng viêm long đường hô hấp: ho khan, hắt hơi, chảy nước mũi, đau rát họng, dần dần chuyển thành ho cơn.

#### 3.1.3. Thời kỳ toàn phát (hay giai đoạn co thắt, giai đoạn ho cơn)

Kéo dài 1-2 tuần. Xuất hiện những cơn ho gà điển hình, xảy ra bất chợt, vô cớ cả ngày và đêm, ho nhiều về đêm, ho cả khi trẻ đang chơi, đang ăn hoặc khi quấy khóc. Cơn ho diễn biến qua 3 giai đoạn: ho, thở rít vào và khạc đờm.

- *Ho*: ho rũ rượi, thành cơn, mỗi cơn từ 15-20 tiếng ho liên tiếp, càng về sau càng yếu và giảm dần. Khi ho lưỡi bị đẩy ra ngoài, lâu dần dẫn đến loét hãm lưỡi (ở trẻ chưa có răng không có triệu chứng này). Ho nhiều làm trẻ thở yếu dần có lúc như ngừng thở, mặt tím tái, mắt đỏ, tĩnh mạch cổ nổi, chảy nước mắt nước mũi.

- *Thở rít vào*: Xuất hiện cuối cơn ho hoặc xen kẽ sau mỗi tiếng ho, trẻ thở rít vào nghe như tiếng gà rít.

- *Khạc đờm*: Khi trẻ khạc đờm trắng, màu trong, dính như lòng trắng trứng là lúc kết thúc một cơn ho. Trong đờm có trực khuẩn ho gà, tế bào biểu mô phế quản và bạch cầu lympho.

Sau mỗi cơn ho trẻ bơ phờ mệt mỏi, có thể nôn, vã mồ hôi, mạch nhanh, thở nhanh. Kèm theo có thể thấy một số triệu chứng sau: Sốt nhẹ hoặc hoặc không sốt, mặt và mi mắt nặng, loét hãm lưỡi, nghe phổi trong cơn ho có thể thấy một số ran phế quản.

* Xét nghiệm trong thời kỳ này thường thấy:

• Số lượng bạch cầu máu ngoại vi tăng cao tới 20.000-30.000/mm$^3$, có khi tới 60.000 hoặc hơn. Trong đó chủ yếu là bạch cầu lympho (chiếm 60-80%).

• Cấy nhầy họng trên môi trường Bordet - Gengou có thể cho tỷ lệ dương tính tới 92,1%.

• Dùng phương pháp miễn dịch huỳnh quang cho kết quả nhanh nhưng tỷ lệ dương tính giả tới 40%.

• X quang phổi: có các bóng mờ đi từ rốn phổi tới cơ hoành. Ngoài ra có thể thấy phản ứng mờ góc sườn hoành, hình mờ đáy phổi hoặc hình ảnh xẹp phổi.

### 3.1.4. Thời kỳ lui bệnh và hồi phục

Kéo dài khoảng 2-4 tuần. Số cơn ho giảm dần, thời gian mỗi cơn ngắn lại, cường độ ho giảm, khạc đờm ít, sau đó hết hẳn. Tình trạng toàn thân tốt dần lên, trẻ ăn được và vui chơi bình thường.

Xét nghiệm bạch cầu trở về bình thường hoặc giảm từ từ.

Tuy nhiên ở một số trẻ xuất hiện những cơn ho phản xạ kéo dài, thậm chí tới 1-2 tháng.

## 3.2. MỘT SỐ THỂ LÂM SÀNG KHÁC

### 3.2.1. Theo lứa tuổi

- *Ho gà ở trẻ sơ sinh*: thường diễn biến nặng, tỷ lệ tử vong cao.

- *Ho gà ở người lớn:* ít gặp. Biểu hiện lâm sàng thường nhẹ, ho dai dẳng nhưng thở vào không rít lắm, ít nôn.

### 3.2.2. Theo mức độ

- *Thể thô sơ:* không ho, chỉ hắt hơi nhiều.

- *Thể nhẹ*: cơn ho nhẹ, ngắn và không điển hình, không khạc đờm nhiều. Thường gặp ở trẻ em đã tiêm vacxin phòng ho gà nhưng kháng thể thấp và tồn lưu ngắn. Thể này thường khó chẩn đoán.

## 3.3. BIẾN CHỨNG

### 3.3.1. Biến chứng hô hấp

Chủ yếu là do bội nhiễm ở phổi, phế quản.

- *Viêm phế quản*: trẻ sốt cao, nghe phổi có nhiều ran rít, ran ngáy. Đặc biệt ở một số trường hợp có thể gặp khạc ra đờm, mủ.

Xét nghiệm: Bạch cầu đa nhân trung tính ở máu ngoại vi tăng cao.

- *Dãn phế quản*: Thường là hậu quả của bội nhiễm phế quản - phổi. Thường khó phát hiện trên phim X quang thông thường. Trên phim chụp phế quản cản quang 50% trường hợp có dãn phế quản hình trụ hoặc hình ống, hình ảnh này sẽ hết khi khỏi bệnh ho gà.

- *Viêm phổi - phế quản* là biến chứng hô hấp hay gặp, nhất là ở trẻ sơ sinh và trẻ suy dinh dưỡng. Bệnh nhân sốt cao, khó thở, nghe phổi có nhiều ran ẩm, ran nổ. X quang phổi có nhiều nốt mờ không đều rải rác 2 bên. Tử vong cao do suy hô hấp nếu không được điều trị kịp thời.

### 3.3.2. Biến chứng thần kinh

Viêm não là một biến chứng nặng của bệnh ho gà, tỷ lệ tử vong cao. Trẻ sốt rất cao, li bì, hôn mê, co giật. Nếu được cứu thoát có thể để lại di chứng như liệt nửa người, liệt một chi, liệt dây thần kinh so não hoặc rối loạn tâm thần.

### 3.3.3. Biến chứng cơ học

Lồng ruột, thoát vị, sa trực tràng. Trường hợp nặng có thể gặp vỡ phế nang, tràn khí trung thất hoặc tràn khí màng phổi.

### 3.3.4. Bội nhiễm

Trong hoặc ngay sau khi mắc bệnh ho gà, suy giảm đáp ứng miễn dịch, cơ thể trẻ dễ mắc một số bệnh khác như sởi, cúm...

# 4. CHẨN ĐOÁN

## 4.1. CHẨN ĐOÁN XÁC ĐỊNH

Dựa vào:

* Lâm sàng: Tuổi dễ mắc (1-6 tuổi) cơn ho điển hình.

* Xét nghiệm:

- Bạch cầu máu ngoại vi tăng cao, chủ yếu là bạch cầu lympho.

- Cấy nhầy họng trong tuần đầu tìm vi khuẩn gây bệnh.

* Dịch tễ: Nhiều trẻ cùng bị trong một tập thể.

## 4.2. CHẨN ĐOÁN PHÂN BIỆT

* Trong giai đoạn viêm long cần phân biệt với:

- Viêm khí phế quản co thắt: thường khó thở về đêm, ho ít khạc đờm, hay có tiền sử dị ứng, bệnh hay tái phát.

- Viêm khí phế quản, viêm phổi do virut: ho không thành cơn, bạch cầu không tăng ở máu ngoại vi, bệnh diễn biến nhanh sau 7-10 ngày.

* Trong giai đoạn ho cơn cần phân biệt với:

- Các nhiễm khuẩn đường hô hấp do vi khuẩn như viêm phế quản, viêm phổi, viêm phổi - phế quản.

- Lao hạch khí - phế quản trẻ em: phát hiện qua chụp phổi, xét nghiệm đờm và làm phản ứng Mantoux.

## 5. ĐIỀU TRỊ VÀ DỰ PHÒNG

### 5.1. KHÁNG SINH ĐẶC HIỆU

Cho đến nay, các kháng sinh dưới đây vẫn tác dụng tốt đối với trực khuẩn ho gà in vitro. Đó là:

- Streptomyxin liều dùng 20-25 mg/kg/ngày
- Tetraxyclin 20-40 mg/kg/ngày
- Chloramphenicol 25-50 mg/kg/ngày

Thời gian dùng thuốc: 7-10 ngày.

Tuy nhiên, do những tác dụng độc của thuốc đối với trẻ em, các kháng sinh trên nay ít được sử dụng.

Nên dùng một trong các loại sau:

- Ampixilin 75-100 mg/kg/ngày
- Erythromyxin 30-50 mg/kg/ngày

trong 7-10 ngày

Cần chú ý đến một số biệt dược hay được sử dụng hiện nay: Eryenfant, Erybactrim (liều dùng như Erythromyxin) và Rulid (Roxithromyxin) 5-8 mg/kg/ngày × 7-10 ngày.

### 5.2. ĐIỀU TRỊ TRIỆU CHỨNG

* Làm giảm và cắt cơn ho bằng cách:

- Dùng thuốc kháng sinh Histamin tổng hợp: Dung dịch Dimedron 0,1% uống 5-10 ml/lần × 2 - 3 lần/ngày hoặc siro Phenergan 10-20ml/ngày.

- Seduxen 1-2 mg/kg/ngày hoặc Gacdenal 2-3 mg/kg/ngày.

- Một số thuốc ho được sử dụng cho người lớn như Codein, rượu Benladon không dùng cho trẻ em. Có thể dùng siro ho gà đông y hoặc một trong các biệt dược sau: Antitus, Antussin, Solmux Broncho hoặc Theralen 10-20 ml/ngày.

* Khi có nôn nhiều: Dùng Primperan 0,5-1 ml/ngày.

* Khi có khó thở: Móc, hút đờm dãi, cho thở oxy.

* Trợ tim mạch: Coramin 0,25% × 20 - 30 giọt/ngày.

* Khi có biến chứng:

- Nếu là biến chứng đường hô hấp do bội nhiễm: Dùng kháng sinh đường tiêm theo kháng sinh đồ hoặc phác đồ thường được chọn là Lincocin + Gentamyxin, Cephalosporin + Gentamyxin. Nếu có sốt cao co giật dùng Gacdenal hoặc Aminazin.

- Nếu là biến chứng viêm não: Tích cực chống phù não, đề phòng và cắt cơn co giật. Việc sử dụng Corticoid trong điều trị viêm não vẫn còn nhiều ý kiến chưa thống nhất.

* Nuôi dưỡng - săn sóc:

- Cho trẻ ăn nhiều bữa. Nếu nôn nhiều có thể phải cho ăn quan Sonde hoặc nuôi dưỡng bằng đường tĩnh mạch.

- Đặt trẻ ở nơi thoáng mát, tránh gió lùa.

- Dùng thêm các vitamin A, D, C, B1, B6.

- Theo dõi sát tình trạng mạch, hô hấp.

* Dùng Gamma globulin đặc hiệu trong thời kỳ đầu của bệnh, tiêm dưới da 2-3 ml/lần mỗi lần cách nhau 48 giờ (tổng liều 2-4 lần). Hiện nay có tác giả khuyên không nên dùng vì hiệu quả không rõ ràng, ngược lại có thể gặp phải tác dụng phụ của Gamma globulin.

### 5.3. DỰ PHÒNG

Vacxin ho gà đã góp phần làm giảm đáng kể tỷ lệ mắc bệnh và tỷ lệ tử vong. ở nước ta, ho gà được xếp vào một trong 6 bệnh nằm trong chương trình tiêm chủng mở rộng cho trẻ em.

Trẻ em trên 3 tháng tuổi được tiêm 3 lần, mỗi lần cách nhau 1 tháng. Tiêm nhắc lại sau 1 năm, 3 năm và 5 năm.

Để phòng bệnh cho tập thể, cần phải cách ly những trẻ bị ho gà trong thời gian ít nhất 4 tuần kể từ khi có cơn ho điển hình. Những trẻ tiếp xúc phải được tiêm Gamma globulin đặc hiệu 0,3 ml/kg/lần, tiêm 2 lần cách nhau 48-72 giờ (tác dụng bảo vệ chống ho gà đạt 60% theo Combe và Fauchier), trong đó đặc biệt chú ý những trẻ sơ sinh và trẻ suy dinh dưỡng. Ngoài ra, có thể dùng Erythromyxin để phòng ho gà cho những trẻ em tiếp xúc với bệnh nhân.

# TĂNG BẠCH CẦU ĐƠN NHÂN NHIỄM KHUẨN
## (Infectious Mononucleosis)

## 1. LỊCH SỬ NGHIÊN CỨU VÀ DỊCH TỄHỌC

Tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn (còn gọi là bệnh Philatốp) là bệnh truyền nhiễm cấp tính có đặc điểm là sốt, viêm hạnh nhân, sưng hạch lympho, gan, lách và những biến đổi về công thức máu (tăng bạch cầu lympho và mono).

### 1.1. LỊCH SỬ NGHIÊN CỨU

- *Philatốp* là người đầu tiên chú ý tới bệnh tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn và ông chia bệnh này thành một bệnh riêng biệt tách ra khỏi nhóm bệnh viêm hạch từ năm 1885 với tên là *viêm tuyến lympho*

- *Năm 1889* nhà bác học Đức Pfeiffer đã gọi bệnh này là "Sốt tuyến".

- *Tại Hội nghị quốc tế về Bệnh truyền nhiễm* năm 1962 tại Bucarest đã thống nhất lấy tên bệnh là "Tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn".

### 1.2. MẦM BỆNH

*Cho tới những năm 60 của thế kỷ 20* người ta vẫn còn chưa rõ về nguyên nhân gây bệnh, vẫn tồn tại nhiều quan niệm về sinh bệnh học của bệnh tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn như: do Listeria, Toxoplasma, Rickettsia, Virut, do tự dị ứng...

*Năm 1964, Epstein Barr* đã nhận thấy trong tế bào lấy từ những u nguyên bào lympho có loại virut dạng Herpes. Về sau Niderman, Mac Kollum, Genle (1968) bằng phương pháp huỳnh quang miễn dịch giáp tiếp đã phát hiện kháng thể đối với virut này ở những bệnh nhân mắc bệnh tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn.

Bằng thực nghiệm tiêm cho người tình nguyện máu hoặc chất chọc hạch của bệnh nhân sẽ gây được bệnh cảnh tương tự. Vì vậy người ta gọi virut này là virut Epstein - Barr. Virut trên kính hiển vi thấy có 2 dạng:

- *Dạng đường kính 75 µm* không có vỏ, thấy ở cả bào tương và nhân tế bào vật chủ.

- *Dạng đường kính 110-115 µm* có vỏ bọc, chỉ gặp ở bào tương tế bào vật chủ. Người ta xếp virut Epstein-Barr vào nhóm virut gây ung thư. Người ta cũng đã gây ung thư hạch lympho do virut Epstein-Barr cho khỉ Mamozet.

Virut Epstein-Barr có thể gây ra các bệnh:

- Tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn
- Ung thư vòm họng ở người Trung Quốc và châu Á
- U lympho Burkitt (Burkitt's lymphoma)
- U hạt lympho (Lymphogranulomatosis)
- Ung thư cổ tử cung

### 1.3. ĐẶC ĐIỂM DỊCH HỌC

Bệnh tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn lưu hành rộng rãi trên toàn thế giới. Theo số liệu của các nhà nghiên cứu thì trong những năm gần đây tỷ lệ mắc bệnh tăng lên cao.

- Nguồn bệnh là bệnh nhân thể điển hình, thể ẩn hoặc mang virut không triệu chứng. Nguồn lây nguy hiểm là bệnh nhân thể ẩn hoặc thể cụt, và người mang virut không triệu chứng.

- Đường lây chủ yếu là từ bệnh nhân sang người lành là lây truyền trực tiếp qua đường hô hấp. Người ta còn cho rằng đường tiếp xúc và đường tiêu hoá qua thức ăn nước uống cũng là những đường lây. Tuy vậy bệnh ít lây, nên ít xảy ra thành dịch.

- Lứa tuổi hay mắc là trẻ em và tuổi trẻ, bệnh gặp quanh năm nhưng nhiều hơn là mùa xuân và mùa thu.

- Sau khi mắc bệnh để lại miễn dịch lâu bền chắc chắn. Rất hãn hữu thấy trường hợp mắc lại.

Trước kia bệnh thường diễn ra ở thể điển hình. Sự phát hiện ra các thể không điển hình chỉ từ khi tiến hành điều tra miễn dịch ở cộng đồng. Kháng thể với virut Epstein-Barr tìm thấy ở 80% người khoẻ, lớn tuổi ở các nước châu Phi (nhiều nhất) sau đó là các nước châu Âu.

## 2. CƠ CHẾ BỆNH SINH VÀ TỔN THƯƠNG GIẢI PHẪU BỆNH LÝ

### 2.1. CƠ CHẾ BỆNH SINH

- *Virut vào cơ thể qua đường niêm mạc mũi họng.* Sau đó virut theo đường bạch huyết và có thể cả đường máu đi khắp cơ thể, gây tổn thương các tổ chức lympho và tổ chức võng mạc, nội mô. Trên lâm sàng thể hiện viêm họng, viêm hạch lympho, gan to, lách to và tổn thương tuỷ xương. Do sự tăng sản các tổ chức lympho, tổ chức võng nội mô và do ảnh hưởng của virut dẫn tới tăng cao số lượng bạch cầu lympho và bạch cầu mono (dạng không điển hình) ở máu ngoại vi.

- *Nuôi cấy các tế bào bạch cầu máu ngoại vi* của bệnh nhân tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn sẽ thấy sản phẩm globulin miễn dịch và chính nó làm ngưng kết hồng cầu ngựa.

- *Do tác động của các sản phẩm sống của mầm bệnh* sẽ gây tăng mẫn cảm của cơ thể. Bệnh tiến triển hình sóng (từng đợt) và sự xuất hiện viêm họng thứ phát là do hiện tượng dị ứng và bội nhiễm vi khuẩn. Khi tăng các yếu tố miễn dịch và vượt qua được nhiễm virut và nhiễm khuẩn thứ phát bệnh sẽ khỏi, đi vào thời kỳ hồi phục, những biến đổi chức năng và hình thể tế bào cũng sẽ hồi phục hoàn toàn.

### 2.2. GIẢI PHẪU BỆNH LÝ

Những biến đổi về giải phẫu bệnh lý được nghiên cứu qua giải phẫu thi thể và chọc hạch sinh thiết. Đối với bệnh tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn cũng như các bệnh vi rút khác có đặc điểm là:

- Sự rối loạn mối liên kết tế bào ở các cơ quan khác nhau.

- Có khuynh hướng tiến tới thoái hoá.

- Tăng sinh các tế bào đơn nhân.

- Vắng mặt các thể trung tính (Neutrophil).

Nghiên cứu về tổ chức học của tổ chức hạch lympho thấy tăng sinh dòng đơn nhân, hiện tượng xuất huyết và không hoá mủ. Các mạch máu lớn được bao bọc xung quanh bằng các tế bào đơn nhân lớn và tương bào. Những biến đổi tương tự thấy ở cả trong lách. Trong tuỷ xương xuất hiện các ổ nhỏ các tế bào võng nội mô và các tế bào võng lớn biến dạng. Trong gan thấy hình thành những ổ thâm nhiễm tế bào lympho và tăng sản tế bào võng nội mô theo hệ thống cửa.

Trong những trường hợp có vàng da thấy có rối loạn cấu trúc các tiểu thuỳ gan, xuất hiện tắc mật và các ổ thoái hoá.

## 3. LÂM SÀNG

Những biểu hiện lâm sàng của bệnh rất đa dạng bởi lẽ không có một hệ thống, một cơ quan nào lại không có thay đổi bệnh lý. Căn cứ vào các xét nghiệm chính và các triệu chứng lâm sàng cơ bản mà người ta chia ra thể điển hình và thể không điển hình: Tuỳ theo biểu hiện nặng nhẹ của các triệu chứng mà chia ra mức độ nặng, vừa, nhẹ. Tuỳ theo thời gian kéo dài của quá trình bệnh mà chia ra thể cấp, bán cấp, và tái phát.

### 3.1. THỜI KỲ NUNG BỆNH

Dao động từ 4-15 ngày (trung bình 7-10 ngày).

### 3.2. KHỞI PHÁT

Bệnh có khi bắt đầu bằng thời kỳ tiền triệu kéo dài 2-3 ngày; trong thời gian này bệnh nhân thấy mệt mỏi, yếu và đau các cơ, chán ăn, ho khan...

Bệnh bắt đầu cấp tính với nhiệt độ tăng cao, đau đầu khó chịu - sau 2-3 ngày bắt đầu đi vào thời kỳ toàn phát của bệnh.

### 3.3. TOÀN PHÁT

Trong thời kỳ này bệnh diễn biến điển hình với sốt cao, viêm họng, lách to, gan to, sưng các hạch lympho. ở máu ngoại vi có biến đổi. Một số các triệu chứng khác không thường xuyên chỉ có ý nghĩa bổ sung cho chẩn đoán.

* *Sốt:* Nhiệt độ nhanh chóng tăng cao, đôi khi ngày đầu chỉ sốt nhẹ nhưng ngày tiếp theo đã lên tới 40°C, buổi sáng nhiệt độ thường hạ 1-2°C so với buổi chiều. Thời gian sốt có thể 1-2 ngày đến 3 tuần hoặc lâu hơn nữa. Nếu chỉ sốt trong ít ngày thì nhiệt độ cũng chỉ dao động quanh 38°C. Nếu sốt kéo dài thì tăng cao tới 40°C. Sau thời gian sốt, nhiệt độ giảm từ từ.

* *Viêm họng:* gặp hầu như ở tất cả bệnh nhân. Những ngày đầu là viêm xuất tiết và những ngày tiếp sau thường loét thành hốc, hạt và hoại tử có giả mạc dạng bạch hầu.

* *Gan - lách to:* từ ngày thứ 3-4 của bệnh, gan, lách bắt đầu to ra, thường là chắc. Gan, lách chỉ trở về bình thường từ tuần 3-4 của bệnh trở đi.

* *Vàng da:* Đa số các trường hợp có vàng da mà không thấy kèm theo hội chứng suy gan. Khi nghiên cứu chức năng của gan thấy hoạt tính men Transaminase tăng không cao lắm, tăng hoạt tính của phosphataza kiềm, tăng bilirubin vừa phải, phản ứng lên bông dương tính.

* *Sưng hạch lympho:* Điển hình hơn cả đối với bệnh tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn là sưng các hạch lympho nhóm cổ, sau cơ ức đòn chũm, nách, bẹn và đùi. Hạch chắc, sờ vào có cảm giác không dính vào các tổ chức xung quanh. Da vùng hạch sưng không có biến đổi màu sắc. Kích thước hạch có thể to nhỏ khác nhau từ bằng hạt đậu tới bằng quả mận. Nếu chỉ sưng các hạch lympho ở bẹn và nách mà không sưng các hạch sau cổ thì không đặc trưng cho bệnh tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn.

Tổn thương các hạch lympho nội tạng: Sưng các hạch lympho ở trung thất gây ho, sưng các hạch lympho mạc treo ruột gây nên đau bụng. Sau 10-15 ngày kích thước các hạch lympho nhỏ dần nhưng tồn tại khá lâu mà ta vẫn sờ thấy.

* *Tim mạch:* ít tổn thương.

* *Phổi:* liên quan chủ yếu do tăng hạch lympho quanh phế quản dẫn tới viêm phổi kẽ hoặc có thể xẹp phổi.

* *Những biến đổi về máu:* là đặc điểm có ý nghĩa quan trọng trong các triệu chứng cận lâm sàng của bệnh tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn. Số lượng bạch cầu có thể tăng tới 12-15000/mm$^3$, trong đó bạch cầu lympho chiếm tới 50-70%. Tăng bạch cầu đơn nhân lớn (bạch cầu mono) tới 10-12% ngay những ngày đầu của bệnh và trong những thời gian toàn phát thì tăng tới 40-50% hoặc hơn nữa. Bạch cầu mono mất đặc điểm hình thể (biến dạng) và to hơn bình thường, nhân bắt mầu nhạt với cấu trúc xốp bào tương, kiềm hoá. Thường thấy nhân vỡ ra khi mà virut thâm nhập vào nhân.

Ở máu ngoại vi thấy xuất hiện rất nhiều bạch cầu lympho to hơn bình thường với bào tương nhiễm kiềm nặng, còn gọi là lymphomonocyte. Những biến đổi của hồng cầu, hemoglobin, tiểu cầu không không đáng kể và không là đặc điểm của bệnh tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn.

Những thay đổi hình thể của bạch cầu máu ngoại vi diễn biến trong thời gian một vài tuần. Thường là sau 1-1,5 năm sau khi mắc bệnh tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn thì vẫn còn hiện tượng tăng số lượng lymphocyte và monocyte trong máu.

* *Ban:* ở 3-25% bệnh nhân xuất hiện ban trên da, thường là các dạng ban mụn, ban xuất huyết, ban hồng, nốt dát.

Thời kỳ mọc ban không xác định, ban giữ trong vòng 1-3 ngày sau đó mất và không để lại dấu vết gì.

Tổn thương các cơ quan khác không có gì đặc hiệu đối với bệnh tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn. Có thể gặp viêm phổi kẽ khi chụp X quang. Đôi khi gây những triệu chứng tổn thương hệ thần kinh trung ương: đau đầu, mất ngủ, mệt lả, rối loạn tâm thần, co giật, liệt.

Trong những trường hợp rất nặng có thể gặp tổn thương trung khu vận mạch và trung khu hô hấp.

### 3.4. BIẾN CHỨNG

Hiếm gặp trong bệnh tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn. Nguy hiểm nhất là phù nề màn khẩu cái và thanh quản với xung huyết các tổ chức lympho lan toả ra niêm mạc. Phù nề có thể dẫn tới ngạt phải can thiệp ngoại khoa (mở khí quản). Ở trẻ em có thể có viêm tai giữa và vỡ lách do lách quá to.

## 4. CHẨN ĐOÁN

### 4.1. CHẨN ĐOÁN XÁC ĐỊNH

- *Lâm sàng:* phức hợp triệu chứng: sốt, viêm họng, lách to, gan to, hạch lympho sau cơ ức đòn chùm to.

- *Xét nghiệm*: Tăng monocyt và lymphocyt máu ngoại vi. Biến đổi hình dạng monocyt.

Test miễn dịch: Phản ứng ngưng kết hồng cầu Goff-Bauer dương tính. Phản ứng dương tính từ ngày đầu của bệnh và kéo dài nhiều năm sau bị bệnh.

### 4.2. CHẨN ĐOÁN PHÂN BIỆT

- *Với bệnh bạch hầu họng*: ở bệnh bạch hầu họng có tình trạng nhiễm độc nặng, giả mạc điển hình. Bạch cầu máu ngoại vi tăng trong đó bạch cầu đa nhân trung tính tăng.

- *Nhiễm virut Adeno*: Tình trạng xung huyết dãn mạch rõ, nhất là ở kết mạc mắt. Những biến đổi của bạch cầu máu ngoại vi không nặng nề như trong bệnh tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn.

- *Với bệnh tăng bạch cầu lympho* (Lymphocytic leukemia), bệnh u hạt lympho (Lymphogranulomatosis): đôi khi rất khó phân biệt bằng lâm sàng. Để chẩn đoán phân biệt trong những trường hợp này cần phải chọc hạch đồ hoặc sinh thiết hạch.

- *Với bệnh viêm gan virut*: Những trường hợp tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn có vàng da thì khó phân biệt với viêm gan virut. Tuy vậy viêm gan virut khi có vàng da thì bệnh nhân hết sốt. Men Transanunase tăng cao. Những biến đổi về hình thể và công thức bạch cầu máu ngoại vi không nhiều như trong bệnh tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn.

## 5. ĐIỀU TRỊ - DỰ PHÒNG

### 5.1. ĐIỀU TRỊ

- *Không có điều trị đặc hiệu*, chỉ điều trị triệu chứng và tăng lực: vitamin C, B...

- *Kháng sinh Penicilin và Tetraxyclin* cho khi bệnh nhân có kèm viêm họng (không dùng Chlorocid và Sulfamid vì ức chế cơ quan tạo máu).

- *Corticoid và giải độc* dùng trong những trường hợp nặng đặc biệt suy gan nặng, đe doạ hôn mê; dùng liều cao như viêm gan ác tính.

### 5.2. DỰ PHÒNG

- Chưa có Vacxin phòng bệnh
- Cách ly với bệnh nhân .
- Những người tiếp xúc dự phòng khẩn cấp bằng Globulin miễn dịch.
- Vệ sinh khoang miệng là quan trọng: lau bằng Furaxilin 1‰, Soda 2%.

# Phần 4

# CÁC BỆNH TRUYỀN NHIỄM LÂY THEO ĐƯỜNG MÁU

## BỆNH SỐT RÉT (MALARIA): LÂM SÀNG VÀ CHẨN ĐOÁN SỐT RÉT THƯỜNG

### 1. DỊCH TỄ HỌC

Sốt rét (SR) là một bệnh truyền nhiễm lây theo đường máu, do ký sinh trùng (KST) SR được truyền từ người bệnh sang người lành bởi muỗi Anopheles; bệnh lưu hành địa phương và có thể phát thành dịch. Đặc điểm lâm sàng: sốt thành cơn có chu kỳ, với 3 giai đoạn: rét, nóng, vã mồ hôi, kèm theo thiếu máu, lách to. Có nhiều thể bệnh: thể mang KST lạnh, thể cụt, thể thông thường điển hình, sốt rét ác tính, sốt rét đái huyết cầu tố...

#### 1.1. MẦM BỆNH

##### 1.1.1. Ký sinh trùng sốt rét

KSTSR là một đơn bào, họ Plasmodidae, lớp Protozoa, loài Plasmodium. Có 4 loài KSTSR ở người: P. falciparum, P. vivax, P. ovale, P. malariae; riêng P. malariae thấy ở cả những khỉ lớn châu Phi.

##### 1.1.2. Chu kỳ phát triển của KSTSR

Có chu kỳ vô tính ở người và chu kỳ hữu tính ở muỗi.

* Chu kỳ vô tính có 2 giai đoạn:

- *Giai đoạn trong gan* (còn gọi giai đoạn tiền hồng cầu): thoa trùng do muỗi truyền sẽ qua máu trong thời gian ngắn (30 phút) rồi vào nhu mô gan, phân chia thành các merozoite gan (tiểu thể hoa cúc), từ đó lại xâm nhập vào máu. Với P. falciparum, thoa trùng phát triển nhanh thành merozoite gan, rồi vào máu hết trong thời gian ngắn; với P. vivax và P. ovale một số thoa trùng ở lại gan dưới dạng thể ngủ (hypnozoite), và sau 1-6 tháng hoặc lâu hơn mới phát triển thành merozoite gan để vào máu.

- *Giai đoạn trong máu* (giai đoạn hồng cầu): các merozoite gan xâm nhập vào hồng cầu, phát triển qua thể nhẫn, sau thành thể tư dưỡng (non, già), thể phân liệt, cuối cùng phá vỡ hồng cầu và các merozoite hồng cầu từ trong thể phân liệt được giải phóng ra ngoài, một số xâm nhập vào hồng cầu khác, một số phát triển thành thể hữu tính (giao bào đực và cái - gametocyte).

* Chu kỳ hữu tính ở muỗi

Giao bào được muỗi Anopheles hút vào dạ dày sẽ phát triển thành giao tử (gamete), sau thành hợp tử (zygote) và trứng "di động" (ookinete). Ookinete chui qua thành dạ dày và phát triển ở mặt ngoài dạ dày thành trứng (oocyste), oocyste lớn lên, vỡ ra và giải phóng thoa trùng, cuối cùng thoa trùng di chuyển về tuyến nước bọt của muỗi để tiếp tục truyền vào người khi muỗi đốt người. Chu kỳ ở muỗi từ 10 đến 40 ngày, phụ thuộc vào nhiệt độ ngoài trời; P. falciparum phát triển ở nhiệt độ > 16°C, P. vivax phát triển ở nhiệt độ > 14,5°C.

### 1.1.3. Đặc điểm của P. falciparum và P. vivax liên quan tới bệnh lý

| Đặc điểm | P. falciparum | P. vivax |
|---|---|---|
| - Phân bố địa dư | Chủ yếu vùng nhiệt đới | Từ vĩ tuyến 37° Bắc đến 25° Nam |
| - Giai đoạn trong gan | 6 ngày | 8 ngày đến 2 năm |
| - Thể ngủ trong gan (hypnozoite) | (-) | (+) |
| - Khả năng gây cơn sốt tái phát xa | (-) | (+) |
| - Chu kỳ trong hồng cầu | 48 giờ | 48 giờ |
| - Tế bào đích chủ yếu của KST | HC mọi tuổi, xu hướng ưa HC non | HC mạng lưới, HC non |
| - Nơi KST phát triển chủ yếu trong máu | Mao mạch phủ tạng | Mao mạch ngoại vi và phủ tạng |
| - Số lượng merozoite gan phát triển từ 1 thoa trùng | 30.000 | 10.000 |
| - Số lượng merozoite hồng cầu trong 1 thể phân liệt | 16-32 | 16-20 |
| - Mật độ KST trung bình trong 1 $mm^3$ máu | 20.000-500.000 | 20.000 |
| - Thời gian giao bào cần để trưởng thành | 8 - 10 ngày | 2 ngày |
| - Thời gian giao bào tồn tại sau khi trưởng thành | 2-3 ngày đến nhiều tuần | < 3 ngày |
| - Nhiệt độ tối thiểu để phát triển trong muỗi Anopheles | > 16°C | > 14,5°C |
| - Thời gian phát triển trong muỗi Anopheles ở nhiệt độ 28°C | 9-10 ngày | 8 - 10 ngày |
| - Thời gian KST tồn tại trong cơ thể người. | 1-2 năm | 1,5-5 năm |

### 1.1.4. KSTSR ở Việt Nam

Ở Việt Nam 2 loại KST phổ biến nhất là P. falciparum và P. vivax; ngoài ra còn gặp P. malariae nhưng hiếm hơn, P. ovale đang được nghiên cứu xác định. Tỷ lệ P. falciparum cao hơn P. vivax ở các vùng rừng núi đồi và ven biển miền Nam từ Phan Thiết trở vào; P. vivax chiếm đa số ở vùng đồng bằng và ven biển nước lợ từ Phan Thiết trở ra. Ở Việt Nam, P. falciparum kháng Chloroquine từ 1961, và đã thành đa kháng với Sulfonamide chậm, Pyrimethamin, Fansidar, viên SR II, thậm chí hiệu lực của Quinine đã giảm.

## 1.2. NGUỒN BỆNH

Bệnh nhân SR và người mang KST lạnh. Bệnh nhân SR sơ nhiễm là nguồn bệnh từ khi có giao bào trong máu (từ ngày 10 - 14 với P. falciparum và từ ngày thứ 3 với P. vivax). Bệnh nhân SR tái phát có khả năng lây truyền sớm hơn. Người mang KST lạnh thường là người sống và bị nhiễm KST từ nhỏ tại vùng SR lưu hành, cơ thể đã có một phần miễn dịch, tỷ lệ mang KST lạnh thường tăng theo tuổi ở vùng SR nặng.

## 1.3. ĐƯỜNG TRUYỀN BỆNH VÀ CÔN TRÙNG TRUNG GIAN

- Bệnh SR lan truyền qua muỗi Anopheles, hãn hữu qua đường truyền máu.

- Ba vectơ truyền bệnh chính ở Việt Nam là: An. minimus, An. dirus, An. sundaicus.

Vectơ phụ: An. subpictus, An. jeyporiensis, An. maculatus, An. aconitus, An. sinensis, An. vagus, An. indefinitus.

+ An. minimus trú ẩn ban ngày trong nhà phân bố hầu khắp các vùng rừng núi đồi toàn quốc, trong rừng thưa, ven rừng rậm, bình độ dưới 800 m, chủ yếu 200-400m, có nước chảy chậm.

+ An. dirus trú ẩn ban ngày hoàn toàn ngoài nhà, phân bố từ vĩ tuyến 18 trở vào, nơi rừng rậm, địa hình bằng.

+ An. sundaicus trú ẩn ban ngày trong nhà, có ở ven biển nước lợ Nam Bộ.

An. minimus và An. dirus có mặt từ 18-19 giờ đến 5-6 sáng, đốt từ chập tối, hoạt động mạnh vào nửa đêm.

*Cả 3 vectơ chính còn nhạy cảm với nhiều hoá chất diệt côn trùng* (Malathion, Fenitrotion, Sumithion, Permethrine, Deltamethrine, Icon, Vectron). Riêng An. minimus đã có hiện tượng tăng sức chịu đựng với Permethrine và An. sundaicus đã tăng sức chịu đựng với Vectron. An. minimus có hiện tượng trú ngoài nhà nhiều hơn.

## 1.4. THỜI KỲ LÂY TRUYỀN

- Bệnh nhân còn là nguồn lây chừng nào còn giao bào trong máu. Bệnh nhân điều trị không triệt căn có thể là nguồn lây trong vòng 1-2 năm với P. falciparum và 1,5-5 năm với P. vivax.

- Muỗi nhiễm KSTSR có thể truyền bệnh trong suốt cuộc đời.

- Máu dự trữ nhiễm KSTSR có thể truyền bệnh ít nhất 1 tháng.

## 1.5. MÙA SR VÀ PHÂN VÙNG SR

### 1.5.1. Mùa SR

Mùa SR tuỳ thuộc vào mùa phát triển của muỗi SR và hoạt động của con người. Ở miền Bắc Việt Nam mùa SR thường có đỉnh cao vào tháng 4-5 và tháng 9-10 (đầu và cuối mùa mưa); riêng tháng 6-7- 8 thường có mưa lũ, bọ gậy Anopheles kém phát triển; những tháng rét nhiệt độ < 20°C, muỗi giảm sinh sản. Ở miền Nam nhiệt độ quanh năm trên 20°C, nên bệnh SR có cả năm, phát triển nhiều vào mùa mưa.

### 1.5.2. Phân vùng SR

Ở mỗi nước, mỗi tỉnh... phân vùng SR nhằm góp những yếu tố cần thiết để làm kế hoạch và chọn biện pháp phòng chống SR tại vùng đó. Hiện tại, Việt Nam được phân làm 7 vùng:

- Vùng I: vùng đồng bằng và đô thị: không có SR lưu hành.
- Vùng II: trung du, nước chảy, đồi thấp: SR lưu hành nhẹ.
- Vùng III: nước chảy, núi đồi, rừng thưa: SR lưu hành vừa.
- Vùng IV: nước chảy, núi rừng miền Đông Nam Bộ, Tây Nguyên: SR lưu hành nặng.
- Vùng V: cao nguyên miền Bắc: SR lưu hành nhẹ.
- Vùng VI: núi cao trên 800 m ở miền Bắc, trên 1200-1500m ở miền Nam: không có SR lưu hành.
- Vùng VII: ven biển nước lợ: có SR lưu hành mức độ khác nhau và không ổn định.

## 2. SINH LÝ BỆNH - ĐÁP ỨNG MIỄN DỊCH - GIẢI PHẪU BỆNH LÝ

### 2.1. SINH LÝ BỆNH

Biểu hiện bệnh lý của SR liên quan trực tiếp hoặc gián tiếp tới chu kỳ phát triển KST trong hồng cầu. Mức độ nặng nhẹ của bệnh tuỳ thuộc loại KST, mật độ KST, trình độ miễn dịch của cơ thể.

#### 2.1.1. Cơn sốt rét

Do các thể hoa thị (rosace) khi vỡ ra, giải phóng vào máu sắc tố SR (hemozoine), yếu tố này như một chí nhiệt tố tác động lên trung tâm điều hoà nhiệt độ tương tự một nội độc tố. Chu kỳ cơn sốt tuỳ thuộc vào chu kỳ vô tính trong hồng cầu của loại KST: chu kỳ này ở thời kỳ sơ nhiễm thường không đồng nhịp (asynchrone), dần dần về sau đồng nhịp hơn. Cơn sốt thường xuất hiện khi đạt ngưỡng chí nhiệt tố: ở người chưa có miễn dịch ngưỡng KST gây sốt thường cao hơn người đã có miễn dịch một phần.

#### 2.1.2. Thiếu máu

Do hồng cầu nhiễm KST bị tan vỡ bởi 2 yếu tố: các hoa thị vỡ và giải phóng merozoite vào huyết tương, và yếu tố thứ hai là quá trình thực bào hồng cầu bởi tế bào đơn nhân. Ngoài ra còn do sự tương tác giữa các kháng thể với các kháng nguyên KST đã gắn vào màng hồng cầu gây ra một huyết tán miễn dịch (immunohemolyse) và do các yếu tố giải phóng từ KST làm cho màng hồng cầu dễ vỡ. Những hồng cầu không nhiễm KST cũng có thể bị vỡ - nhất là trong nhiễm P. falciparum - có lẽ do cơ chế dính kết tế bào có tính chất miễn dịch. Quá trình dính kết miễn dịch giữa hồng cầu với hồng cầu - tạo hoa hồng; giữa hồng cầu dính kết với nội mạc - một quá trình ngưng kết giữa chất dính kết ở bề mặt hồng cầu (Pf. $EMP_1$, Pf. $EMP_2$...) với thụ thể trên nội mạc huyết quản ($CD_{36}$, Thrombospondine...); giữa các tiểu cầu do kết vón gây ra giảm tiểu cầu (người ta thấy trong SR có mặt những globuline G miễn dịch kháng tiểu cầu).

### 2.1.3. Lách to, gan to

Do xung huyết và tăng hoạt tính các phủ tạng này. Trong lách: có 2 loại tế bào tham gia, đó là những tế bào lympho tổng hợp các kháng thể, và những tế bào monocytes - đại thực bào hoạt động thực bào những hồng cầu nhiễm KST. Trong gan, các tế bào Kupffer cũng hoạt động thực bào, ngoài ra huyết cầu tố được giải phóng ra từ hồng cầu tan vỡ chuyển hoá thành sắc tố mật tự do (bilirubine gián tiếp).

## 2.2. SỨC ĐỀ KHÁNG VÀ MIỄN DỊCH

- *Nói chung mọi người đều thụ bệnh SR*, không có miễn dịch tự nhiên với SR trừ dân tộc da đen ở Phi châu thường không có kháng nguyên nhóm Duffy trên mặt hồng cầu nên có miễn dịch tự nhiên với P. vivax. Những kháng nguyên này thường kết hợp với các thụ thể đặc hiệu giúp cho merozoite của P. vivax dính và chui vào hồng cầu. Người mang hồng cầu liềm với đậm độ $O_2$ giảm (huyết cầu tố S) khi nhiễm P. falciparum thường có mật độ KST thấp và ít bị thể nặng. Với những loại huyết cầu tố khác (C và E), kể cả tình trạng giảm G6PD vai trò bảo vệ ngăn ngừa SR còn đang bàn cãi.

- *Bệnh SR để lại miễn dịch không đầy đủ* (miễn dịch một phần), không ngăn ngừa được tái nhiễm, một dạng miễn dịch có mặt, chủ yếu đồng loại và đồng chủng, không ổn định, dễ mất nhanh. Chỉ bị nhiễm KST nhiều lần và đều đặn mới xuất hiện miễn dịch một phần: ở vùng SR lưu hành, trẻ em mắc SR từ vài tháng tuổi cũng phải tới 4-5 tuổi mới có miễn dịch một phần.

- *Người có miễn dịch một phần vẫn bị tái nhiễm SR*, mật độ KST thường thấp, biểu hiện lâm sàng thường nhẹ hoặc là mang KST lạnh, tỷ lệ chuyển thành SRAT thấp. Những người này cũng có thể vẫn bị tái nhiễm SR diễn biến như một sơ nhiễm khi bị tái nhiễm bởi một chủng khác ở một địa phương khác.

- *Biến đổi sinh học ở cơ thể có miễn dịch*: xuất hiện các globulin miễn dịch dịch thể - IgM, IgG, không đặc hiệu (kháng thể đa dòng) và đặc hiệu (kháng thể kháng từng giai đoạn của chu kỳ hồng cầu); đồng thời có đáp ứng miễn dịch tế bào dẫn tới thực bào các merozoite tự do trong máu bởi các bạch cầu mônô và một phần nhỏ bởi bạch cầu đa nhân.

## 2.3. GIẢI PHẪU BỆNH LÝ

Tổn thương các tổ chức trong SR đều do thiếu máu, rối loạn huyết động ở vi tuần hoàn gây thiếu $O_2$ tế bào, và do những biểu hiện độc tế bào. Tổn thương do nhiễm P. falciparum rõ rệt hơn nhiễm P. vivax.

### 2.3.1. Tổn thương ở não

Biến chứng não (SRAT thể não) gặp ở 0,25-2,3% trường hợp SR. Ở tử thi não phù nề, có thể có đốm xuất huyết ở màng não, não, tiểu não, thân não; mạch máu ở màng nhện xung huyết, mao mạch thường bị tắc nghẽn bởi hồng cầu nhiễm KST dính kết vào nội mạc, có những microthrombi với những u hạt DURCK (giữa là một mao mạch tắc, bao quanh bởi tổ chức não hoại tử, hồng cầu thoát mạch, và nhiều tế bào thần kinh đệm).

### 2.3.2. Gan

Gan to, màu xám. Mạch máu xung huyết, ống mật nhỏ trong gan đôi khi dãn nhẹ. Sắc tố SR tụ tập thành từng đám mầu nâu, thường thấy giữa các lysosome của tế bào Kupffer, các đại thực bào gan chứa hồng cầu nhiễm KST. Ở các trường hợp nặng gặp những ổ hoại tử nhu mô, xung quanh ổ hoại tử có thâm nhiễm tế bào lymphô. Ty lạp thể các tế bào nhu mô, lưới nội bào, phức hợp Golgi, hệ thống lysosme đều phì đại.

### 2.3.3. Lách

Lách sưng to, nặng khoảng 500g đến 1000g hay hơn nữa, mềm, bờ tròn, có sắc tố rải rác. Tổ chức võng mạc - nội mô xung huyết và tăng sinh; các xoang tĩnh mạch đầy hồng cầu nhiễm KST; có nhiều đại thực bào chứa sắc tố SR và KST - tự do hoặc nằm bên trong hồng cầu; hồng cầu không nhiễm KST cũng bị thực bào và huỷ diệt bởi đại thực bào. Trường hợp SR kinh diễn, lách phát triển xơ và có thể có những ổ canxi hoá.

### 2.3.4. Thận và thượng thận

Thận màu xám nhạt và hơi to. Có tổn thương thoái hoá, thậm chí hoại tử ở nhiều ống lượn xa, ống góp và một vài ống lượn gần ở những bệnh nhân nhiễm P. falciparum bị chết vì suy thận.

Bệnh nhân SR do P. falciparum có thể bị suy thận cấp hồi phục được sau điều trị SR: thành mao mạch dày lên và đã thấy nhiều globulin miễn dịch, bổ thể; đôi khi có kháng nguyên KST trong các cầu thận.

SR do P. malariae có thể phát triển bệnh lý cầu thận mãn và tiến triển với đặc điểm màng nền mao mạch dày lên, lòng mao mạch hẹp lại, có kháng nguyên và kháng thể đặc hiệu trong cầu thận, cầu thận có quá trình hyalin và xơ hoá, những ống thận teo lại và thâm nhiễm tế bào mono. Điều trị đặc hiệu SR không phục hồi được tình trạng này.

Thượng thận: phù nề, có thrombi, xuất huyết hoại tử, và thâm nhiễm tế bào.

### 2.3.5. Phổi

Hai biến chứng có thể gặp: phù phổi cấp và suy hô hấp cấp kiểu ARDS (hội chứng suy hô hấp cấp ở người lớn). ARDS được coi như một hội chứng "tổn thương phổi do SR" với đặc điểm: hai phổi xung huyết, xuất huyết, phù nề, mao mạch phế nang dãn chứa nhiều đại thực bào có sắc tố, bào tương, tế bào lympho và hồng cầu nhiễm KST. Còn biến chứng phù phổi cấp thường bắt nguồn từ tim, hoặc truyền dịch quá tải.

### 2.3.6. Ống tiêu hoá

Dạ dày, tiểu tràng và đại tràng có khi bị xung huyết, phù nề với những ổ xuất huyết.

### 2.3.7. Tim

Đôi khi tim bị dãn, giảm trương lực, có đốm xuất huyết ở màng trong và màng ngoài tim. Các mao mạch xung huyết, đôi khi tắc nghẽn bởi hồng cầu

nhiễm và không nhiễm KST, tế bào đơn nhân thực bào, bào tương và lymphô. Thường có phù tổ chức kẽ tim với thâm nhiễm tế bào lymphô, tương bào và những hồng cầu thoát mạch.

Ở SR do P. vivax và những thể thông thường của P. falciparum, chủ yếu gặp tổn thương rõ ở lách và gan.

Những tổn thương ở não, thận, tim, phổi, ống tiêu hoá thường gặp ở những thể SR nặng, những thể SRAT do P. falciparum

## 3. LÂM SÀNG SR THỂ THÔNG THƯỜNG ĐIỂN HÌNH

### 3.1. ĐẶC ĐIỂM CHUNG CỦA CÁC LOẠI KST

#### 3.1.1. Nung bệnh

Thường 7-21 ngày, dài hơn với P. malariae (tới 40 ngày); P. vivax có loại ủ bệnh ngắn (2 tuần) và ủ bệnh dài (6-12 tháng); khi lây do truyền máu ủ bệnh chỉ vài ngày.

#### 3.1.2. Lâm sàng SR

- Thường rất đa dạng: thể cụt, thể thông thường điển hình các mức độ.
- Sau khi bị sơ nhiễm KST: sốt cao liên tục những ngày đầu, rồi chuyển thành sốt cơn.
- Cơn SR có 3 giai đoạn: cơn rét, rồi sốt nóng, sau đó vã mồ hôi giảm sốt.
- Cơn SR có tính chu kỳ: cơn hàng ngày, cách nhật, cách 2 ngày tuỳ theo loại KST, giữa 2 cơn bệnh nhân sinh hoạt gần như bình thường.
- Kèm theo: thiếu máu giảm hồng cầu; bạch cầu bình thường hoặc giảm; lách và gan sưng. Triệu chứng nhiễm độc chung: rức đầu, mất ngủ, kém ăn, đau mỏi cơ khớp.
- Đặc điểm lâm sàng tuỳ thuộc vào: loại KST, sơ nhiễm hay tái phát, thể địa bệnh nhân - trẻ hay người lớn, phụ nữ mang thai...

### 3.2. SỐT RÉT SƠ NHIỄM

#### 3.2.1. Đối tượng mắc

Người từ vùng lành mới tới vùng SR, chưa có miễn dịch với SR. Trong vùng lưu hành: trẻ em từ 4 tháng đến 2-4 tuổi.

#### 3.2.2. Giai đoạn đầu

- Tiền triệu: đau mỏi cơ khớp, nhức đầu, chán ăn, đắng miệng, gai lạnh sống lưng, ngáp...
- Sốt tăng nhanh trong vài ngày, rồi trở thành sốt liên tục ở 39°C-40°C, hoặc giao động không đều; sốt chồng cơn, có 2-3 đỉnh trong 1 ngày, các đỉnh đồng nhịp với những đợt hồng cầu vỡ, các thể hoa thị (merozoite) được tung vào máu. Trong giai đoạn đầu chu kỳ phát triển các merozoite từ gan vào máu chưa đồng nhịp, do đó sốt chưa thành cơn chu kỳ.

#### 3.2.3. Giai đoạn sau

- Nếu không được điều trị, sốt chuyển dần sau 8-15 ngày thành sốt cơn với 3 giai đoạn: rét, nóng, vã mồ hôi. Trong SR sơ nhiễm, thời gian của một cơn sốt dài trung bình 6-12 giờ.

- *Sốt có chu kỳ*:

• Cách 48 giờ (cách 1 ngày) với P. falciparum và P. vivax.

• Cách 72 giờ (cách 2 ngày) với P. malariae.

• Với P. falciparum thường hay gặp hơn là cơn hàng ngày (cách 24 giờ) do có 2 lứa KST trở lên phát triển so le, không đồng nhịp.

### 3.2.4. Đặc điểm khác của SR sơ nhiễm

- Triệu chứng nhiễm trùng nhiễm độc, rối loạn thần kinh thực vật thường nặng hơn SR tái phát: cơn rét run bần bật, nổi da gà, tái xanh; cơn nóng dữ dội kèm theo nhức đầu nặng, nôn mửa, có khi vật vã mê sảng, nhịp thở tăng, mạch nẩy, đau bụng, tiêu chảy..., cuối cùng mồ hôi vã như tắm.

- Trong SR sơ nhiễm, hồng cầu có thể chưa giảm nhiều, lách có thể chưa sờ thấy dưới bờ sườn, nhưng mật độ KST thường cao, và thường chưa thấy giao bào trong 8-10 ngày đầu với P. falciparum và 2 ngày đầu với vivax.

- SR sơ nhiễm do P. falciparum dễ chuyển thành nặng - thành SRAT, SR đái huyết cầu tố.

### 3.2.5. Các thể bệnh của SR sơ nhiễm

- Tuỳ theo cơn sốt: sốt cao liên tục, sốt giao động, sốt chồng cơn, 2 cơn 1 ngày.

- Thể nhẹ, triệu chứng nghèo nàn: có thể gặp ở P. vivax, P. malariae..., hiếm gặp với P. falciparum

- Sơ nhiễm không sốt: liên quan tới những chủng P. vivax có nung bệnh dài.

## 3.3. SỐT RÉT TÁI PHÁT

### 3.3.1. Cơn SR tái phát do nhiều nguyên nhân

- *Thể vô tính trong hồng cầu* sót lại từ đợt trước tiếp tục phát triển, vượt ngưỡng gây sốt: đối với P. falciparum, P. vivax: tái phát gần sau trung bình 7-14 ngày. Loại này còn gọi là bột phát. Cũng có thể xuất hiện sau 3-6 tháng với P. falciparum ở những người đã có một phần miễn dịch.

- *Thể ngủ trong gan* (hypnozoite) hoạt hoá phát triển và phóng vào máu các merozoite gan: đối với P. vivax, P. ovale (tái phát xa sau vài tuần đến 9-10 tháng).

- *Với P. malariae*: có thể do chu kỳ vô tính tiềm tàng trong hồng cầu được hoạt hoá (nhưng rất hiếm gặp)

### 3.3.2. Đối tượng mắc

- Bệnh nhân SR do P. falciparum kháng thuốc điều trị không diệt hết thể vô tính trong máu.

- Bệnh nhân SR do P. vivax không được dùng thuốc diệt thể trong gan (hypnozoite).

- Những người đã bị nhiễm KSTSR trong tiền sử, có cơn SR trước đó 1-2 năm (P.falciparum), 1,5 - 5 năm (P. vivax và P. ovale), 3-50 năm (P. malariae), tuỳ thuộc vào thời gian KST tồn tại trong cơ thể.

- SR tái phát hay gặp trong điều kiện lao động nặng nhọc, và trong thời kỳ sơ nhiễm (6 tháng đầu).

### 3.3.3. Đặc điểm lâm sàng cơn SR tái phát

- Thường sốt thành cơn điển hình với 3 giai đoạn và có chu kỳ ngay từ lúc khởi phát.

- *Giai đoạn rét run*: cơn rét từ dọc sống lưng truyền ra toàn thân 2 hàm răng đập vào nhau, run bần bật, đắp nhiều chăn vẫn rét, kèm theo môi tái, mắt quầng, nổi gai ốc, mạch nhanh nhỏ, lách to ra, đái nhiều; cơn rét dài từ 15 phút đến 1-2 giờ.

- *Giai đoạn nóng*: từ khi hết cơn rét, bệnh nhân nóng bức, tung chăn, mặt đỏ, mắt đỏ, da khô nóng, rức đầu, chóng mặt, hay nôn, nhiệt độ tới 40-41°C, mạch đập mạnh và nhanh, thở nhanh, có thể hơi đau vùng gan lách, nước tiểu ít và sẫm màu; giai đoạn nóng trung bình từ 2-4 giờ hoặc hơn (tuỳ theo nặng, nhẹ).

- *Giai đoạn mồ hôi:* nhiệt độ giảm, vã mồ hôi ở trán, đầu, mặt đến toàn thân (khi nặng), nhức đầu giảm, hết nôn, gan lách hơi co lại, bớt đau, bệnh nhân dễ chịu hẳn, chỉ còn khát nước, đôi khi ngủ thiếp.

- *Trong SR tái phát,* cơn dài trung bình 2-4 giờ, thường ngắn hơn cơn trong SR sơ nhiễm. Ba triệu chứng rét, nóng, mồ hôi không phải ở bệnh nhân nào cũng có đủ. Hết cơn, bệnh nhân làm việc, ăn ngủ bình thường cho đến khi cơn sốt quay lại theo chu kỳ. Cơn SR tái phát có xu hướng ngắn dần lại, và nhẹ ở người lớn tuổi, có tiền sử SR nhiều năm tại vùng SR lưu hành.

## 3.4. CÁC TRIỆU CHỨNG KHÁC CỦA SR

### 3.4.1. Lách

Thời kỳ sơ nhiễm lách sưng, hơi đau, sờ thấy dưới bờ sườn ở 60-70% bệnh nhân, chưa rắn chắc, độ 1-2 trở lại, trở về bình thường nếu điều trị tốt.

- Nếu sốt tái diễn nhiều năm (tái phát, tái nhiễm), không điều trị tốt, nhất là trong nhân dân vùng SR lưu hành nặng, lách sẽ xơ hoá rắn chắc không co lại được.

- Lách phản ánh mức độ SR lưu hành ở 1 địa phương và mức độ miễn dịch trong dân địa phương: với tập thể mới đến vùng SR, tỷ lệ KST có thể cao hơn tỷ lệ lách to; với dân vùng SR lưu hành, tỷ lệ lách to có thể cao hơn tỷ lệ KST.

### 3.4.2. Gan

Trong thời kỳ sơ nhiễm gan sưng xấp xỉ như lách (40-60%), các chức năng gan thường chưa bị rối loạn rõ. Khi SR diễn biến nặng hoặc tái phát dai dẳng có thể có men SGOT-SGPT tăng, protein máu giảm, tỷ lệ A/G giảm, cholesterol toàn phần và este thấp v.v..

### 3.4.3. Máu

- *Hồng cầu giảm nhanh* sau mỗi cơn sốt, thường xuống tới 3,5- 3 triệu/mm$^3$ hay thấp hơn trong SR sơ nhiễm (tuỳ theo đợt sốt ngắn hay dài ngày); trong SR tái diễn nhiều lần (tái nhiễm hoặc tái phát), có khi chỉ còn 1-2 triệu hồng cầu/mm$^3$; huyết cầu tố cũng giảm, hồng cầu lưới tăng; khi tan huyết dữ dội có thể có vàng da tán huyết với Bilirubin tự do tăng trong máu, thậm chí đái ra huyết cầu tố.

- *Bạch cầu thường giảm nhẹ* xuống khoảng 4000 - 6000/mm$^3$; có khi tăng nhẹ ở một số trường hợp SR sơ nhiễm. Công thức bạch cầu: ngoài cơn - lympho thường tăng; nhưng trong cơn sốt có thể thấy bạch cầu đa nhân tăng. Một số trường hợp nặng, khi có biến chứng bội nhiễm thì bạch cầu cao, công thức chuyển trái.

### 3.4.4. Tuỷ đồ

Thông thường có phản ứng của 2 dòng hồng cầu và bạch cầu.

### 3.4.5. Triệu chứng khác

Da bệnh nhân - ngoài cơn sốt - thường xanh; có khi da xạm, môi thâm (trong SR lâu năm); có thể ánh vàng ở mắt, lưỡi thường ướt bóng phủ một lớp bụi trắng mỏng; hay có rối loạn tiêu hoá như nôn, tiêu chảy; tim có tiếng thổi tâm thu ở các huyệt do thiếu máu.

## 4. CÁC THỂ BỆNH SR

### 4.1. THỂ BỆNH THEO THỜI GIAN NHIỄM KST

**4.1.1. Sốt rét sơ nhiễm; sốt rét tái phát** (xem 3.2 và 3.3).

### 4.1.2. Sốt rét tái nhiễm

- Bệnh nhân đã lâu chỉ sốt nhẹ, nay cơn sốt nặng liên tục nhiều ngày tương tự SR sơ nhiễm.
- Mật độ KST thường cao; thường không thấy giao bào ngay từ đầu cùng một lúc với thể tư dưỡng như trong cơn tái phát;
- Hay gặp khi chuyển vùng
- Diễn biến thường nặng
- Xác định chẩn đoán dễ dàng khi gặp loại KST khác lần trước.

### 4.2. THỂ BỆNH THEO LOẠI KSTSR

| Đặc điểm | SR do P. falciparum | SR do P. vivax |
|---|---|---|
| Địa bàn hay gặp ở Việt nam | Vùng rừng núi, đồi, ven biển miền Nam từ Phan thiết trở vào | Vùng đồng bằng ven biển nước lợ từ Phan thiết trở ra |
| Nung bệnh trung bình | 12 ngày (có thể 9-14) | 15 ngày (12-17, nung bệnh gần) hoặc 6-12 tháng (nung bệnh xa) |
| Lượng KST/mm3 máu và tỷ lệ hồng cầu bị nhiễm KST | P.falciparum > P.vivax | P.vivax < P.falciparum |
| Chu kỳ cơn sốt | 48 giờ (gọi là cách nhật ác tính), nhưng hay gặp 24 giờ. | 48 giờ (gọi là cách nhật lành tính) |
| Thời gian cơn sốt kéo dài | P.falciparum dài hơn P.vivax | P. vivax ngắn hơn P.falciparum |

| | | |
|---|---|---|
| Tái phát gần (bắt nguồn từ thể hồng cầu) | Sau trung bình 7-14 ngày, có khi sau 3-6 tháng | Sau trung bình 7-14 ngày |
| Tái phát xa (do thể ngủ trong gan) | Không có | Sau vài tuần đến 9-10 tháng |
| Cơn sơ nhiễm | Thường nặng | Nhẹ hơn P.falciparum |
| Thiếu máu, tổn thương gan lách | P.falciparum > P.vivax | P.vivax < P.falciparum |
| Tái phát | Cao (do P.falciparum kháng thuốc) | Thấp (do thể ngủ trong gan hoạt hoá) |
| Biến chứng | (+++) | (+) |
| Khả năng chuyển thành SRAT | (+) | (-) |

## 4.3. THỂ BỆNH THEO DIỄN BIẾN LÂM SÀNG

### 4.3.1. Thể cụt

Chỉ ớn sốt, gai sốt, không thành cơn, kéo dài 1-2 giờ, hay gặp ở bệnh nhân SR lâu năm, đã có một phần miễn dịch, sống ở vùng SR lưu hành.

### 4.3.2. Thể thông thường điển hình (xem phần 3)

### 4.3.3. Thể dai dẳng

Sốt lai rai, điều trị hết đợt thuốc vẫn không hết KST, hoặc dứt cơn được 1-2 tuần lại sốt lại. Thể bệnh này hay gặp ở bệnh nhân mới SR (SR sơ nhiễm), bệnh nhân suy yếu và bệnh nhân nhiễm P. falciparum kháng thuốc.

### 4.3.4. SR ác tính (xem bài riêng)

### 4.3.5. SR đái huyết cầu tố (xem bài riêng)

### 4.3.6. Thể mang KST lạnh

Có KST trong máu nhưng không sốt từ 14 ngày trước đó đến 14 ngày sau đó. Tuy không sốt, nhưng hồng cầu vẫn bị phá huỷ từng đợt và tổn thương gan, lách vẫn tiến triển. Thể bệnh này hay gặp ở vùng SR lưu hành nặng.

## 4.4. THEO THỂ ĐỊA

### 4.4.1. Sốt rét bẩm sinh

Rất hiếm (1-3/1000 trường hợp mẹ có KSTSR). Rau thai dễ nhiễm KST (50%) nhưng vẫn giữ vai trò lọc. KST từ máu mẹ chỉ nhập sang máu thai nhi qua những chỗ rau bị tổn thương và nhiễm KST quá mức, khi màng rau bong ra. Có 2 loại SR bẩm sinh: SR bẩm sinh thực thụ do tổn thương lớp tế bào rau thai (ngăn cách máu mẹ và con), xảy ra trong thời kỳ thai nghén - rất hiếm; và SR bẩm sinh giả, xảy ra trong thời kỳ chuyển dạ.

- *Với SR bẩm sinh thực thụ*: dễ sảy thai, đẻ non, trẻ sơ sinh thiếu cân, xanh, quấy khóc, sốt, gan lách to và vàng da niêm mạc từ khi lọt lòng, tử vong cao.

- *Với SR bẩm sinh giả* (False congenital malaria): trẻ thường đủ tháng, đủ cân, triệu chứng SR xuất hiện muộn, 3-5 tuần sau khi lọt lòng trở lên.

### 4.4.2. Sốt rét ở trẻ em

- *Trẻ còn bú dưới 3- 6 tháng tuổi*: ít bị SR, và ít chết vì SR vì còn có huyết sắc tố F, còn kháng thể của mẹ và do bú mẹ nên thiếu Para amino-benzoic acid (PABA) nên KST không tổng hợp được acid folic.

- *Trẻ từ 6 tháng tuổi trở lên*, tại vùng SR lưu hành: tỷ lệ mắc SR ở trẻ em thường cao hơn người lớn, cao nhất từ tuổi 4 - 5 tuổi.

- *Đặc điểm SR ở trẻ em từ 1- 4 tuổi*: hay gặp cơn co giật khi có sốt cao; rối loạn tiêu hoá phổ biến (nôn mửa, tiêu chảy, đau bụng, bụng đầy chướng); thiếu máu nhanh; lách dễ sưng từ sớm, rối loạn dinh dưỡng phát triển nhanh; chu kỳ cơn sốt thường không đều đặn, đôi khi không có giai đoạn rét run; đường huyết hay giảm. Hiếm gặp biến chứng nặng ở gan (bilirubin và men SGOT, SGPT cao) và ở thận (suy thận cấp thực thể); nhưng hay có ho và viêm khí phế quản. Tỷ lệ chuyển vào SRAT thể não thấp hơn so với người lớn.

### 4.4.3. Sốt rét và thai nghén

- *Thai nghén có ảnh hưởng tới SR*: sức đề kháng miễn dịch suy yếu, tỷ lệ mắc SR tăng, cao nhất vào quý 2 của thai nghén, nhất là ở phụ nữ mang thai lần đầu; bệnh diễn biến thường nặng với đường huyết giảm, chủ yếu 3 tháng cuối, khi chuyển dạ và sau sinh đẻ. Với P. falciparum, nguy cơ vào SRAT cao hơn (có khi tới 10-15%) so với không mang thai và tử vong thường cao (30% hay hơn). Thai nghén còn là yếu tố gây tái phát xa (do thể ngủ ở gan) của P. vivax và P. ovale, và gây bột phát những thể hồng cầu tiềm ẩn của P. malariae nhiều năm sau khi rời khỏi vùng lưu hành.

- *Ảnh hưởng của SR tới thai nghén*: sốt cao dễ gây sảy thai, thai chết lưu, thường hay gặp ở SR do P. falciparum. SR làm tăng thiếu máu trong thai nghén đặc biệt ở người mang thai lần đầu vào quý 2 của thai. Hồng cầu nhiễm KST vón kết trong rau thai là nguyên nhân của tình trạng viêm rau thai (placentitis) dẫn đến trẻ sơ sinh thiếu cân, đẻ non, KST có thể từ máu mẹ qua rau thai gây SR bẩm sinh thực thụ nhưng rất hiếm.

### 4.4.4. Sốt rét và miễn dịch

- *Ở người đã có tiền sử SR nhiều lần* và đã có một phần miễn dịch, cơn SR thường nhẹ, có khi không thành cơn, hoặc không thành chu kỳ,thậm chí chỉ mỏi lưng, chán ăn, nhức đầu, ớn lạnh, ngáp trong khoảng 30-60 phút; có trường hợp không điều trị đặc hiệu cơn cũng tự hết, còn gọi là thể cụt, nhưng chỉ là "cụt" bề ngoài, trong khi các diễn biến ở phủ tạng vẫn tiếp tục.

- *Ở cơ thể suy giảm miễn dịch* - như nghiện ma tuý, suy kiệt, cắt lách, ung thư: cơn SR hay tái phát.

### 4.4.5. Sốt rét do truyền máu

Ở nhiệt độ bảo quản máu +4$^0$C, KST sốt rét có thể tồn tại trong máu lưu trữ khoảng 15 ngày. Trong vùng SR lưu hành, cần kiểm tra KSTSR ở những người cho máu. Trong cộng đồng những người chích ma tuý đã bung ra những vụ dịch SR nhỏ (ở vùng duyên hải miền Tây Mỹ). Bệnh SR do truyền máu có thời kỳ ủ bệnh ngắn hơn, thường nhẹ hơn, ít tái phát dù là P. vivax cũng không có tái phát do không có thể ngoài hồng cầu.

## 5. BIẾN CHỨNG - HẬU QUẢ

Nếu phòng bệnh và điều trị tốt: hạn chế được tái nhiễm và tái phát, bệnh thường phục hồi không di chứng, nhất là khi bệnh nhân sinh hoạt ở vùng lành.

Nếu ở lâu trong vùng SR, phòng chống SR kém, tái nhiễm và tái phát nhiều lần, thì sau khi ra vùng lành KST sẽ hết dần, nhưng vẫn tồn tại những rối loạn chức phận và tổn thương mạn tính ở các phủ tạng. Đây là hậu quả của SR, là trạng thái bệnh lý sau SR, không thể coi là SR mãn tính (vì không còn KST trong máu), có tài liệu gọi là SR phủ tạng tiến triển (Paludisme viscéral évolutif - PVE).

* Biến chứng và hậu quả chính của SR bao gồm:

- *Rối loạn chức năng gan*: protit toàn phần giảm, albumin huyết thanh giảm, globulin tăng, cholesterol giảm, tỷ lệ prothrombin giảm, hay rối loạn tiêu hoá.

- *Viêm gan mạn*: gan to, bờ sắc, sờ chắc tay, men SGOT-SGPT và bilirubin có khi tăng nhẹ, soi ổ bụng gan hơi bạc mầu, người bệnh hay mệt, ăn kém tiêu, hay rối loạn tiêu hoá; chẩn đoán xác định bằng sinh thiết gan.

- *Xơ gan, xơ lách*: có thể là xơ gan sau hoại tử gan, hoặc là xơ gan phát triển cùng một lúc ở cả gan và lách từ quá trình tăng sinh đa sản của tổ chức lưới nội mô; thiếu dinh dưỡng giữ một vai trò quan trọng.

- *Thiếu máu, cường lách, nhược tủy*: một số bệnh nhân tuy hết KSTSR từ lâu nhưng hồng cầu, hồng cầu lưới, thậm chí bạch cầu và tiểu cầu vẫn thấp, lách thường to; người bệnh xanh xao, kém ăn, khó thở, dễ mệt, có tiếng thổi tâm thu ở các huyệt, dễ xuất huyết dưới da, dễ mắc các bệnh nhiễm trùng. Cần làm tuỷ đồ để tìm căn nguyên như: cường lách, nhược tuỷ, suy tuỷ, hay là lách to với đáp ứng miễn dịch quá mức có nhiều kháng thể kháng KST vô tính typ IgM trong máu.

- *Tổn thương thận*: có 2 loại, do nguyên nhân miễn dịch (viêm thận tạm thời do P. falciparum) và do hội chứng thận hư ở trẻ em bị SR do P. malariae gặp ở vùng Tây Phi.

- *Phù:* mặt nặng, 2 chân phù, da bụng dày, protein máu thấp, tỷ lệ A/G đảo ngược. Thường do nguyên nhân suy dinh dưỡng, cũng có khi do viêm thận mạn hoặc thận hư do SR gây ra. Suy dinh dưỡng và SR có mối quan hệ tương tác.

- *Một số biến chứng khác*: thiếu sắt, thiếu acid folic trong máu, hạ đường huyết, đau và viêm dây thần kinh.

## 6. CHẨN ĐOÁN SỐT RÉT

6.1. CHẨN ĐOÁN QUYẾT ĐỊNH, dựa vào:

### 6.1.1. Yếu tố dịch tễ

Bệnh nhân đang ở vùng SR lưu hành, hoặc có tiền sử SR, hoặc vừa ra khỏi vùng SR chưa quá 1,5 năm với P. falciparum, 3 - 4 năm với P. vivax.

### 6.1.2. Đặc điểm lâm sàng (xem mục 3.2 - 3.3)

- Cơn sốt có 3 giai đoạn, có chu kỳ
- Gan lách sưng
- Có biểu hiện thiếu máu

### 6.1.3. Xét nghiệm

- Hồng cầu giảm, bạch cầu bình thường hoặc giảm
- KSTSR thể vô tính trong máu dương tính.

6.2. CHẨN ĐOÁN PHÂN BIỆT

### 6.2.1. Chẩn đoán SR sơ nhiễm với

- *Thương hàn*: SR sơ nhiễm và thương hàn đều có sốt liên miên, li bì, gan lách sưng, bạch cầu không cao v.v.. Thương hàn khác ở đặc điểm: lưỡi quay, bụng đầy chướng, hố chậu phải óc ách, gõ đục, thường có phân lỏng - khắm - mầu mận chín từ tuần thứ 2-3, thiếu máu không tăng rõ như SR, bạch cầu ái toan thường âm tính, cấy máu và Widal (+).

- *Sốt do ấu trùng mò* (sốt mò): sốt mò cũng có sốt cao liên tục, xuất hiện vào mùa mưa, bạch cầu bình thường như SR sơ nhiễm. Sốt mò khác ở chỗ, có nốt loét đặc hiệu vẩy nâu đen không đau không ngứa, hạch sưng to ở khu vực nốt loét, hồng cầu không giảm rõ, phản ứng kết hợp bổ thể và miễn dịch huỳnh quang gián tiếp với kháng nguyên đặc hiệu (+) (Weil Felix $OX_K$ (OX Kingsbury) có giá trị tương đối).

- *Dengue xuất huyết độ I*: Dengue xuất huyết độ I dễ nhầm với SR sơ nhiễm vì sốt dao động, bạch cầu cũng giảm. Dengue xuất huyết độ I khác ở chỗ: thường chỉ sốt 3-7 ngày rồi tự về bình thường, da và niêm mạc xung huyết rõ, nghiệm pháp véo da hoặc dây thắt dương tính, có máu lâu đông tại mũi kim tiêm chích, thời gian chảy máu thường dài, tiểu cầu thường giảm, hồng cầu không giảm mà có xu hướng tăng do cô máu, hematocrit tăng, phản ứng ngăn ngưng kết hồng cầu (HI) dương tính.

- *Nhiễm virut đường hô hấp* (virut cúm, Adeno): da niêm mạc xung huyết rõ, thường ho, kèm theo viêm mũi họng và đường hô hấp trên, không thiếu máu, đợt sốt trung bình chỉ 3-5 ngày.

### 6.2.2. Phân biệt SR tái phát

Với một số bệnh nhiễm khuẩn cũng có sốt thành cơn hàng ngày, thậm chí có thể rét run, vã mồ hôi.

- Nhiễm khuẩn huyết
- Viêm đường tiết niệu
- Viêm đường dẫn mật
- Áp xe gan, lao phổi v.v..

## 6.3. CHẨN ĐOÁN SINH HỌC ĐẶC HIỆU

### 6.3.1. Phát hiện KSTSR trong máu ngoại vi (kỹ thuật thường quy).

- *Lấy máu đầu ngón tay và nhuộm*: dàn trên lam kính 1 giọt dày tròn 1cm$^2$ và 1 giọt mỏng (250 - 450 mm$^2$), để khô, cố định giọt mỏng và phá huỷ hồng cầu ở giọt dày, nhuộm May Grunwalld Giemsa, chú ý dùng Giemsa mới - không cặn, và dùng nước pH trung tính.

- *Soi giọt dày* để phát hiện nhanh và đếm số lượng KSTSR.

- *Soi giọt mỏng* để định loại KST.

- *Trung bình phải xem mỗi lam 20 phút* (theo TCYTTG). Chỉ được kết luận âm tính khi đã soi tới 100 đến 200 vi trường trên giọt dày (hoặc ít nhất > 50.000 hồng cầu trên giọt mỏng). Chỉ được kết luận dương tính khi thấy thể vô tính trong hồng cầu.

- *Đánh giá mật độ KST trên giọt dày*

| | | |
|---|---|---|
| 1 - 10 KST trên 100 vi trường: | (+) | (1 cộng) |
| 11 - 100 KST trên 100 vi trường: | (++) | (2 cộng) |
| 1 - 10 KST trên 1 vi trường: | (+++) | (3 cộng) |
| 11 - 100 KST trên 1 vi trường: | (++++) | (4 cộng) |

- *Đếm số lượng KST trong 1 mm$^3$ máu*: đếm KST song song với đếm bạch cầu trên các vi trường, tới bạch cầu thứ 200 thì ngừng; tính số lượng KST trên 1 mm$^3$ máu theo công thức:

$$X = \frac{Y \times Z}{200}$$

X: số lượng KST/1 mm$^3$ máu
Y: số lượng KST có mặt song song với 200 bạch cầu
Z: số lượng bạch cầu/1 mm$^3$ máu

- *Trường hợp tử vong nghi ngờ do sốt rét*, có thể dùng kim lớn chọc lách để lấy máu xét nghiệm ngay sau khi bệnh nhân tử vong.

### 6.3.2. Kỹ thuật QBC (Quantitative Buffy Coat - Wardlaw và Levine)

Nhuộm hồng cầu có KST bằng Acridin, quay ly tâm, để tập trung lớp hồng cầu có KST, rồi xem dưới kính huỳnh quang. Kỹ thuật này dùng trong trường hợp cần xác định căn nguyên SR nhưng KST quá ít, không phát hiện được bằng kỹ thuật thường quy. QBC không cho phép định lượng và định loại, trừ khi có giao bào P. falciparum.

### 6.3.3. Kỹ thuật phát hiện kháng thể SR bao gồm

- *Phương pháp huỳnh quang gián tiếp* (IFAT): phản ứng dương tính từ 7-10 ngày sau khi nhiễm KST, hiệu giá có thể đạt $\frac{1}{640} - \frac{1}{10240}$ ở thời kỳ cấp, hiệu giá này tăng lên hoặc giảm dần nếu tái nhiễm có tiếp tục xảy ra hay không. Phương pháp này thường được dùng để chọn lọc các mẫu máu đưa vào ngân hàng.

- *Phương pháp ngưng kết hồng cầu thụ động hay gián tiếp* (IHA). Nhược điểm của phương pháp này là có thể âm tính với người mới nhiễm KST, nhưng lại dương tính rất lâu với một số loại kháng nguyên KST sau 6 - 8 năm kể từ khi khỏi bệnh.

- *Phương pháp miễn dịch hấp phụ gắn men* (ELISA*) và miễn dịch phóng xạ* (RIA): hiện nay ELISA và RIA đang được sử dụng rộng rãi vào nghiên cứu hồi cứu và điều tra dịch tễ ở thực địa; giá trị đặc hiệu phụ thuộc vào độ tinh khiết và tính đặc hiệu của kháng nguyên.

### 6.3.4. Kỹ thuật phát hiện kháng nguyên KST

Những năm gần đây đã có những test phát hiện kháng nguyên lưu hành đặc hiệu của P. falciparum trên cơ sở dùng những kháng thể đơn dòng và đa dòng (như Parasight F. test...), nhưng vì kháng nguyên KST thường tồn tại trong máu một thời gian sau khi KST đã hết và test này không giúp định loại KST, nên giá trị chẩn đoán bệnh của test này đã bị giảm.

### 6.3.5. Test phát hiện phân tử sinh học (PCR...)

Sự phát triển của công nghệ sinh học phân tử đã cung cấp một số test mới như phản ứng chuỗi polymeraza (PCR) giúp chẩn đoán định chủng KST, xác định được nhiễm KST ở mức độ thấp (5-10KST/1µl máu). Ngoài ra còn giúp xác định chủng loại vectơ. Mặc dù có kỹ thuật mới kể trên, kỹ thuật kinh điển tìm KST từ máu đầu ngón tay bằng kính hiển vi quang học vẫn hoàn toàn giữ được giá trị trong chẩn đoán bệnh và nghiên cứu điều trị.

## 6.4. NHỮNG ĐIỂM CẦN CHÚ Ý TRONG CHẨN ĐOÁN SỐT RÉT

- *Ở vùng SR, hoặc với người từ vùng SR ra vùng lành*: mỗi khi có sốt, cần xét nghiệm máu để tìm căn nguyên SR; trường hợp nghi ngờ nên điều trị thử thuốc SR.

- *Trường hợp lâm sàng giống SR, nhưng KSTSR (-)* và không thấy căn nguyên bệnh nào khác: có thể chẩn đoán SR lâm sàng và điều trị thử thuốc SR.

- *Trường hợp KSTSR (+), nhưng lâm sàng chỉ có vài triệu chứng gợi ý SR* hoặc gợi ý một bệnh khác không xác định được nếu KST 1 cộng (+), cần kiểm tra lại KST và tìm tiếp căn bệnh, nếu KST 2-3 cộng (++, +++) có thể là SR diễn biến không điển hình.

- Trường hợp đã được xác định là một bệnh khác, nhưng lại có KSTSR ở máu ngoại vi:

+ Nếu KSTSR ít, chỉ 1 cộng (+): có thể là một người đang mang KSTSR và bị nhiễm thêm một bệnh khác.

+ Nếu KSTSR có nhiều từ 2 cộng trở lên: có thể là một đồng nhiễm SR với một bệnh khác.

- *Ở vùng SR, khi gặp một trường hợp sốt kéo dài*, đã dùng hết đợt thuốc SR (Artemisinin, Artesunat, Quinin, Mefloquin...) vẫn không cắt được cơn sốt, trong 7 ngày đầu cũng không thấy KST ở máu ngoại vi, không nên dễ dàng chẩn đoán là SR dai dẳng do KST kháng thuốc, mà phải tìm bệnh khác (lao, nhiễm khuẩn...).

# THUỐC SỐT RÉT VÀ KÝ SINH TRÙNG SỐT RÉT KHÁNG THUỐC

## 1. THUỐC SỐT RÉT

### 1.1. PHÂN LOẠI THUỐC SR

#### 1.1.1. Theo nguồn gốc

* Từ thực vật:

a- Các alcaloid cây quinquina: *Quinin (1890), Quinidin...*

b- Dẫn xuất cây Quinghaosu (Annua L.): Artemisinin (1973), Artesunat, Artemether, Dihydroartemisinin...

* Tổng hợp:

c- 4-Amino quinolein: Chloroquin (1945), Amodiaquin...

d- Aryl-Amino-alcool: Mefoquin (1972), Halofantrin (1988).

e- Antifolic, antifolinic: các Sulfamid, Sulfon, Pyrimethamin (1951), Proguanil (1948).

f- Kháng sinh: Nhóm Cyclin, Macrolid, Fluoroquinolon...

g- 8-Amino quinolein: Primaquin.

#### 1.1.2. Theo tác dụng diệt KST

- Diệt thể vô tính trong hồng cầu: Nhóm a, b, c, d, e, f (chủ yếu đối với P.falciparum).

- Diệt thể hữu tính:

. Nhóm g (với cả P.falciparum, vivax và malariae).

. Nhóm a, c (chỉ có tác dụng hạn chế với giao bào P. vivax, malariae).

- Ức chế chu kỳ hữu tính trong muỗi: Nhóm e.

- Diệt thể tiền hồng cầu (trong tế bào gan):

. Nhóm g (tác dụng với P.vivax và P. falciparum).

. Nhóm e (chỉ tác dụng hạn chế với P.falciparum).

- Diệt thể ngủ (hypnozoite) trong gan của P.vivax và P.ovale: nhóm g

### 1.1.3. Theo mục tiêu điều trị

- Diệt thể vô tính trong hồng cầu: là điều trị triệt căn đối với P. falciparum và điều trị cắt cơn đối với P.vivax, P. ovale.

- Diệt thể ngủ trong gan: điều trị triệt căn P.vivax, P. ovale.

- Diệt giao bào hoặc ức chế chu kỳ hữu tính trong muỗi: cắt đường lan truyền qua muỗi (điều trị dự phòng tập thể).

- Diệt thể tiền hồng cầu trong gan: điều trị dự phòng.

### 1.1.4. Theo thời gian tác dụng và thải trừ của thuốc

+ Thuốc nhóm (a), (b), (c) có tác dụng nhanh, thải nhanh.

+ Thuốc nhóm (e) tác dụng và thải chậm hơn.

+ Thuốc Mefloquin (nhóm d) tác dụng chậm và thải rất chậm.

## 1.2. ĐẶC TÍNH CƠ BẢN CỦA NHỮNG THUỐC SR CHÍNH

### 1.2.1. Quinin

- *Cấu trúc:* có 1 vòng quinolein và 1 gốc methanol ở vị trí 4. Được dùng trong điều trị dưới dạng những muối bazơ: sulfat, disulfat, chlorhydrat, dichlorhydrat, formiat.

- *Dạng thuốc*: *thuốc uống* có viên Quinin sulfat (300 mg bazơ), viên Quinin chlorhydrat (250 mg và 500mg muối); *thuốc tiêm* có ống Quinin dichlorhydrat (300 mg bazơ), hoặc ống Quinin formiat (417 mg bazơ trong 500 mg muối - Quinoform), hoặc ống Quinin dichlorhydrat resorcin (có 54mg bazơ trong 100 mg muối - Quinimax).

- *Đường uống*: hấp thu nhanh gần hết (95%), đạt đậm độ huyết tương tối đa sau 1-3 giờ; thời gian bán thải từ 11 đến 18 giờ; 80% thuốc chuyển hoá ở gan và thải theo mật - phân; 20% thải qua nước tiểu.

- *Tác dụng*: diệt mạnh thể vô tính trong hồng cầu; diệt yếu giao bào non của P.vivax và P.ovale, không diệt giao bào P.falciparum, không tác dụng với thể trong gan. Gần đây có hiện tượng P.falciparum nhờn với Quinin.

- *Tai biến*: ù tai, chóng mặt, run, dãn mạch ngoại vi, nôn...

+ Khi tiêm bắp: hoại tử, xơ cứng tổ chức, tổn thương dây thần kinh (do tiêm mông không đúng vị trí), áp xe (tiêm nhiễm trùng).

+ Khi truyền tĩnh mạch: loạn nhịp, QT dài, huyết áp tụt, có khi ngừng tim (khi truyền quá nhanh; chú ý: lượng Quinin 10mg/1kg cần được truyền trong > 3-4 giờ.

+ Quinin làm tăng insulin máu, có thể gây hạ đường huyết đặc biệt ở phụ nữ có thai.

- Thuốc không chống chỉ định với phụ nữ có thai: không gây sẩy thai và quái thai. Phản chỉ định khi dị ứng với thuốc (nổi ban, sốt, đái ra huyết cầu tố). Không dùng để uống điều trị dự phòng.

### 1.2.2. Chloroquin

- *Cấu trúc*: có một vòng quinolein, 1 chuỗi amin ở vị trí 4 và 1 gốc Cl ở vị trí 7; dùng vào điều trị dưới dạng sulfat, diphosphat.

- *Dạng thuốc*: Sulfat Chloroquin có viên 100mg và 300mg bazơ, dung dịch siro 5mg/1ml, và ống 100mg bazơ/2ml. Diphosphat Chloroquin có viên 150mg bazơ với nhiều tên biệt dược (Delagyl, Aralen, Arlochlor...).

- *Đường uống*: hấp thu ≥ 70%, đạt đậm độ huyết tương tối đa sau 2-4 giờ; trên 50% thải nguyên dạng qua thận, phần còn lại chuyển hoá ở gan thành desethylchloroquin cũng còn tác dụng diệt KST; thời gian bán thải 6 - 8 ngày.

- *Tác dụng*: diệt thể vô tính trong hồng cầu, không tác dụng với thể trong gan, tác dụng trên giao bào P. falciparum không có hoặc rất yếu. Những năm gần đây số lượng các chủng P. falciparum kháng Chloroquin gia tăng.

- *Tai biến:* Thuốc dung nạp tốt; đôi khi gặp nôn nao, đầy bụng, rối loạn điều tiết mắt lâm thời; liều cao kéo dài khi dùng điều trị bệnh tạo keo (100 - 200g) có thể gây viêm đa dây thần kinh, và tổn thương ở mắt (viêm võng mạc); với liều 2,5g- 3g dùng 1 lần ở người lớn sẽ có biểu hiện ngộ độc cấp: tụt huyết áp, loạn nhịp tim, hôn mê, co giật, tử vong.

- *Chloroquin không độc cho thai nhi*, không gây quái thai, không phản chỉ định với phụ nữ có thai.

### 1.2.3. Artemisinin và dẫn xuất

- *Nguồn gốc*: Artemisinin chiết xuất từ cây thanh hao hoa vàng (Artemisia annua L.), là một Sesquiterpen lacton, có cầu peroxyt ($C_{15}H_{22}O_5$).

- *Dạng thuốc*: viên Artemisinin 250 mg, viên Artesunat natri 50mg, viên Artemether 50mg, viên Dihydroartemisinin 20mg, và ống artesunat natri 60 mg.

- *Tác dụng:* diệt nhanh thể vô tính trong hồng cầu, không diệt được thể ngủ trong gan, gần đây tác dụng diệt giao bào được quan sát; Artemisinin còn ngăn cản được hiện tượng hồng cầu nhiễm KST dính kết vào liên bào nội mạch và hiện tượng tạo hoa hồng. Tới nay chưa thấy hiện tượng P. falciparum kháng Artemisinin và dẫn xuất trên bệnh nhân (trừ ở súc vật thực nghiệm và in vitro).

*Artemisinin và Artesunat* diệt KST và cắt sốt nhanh, trung bình sau 30-40 giờ (1-3 ngày trở lại), tuy nhiên tỷ lệ tái phát cao: 40-50% sau tổng liều 3g Artemisinin trong 3 ngày.

- *Hấp thu*: Artemisinin, Artesunat và Dihydroartemisinin hấp thu nhanh, đạt đỉnh cao nồng độ trong huyết tương sau khoảng 60 phút và sau 4-8giờ còn thấy trong máu.

- *Độc tính*: ít độc hơn những thuốc SR có vòng quinolein. Có thể gặp buồn nôn và nôn nhẹ, ngứa và sốt dị ứng. Hãn hữu: xuất huyết, đái ra huyết cầu tố, biến đổi nhẹ ST và bloc A-V độ 1 trên điện tim. Trên chó và chuột, Artemether tiêm bắp liều cao hơn liều điều trị SR gây rối loạn tiền đình, thính giác, nhưng với Artemisinin và Artesunat thì không xảy ra.

Thuốc không gây đột biến gen, hoặc quái thai, có thể chỉ định cho phụ nữ mang thai quý 2 và 3 ở vùng KST đa kháng thuốc (không chỉ định trong quý 1). Không dùng vào uống điều trị dự phòng.

### 1.2.4. Mefloquin

- *Dạng thuốc*: là thuốc thuộc nhóm 4 - quinolein methanol, dùng dưới dạng muối chlorhydrat ít tan trong nước. Chỉ có dạng uống: viên 250mg và 50 mg base (Lariam, Mephaquin). Là 1 thuốc SR thải chậm.

- *Chuyển hóa*: Đạt nồng độ cao sau 4-12 giờ; chuyển hoá trong gan, thải 90% theo mật, 10% qua thận; chất chuyển hoá chính xuất hiện rất nhanh ở huyết tương, tồn tại lâu ở nồng độ cao hơn chất Mefloquin gốc. Thời gian bán thải dài: trung bình 21 ngày.

- *Tác dụng:* diệt thể vô tính trong hồng cầu cả 4 loại KST, không diệt thể trong gan và giao bào.

- *Tác dụng phụ*: với liều điều trị, có thể gặp: chóng mặt, rối loạn nhìn (20-30%), buồn nôn, nôn và mạch chậm xoang (10-15%), thường xuất hiện 12 giờ sau, kéo dài 24-36 giờ; tần số triệu chứng phụ trong uống dự phòng thấp hơn (5-6%).

Không nên dùng cho trẻ em < 15 kg, và hiện nay phản chỉ định dùng cho phụ nữ có thai.

### 1.2.5. Proguanil - Nhóm kháng folinic (ức chế men khử dihydrofolat)

Có 2 thuốc chính: Biguanid (Proguanil), và Diaminopyrimidin (Pyrimethamin).

• *Proguanil (Paludrin)* hoặc *Chlorpoguanil (Lapudrin, viên 20 mg):* Hấp thu nhanh đường uống. Proguanil đạt nồng độ cao trong máu sau 4-5 giờ và thời gian bán thải khoảng 20 giờ, dài hơn với Chlorproguanil.

• *Proguanil* chuyển hoá trong gan thành cyloguanil diệt được thể vô tính trong hồng cầu tương đối chậm, nhanh bị kháng. Tác dụng diệt thể tiền hồng cầu của P.falciparum (thể trong gan tiên phát) đã được đề cập trong y văn kinh điển. Proguanil đã bị bỏ từ 1965 - 1980, nay lại được gợi ý dùng lại vào điều trị dự phòng.

Thuốc dung nạp tốt, với liều 200 mg/24 giờ ở người lớn và 3mg/1kg/24giờ ở trẻ em; không phản chỉ địnhvới phụ nữ mang thai.

### 1.2.6. Primaquin

- *Dạng thuốc*: viên Primaquin diphosphat 13,2 mg (7,5 mg base), thuộc nhóm amino-8-quinolein, có 1 chuỗi ngang với gốc amin ở vị trí 8 của nhân quinolein.

- *Hấp thu* nhanh qua ống tiêu hoá, đạt nồng độ đỉnh cao sau 1-3 giờ, thải qua nước tiểu dưới dạng metabolites, thời gian bán huỷ 5-6 giờ.

- *Tác dụng*: diệt giao bào P.falciparum và các loại khác; diệt thể ngủ trong gan của P.vivax và P.ovale, diệt thể trong gan tiên phát của P.vivax và P.falciparum; tác dụng diệt thể vô tính trong hồng cầu của P.falciparum và P. vivax rất yếu; thuốc được dùng để cắt đường lan truyền KST, điều trị triệt căn P.vivax (ngăn ngừa tái phát xa), đang được thăm dò vào điều trị dự phòng ở Kenya; Irian, Jaya.

- *Dung nạp thuốc* trung bình kém; có thể gây chán ăn, buồn nôn, nôn, đau dạ dày, nhưng ít gặp với liều 0,25 mg base/1 kg; thiếu máu huyết tán có thể xảy ra ở người thiếu men G6PD; tai biến nặng với liều cao là giảm bạch cầu, giảm hồng cầu, methemoglobin máu, ức chế tuỷ.

- *Không chỉ định*: phụ nữ mang thai, trẻ em < 4 tuổi và mọi trường hợp nguy cơ giảm bạch cầu hạt.

### 1.2.7. Một số thuốc khác

#### *1.2.7.1. Halofantrin*

Thuộc nhóm Aryl-amino-alcool. Thuốc có dạng viên 250mg và dung dịch uống (5ml =100mg, tên gọi *Halfan*). Hấp thu nhanh, tan trong mỡ, ít tan trong nước, đạt nồng độ đỉnh sau 6-7 giờ, uống cùng với thức ăn có lipid sẽ có nồng độ gấp 3 (cần uống khi đói). Chuyển hoá chủ yếu trong gan thành N-desbutyl-halofantrin. Thời gian bán huỷ của Halofantrin ngắn (24-40giờ), của chất chuyển hoá dài hơn (3-5 ngày). Thuốc có tác dụng diệt thể vô tính trong hồng cầu của P.falciparum, P.vivax, P.ovale. Triệu chứng phụ có ít và nhẹ: ngứa (13%), đau bụng tiêu chảy (1-2%), tăng men chuyển amin (1-2%); trước mắt không dùng cho phụ nữ có thai và trẻ em < 10 kg.

#### *1.2.7.2. Sulfamind, Sulfon (kháng folic)*

Pyrimethamin (kháng folinic): hiện nay ít dùng vì đã bị kháng cao.

#### *1.2.7.3. Kháng sinh*

Tetracylin, Doxycyclin (thải chậm) (nhóm cyclines) và Clindamycin (nhóm Macrolides) thường được dùng phối hợp với một thuốc SR để điều trị P.falciparum.

## 1.3. TÓM TẮT ĐẶC ĐIỂM DƯỢC ĐỘNG HỌC MỘT SỐ THUỐC SR CHÍNH

| Loại thuốc | Hấp thu đường uống | Thời gian đạt nồng độ tối đa ở huyết tương (giờ) | Thời gian bán thải ở huyết tương (giờ, ngày) | Đường thải thuốc | Chất chuyển hóachính |
|---|---|---|---|---|---|
| Quinin | 95% tốt, nhanh | 1-3 g | 15-18giờ | mật 80% thận 20% | Quinin hydroxyl |
| Chloroquin | 75% tốt, nhanh | 2-4g | 6-8giờ | mật 60% thận 10% | Chloroquin desethyl 30% |
| Mefloquin | trung bình | 4-12g | 15-25ngày | mật 90% thận 10% | Axit trifluoromethyl 4-quinolein (30%) |
| Proguanil | tốt, nhanh | 4-5g | 20giờ | thận và gan | Cycloguanil |
| Artemisinin | tốt, nhanh | 1g | (sau 4-8giờ còn thấy trong máu) | gan và thận 80% | Dihydroartemisinin |
| Primaquin | tốt, nhanh | 1-3g | 5-6giờ | chủ yếu qua gan, một phần nhỏ | 5- Hydroxyprimaqui N-acetylprimaquin v axit carboxylic. |

## 2. KSTSR KHÁNG THUỐC

### 2.1. TÌNH HÌNH KSTSR KHÁNG THUỐC TRÊN THẾ GIỚI VÀ VIỆT NAM

#### 2.1.1. Thời gian xuất hiện P. falciparum kháng thuốc (theo Peters-1987)

| Loại thuốc | Bắt đầu dùng | Bắt đầu thấy có kháng | |
|---|---|---|---|
| | (năm) | (năm) | (nơi) |
| Quinin | khoảng 1630 | 1910 | Brasil |
| Chloroquin | 1945 | 1960 | Colombia |
| Amodiaquin | 1947 | 1961 | Brasil |
| Proguanil | 1948 | 1949 | Brasil |
| Pyrimethamin | 1951 | 1952 | Gambia |
| Fansidar (Sulfadoxin+Pyrimethamin) | 1964 | 1968 | Cambodia |
| Mefloquin | 1972 | 1982 | Thailand |

Cho tới nay, chủ yếu có P. falciparum kháng với những thuốc diệt thể vô tính trong hồng cầu. Nhóm thuốc kháng Folic (Sulfamid, Sulfon) và kháng Folinic (Proguanil, Pyrimethamin) xuất hiện bị kháng nhanh sau 1- 4 năm; nhóm Amino-4-quinolein (Chloroquin, Amodiaquin...) và Aryl-amino-alcool (Mefloquin) xuất hiện bị kháng sau 10-15 năm. Những thuốc từ dược liệu (Quinin, Artemisinin...) xuất hiện kháng thường chậm.

#### 2.1.2. Phân bố P. falciparum kháng thuốc trên thế giới

Hiện tượng P. falciparum kháng thuốc phát triển rộng rãi trên thế giới khác nhau giữa các vùng, tuỳ thuộc vào mức độ lưu hành SR, mật độ dân số, và lượng thuốc sử dụng...

*Châu Mỹ:* P. falciparrum kháng Chloroquin được phát hiện đầu tiên 1960 ở biên giới Colombia-Venezuela, đến 1984 đã lan ra nhiều vùng ở Nam Mỹ; Pyrimethamin bị kháng từ 1963, Fansidar-từ 1981; Mefloquin tới 1994 còn nhạy (WHO/1994); đã có hiện tượng nhờn Quinin ở Brasil.

*Châu Á:* P. falciparum kháng Chloroquin phát hiện những năm 1960-1962 ở Việt Nam, Thái Lan, Campuchia và Malaysia, được thông báo dần về sau là Philippin, Lào, Bangladesh, Ấn Độ, Indonesia, Trung Quốc (1981), Pakistan 1984. Ở Đông Nam Á, mức độ kháng Chloroquin khác nhau tuỳ vùng và vùng kháng Chloroquin gần trùng hợp với vùng có A. dyrus. Pyrimethamin bị kháng trước Chloroquin vài năm, Fansidar bị kháng cao ở Thái lan 1984, hiện tượng nhờn Quinin tăng dần từ 1975, và từ sau 1982-1986 bắt đầu có kháng với Mefloquin ở Thái lan (> 50%).

*Châu Phi:* Hiện tượng P. falciparum kháng Chloroquin được xác định ở Kenya và Tanzania 1978. Sau đó, hiện tượng này được phát hiện dần ở Đông Phi (Cameroun 1985, Nigeria 1987...). Fansidar cũng bị kháng ở Đông Phi, lẻ tẻ ở Tây Phi. Một số thông báo về kháng Halofantrin (Basco và cs., 1991). Tới 1990 chưa thấy kháng rõ với Quinin. Có kháng Mefloquin in vitro, nhưng hãn hữu in vivo (WHO-1994).

Tới 1994, riêng vùng Trung Mỹ và Caribe chưa có thông báo P. falciparum kháng Chloroquin. Ngược lại với P. falciparum, P. vivax mới xuất hiện kháng Chloroquin lẻ tẻ ở một số nơi (Papua New Guine 1989, Indonesia, Myanmar, Vanuatu). P. vivax cũng đã có kháng với Fansidar (1979), chưa thấy kháng Quinin và Mefloquin.

### 2.1.3. Tình hình KSTSR kháng thuốc ở Việt Nam

- *P. falciparum kháng Chloroquin* được phát hiện từ 1960-1961 ở miền Trung. Độ kháng nặng và tăng nhanh ở Tây Nam: từ 85% ($R_1$+ $R_2$+ $R_3$) năm 1978-1979 tăng lên 100% ($R_1$+ $R_2$+ $R_3$) năm 1981-1982. Trên miền Bắc: P. falciparum kháng Chloroquin không đồng đều.

- *Pyrimethamin* được phát hiện bị kháng với P. falciparum từ 1970 ở miền Nam. Phối hợp Pyrimethamin với Quinin không hơn gì Quinin đơn thuần. *Fansidar* xuất hiện kháng với Chloroquin từ 1978 ở biên giới Tây Nam và tăng dần: tỷ lệ S (nhạy) từ 35% năm 1978 giảm dần xuống 18% năm 1980 và 7% năm 1981 ($R_1$ = 45%, $R_{2+3}$ = 48%).

- *Quinin* từ 1971-1972 ở miền Nam cũng đã có hiện tượng bị kháng với P.falciparum: trong điều trị SR sơ nhiễm, $R_1$ = 68% và 48%, $R_{2+3}$ = 7% với tổng liều 8,4g và 13,2g (7 ngày và 11 ngày). Ở biên giới Tây Nam độ kháng Quinin còn cao hơn.

- *Mefloquin* mới sử dụng từ 1990 tới nay cũng đã cho tỷ lệ $R_1$ là 11% và 14%.

Tóm lại, tới nay ở Việt Nam P. falciparum đã đa kháng với nhiều thuốc SR, độ kháng thuốc nặng hơn ở miền Trung và miền nam so với miền Bắc, P. vivax chưa thấy xuất hiện kháng.

## 2.2. ĐỊNH NGHĨA VÀ PHÂN LOẠI KSTSR KHÁNG THUỐC

### 2.2.1. Định nghĩa

Một chủng KSTSR được xem là kháng thuốc khi tồn tại và phát triển trong môi trường có nồng độ thuốc tối thiểu đủ diệt hoặc ức chế sự nhân lên của KST. Nói cách khác: khi uống và hấp thu đầy đủ một lượng thuốc bằng hoặc cao hơn lượng thông thường được khuyến cáo, nhưng dưới liều độc mà chủng KST vẫn có khả năng phát triển trong máu thì đó là chủng KST đã kháng thuốc.

### 2.2.2. Phân loại kháng thuốc

• Kháng một phần (tương đối): với nồng độ cao hơn nhưng chưa vượt liều độc thuốc vẫn có tác dụng.

• Kháng hoàn toàn (tuyệt đối): với nồng độ tới liều độc vẫn không tác dụng.

Phân loại theo nghiệm pháp in vivo 28 ngày (theo qui định của TCYTTG):

- S *(sensitivity: nhạy):* với liều chuẩn, KST hết trong 7 ngày đầu, và không tái xuất hiện cho tới ngày 28.

- $R_1$ *(resistance: kháng) - kháng độ I:* với liều chuẩn, KST hết trong 7 ngày đầu, nhưng tái xuất hiện trong 3 tuần lễ sau.

- $R_2$: *kháng độ II:* KST không hết trong tuần đầu (dưới 25% trong 3 ngày đầu).

- $R_3$: *kháng độ III:* KST không hết trong tuần đầu, trên 25% số lượng ban đầu trong 3 ngày đầu.

### 2.2.3. Phân biệt SKT kháng thuốc

Cần phân biệt KSTSR kháng thuốc với:

a- Uống thuốc không đủ liều, không đúng khoảng cách.

b- Thuốc hấp thu và chuyển hoá không tốt.

c- Trình độ miễn dịch với SR của bệnh nhân (SR sơ nhiễm và SR tái phát lâu năm, cơ thể khoẻ-yếu...).

d- Yếu tố di truyền (đáp ứng tự nhiên của cơ thể, loại acetyl hoá nhanh và chậm)

e- Độ nhạy cảm nguyên thuỷ của chủng loại KST với thuốc.

Cần phân biệt KST kháng thuốc với điều trị thất bại do thuốc (a và b). Ở vùng SR lưu hành, thường khó đánh giá hiện tượng KST kháng thuốc vì trên thể trạng SR lâu năm có khi không cần điêù trị cũng tự cắt cơn (c).

## 2.3. CƠ CHẾ TÁC DỤNG CỦA THUỐC VÀ CƠ CHẾ KST KHÁNG THUỐC

### 2.3.1. Phân loại thuốc SR theo cơ chế tác dụng

• Cạnh tranh PABA (para amino benzoic acid), ức chế tổng hợp DHFA (dihydrofolic acid): Sulfon, DDS...

• Ức chế men chuyển hoá axit folic thành folinic: Pyrimethamin...

• Tác động vào FP-IX (ferriprotoporphyrine IX) hoặc tập trung vào lysosom của KST (do gradient pH): Chloroquin...

• Rối loạn chuyển hoá Protein: Quinin...

• Rối loạn tổng hợp Protein: Artemisinin, Tetracyclin...

• Phong bế ty lạp thể: Primaquin...

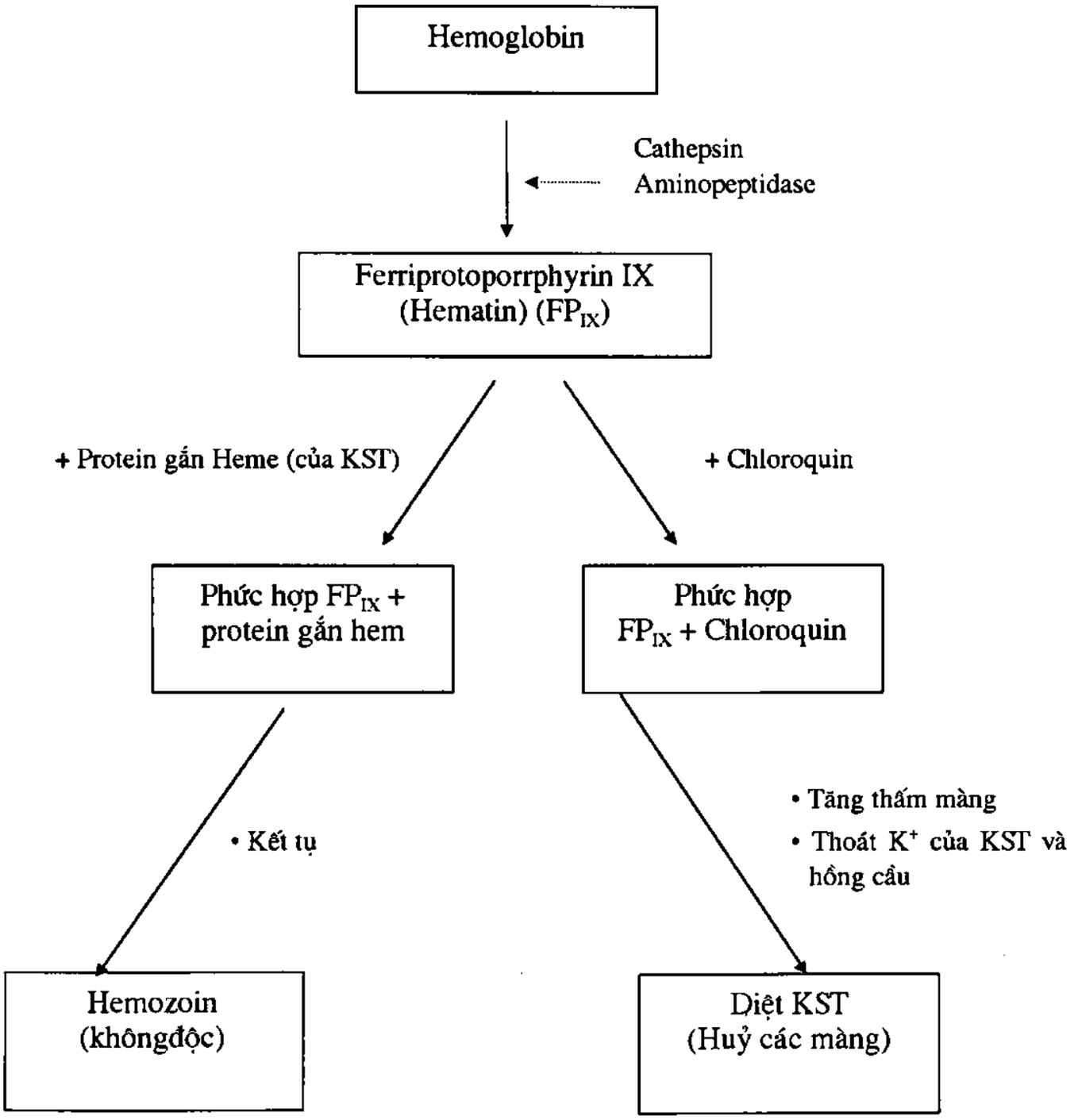
### 2.3.2. Nhóm 4 Amino - quinolein và Amino alcool (Chloroquin và Mefloquin)

* Cơ chế tác dụng: 2 giả thuyết

- *Giả thuyết Fitch*: KST tiêu hoá hemoglobin và tạo ra ferriprotoporphyrin IX ($FP_{IX}$ - còn gọi Hematin), thông thường chất FP gắn vào 1 protein của KST (còn gọi là protein gắn hem) để hình thành phức hợp "FP + protein gắn hem" - tức Hemozoin là một sắc tố SR không độc. Chloroquin cạnh tranh với protein gắn hem, để hình thành phức hợp "FP + Chloroquin" có *tác dụng huỷ màng và diệt KST*. $FP_{IX}$ được coi như 1 thụ thể có ái lực cao và đặc hiệu với Chloroquin (Fitch).

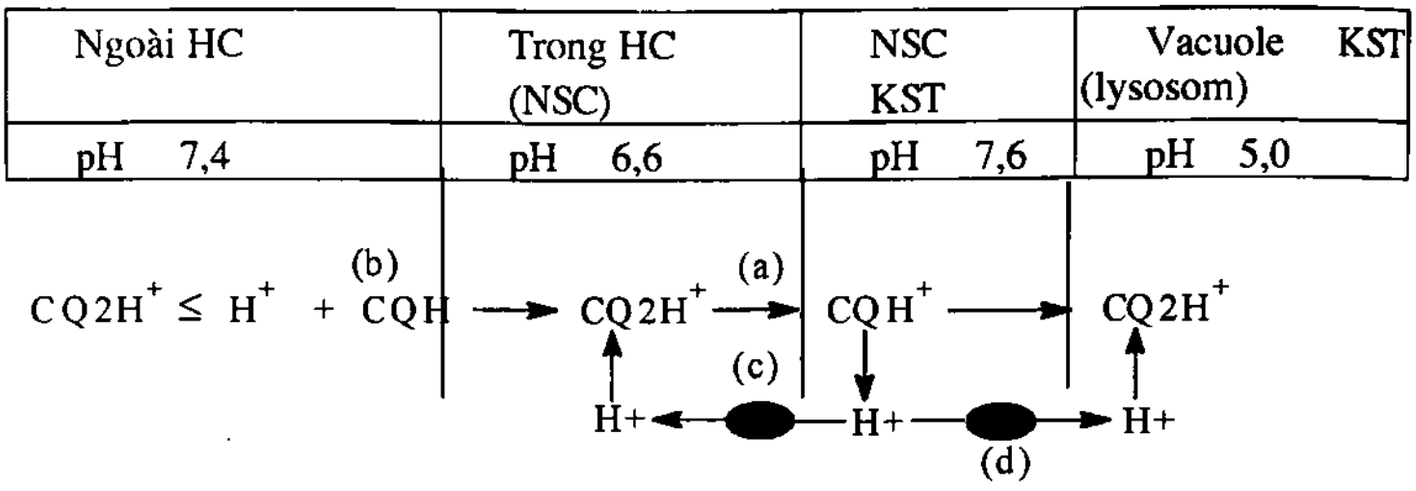
Riêng Mefloquin có thể gắn với 2 đích: FP và các phospholipid màng (FP + Mefloquin và phospholipid + Mefloquin), nên tác dụng huỷ màng và diệt KST cao hơn.

**Giả thuyết Ferriprotoporphyrin IX ($FP_{IX}$)**




- *Giả thuyết Gradient pH:* Chloroquin tập trung trong lysosom của KST (độ toan cao) theo nguyên lý pH giữa 3 khoang có gradient: ngoài hồng cầu - pH =7,4; trong hồng cầu (nguyên sinh chất) - pH =6,6; nguyên sinh chất của KST- pH =7,6 và lysosom của KST- pH =5,0. pH được duy trì bởi bơm proton $H^+$. Ngoài ra, phospholipase của KST là tế bào đích của Chloroquin, khi men này bị ức chế, các phospholipid của màng sẽ biến đổi và sẽ có tăng thấm qua màng.

*Giả thuyết gradient pH (theo Warhurst):*




CQ: Chloroquin

(a) Nhờ 1 permease (Warhurst)

(b) Nhờ 1 yếu tố vận chuyển hoặc 1 thụ thể như FP (Krogstad).

(c) Nhờ phospholipase của KST là đích của CQ.

(d) Bơm proton $H^+$.

* Cơ chế kháng Chloroquin:

- FP kết tụ nhanh hoặc có ái lực rất yếu với Chloroquin, hoặc "protein gắn hem" của "KST kháng" tăng số lượng và ái lực với FP, cho nên phức hợp FP + Chloroquin giảm (Fitch).

- Bơm proton ngừng hoạt động: pH KST tăng.

Permease và phospholipid của "KST kháng" bị biến đổi → thuốc Chloroquin dễ thoát (Warhurst - Ginsburg).

- Gần đây phát hiện P. falciparrum đa kháng có gen MDR (multidrug resistant). MDR tăng sự chuyển vận P. glycoprotein quá mức trên màng và làm tăng đào thải Chloroquin gấp 4 lần (D. A. Warrell).

### 2.3.3. Nhóm kháng folic và kháng folinic

* Cơ chế tác dụng

KST phát triển nhờ vào quá trình tổng hợp axit folic của KST: KST phân bào cần có DNA. Tiền chất DNA là những base purin và pyrimidin được tổng hợp nhờ THFA (tetrahydrofolic acid) là dạng hoạt hoá của DHFA (dihydrofolic acid).

- *Antifolic:* Sulfon, Sulfamid có cấu trúc gần gũi với PABA (para-amino benzoic acid), cạnh tranh với PABA, dành nhau men tổng hợp axit dihydrofolic (dihydropteroate synthetase). ức chế men này, hậu quả là không tổng hợp được DHFA.

- *Antifolinic*: Pyrimethamin và Proguanil ức chế men khử acid dihydrofolic (dihydropteroate reductase), do đó không tạo đủ axit tetradihydrofolic (dihydropteroate reductase), do đó không tạo đủ axit tetrahydrofolic (THFA).

Thuốc SR hai nhóm này có ái lực với các men của SKT cao hơn so với những men của vật chủ.

* Cơ chế kháng thuốc Sulfon, Sulfamid và Proguanil, Pyrimethamin

- KST tăng sản xuất PABA và dihydropteroate synthease

- Tạo dihydropteroate synthetase biến chất có ái lực yếu với sulfonamid

- DHFA gắn với Pyrimethamin yếu hơn 400 - 800 lần so với chủng nhạy.

- Lượng DHFA ở chủng kháng cao hơn chủng nhạy 30 - 80 lần.

Cơ chế KST kháng thuốc antifolic và antifolinic có thể do chromosom hoặc do Plasmid, 2 nhóm thuốc này bị kháng rất nhanh.

**2.3.4. Nhóm Alcaloid Quinquina (Quinin v.v..)**

* Cơ chế tác dụng:

- Gây căng phồng những màng bao quanh KST và nhân.

- Làm kết tụ những hạt hemosoin thành những đám nhờ phân chia trong cả bào tương (tương tự Mefloquin).

- Cũng đều tạo phức hợp với FP-IX (như Mefloquin).

* Cơ chế kháng:

Cho tới nay chưa thấy được sự thay đổi cấu trúc và thay đổi hoá sinh nên chưa cắt nghĩa được rõ cơ chế KST kháng với thuốc này; có thể cũng như ở Chloroquin, nhưng lại khó giải thích vì sao Quinin có tác dụng với một số chủng KST đã kháng Chloroquin ?

**2.3.5. Nhóm Sesquiterpenes lactone** (Artemisinin, Artésunat v.v..).

* Cơ chế tác dụng :

• Do cầu nối endo-peroxyd bị khử.

• Thuốc chuyển hoá nhanh, giải phóng $O_2$ tự do từ các cầu nối peroxyd, các gốc tự do mới sinh sẽ diệt KST.

• Artemisinin ức chế tổng hợp protein rất sớm, gây vón kết nhân, màng KST, ty lạp thể, lysosom, màng nhân... của KST phù nề, tổn thương.

* Cơ chế kháng: chưa xác định được.

**2.3.6. Nhóm 8 amino quinolein** (Primaquin...)

* Cơ chế tác dụng:

- Làm thay đổi hình thái "dạng ty lạp thể" (mitochondrie-like) ở thể tư dưỡng trong hồng cầu của P. berghei.

- Cơ chế tác dụng có liên quan tới sự vận chuyển electron và với sự oxy hoá - khử của ubiquinon của KST.

- Chưa thật rõ do Primaquin tác động trực tiếp hay qua trung gian của những chất chuyển hoá (như 6-OH-primaquin, 5-OH-primaquin, dihydroxyprimaquin...).

* Cơ chế kháng:

- Sự kháng của KST với primaquin (và dẫn xuất 8-aminoquinolein) khi dùng để diệt giao bào chưa được chứng minh.

- Nhận thấy KST kháng thuốc và sống sót thường có số lớn ty lạp thể nhiều hơn KST bình thường, sự tăng sinh các ty lạp thể tạm coi là một trong những cơ chế KST kháng Primaquin.

## 2.4. ĐẶC ĐIỂM, NGUYÊN NHÂN, HẬU QUẢ CỦA HIỆN TƯỢNG KST KHÁNG THUỐC SR, VÀ BIỆN PHÁP PHÒNG CHỐNG KHÁNG THUỐC

### 2.4.1. Một số đặc điểm của KST kháng thuốc SR

• Khi thuốc kháng 1 giai đoạn của KST, thường kháng các giai đoạn khác (như Pyrimethamin).

• KST kháng Chloroquin có thể:

- Duy trì suốt vòng đời

- Truyền sang đời sau

- Dễ có kháng chéo trong nhóm 4 aminoquinolein.

- Có khả năng gây cho muỗi tăng nhiễm KST kháng.

• KST kháng 4 aminoquinolein và Amino-alcool (Chloroquin và Mefloquin): Duy trì trong quá trình lan truyền mặc dù không có áp lực của thuốc.

• Kháng Sulfonamid, Pyrimethamin và Chloroquin: tính kháng di truyền qua chu kỳ hữu tính ở muỗi sang đời sau.

### 2.4.2. Nguyên nhân của sự phát sinh phát triển KST kháng thuốc

Có 3 nguyên nhân chủ yếu:

* Áp lực thuốc (drugpressure):

- *Dùng nhiều 1 loại thuốc, trong 1 thời gian dài, cho một đối tượng lớn* trong quần thể sẽ tạo điều kiện thuận lợi cho chủng biến dị kháng tự nhiên dần dần nhân lên, thay thế những chủng nhạy bị tiêu diệt dần (còn gọi là quá trình sàng lọc của áp lực thuốc). Gen nhạy và kháng thuốc của P. falciparum là một phức hợp đã được chứng minh là nếu đạt đơn dòng thì có đáp ứng khác nhau với thuốc SR, có dòng nhạy, dòng kháng.

- Dùng nhiều 1 loại thuốc, trong 1 thời gian dài, nhất là khi dùng bừa bãi, không đủ liều, khi đối tượng bệnh nhân là SR sơ nhiễm có mật độ KST P. falciparum cao, khó diệt hết thì chủng KST dễ thích nghi dần với thuốc, đặc biệt loại thuốc kháng folic và kháng folinic, theo cơ chế kháng plasmid (còn gọi là quá trình thích nghi của KST dưới áp lực thuốc).

Với một số thuốc hiện tượng kháng có thể mất đi sau 1 thời gian ngừng dùng thuốc đó.

* Sinh thái người - di biến động

- KST thường phát sinh phát triển kháng ở những nơi: có nhiều nguồn bệnh, mật độ KST cao, nhất là ở quần thể chưa có miễn dịch mới vào vùng SR nặng.

- KST kháng thuốc lan rộng đi xa chủ yếu do nguồn bệnh di chuyển.

* Sự tiếp nhận của muỗi địa phương

- KST kháng thuốc lan gần hay xa đều do di biến động bệnh nhân và khả năng tiếp nhận của muỗi địa phương.

- KST kháng thuốc chỉ cắm rễ vào một địa phương khi chủng KST kháng hoàn thành được chu kỳ phát triển hữu tính trong cơ thể muỗi địa phương.

### 2.4.3. Hậu quả của KST kháng thuốc

- Điều trị triệt căn bệnh SR gặp khó khăn.

- Bệnh SR vì thế diễn biến nặng hơn, dai dẳng, tái phát nhiều, tỷ lệ chuyển thành SRAT cao hơn, tử vong vì SR cũng tăng.

- Dịch SR khó phòng chống, lại càng khó thanh toán, vì nguồn bệnh SR khó giải quyết, tỷ lệ muỗi nhiễm KST tăng lên, có nguy cơ lan rộng KSTSR kháng thuốc ra vùng khác.

- Về mặt kinh tế: số ngày công lao động mất đi vì SR kháng thuốc sẽ tăng, số tiền chi cho điều trị bệnh nhân và cho nghiên cứu sản xuất thuốc chống kháng sẽ lớn.

### 2.4.4. Biện pháp phòng chống KST kháng thuốc

* Ngăn ngừa KSTSR kháng thuốc

- *Hướng dẫn và giám sát chặt chẽ công tác điều trị*: đôn đốc việc điều trị nghiêm túc tại các cơ sở bệnh xá, bệnh viện cũng như tại tuyến y tế cơ sở.

- *Truyền thông rộng rãi cho cộng đồng* biết tự chẩn đoán SR và tự điều trị chính xác. Quản lý các cửa hàng thuốc tư.

- *Tăng cường kiểm tra KST ở mọi bệnh nhân điều trị*, thực hiện điều trị triệt căn, đủ liều, đúng phác đồ. Hạn chế và thận trọng với chỉ định điều trị hàng loạt để ngăn ngừa yếu tố áp lực thuốc; không áp dụng biện pháp điều trị phỏng đoán với những liều thấp hơn liều thông thường quy định.

- *Chỉ đạo, lựa chọn phác đồ chính xác* trên cơ sở dược động học của thuốc, có loại thuốc thê đội I và thê đội II (thuốc dự bị khi có kháng) ; có thể thay đổi thuốc dùng từng thời kỳ, giữa các vùng; có chủ trương dành thuốc tốt cho SR nặng và SRAT.

- *Giám sát thường xuyên tình hình KST kháng thuốc* trong vùng để kịp thời phát hiện sớm kháng thuốc.

- Tăng cường công tác phòng chống vectơ truyền bệnh để hạn chế phát triển kháng thuốc.

* Biện pháp xử trí KST kháng thuốc

- *Nghiên cứu sản xuất thuốc SR chống kháng*; thường xuyên giám sát hiệu lực của những thuốc đang dùng dù chưa bị hoặc đã bị kháng, để đánh giá sự phát triển và truyền của KST kháng.

- *Nghiên cứu tìm những phác đồ chống kháng tối ưu.*

- *Tăng cường quản lý nguồn bệnh* để hạn chế KST kháng thuốc lan truyền; tăng cường phòng chống vectơ để hạn chế lan truyền KST kháng.

- *Đẩy mạnh việc điều trị triệt căn hơn nữa*; ngừng sử dụng những thuốc đã bị kháng cao.

## 2.5 NGHIÊN CỨU ĐÁNH GIÁ HIỆU LỰC THUỐC VÀ KHÁNG THUỐC

Ở mỗi địa phương, từng thời kỳ cần đánh giá hiệu lực thuốc và tình hình KST kháng thuốc để chỉ đạo chiến lược, chiến thuật dùng thuốc. Cần đánh giá hiệu lực cả những thuốc chưa kháng và đã kháng vì hiện tượng kháng biến động. Có 2 loại test: test in vivo và test in vitro.

### 2.5.1. Test in vivo

#### *2.5.1.1. Mục đích*

- Đánh giá trực tiếp hiệu lực điều trị của 1 công thức thuốc.
- Đo thời gian hết KST ở máu ngoại vi và thời gian hết sốt trong 7 ngày đầu
- Tìm sự tái xuất hiện KST tới ngày 14 hoặc 28 (tuỳ test lựa chọn).

#### *2.5.1.2. Điều kiện của test in vivo*

a. Dùng liều thuốc đã được TCYTTG chuẩn định:

- Chloroquin: 25 mg base/1kg cho 3 ngày (10 mg/1kg ngày 1 và ngày 2; 5mg/1kg ngày 3).
- Quinin 10mg/1kg x 8 giờ 1 lần, trong 7 ngày.
- Fansidar: 25mg/1kg Sulfadoxin và 1,25mg/kg Pyrimetamin, dùng 1 liều duy nhất.
- Mefloquin: 12,5 mg/1kg dùng 1 liều duy nhất.
- Artemisinin 20 mg/kg/24 giờ (ngày đầu), tiếp theo 10mg/kg/24 giờ (ngày thứ 2 đến thứ 6) và Artesunat 2mg/1kg/24 giờ (ngàu đầu), tiếp theo 1mg/kg/24 giờ (ngày 2-6). Liều dùng hai loại này chưa thật chuẩn vì chưa xác định được liều tối đa không độc của thuốc.

b. Bệnh nhân:

- Chưa có miễn dịch với SR (loại trừ yếu tố miễn dịch).
- Mắc SR sơ nhiễm thể thông thường, không nôn, không tiêu chảy, không có suy gan và suy thận (để loại trừ rối loạn hấp thu, chuyển hoá, thải trừ).

c. Nồng độ KST trong 1mm$^3$ máu

Không quá ít, từ 1000 trở lên tới 30.000KST/mm$^3$.

d. Không có thuốc SR trong máu bệnh nhân (test Dill Glasko âm tính ở nước tiểu với Chloroquin...); tối thiểu không uống thuốc SR trong tuần trước.

e. Loại trừ được tái nhiễm trong thời gian theo dõi bệnh nhân 14 hoặc 28 ngày (tuỳ test lựa chọn). Phun hoá chất diệt muỗi tại nơi nghiên cứu, hoặc nghiên cứu ở vùng không có muỗi truyền bệnh.

#### *2.5.1.3. Theo dõi test*

- *Thời gian 14 hoặc 28 ngày* (tối ưu) (nên dùng test 28 ngày ở vùng lưu hành nhẹ và vừa; test 14 ngày dùng ở vùng lưu hành nặng).
- *Đo nhiệt độ hàng ngày (2-3 lần).*

- *Lấy máu nhuộm soi KST* những ngày: $N_0$ (trước điều trị); $N_2$ (48 giờ sau), $N_3$ (72 giờ sau), $N_7$, $N_{14}$, $N_{21}$, $N_{28}$; - nhuộm giọt mỏng và giọt dày. Mỗi giọt dày có khoảng 20 bạch cầu; soi đủ 100 vi trường giọt dày (khoảng 0,25µl).

- *Đếm số lượng KST song song với số bạch cầu*, tính mật độ KST tương ứng 8000 bạch cầu/$mm^3$.

***2.5.1.4. Tiêu chuẩn đánh giá hiệu lực của thuốc***

a. Điều trị thất bại sớm

- Số lượng KST $N_2 > N_0$

- Hoặc số lượng KST $N_3$ bằng 25% của $N_0$ (chỉ dùng để nghiên cứu thuốc tác dụng nhanh như Artemisinin...)

- Xuất hiện triệu chứng nặng, ác tính trong 3 ngày $N_1$, $N_2$, $N_3$

b. Điều trị thất bại muộn

- Xuất hiện triệu chứng nặng, ác tính từ $N_4$ đến $N_{28}$

- KST tái xuất hiện trong 7 ngày đầu (sau khi đã giảm hoặc hết), hoặc tái xuất hiện từ ngày $N_8$ đến $N_{28}$

c. Điều trị có hiệu quả

- KST mất trong 7 ngày đầu và không tái xuất hiện từ ngày $N_8$ đến $N_{28}$

- Cơn sốt được cắt trong 7 ngày đầu và không có sốt tái phát từ $N_8$ đến $N_{28}$

***2.5.1.5. Đánh giá độ nhạy và kháng của KST***

Test in vivo nhằm chủ yếu đánh giá hiệu lực của thuốc. Tuy nhiên, với test in vivo cũng có thể đánh giá sơ bộ độ nhạy hoặc kháng của KST khi chọn đối tượng và xác định cỡ mẫu chính xác (xem 2.2.2. mục Phân loại kháng thuốc theo test invivo 28 ngày).

Lưu ý:

• Nếu dùng phác đồ phối hợp thuốc, và nếu trước đó bệnh nhân đã dùng thuốc, test in vivo chỉ có giá trị đánh giá hiệu lực của điều trị, không đánh giá được độ kháng thuốc.

• Với đối tượng là người mang KST lạnh, test in vivo không có giá trị nói lên hiệu lực của điều trị, mà có giá trị đánh giá KST kháng thuốc.

• Test in vivo gặp những yếu tố giảm độ chính xác: khó đánh giá sức miễn dịch với SR của bệnh nhân ở vùng SR, khó loại trừ rối loạn hấp thu, chuyển hoá và thải trừ, khó phân biệt tái nhiễm hay tái phát khi KST xuất hiện lại.

## 2.5.2. Test in vitro

Vì những hạn chế của test in vivo trong việc đánh giá độ kháng thuốc của KST, cần thiết phải nuôi cấy KST và làm test in vitro để loại trừ các yếu tố của cơ thể bệnh nhân.

***2.5.2.1. Mục đích***

Test in vitro nhằm đo sự đáp ứng trực tiếp của KST khi tiếp xúc với thuốc (test in vivo đánh giá mức nhạy cảm của KST với thuốc trong cơ thể bệnh nhân; còn test in vitro đánh giá sự nhạy cảm của KST với thuốc trong môi trường nuôi cấy).

*2.5.2.2. Nguyên tắc của test in vitro*

Thuốc diệt thể vô tính trong hồng cầu có tác dụng ức chế phân chia nhân của thể tư dưỡng (non) và ngăn ngừa phát triển thể phân liệt của KST khi tiếp xúc trực tiếp với những lượng thuốc tăng dần (sau 24 - 48 giờ ủ KST trong môi trường nuôi cấy có thuốc SR). Test in vitro còn có tên là SMIT (schizonte-maturation inhibition test).

*2.5.2.3. Nội dung test in vitro*

- Lấy máu bệnh nhân có KST; nuôi cấy vào môi trường; chia vào 8 giếng, trong đó 7 giếng có sẵn 1 lượng thuốc SR tăng dần theo luỹ thừa của 2, và 1 giếng làm chứng (chỉ có môi trường nuôi cấy KST, không có thuốc SR).

- Nhuộm soi KST từ các giếng sau thời gian nuôi cấy, xác định giếng đầu tiên không tìm thấy thể phân liệt (tức là KST ngừng phát triển), nồng độ thuốc ở giếng đó là nồng độ đầu tiên ức chế KST của thử nghiệm.

• In vitro macrotest WHO (1968)

Trên cơ sở kỹ thuật nuôi cấy 48 giờ trong môi trường glucose của Rieckmann đã phát triển Macrotest in vitro với lượng dung dịch là 1 ml máu + 5 mg glucose cho 1 nồng độ thuốc cho 1 giếng (cần 7 nồng độ thuốc và 2 chứng, tức bằng 9ml máu cho 1 mẫu thử. Nồng độ Chloroquin cho 1 giếng: từ 0,25 nmol/ml đến 3 nmol/ml; từ ≥1,5nmol/ml vẫn phát triển thể phân liệt là kháng Chloroquin.

• Invitro microtest

Từ 1978, macrotest được thay thế bằng nhiều microtest in vitro (Rieckmann 1978, Desjardins 1979, Le Bras 1980), tất cả đều sử dụng thành tựu nuôi liên tục P. falciparum của Trager và Jensen (1976): chỉ cần 1 lượng máu nhỏ (100µl) lấy từ đầu ngón tay + 900µl môi trường RPMI 1640 (50µl máu + môi trường cho 1 giếng, có 5% hồng cầu trong dung dịch nuôi cấy; cần 1 giếng chứng và 7 nồng độ thuốc).

*2.5.2.4. Lượng thuốc SR dùng trong thử nghiệm:*

- Chloroquin từ 1 đến 64 pmol/giếng (7 giếng; tăng theo luỹ thừa của 2).
- Quinin từ 4 đến 256 pmol/giếng
- Mefloquin từ 2 đến 128 pmol/giếng
- Halofantrin từ 0,015 đến 15,0 pmol/giếng
- Artemisinin từ 0,15 đến 150,0 pmol/giếng (đậm độ thuốc Artemiinin trong hỗn hợp máu + môi trường sẽ là 3 đến 3000 nmol/l).

*2.5.2.5. Tiêu chuẩn đánh giá nhạy và kháng thuốc*

| | **Nhạy (ức chế thể phân liệt tại nồng độ)** | **Kháng (hình thành thể phân liệt tại nồng độ)** |
|---|---|---|
| Chloroquin | ≤ 4 pmol | ≥ 8 pmol |
| Quinin | ≤ 128 pmol | ≥ 256 pmol |
| Mefloquine | ≤ 16 pmol | ≥ 32 pmol |
| Halofantrin | ? | ≥ 4 pmol |

*2.5.2.6. Tiêu chuẩn đánh giá thành công của mẫu thử*

Tại giếng chứng: tỷ lệ phát triển thể phân liệt đạt ≥ 10% so với 200 KST (bao gồm cả tư dưỡng và phân liệt), tức là phải có từ 20 thể phân liệt trở lên.

*2.5.2.7. Ưu và nhược điểm của in vitro test*

- Test in vitro đo sự nhạy cảm của thuốc *trực tiếp với KST* và *cho kết quả xác thực hơn test in vivo*, nhưng đòi hỏi thiết bị và kỹ thuật.

- Test in vitro có những hạn chế:

+ Giữ chủng KST ở nhiệt độ 2 - 8°C chỉ được 5-7 ngày; giữ chủng trong nitơ lỏng ở nhiệt độ -96°C đảm bảo hơn, nhưng khi ngừng đông khô tỷ lệ KST còn sống thường không ổn định.

+ Thuốc SR còn trong máu bệnh nhân là 1 nguyên nhân không thành công của test in vitro.

+ Nếu dùng máu toàn phần, những bạch cầu và kháng thể có trong máu có thể góp phần diệt KST cùng với thuốc.

+ Mật độ KST trong máu tối thiểu phải có 1000/mm$^3$ trở lên thì thử nghiệm mới cho phép đọc kết quả chính xác.

# ĐIỀU TRỊ SỐT RÉT THƯỜNG

## 1. ĐỐI TƯỢNG - MỤC ĐÍCH VÀ BIỆN PHÁP

Điều trị sốt rét là biện pháp diệt KST sốt rét và phục hồi sức khỏe cho bệnh nhân. Điều trị sốt rét còn có ý nghĩa giảm bớt nguồn bệnh và cắt đường lan truyền KST, và là một trong những biện pháp phòng chống sốt rét quan trọng hàng đầu. Nó còn có ý nghĩa phòng chống ký sinh trùng sốt rét kháng thuốc.

### 1.1. ĐỐI TƯỢNG VÀ MỤC ĐÍCH ĐIỀU TRỊ SỐT RÉT

#### 1.1.1. Đối tượng điều trị sốt rét

Là những "ca bệnh sốt rét". Tổ chức Y tế Thế giới định nghĩa "ca bệnh sốt rét" bao gồm 2 loại:

- Trường hợp có cơn sốt, có lâm sàng điển hình của sốt rét , và có KST sốt rét thể vô tính trong máu.

- Trường hợp có sốt, có triệu chứng lâm sàng giống sốt rét, không thấy KST sốt rét trong máu hoặc không được làm xét nghiệm, đã loại trừ một số bệnh khác có sốt gặp phổ biến ở cơ sở.

Người mang KST lạnh cũng cần điều trị vì là nguồn bệnh và thực ra tuy không sốt nhưng tổn thương hồng cầu, gan, lách vẫn diễn biến tiềm tàng.

### 1.1.2. Mục đích của điều trị sốt rét

- *Phục hồi sức khỏe cho bệnh nhân*, rút ngắn ngày nằm, hạn chế biến chứng và hậu quả, ngăn ngừa chuyển vào ác tính và tử vong.

- *Giảm bớt nguồn bệnh cho cộng đồng.*

- *Với công cuộc phòng chống sốt rét*: Hạn chế lan truyền bệnh và KST sốt rét kháng thuốc.

## 1.2. CÁC BIỆN PHÁP ĐIỀU TRỊ SỐT RÉT THEO MỤC TIÊU

### 1.2.1. Điều trị cắt cơn và điều trị tiệt căn chống tái phát

- *Với P. vivax*, dùng thuốc diệt thể vô tính trong hồng cầu chỉ là điều trị cắt cơn, cần dùng thêm thuốc diệt thể ngủ trong gan (hypnozoite) mới đủ điều trị tiệt căn chống tái phát.

- *Với P. falciparum*, dùng thuốc diệt thể vô tính trong hồng cầu đủ đảm bảo điều trị cắt cơn và tiệt căn, vì P. falciparum không có thể ngủ trong gan.

### 1.2.2. Điều trị cắt đường lan truyền qua muỗi

Ngoài thuốc diệt thể vô tính trong hồng cầu, phải dùng thêm thuốc diệt giao bào trong máu (thể hữu tính). Biện pháp này là chỉ định bắt buộc khi: gặp một ca bệnh tại vùng không có sốt rét lưu hành nhưng có loại muỗi truyền bệnh sốt rét; ở nơi và tập thể đang có dịch sốt rét.

### 1.2.3. Điều trị dự phòng cá nhân

Định kỳ uống thuốc sốt rét (hàng ngày, hàng tuần) để có một lượng thuốc thường trực trong máu sẵn sàng diệt những KST sốt rét đột nhập. Biện pháp này không áp dụng cho mọi người ở vùng sốt rét, chỉ thực hiện cho những đối tượng chưa có miễn dịch sốt rét và mới vào vùng sốt rét trong 6 tháng đầu. Trong bộ đội cũng cần thực hiện điều trị dự phòng cho những phân đội và cá nhân rời căn cứ, chuyển quân, hành quân, diễn tập v.v... trong vùng sốt rét lưu hành.

Với đối tượng đã mắc bệnh sốt rét đi từ vùng sốt rét ra vùng lành: cũng cần uống một đợt điều trị dự phòng cộng với điều trị giao bào nếu vùng này có muỗi sốt rét.

### 1.2.4. Điều trị hàng loạt (mass treatment)

Trước đây, biện pháp này thường chỉ định ở vùng sốt rét nặng và trong vụ dịch, cho mọi cá nhân có KST hoặc không với ý nghĩa điều trị dự phòng. Ngày nay biện pháp này cần hạn chế để giảm nguy cơ kháng thuốc, nguy cơ suy giảm miễn dịch quần thể và chi phí không hợp lý. Do vậy, chỉ thực hiện trong một số vụ dịch lớn (tỷ lệ KST cao 30- 40%, tỷ lệ chuyển vào ác tính cao 3-5%, tử vong cao), nhưng chỉ áp dụng trong thời gian nhất định cho những vùng và tập thể cỡ vừa và nhỏ, sống tập trung, mật độ muỗi cao, khó khăn trong điều tra phát hiện ca bệnh và phòng chống muỗi.

### 1.2.5. Điều trị phỏng đoán sốt rét (presumptive treatment)

Trước đây tại vùng sốt rét, có chủ trương điều trị sốt rét cho mọi trường hợp có sốt, với mục đích điều trị bao vây để hạn chế sốt rét ác tính và tử vong. Ngày nay biện

pháp này không còn thích hợp vì : mạng lưới cơ sở y tế kiện toàn hơn, điểm kính hiển vi phủ rộng hơn, đã có định nghĩa "*ca bệnh sốt rét*" để xác định đối tượng điều trị, hơn nữa cũng cần giảm nguy cơ kháng thuốc và phát triển KST sốt rét kháng thuốc.

### 1.2.6. Điều trị chủ động và thụ động; điều trị do cán bộ y tế và tự điều trị

Trong tình hình hiện nay, tại cơ sở cần chủ động phát hiện nguồn bệnh (kiện toàn y tế cơ sở, chiến sĩ chữ thập đỏ, người tình nguyện, rải rộng mạng lưới điểm kính, các tổ chức lưu động...) để điều trị sớm và chủ động, không nên chỉ thụ động tiếp nhận bệnh nhân ở các phòng khám bệnh và các trạm xá, bệnh viện.

Khu vực điều trị do cán bộ y tế nhà nước cần được bổ sung bởi khu vực y tế tư nhân có quản lý đảm bảo chất lượng, và việc "bệnh nhân tự điều trị" đòi hỏi được bồi dưỡng những kiến thức về sốt rét.

### 1.2.7. Điều trị chống kháng

Hiện nay P. falciparum ở Việt Nam đã kháng mạnh với Chloroquin, tuy không đều khắp, và có hiện tượng đa kháng với nhiều thuốc khác. Chủ trương và biện pháp điều trị chống kháng bao gồm: không dùng thuốc lan tràn, bừa bãi; điều trị đúng phác đồ hướng dẫn đảm bảo triệt căn; chú ý cắt đường lan truyền (để hạn chế KST kháng thuốc lan rộng); định kỳ điều tra KST kháng thuốc ở địa phương để đưa ra phác đồ thích hợp; quản lý ca bệnh tốt và quản lý các phòng khám bệnh và bán thuốc tư nhân...

## 2. NGUYÊN TẮC ĐIỀU TRỊ SỐT RÉT

### 2.1. PHÁT HIỆN VÀ ĐIỀU TRỊ THẬT SỚM

- Chẩn đoán xác định bệnh phải đúng với định nghĩa "ca bệnh".
- Coi trọng xét nghiệm KST trước điều trị.
- Điều trị ngay tại y tế cơ sở (đại đội, thôn, xã...), điểm kính trả kết quả nhanh (30 - 60 phút) và cho thuốc ngay, có theo dõi.
- Khi xa y tế (dọc đường, công tác...) phải mang theo thuốc điều trị.

### 2.2. CHỌN THUỐC VÀ LIỀU LƯỢNG

Dựa vào loại KST, tuổi, trọng lượng cơ thể, thể trạng bệnh nhân (gan, thận, tim, thai nghén...), khả năng miễn dịch sốt rét của bệnh nhân (sốt rét sơ nhiễm hay tái phát), tình hình KST kháng thuốc tại địa phương. Trường hợp không có xét nghiệm KST thường căn cứ vào lâm sàng và dựa vào cơ cấu loại KST đã nghiên cứu ở địa bàn.

### 2.3. CHỌN THUỐC THEO CHIẾN LƯỢC DÙNG THUỐC SỐT RÉT HIỆN NAY Ở VIỆT NAM

- *Thuốc đầu tay hiện nay là Artemisinin và dẫn xuất*, là thuốc từ dược liệu sẵn có ở Việt Nam, loại thuốc này nên dùng dài ngày (5-7 ngày) hay dùng phối hợp. Để ngăn ngừa và hạn chế kháng thuốc, chính sách dùng Artemisinin và dẫn xuất hiện nay là: không lạm dụng Artemisinin và dẫn xuất để điều trị sốt rét do P. Vivax, chỉ dùng với SR do P. falciparum kháng thuốc. Trường hợp có chỉ định dùng Artemisinin

và dẫn xuất thì nên dùng phối hợp với 1 thuốc khác (Mefloquin hoặc Doxycyclin). Nếu dùng đơn thuần thì nên dùng phác đồ dài ngày - ít nhất là 7 ngày.

- *Tiếp sau Artemisinin là Quinin* - tuy đã bị kháng nhưng vẫn có vị trí quan trọng vì tác dụng nhanh, cần cho sốt rét nặng và sốt rét ác tính.

- *Mefloquin là thuốc đắt tiền*, đã kháng cao ở Thái Lan, bắt đầu có kháng ở Việt Nam, chỉ nên dùng trong phác đồ phối hợp (thê đội 2) với trường hợp sốt rét dai dẳng. *Doxycyclin, Tetracyclin* cũng chỉ dùng trong phác đồ phối hợp. Không phối hợp Artemisinin với Quinin hoặc Artemisinin với Fansidar.

- *Chloroquin* tuy đã kháng cao với P. falciparum nhưng là thuốc đầu tay với P. vivax và vẫn có giá trị ở vùng P. falciparum chưa kháng. Ở vùng kháng nhẹ vẫn có thể dùng *Amodiaquin*. Những thuốc kháng folic hoặc folinic cần hạn chế dùng.

- Chú ý

+ Để phòng bệnh: Không dùng Artemisinin, dẫn xuất Artemisinin và Quinin. Nên dùng Mefloquin và dùng thăm dò Proguanil, Doxycyclin.

+ Để cắt đường lan truyền do P. falciparum (diệt giao bào) và điều trị triệt căn P. vivax (thể ngủ trong gan): vẫn dùng Primaquin.

### 2.4. DÙNG THUỐC SỐT RÉT PHẢI ĐÚNG PHÁC ĐỒ

Phải dùng đủ liều, đủ ngày, đúng khoảng cách giữa các lần trong ngày, theo dõi đảm bảo thuốc được hấp thụ (không nôn, không áp xe nơi tiêm bắp).

### 2.5. ĐIỀU TRỊ SỐT RÉT PHẢI TOÀN DIỆN

Coi trọng điều trị đặc hiệu, điều trị triệu chứng, nuôi dưỡng bệnh nhân ngang nhau; chú ý theo dõi KST, diễn biến thần kinh, công thức máu, tổn thương gan, tim, thận và những triệu chứng do thuốc ngoài ý muốn. Đặc biệt phát hiện sớm triệu chứng dự báo ác tính để kịp thời xử lý.

### 2.6. QUẢN LÝ CA BỆNH SAU ĐIỀU TRỊ

Giấy ra viện được coi như chứng chỉ về mắc bệnh của bệnh nhân. Giấy ra viện cần ghi rõ về thể bệnh, về KST (thời gian + và thời gian - ), thuốc đã dùng và liều lượng. Nhắc bệnh nhân trình giấy này mỗi lần sốt, đi kiểm tra KST và mỗi khi chuyển vùng.

## 3. ĐIỀU TRỊ ĐẶC HIỆU SỐT RÉT DO P. FALCIPARUM THỂ THÔNG THƯỜNG

### 3.1. VÙNG P.FALCIPARUM KHÁNG CAO CHLOROQUIN VÀ ĐA KHÁNG

#### 3.1.1. Thuốc diệt thể vô tính thê đội I

Chỉ định cho mọi ca bệnh, mọi vùng

- *Artemisinin* (viên nhộng, 0,25g): 10 - 20mg/1kg/24giờ.

Ngày đầu: 4 viên, chia 3 lần, cách 8 giờ, lần đầu 2 viên.

Sau đó: Mỗi ngày 2 viên, cho tới ngày thứ 5 hoặc 7.

*Chú ý:* Dùng liều 4g (7 ngày) cho: sốt rét sơ nhiễm, sốt rét tái phát dai dẳng (cơn sốt hàng tháng), sốt rét có KST (+++) hoặc (++++).

- *Artesunate* (viên 50mg): 2 - 4mg/1kg/24giờ.

Ngày đầu: 4 viên, chia 3 lần, cách 8 giờ, lần đầu 2 viên.

Sau đó: mỗi ngày 2 viên, tới ngày thứ 5 hoặc 7.

Cả đợt: 5 hoặc 7 ngày, 600mg hoặc 800mg.

. *Chú ý:* Dùng liều 800mg (7 ngày) cho: sốt rét sơ nhiễm, sốt rét tái phát dai dẳng, SR có KST (+++), (++++).

- *Artemether* ( viên nhộng 50mg), Dyhydroartemisinin (viên 20mg).

Ngày đầu: 4mg/1kg/24giờ, chia 2 lần, cách 8 giờ.

Sau đó: 2mg/1kg/24giờ, dùng 1 lần, cho tới ngày thứ 5.

. *Chú ý*: Artemisinin và các dẫn xuất không dùng cho phụ nữ mang thai trong 4 tháng đầu.

- *Quinin* (có ba loại: hydrochlorid, dihydrochlorid và sulfalt. Mỗi loại có chứa - theo thứ tự - 82%, 82% và 82,6% Quinin base) có viên và ống.

+ Vùng P. falciparum chưa kháng Quinin: Quinin 8 mg base/1kg/1lần x 3 lần 1 ngày, trong 7 ngày.

+ Vùng P. falciparum kháng Quinin cao: Phối hợp Quinin + Doxycyclin hoặc Quinin + Tetracyclin.(Quinin: 8 mg base/1kg/1lần, 3lần 1ngày, trong 7 ngày. Doxycyclin: 100mg/ngày, trong 7 ngày. Tetracyclin: 250mg/lần, 4 lần/ngày, trong 7 ngày).

*Chú ý*:

. 10 mg Quinin tương đương 8 mg Quinin-base.

. Nếu không uống được Quinin, thì dùng Quinin truyền tĩnh mạch chậm hoặc tiêm bắp.

. Doxycyclin và Tetracyclin: Không dùng cho trẻ dưới 8 tuổi, phụ nữ mang thai và đang cho con bú, bệnh nhân suy gan, thận.

. Không phối hợp: Artemisinin+Quinin và Artemisinin+Fansidar.

### 3.1.2. Thuốc diệt thể vô tính thê đội II

*Chỉ định:*

+ Chủ yếu ở vùng P. falciparum kháng Chloroquin nặng và đa kháng.

+ Khi điều trị thất bại với phác đồ thê đội I: gặp $R_2$, $R_3$ hoặc $R_1$ sớm.

+ Dùng thuốc thê đội I nhưng: KST tăng lên, hoặc xuất hiện triệu chứng nặng, dự báo sốt rét ác tính.

+ Sốt rét sơ nhiễm nặng.

- Artesunat tiêm (lọ 60mg): Tiêm bắp hoặc tĩnh mạch chậm 2 - 3 phút. Lọ bột 60mg, hòa với 0,6ml Natribicarbonat 5% để tiêm bắp, hòa thêm 5,4ml huyết thanh mặn đẳng cho đủ 6ml để tiêm tĩnh mạch chậm.

Ngày đầu: 3 lọ, chia 3 lần, cách 8 giờ.

Sau đó: Mỗi ngày 2 lọ, chia 2 lần, cho đủ 5 - 7 ngày.

Cả đợt: 5 đến 7 ngày = 660mg đến 900mg.

*Chú ý:* Khi pha Artesunat phải lắc kỹ cho tan hoàn toàn, có dung dịch trong suốt mới được tiêm (nếu vẩn đục hoặc chuyển mầu vàng thì phải bỏ).

- Artemisinin hoặc Artesunat + Doxycyclin hoặc Tetracyclin
- Artemisinin hoặc Artesunat viên: Liều như trên (3.1.1).
- Doxycylin: 100mg/ngày x 5 - 7 ngày hoặc Tetracyclin 1 g /ngày x 5 - 7 ngày.

*Chú ý:*

+ Không dùng phác đồ có Doxycyclin hoặc Tetracyclin cho trẻ dưới 8 tuổi, phụ nữ mang thai, cho con bú, bệnh nhân suy gan, thận.

+ Có thể thay thế Artemisinin hoặc Artesunat viên bằng Artesunat tiêm.

- Artemisinin hoặc Artesunat + Mefloquin
- Artemisinin viên 0,25g.

Ngày đầu: 4 viên chia 3 lần, cách 8 giờ, lần đầu 2 viên.

2 ngày sau: mỗi ngày 2 viên.

Cả đợt: 2g, 3 ngày.

- Hoặc Artesunat viên 50mg:

Ngày đầu: 4 viên chia 3 lần, cách 8 giờ, lần đầu 2 viên.

2 ngày sau: Mỗi ngày 2 viên.

Cả đợt: 400mg, 3 ngày.

- Mefloquin, viên 250mg:

15 - 25mg base/1kg, dùng 1 lần, vào ngày thứ 2 hoặc thứ 3.

- Cả đợt: 3 ngày. Tổng liều: 2 g Artemisinin+Mefloquin (750 mg - 1250mg)

Hoặc 400mg Artesunat+Mefloquin (750mg - 1250mg).

*Chú ý:* + Không dùng hai phác đồ này cho phụ nữ mang thai trong 4 tháng đầu.

+ Mefloquin phản chỉ định với:

. Người bị dị ứng với Mefloquin.

. Có bệnh thần kinh hoặc tâm thần trong tiền sử.

. Có dùng Mefloquin trước đó 4 tuần trở lại.

. Đang dùng Halofantrin.

- Halofantrin viên 250mg, dung dịch uống 100mg = 5ml.
- Uống sau khi ăn (nên ăn đồ mỡ)
- 25mg base/1kg/24giờ, chia 3 lần, cách 6 giờ, chỉ uống 1 ngày.

Tổng liều: 1250mg - 1500mg, 1ngày.

*Chú ý:* . Với sốt rét sơ nhiễm, có thể nhắc lại sau 1 tuần.

. Không dùng cho trẻ con dưới 10kg, phụ nữ mang thai, người có bệnh tim (QT dài...), người đã điều trị Mefloquin trong 3 - 4 tuần trước.

### 3.1.3. Thuốc diệt giao bào P. falciparum

Primaquin viên 13,2mg (7,5mg base):

- *Liều lượng*: 0,5 - 0,7mg base/1 kg/1 lần, 30 - 37mg base/1 ngày, uống 1 lần hoặc chia 2 lần, cho ng 50 kg, uống sau khi lâm sàng tương đối ổn định hoặc có thể uống cùng với thuốc diệt thể vô tính.

- Chỉ định điều trị diệt giao bào với P. falciparum cho các trường hợp sau:

+ Bệnh nhân tới vùng không có SR, nhưng có muỗi truyền SR.

+ ở vùng SR nhẹ đang thực hiện các biện pháp hạn chế hoặc cắt lan truyền.

+ Trong vụ dịch SR đang phát triển, có mật độ muỗi SR cao.

+ SR ngoại lai nhập vào vùng SR hoặc không có SR.

- Phản chỉ định Primaquin:

+ Phụ nữ mang thai (bào thai thường thiếu G6PD nên dễ tan huyết).

+ Trẻ em dưới 4 tuổi.

+ Khi có nguy cơ giảm bạch cầu hạt (lupus ban đỏ, viêm khớp dạng thấp hoạt động v.v...)

### 3.2. VÙNG P.FALCIPARUM CHƯA KHÁNG, NGHI NGỜ CÓ KHÁNG, HOẶC KHÁNG NHẸ CHLOROQUIN

- *Chloroquin* viên 250mg (150mg base): Tổng liều 1500 mg base (cho người 50 - 60 kg) chia 4 hoặc 5 ngày.

Ngày đầu: 4 viên chia 2 lần, cách 4 giờ, hoặc 2 viên uống 1 lần.

Sau đó: Mỗi ngày uống 2 viên, uống 1 lần, cho đủ 10 viên, trong 4 - 5 ngày.

- *Amodiaquin* viên 200mg và 600mg base (hydrochlorid), hoặc viên 153,1 mg base (chlorohydrat).

Tổng liều: 1500mg base (10 viên chlorohydrat) chia ra 4 - 5 ngày.

Phác đồ dùng: như Chloroquin.

*Chú ý:* Không dùng vào điều trị dự phòng.

Không dùng cho những người có bệnh gan.

- *Sulfadoxin + Pyrimethamin* viên có 500mg Sulfadoxin và 25mg Pyrimethamin (Fansidar hoặc viên $SR_2$).

Tổng liều: 3 viên chia 2 ngày, ngày đầu 2 viên, ngày thứ 2: 1 viên.

- *Quinin:* Liều lượng: 10mg/1kg/1lần (8 mg base), dùng 3 lần 1 ngày, trong 7 ngày.

- *Chloroquin + Fansidar* (hoặc viên $SR_2$): Liều như trên. Fansidar hoặc viên $SR_2$ dùng từ ngày thứ 3 hoặc 4 của Chloroquin.

*Chú ý:*

- Dùng những phác đồ trên phải theo dõi KST và lâm sàng: Nếu KST ngày thứ 2 hoặc 3 ≥ ngày đầu, hoặc nếu lâm sàng không đỡ phải chuyển sang thuốc thê đội I hoặc II.

- Chloroquin hiện nay ít được dùng với P. falciparum nhưng vì tình hình P. falciparum kháng thuốc không đồng đều, chưa xác định được ở vùng sâu vùng xa, hơn nữa P. vivax có xu hướng tăng ở một số địa bàn, do đó những phác đồ trên vẫn còn có giá trị sử dụng thăm dò ở những vùng chưa kháng, hoặc nghi ngờ có kháng, những vùng xen kẽ P.falciparum và P.vivax khi gặp ca bệnh không làm được xét nghiệm.

## 4. ĐIỀU TRỊ ĐẶC HIỆU SỐT RÉT DO P.VIVAX

### 4.1. CHLOROQUIN + PRIMAQUIN

- *Chloroquin* viên 250mg (150 mg base): 2 viên/24giờ x 4 ngày, có công trình nhận thấy rằng dùng 6 viên chia 3 ngày cũng đủ.

- *Primaquin* (diệt thể ngủ trong gan) viên 13,2 mg (7,5 mg base):

0,25 mg base/1kg/24 giờ, trung bình 2 viên/1 ngày.

Cả đợt: 10 ngày- 20 viên, nếu đến ngày thứ 7 mà không thấy đau bụng, buồn nôn, nôn, viêm dạ dầy, đái ra huyết cầu tố thì tiếp tục tới 10 ngày.

*Chú thích:* Primaquin có thể dùng từ ngày thứ 1 cùng với Chloroquin hoặc sau khi hết đợt Chloroquin.

Liều Primaquin diệt thể ngủ trong gan của P.vivax tuỳ thuộc độ nhậy cảm của P.vivax ở từng vùng: cao nhất là Ấn Độ, tiếp đó là Châu Âu và Địa Trung Hải, thấp nhất ở Đông Nam Á, Châu Úc và Nam Mỹ, do đó đã được đề nghị những đợt 5 ngày, 14 ngày và 21 ngày. Nước ta, các khuyến cáo nên dùng 7-10 ngày.

### 4.2. Chủ trương diệt thể ngủ trong gan của P.vivax và P.ovale

- *Chỉ định*

+ Sốt rét ngoại lai nhập vào vùng lành hoặc vùng SR nhẹ.

+ Bệnh nhân từ vùng SR nặng chuyển về vùng SR nhẹ hoặc vùng lành.

- *Chú ý*

+ Không nên dùng tới 2 đợt diệt thể ngủ trong gan trong 1 quí (3 tháng).

+ Không chỉ định trong vùng SR nặng: tại đây khó ngăn ngừa tái nhiễm.

- *Chống chỉ định Primaquin:*

+ Như ở mục 3.1.3.

+ Không chỉ định đợt Primaquin dài ngày (10 ngày) với người có bệnh gan, thiếu men G6PD, (với người giảm G6PD, có thể dùng phác đồ cách quãng hàng tuần: Mỗi tuần 0,75mg base/1kg, kéo dài 8 tuần).

## 5. ĐIỀU TRỊ ĐẶC HIỆU SỐT RÉT LÂM SÀNG

- *SR lâm sàng* là trường hợp được chẩn đoán SR dựa chủ yếu vào lâm sàng, theo tiêu chuẩn "ca bệnh SR" của TCYTTG (xem 1.2.).

- *Hướng chọn thuốc căn cứ vào*: cơ cấu thành phần loại KST ở địa phương, và đặc điểm lâm sàng ca bệnh.

- *Vùng P.vivax chiếm ưu thế*: trước tiên dùng Chloroquin (xem mục 4) nếu sau 48 giờ vẫn sốt cao, bệnh không thuyên giảm phải chuyển sang Artemisinin và dẫn xuất, hoặc Quinin.

- *Vùng P.falciparum chiếm ưu thế*: dùng ngay Artemisinin, Artesunat hoặc Quinin (xem mục 3).

- *Ở Việt Nam*, tỷ lệ P.falciparum cao hơn P.vivax ở các vùng: rừng núi, đồi, giáp ranh ven biển từ Phan Thiết trở vào. Tỷ lệ P.vivax chiếm ưu thế ở các vùng: đồng bằng châu thổ và ven biển từ Phan Thiết trở ra.

## 6. ĐIỀU TRỊ TOÀN DIỆN SỐT RÉT

Với SR thông thường, không nên chỉ quan tâm dùng thuốc đặc trị

### 6.1. THEO DÕI VÀ CHĂM SÓC BỆNH NHÂN

- Đôn đốc kiểm tra dùng thuốc, kể cả bệnh nhân ngoại trú: đủ ngày, đủ liều, đúng khoảng cách.

- Đo nhiệt độ 2 lần/ngày và bất thường khi có cơn sốt; khi cần chẩn đoán phân biệt: Đo nhiệt độ 3 giờ 1 lần.

- Đánh giá: tình trạng mất nước (nôn, vã mồ hôi, , tiêu chảy, lượng nước tiểu, thiếu máu, xét nghiệm hematocrit, hồng cầu, bạch cầu- công thức bạch cầu, huyết cầu tố, dấu hiệu chun dãn da...)

- Phát hiện sớm triệu chứng dự báo ác tính.

- Phát hiện triệu chứng ngoài ý muốn do thuốc.

Xét nghiệm KST tối thiểu: trước điều trị là ($N_0$), ngày $N_2$, $N_3$, khi hết sốt - Sau đợt thuốc và khi ra viện ($N_7$, $N_{14}$, $N_{21}$, $N_{28}$ tuỳ theo test in vivo).

### 6.2. NUÔI DƯỠNG VÀ BỔ SUNG DỊCH THỂ

- Cho ăn đủ calo từ đầu, ăn lỏng (khi còn sốt cao) hoặc đặc, trẻ nhỏ tiếp tục bú, ăn sữa.

- Bổ sung dịch thể theo yêu cầu: uống (nước trắng, nước hoa quả, cháo muối đường), truyền thêm nếu cần thiết.

### 6.3. SỬ TRÍ SỐT CAO

- Sốt cao có thể gây: kích thích, vật vã, mê sảng, nôn và co giật ở trẻ em.

- Dùng Paracetamol: Chỉ dùng khi bệnh nhi co giật, người lớn mê sảng, nhiệt độ nách > 39,5$^0$C. Dùng đường uống hoặc đạn hậu môn (trẻ em).

- Biện pháp khác: Cởi nới quần áo, bỏ chăn, quạt , đắp nước mát...

Chú ý:

+ Aspirine: không dùng cho trẻ < 12 tuổi vì dễ gây hội chứng Reye.

+ Không lạm dụng thuốc gây khó khăn cho chẩn đoán và đánh giá hiệu lực thuốc.

### 6.4. XỬ LÝ THIẾU MÁU

- *Bệnh nhân sốt rét thường bị thiếu máu,* nhất là những bệnh nhân sốt rét dai dẳng, phụ nữ mang thai, trẻ em < 5 tuổi.

- *Thiếu máu ở sốt rét do các yếu tố:* tan huyết, rối loạn hồng cầu (đặc biệt với P.falciparum) và thiếu dưỡng (do sốt rét gây ra).

- *Cần đặc biệt xử trí thiếu máu* khi lượng huyết cầu tố từ 80g/l đến 50g/l, ở đối tượng trẻ em và phụ nữ mang thai.

- Thuốc dùng

+ Bổ sung Fe và những chất vi lượng khác. Vitamin A, C và Zn (Zn có thể giúp chuyển hóa Fe).

+ Acid Folic (chất này thường được chỉ định, tuy chưa được xác minh).

+ Khi huyết cầu tố < 50g/l kèm theo rối loạn hô hấp ở bệnh nhi: Có thể truyền máu từ 2 ngày đầu.

## 7. ĐIỀU TRỊ SỐT RÉT Ở THỂ ĐỊA ĐẶC BIỆT

### 7.1. ĐIỀU TRỊ SỐT RÉT Ở PHỤ NỮ CÓ THAI

Bệnh sốt rét ở phụ nữ có thai dễ diễn biến nặng: Thiếu máu, hạ đường huyết, sẩy thai, đẻ non, nguy cơ chuyển vào sốt rét ác tính cao. Vì vậy cần được điều trị và chăm sóc tích cực.

#### 7.1.1. Thuốc đặc hiệu

- *Dùng được*: Quinin, Chloroquin.

- *Chỉ được dùng trong quý 2,3 của thai*: Artemisinin, Artesunat và dẫn xuất, Mefolquin.

- *Chống chỉ định*: Halofantrin, Primaquin, Doxycyclin, Tetracyclin.

#### 7.1.2. Chăm sóc

- Chú ý ngăn ngừa và phát hiện sớm hạ đường huyết: ngăn ngừa bằng dung dịch Glucose 5%, sữa v.v... Sử trí bằng dung dịch Glucose ưu trương (30% - 50%), 25 - 50ml; không dùng Quinin khi hạ đường huyết.

- Bám sát tình trạng thai nhi để xử trí kịp thời khi doạ xẩy, đẻ non, chú ý phát hiện suy tim - phù phổi cấp sau khi xảy hoặc đẻ.

- Đánh giá thiếu máu và xử trí (xem 6.4).

### 7.2. ĐIỀU TRỊ SỐT RÉT Ở TRẺ EM

#### 7.2.1. Trẻ sơ sinh (từ mẹ bị sốt rét)

- Kiểm tra ngay KST dù không sốt (vì SR bẩm sinh hiếm nhưng thường không có sốt).

- Theo dõi KST và nhiệt độ trong 1 tháng (đề phòng lan truyền trong thời kỳ chuyển dạ).

### 7.2.2. Sốt rét ở trẻ em

Dễ sốt cao, co giật, thiếu máu, hạ đường huyết, rối loạn tiêu hóa, suy dinh dưỡng. Thuốc đặc hiệu:

- Dùng được: Artemisinin và dẫn xuất, Quinin, Mefloquin (có ý kiến khuyên không nên dùng cho trẻ dưới 15kg).

- Chống chỉ định: Primaquin (< 4 tuổi); Doxycyclin và Tetracyclin (trẻ < 8 tuổi); và Halofantrin (trẻ < 1 tuổi).

- Khi nôn: Dùng đường tiêm, đạn hậu môn.

### 7.2.3. Chăm sóc

- Nuôi dưỡng tốt ngay từ ngày đầu, trẻ đang bú cần tiếp tục cho bú, chú ý bù dịch thể, chủ yếu đường uống (trừ khi nôn, tiêu chảy).

- Sử trí sốt cao co giật (xem 6.3), phân biệt co giật do sốt cao với SRAT thể não; Nếu co giật do sốt cao: dùng thuốc hạ sốt và an thần nhẹ; Nếu là sốt rét ác tính thể não: điều trị chăm sóc như một SR ác tính, dùng thuốc sốt rét đường tĩnh mạch.

### 7.2.4. Liều lượng thuốc SR dùng cho trẻ em

| | |
|---|---|
| + Trẻ < 2 tuổi: | 1/8 - 1/4 liều người lớn. |
| + Trẻ 2 - 6 tuổi: | 1/4 - 1/2 liều dùng người lớn. |
| + Trẻ 6 - 12 tuổi: | 1/2 - 3/4 liều dùng người lớn. |
| + Trẻ > 12 tuổi: | 3/4 - 4/4 liều dùng người lớn. |

Bảng trên giúp định hướng để tránh nhầm lẫn đáng tiếc.

## 7.3. ĐIỀU TRỊ SỐT RÉT Ở MỘT SỐ THỂ ĐỊA KHÁC

### 7.3.1. Người mang KST lạnh

Cần điều trị khi chuyển ra vùng lưu hành nhẹ hoặc vùng không SR nhưng có muỗi SR; Liều lượng thuốc và chọn thuốc: Như với bệnh nhân sốt rét.

### 7.3.2. Bệnh nhân sốt rét do truyền máu

Chỉ cần dùng thể diệt vô tính trong hồng cầu và diệt giao bào; Không cần dùng thuốc diệt thể ngủ trong gan của P.vivax.

# 8. ĐIỀU TRỊ DỰ PHÒNG SỐT RÉT (còn gọi là uống thuốc phòng SR)

## 8.1. CHỈ ĐỊNH

- Người chưa có miễn dịch mới vào vùng sốt rét: Bộ đội, tân binh, dân di cư đến vùng kinh tế mới, đào vàng, khai thác đá, gỗ...

- Tập thể hoặc cá nhân: Chuyển vùng, hành quân, diễn tập, đi lao động xa doanh trại, thôn bản...

- Thời gian: Chỉ dùng 3 - 6 tháng đầu kể từ khi mới vào vùng SR.

### 8.2. THUỐC KHÔNG DÙNG UỐNG PHÒNG

Artemisinin và dẫn xuất, Quinin, Halofantrin và Chloroquin.

### 8.3. PHÁC ĐỒ THUỐC PHÒNG

- Mefloquin: viên 250mg và 50mg. Liều: 5mg/1kg/1 tuần, trung bình 1 viên 250mg/1 tuần cho người lớn, không dùng quá 15 tuần liền. Thường chỉ định ở vùng sốt rét nặng.

- Doxycyclin: viên 100mg, mỗi ngày 1 viên.

- Chloroquin + Proguanil:

Chloroquin: 1 mg base/1kg/2 ngày; 75-100mg/1 ngày cho người lớn.

Proguanil: 3 mg/1kg/ngày, 150 - 200mg/1 ngày cho người lớn.

- Chloroquin đơn thuần: Dùng ở vùng lưu hành P.vivax. Liều: 5 mg base/ 1kg/ 1 tuần, mỗi tuần uống 250 - 300mg base.

## 9. TIÊU CHUẨN RA VIỆN - QUẢN LÝ CA BỆNH

- Hết sốt 7 ngày, ăn ngủ bình thường.

- Hết KST tối thiểu 7 ngày.

- Hồng cầu tối thiểu từ 3,5 triệu/ml máu trở lên, bạch cầu, nước tiểu bình thường.

- Chức năng gan, thận không có biến đổi bệnh lý đặc biệt.

Quản lý ca bệnh sau điều trị:

- Cấp giấy chứng nhận có ghi: Chẩn đoán thể bệnh. Thời gian: mắc bệnh, vào viện, ra viện. KST: loại KST, thời gian dương tính, thời gian âm tính. Sốt: từ ngày đến ngày. Thuốc sốt rét đã dùng: loại thuốc, liều dùng (liều dùng 1ngày...), tổng liều, đợt mấy ngày...

- Quản lý ca bệnh: Tư vấn cho bệnh nhân và yêu cầu bệnh nhân phải:

+ Định kỳ đến kiểm tra lại.

+ Đến khám khi sốt lại.

+ Đến tư vấn khi đi công tác, chuyển vùng...

## 10. BẬC THANG ĐIỀU TRỊ SỐT RÉT

### 10.1. NHIỆM VỤ TUYẾN CƠ SỞ (Y TẾ THÔN XÃ, CƠ QUAN, NHÀ MÁY...)

- Phát hiện sớm sốt rét, gửi lam máu đến bệnh xá hoặc điểm kính để xét nghiệm.

- Với người từ vùng sốt rét về: kiểm tra KST, nếu (+) thì điều trị; nếu (-) thì cũng điều trị dự phòng.

- Với người đi vào vùng sốt rét: tư vấn, dặn dò, biện pháp phòng chống, chẩn đoán và điều trị sốt rét, phát thẻ (nếu đi lẻ).

- Giữ điều trị tại tuyến cơ sở: sốt rét thể thông thường.

- Điều trị sơ bộ rồi chuyển:

+ Sốt rét dai dẳng (tái phát hàng tháng ở bệnh nhân suy yếu).

+ Sốt rét nặng, có triệu chứng dự báo ác tính.

+ Sốt rét ác tính, sốt rét đái huyết cầu tố.

### 10.2. NHIỆM VỤ TUYẾN BỆNH XÁ, BỆNH VIỆN (BỆNH VIỆN HUYỆN, BỆNH XÁ TRUNG ĐOÀN, BỆNH VIỆN QUÂN ĐOÀN...)

- Chỉ đạo và tăng cường tuyến trước.

- Giữ lại điều trị cơ bản:

+ Sốt rét nặng, đe doạ ác tính, sốt rét dai dẳng.

+ Sốt rét ác tính thể não đơn thuần, đến sớm (ngày thứ nhất).

- Điều trị sơ bộ và chuyển tuyến sau:

+ Sốt rét ác tính thể não đến muộn (từ ngày thứ 2-3 trở lên).

+ Sốt rét ác tính thể não và phủ tạng (có suy thận, suy gan, suy hô hấp).

+ Sốt rét đái huyết cầu tố.

### 10.3. NHIỆM VỤ TUYẾN BỆNH VIỆN TỈNH, QUÂN KHU, QUÂN ĐOÀN

Giữ điều trị mọi trường hợp sốt rét các thể, đến viện trực tiếp hoặc do tuyến trước chuyển về.

### 10.4. NGUYÊN TẮC CHUYỂN BỆNH NHÂN

- Phải điều trị sơ bộ trước khi chuyển, trong khi chuyển phải kết hợp điều trị dọc đường, có người hộ tống đảm nhiệm.

- Không được chuyển và phải mời tuyến sau tới trong những trường hợp sau:

+ Bệnh nhân đang có biến chứng nguy kịch: sốc sâu, đang cơn co giật, rối loạn hô hấp, phù phổi cấp...

+ Đường vận chuyển quá xa (trên 1 ngày đường).

# SỐT RÉT ÁC TÍNH (SRAT)
## (Pernicious Falciparum Malaria)

SRAT là một thể sốt rét (SR) nguy kịch, do P. falciparum gây ra rối loạn huyết động tắc nghẽn trong vi tuần hoàn phủ tạng, dẫn đến tổn thương nhiều phủ tạng như: não, gan, lách, thận, phổi...; lâm sàng đa dạng, phổ biến nhất là thể não (80-90%). Tỷ lệ tử vong trong SRAT trung bình khoảng 10%.

## 1. DỊCH TỄ HỌC SRAT

SRAT có những quy luật phát sinh phát triển riêng biệt, cần hạn chế sự chuyển từ SR thông thường thành SRAT. Qua nhiều nghiên cứu cho thấy một số quy luật phát sinh, phát triển SRAT là:

- *SRAT phát sinh chủ yếu ở những người mới vào vùng SR được 6 tháng hoặc 12* tháng trở lại. Tỷ lệ mắc SRAT trên SR giảm theo với thời gian sống ở vùng SR từ 4 đến 8% ở tân binh sống dưới 1 năm, giảm dần xuống 2-3% rồi 1% và 0,5% ở những đơn vị đã sống 1-2 năm, 3-4 năm, và trên 5 năm. Ở dân địa phương trong vùng SR, tỷ lệ SRAT thấp < 0,5%.

- *Ở tân binh mới vào vùng SR 1 năm trở lại*, SRAT tập trung ở những người đã mắc SR từ 1 đến 6 lần. Trong dân địa phương vùng SR lưu hành, tỷ lệ bị SRAT cao nhất ở lứa tuổi trẻ em, và giảm dần theo lứa tuổi lớn.

- *SRAT hay gặp ở vùng SR nặng*, có tỷ lệ P. falciparum chiếm ưu thế (>70%).

- *Tỷ lệ chuyển từ SR sang SRAT* ($\% \frac{SRAT}{SR}$) - còn gọi là chỉ số chuyển đổi: ở tập thể sinh hoạt bán ổn định, đêm ngủ doanh trại, ngày đi lao động như xây dựng - làm đường -khai hoang, chỉ số chuyển đổi tăng lên 0,64%; ở đơn vị sinh hoạt hoàn toàn không ổn định, sống dã ngoại - thoát ly doanh trại như hành quân dã ngoại, vận chuyển, ngủ lán võng, chỉ số chuyển đổi tăng lên 1,46%. SRAT phát sinh chủ yếu ở những tập thể và vùng đang có dịch SR (so với những đơn vị và địa bàn không có dịch SR).

- Chỉ số chuyển đổi từ SR vào SRAT ở xã miền núi thường cao hơn xã miền trung du (1,4% và 0,08%).

- *Biện pháp phòng chống SR* như phun thuốc, tẩm màn... giảm được chỉ số mắc SR, nhưng không tác động được vào chỉ số chuyển đổi $\frac{SRAT}{SR}$ nói lên quy luật phát sinh SRAT khác với SR.

## 2. CƠ CHẾ BỆNH SINH CỦA SRAT

SRAT cơ bản là một rối loạn huyết động vi tuần hoàn ở các phủ tạng gây ra tình trạng vón kết các hồng cầu (thường là các hồng cầu nhiễm KSTSR) trong các mao mạch sâu nội tạng. Sự vón kết này gặp chủ yếu ở não nên SRAT thể não là phổ biến nhất. Khi tình trạng trên xảy ra ở phủ tạng khác sẽ gặp SRAT thể phủ tạng.

Tuy nhiên đến nay cơ chế của rối loạn vi tuần hoàn còn chưa thống nhất. Có 5 giả thuyết được đề xuất nhưng chưa có giả thuyết nào được chấp nhận hoàn toàn.

### 2.1. GIẢ THUYẾT VỀ BỆNH LÝ CỦA MÀNG HỒNG CẦU

Các hồng cầu nhiễm KSTSR giảm khả năng biến dạng nên khó luồn lách qua các mao mạch, vón kết lại, gây tắc nghẽn vi tuần hoàn, thiếu máu, thiếu oxy tế bào...

Tuy nhiên giả thuyết này không giải thích được các hồng cầu nhiễm P. vivax mặc dù to hơn các hồng cầu nhiễm P. falciparum lại không gây tắc nghẽn.

### 2.2. GIẢ THUYẾT VỀ BỆNH LÝ CỦA THÀNH MẠCH

Maegraith và Fletcher (1972) cho rằng tắc nghẽn huyết động trong các vi tuần hoàn ở bệnh nhân SRAT do tăng tính thấm thành mạch gây phù nề tổ chức não (trong SRAT thể não). Trong các vi tuần hoàn có hiện tượng máu cô, dòng máu chảy chậm lại, dần dần gây tắc nghẽn.

### 2.3. GIẢ THUYẾT VỀ KẾT DÍNH TẾ BÀO

Trên màng hồng cầu nhiễm P. falciparum xuất hiện các gai, lớn dần lên thành các nụ lồi (Knobs). Trong các nụ lồi này chứa đựng các Protein giàu Histidin. Các hồng cầu nhiễm KSTSR có khả năng kết dính với các hồng cầu (tạo "hoa hồng") gây ra vón tắc, rối loạn vi tuần hoàn.

### 2.4. GIẢ THUYẾT VỀ MIỄN DỊCH

Nhiều tác giả đã chứng minh rằng SRAT có liên quan đến hiện tượng tăng số lượng tế bào Lympho T và hiện tượng đáp ứng quá mẫn kiểu quá mẫn muộn dẫn đến tổn thương các huyết quản, nhất là ở cầu thận và ống thận. Tuy nhiên giả thuyết này còn chưa được rõ ràng.

### 2.5. VAI TRÒ CỦA CÁC CYTOKIN

Nhiều Cytokin khác nhau đã được nghiên cứu trong SRAT, nhất là TNF (Tumor Necrosis Factor), NPT (Neopterin), IL-6 (Interleukin 6), IL-10, IFN (Interferon)... Nhiều tác giả nhận thấy: các Cytokin này tăng cao ở bệnh nhân SRAT, SR nặng có biến chứng hoặc tăng song song với mật độ KSTSR.

Gần đây, các tác giả có đề cập đến vai trò của Nitric oxyde (NO) trong SRAT. NO là một chất trung gian oxy hoá khử, chủ yếu do đại thực bào tiết ra. NO tăng cao trong huyết thanh ở bệnh nhân SRAT.

Trên đây chỉ là một số giả thuyết về cơ chế bệnh sinh trong SRAT. Vấn đề này đang còn được nghiên cứu thêm.

## 3. LÂM SÀNG VÀ CHẨN ĐOÁN SRAT

### 3.1. PHÂN LOẠI SRAT

**3.1.1. SRAT thể não** (có hôn mê, rối loạn ý thức). Thể não bao gồm:

- Thể não đơn thuần
- Thể não kèm theo biến chứng phủ tạng, như:

• Thể não và suy tuần hoàn cấp hoặc sốc
• Thể não và suy thận cấp (thực thể)
• Thể não và suy gan cấp
• Thể não và phù phổi cấp
• Thể não và rối loạn tiêu hoá cấp (nôn, ỉa thốc tháo).
• Thể não và đái huyết cầu tố

**3.1.2. SRAT thể phủ tạng đơn thuần** (chỉ có tổn thương phủ tạng, không có hôn mê):

• Thể sốc hoặcsuy tuần hoàn cấp
• Thể giống tả (rối loạn tiêu hoá)
• Thể suy gan cấp
• Thể suy thận cấp (thực thể)

• Thể phù phổi cấp hoặc ARDS (Adult respiratory distress syndrome)

• Thể xuất huyết

• Thể đái huyết cầu tố

• Thể bụng cấp

• Thể tâm thần

*Chú ý*: trong SRAT thể phủ tạng đơn thuần, tổn thương phủ tạng xuất hiện sớm ngay từ đầu, do rối loạn huyết động và tắc nghẽn vi tuần hoàn nổi bật ở phủ tạng đó.

SRAT thể phủ tạng đơn thuần tương đối hiếm, chẩn đoán thường dễ nhầm. Muốn chẩn đoán SRAT thể sốc phải loại trừ suy tuần hoàn thứ phát do mất nước điện giải, do hạ đường huyết khi dùng Quinin, do nhiễm khuẩn huyết Gram (-) và suy tuần hoàn khi hấp hối. Thể suy gan cấp phải được phân biệt với SR đái huyết cầu tố. Thể suy thận cấp thực thể có từ sớm và phải loại trừ suy thận cấp chức năng do mất nước điện giải, và loại trừ suy thận cấp thực thể thứ phát sau thể sốc, sau SR đái huyết cầu tố, thường xuất hiện muộn. Thể phù phổi cấp thường xuất hiện sớm, không có suy tim trái và cần phân biệt với trường hợp phù phổi cấp do bổ sung quá nhiều nước, hoặc phù phổi cấp trong hấp hối.

### 3.1.3. Về thuật ngữ "Sốt rét nặng và biến chứng"

Năm 1990, Warrell D.A. và cs. đưa ra thuật ngữ "*Sốt rét nặng và biến chứng*" (Severe and Complicated). Thuật ngữ này nhằm mục đích:

- Báo động các dấu hiệu và triệu chứng nặng để can thiệp kịp thời.

- Thống nhất tiêu chuẩn, nội dung đăng ký khi nghiên cứu về SR nặng được chính xác.

Những tiêu chuẩn của SR nặng và biến chứng (theo Warrell) là:

1. Hôn mê (SRAT thể não)

2. Thiếu máu nặng (Hematocrit < 5g/100ml)

3. Suy thận (nước tiểu < 400ml/24 giờ v à Creatinin huyết thanh > 265µmol/l)

4. Phù phổi cấp hoặc ARDS (Adult Respiratory Distress Syndrome): Hội chứng suy hô hấp cấp người lớn .

5. Hạ đường máu (Glucose máu < 2,2 mmol/l)

6. Choáng - sốc ( Huyết áp tâm thu < 70 mmHg)

7. Xuất huyết- có đông máu rải rác nội mạch (DIC)

8. Co giật toàn thân

9. Toan hoá máu (pH động mạch < 7,25, $HNO_3^-$ huyết tương < 15 mmol/l)

10. Đái ra huyết cầu tố (do SR, không phải do thuốc và thiếu men G6PD)

Ngoài ra tuỳ theo vùng và lứa tuổi còn có các tiêu chuẩn phụ của SR nặng và biến chứng là:

1. Ý thức rối loạn nhưng chưa hôn mê thực sự.

2. Bệnh nhân rất mệt, không ngồi và không đi lại được.

3. Mật độ KSTSR cao (> 5% hồng cầu có KSTSR)

4. Vàng da (Bilirubin máu > 50μ mol/l)

5. Sốt rất cao (> $40^0$C ở nhiệt độ hậu môn)

Thuật ngữ "*sốt rét nặng và biến chứng*" có nhược điểm là quá rộng, nếu quan niệm đây là SRAT thì sẽ thống kê sai, làm tăng tỷ lệ SRAT. Thực tế nhiều trường hợp mật độ KSTSR cao, vàng da, sốt rất cao, thiếu máu nặng, hạ đường máu... nhưng chưa phải là SRAT.

### 3.2. LÂM SÀNG SRAT THỂ NÃO

SRAT thể não là thể chiếm đa số (80-90%). Đặc điểm là một bệnh não đối xứng xuất hiện trên một bệnh nhân SR (có cơn sốt và có KST sốt rét P. falciparum (+)).

**3.2.1. Thời kỳ khởi phát - triệu chứng sớm SRAT thể não,** có thể dưới hai dạng sau:

- *Khởi phát đột ngột* (1/3 số ca): bệnh nhân đang sinh hoạt, lao động gần như bình thường đột nhiên ngã lăn, vật vã, ú ớ, mê man... Có thể kèm theo những cơn co giật kiểu động kinh. Lúc này, nhiệt độ cao hoặc vẫn bình thường sau một thời gian mới tăng lên.

- *Khởi phát từ từ* (2/3 số ca): sau vài ba ngày sốt, bệnh nặng dần lên, có biểu hiện rối loạn tâm thần kinh nặng dần: thờ ơ, khờ khạo, u ám hoặc kích thích, vật vã, nói nhảm, đi lung tung, bỏ chạy, đái dầm, ỉa đùn... rồi vào hôn mê.

**3.2.2. Thời kỳ toàn phát**

*Hội chứng tâm thần kinh

+ Hôn mê sâu dần.

+ Co giật kiểu động kinh (1/3-1/4 số ca), có cơn co giật cục bộ hoặc toàn thân, kéo dài vài giây đến 1-2 phút.

+ Hay có rối loạn cơ vòng: đái dầm những ngày đầu, có cầu bàng quang khi hôn mê sâu.

+ Ít có triệu chứng định khu, hãn hữu có liệt 1/2 người; dây thần kinh sọ não ít bị liệt. Đôi khi có triệu chứng bó tháp như Babinski, nhưng không điển hình và không thường xuyên. Hội chứng màng não có thể có nhưng dịch não tuỷ không thay đổi đáng kể.

+ Tăng trương lực cơ xuất hiện ở những trường hợp nặng

*Những biểu hiện lâm sàng khác

+ *Hô hấp*: phổ biến là rối loạn hô hấp, thậm chí suy hô hấp do các nguyên nhân: do phù não; do ứ đọng đờm dãi; do viêm phế quản phổi bội nhiễm. Một số ngạt thở trong cơn co giật kéo dài, liên tiếp. Hãn hữu gặp phù phổi cấp.

+ *Tuần hoàn*: huyết áp giảm do mất nước (vì sốt cao, vã mồ hôi, không ăn uống), hiếm hơn là do cơ tim (viêm cơ tim, khe tim, thiếu oxy cơ tim), hãn hữu gặp trường hợp do sốc giảm khối lượng máu lưu hành vì thoát dịch ra ngoài huyết quản. Lẻ tẻ gặp huyết áp tăng do phù não nặng.

+ *Tiêu hoá:* bệnh nhân hay nôn và ỉa lỏng. Khi hôn mê sâu và rối loạn điện giải có chướng bụng.

+ *Gan:* thường có gan to và rối loạn chức năng gan. Một số có hoại tử nhu mô gan, rối loạn chuyển hoá. Men Transaminaza và Bilirubin có thể tăng. Một số trường hợp có $NH_3$ tăng.

+ *Lách*: có thể to hoặc không (2/3 trường hợp có thể lách không to dưới bờ sườn vì đa số SRAT là bệnh nhân mới, chưa có miễn dịch.

+ *Thận*: ở một số bệnh nhân SRAT có suy thận cấp do các nguyên nhân sau: do tổn thương thận gây ra bởi rối loạn vi tuần hoàn ở cầu thận hoặc phức hợp kháng nguyên - kháng thể và bổ thể ở màng nền; do suy thận cấp thứ phát sau tình trạng sốt và tụt huyết áp kéo dài; hoặc sau hội chứng tan máu dữ dội có đái ra huyết cầu tố.

*Xét nghiệm máu và KSTSR

+ *Hồng cầu* thường thấp, có khi thấy cả hồng cầu non, hồng cầu lưới thường tăng; tốc độ lắng máu thường tăng. Bạch cầu nói chung bình thường hoặc giảm nhẹ; hãn hữu có thể có phản ứng tăng giả bạch cầu.

+ *KSTSR*: đa số trường hợp xét nghiệm thấy P. falciparum (+). Cần chú ý: một số bệnh nhân khi mới vào ác tính chưa thấy KSTSR, nhưng sau một thời gian (vài giờ đến 1-2 ngày) KSTSR mới xuất hiện. Do vậy, phải xét nghiệm KSTSR nhiều lần

### 3.3. CHẨN ĐOÁN SRAT THỂ NÃO

| Số TT | Đặc điểm lâm sàng | Ghi chú |
|---|---|---|
| 1 | Khởi phát: - đột ngột<br>- từ từ | - Vào hôn mê nhanh, trước đó bình thường<br>- Vào hôn mê sau một số ngày sốt |
| 2 | Hôn mê nhiều mức độ | Theo thang điểm Glasgow |
| 3 | Cơn co giật kiểu động kinh hoặc cơn duỗi cứng đều cả 2 bên | Thường nặng (gặp sớm hoặc muộn) |
| 4 | Tăng trương lực cơ | Xuất hiện muộn, ở trường hợp nặng |
| 5 | Rối loạn cơ vòng:<br>- Đái dầm<br>- Có cầu bàng quang | - Giai đoạn đầu (cuồng sảng, vật vã) thường đái dầm<br>- Giai đoạn hôn mê sâu: cầu bàng quang (+) |
| 6 | Triệu chứng định khu hiếm | Có ở trường hợp rất nặng |
| 7 | Dấu hiệu bó tháp (Babinski...) ít gặp | Nếu có: có đều cả 2 bên, không điển hình (chỉ là dấu hiệu kích thích tháp) |
| 8 | Hôn mê diễn biến có quy luật:<br>- Hôn mê dài: 1-3ngày ÷ 6 ngày<br>- Một số ít: > 6 ngày | Nếu > 6 ngày vẫn chưa tỉnh, có 2 khả năng:<br>- Hôn mê khó hồi phục đã mất não.<br>- Hoặc phải tìm bệnh khác |
| 9 | Hồi phục thường hoàn toàn ít di chứng | Có 5% di chứng rối loạn tâm thần |
| 10 | - Có sốt thành cơn<br>- KST P. falciparum (+) | 10 - 15% không thấy KSTSR ở máu ngoại vi vào lúc bệnh khởi phát. |

Chú ý:

- Có tiêu chuẩn 2 và 10:

• đủ để chẩn đoán SRAT thể não

• cần loại trừ khả năng 1 bệnh não khác ở người mang KSTSR (trường hợp này hiếm)

- Có tiêu chuẩn 6, 7, 8, 9: giúp phân biệt SRAT thể não với viêm não virut.

- Có tiêu chuẩn 3,4: là tiêu chuẩn tiên lượng nặng.

- Có 5 - 10% trường hợp không sốt, và 10-15% trường hợp không thấy KSTSR lúc vào hôn mê mặc dù hôm trước mật độ KSTSR cao trong máu; có thể lúc khởi phát KSTSR còn ở trong mao mạch phủ tạng chưa kịp ra máu ngoại vi do rối loạn vi tuần hoàn.

## 3.4. CHẨN ĐOÁN SỚM SRAT THỂ NÃO

SRAT cần được phát hiện sớm, ngay từ thời kỳ "tiền ác tính". Can thiệp từ thời kỳ "tiền ác tính" sẽ ngăn ngừa bệnh nhân chuyển vào ác tính.

### 3.4.1. Triệu chứng dự báo SRAT thể não

Dưới đây là danh mục những triệu chứng dự báo ác tính ở trên những bệnh nhân SR thường, có từ 1-2 ngày trước khi bệnh nhân vào hôn mê:

- Sốt cao liên tục hoặc dao động chồng cơn, kiểu W-M (cơn sốt kéo dài >24 - 36 giờ, có khi 2 cơn/ngày).

- Đôi lúc tuy vẫn tỉnh táo nhưng có lẫn thoáng qua rồi lại tỉnh.

- Mất ngủ nặng trắng đêm từ 1-2 ngày.

- Mồ hôi ra nhiều, vã ra thành giọt.

- Từng lúc li bì hoặc vật vã, cuồng sảng.

- Nhức đầu dữ dội.

- Có lúc đái dầm (tuy chưa hôn mê).

- Nôn nhiều.

- Ỉa lỏng

- Mật độ KST P. falciparum cao (> 40.000 KST/ml máu, >2% hồng cầu nhiễm KST).

Những triệu chứng trên chỉ là những triệu chứng nặng, không đăng ký là SRAT.

### 3.4.2. Triệu chứng đầu tiên của SRAT thể não

Chủ yếu là những triệu chứng tâm thần:

- Thờ ơ lãnh đạm, khờ khạo ngớ ngẩn, hay ngủ gà, gọi to mới mở mắt.

- Trăn trở trên giường bệnh, đi lại nhiều, lang thang.

- Nói luôn miệng, la hét.

- Nói lẫn liên tục, không đúng vào câu hỏi, hành động lẫn, quên tên tuổi, nơi ở...

- Hoang tưởng, ám ảnh, hoảng hốt, sợ hãi, khóc lóc vô cớ.

## 3.5. CHẨN ĐOÁN XÉT NGHIỆM

• *Tìm KST sốt rét*: kết luận 1 lam âm tính phải soi đủ 100 vi trường nhất là khi lâm sàng nghi ngờ.

• *Ngoài ra có thể dựa vào một số xét nghiệm đặc hiệu khác* như: QBC test (xem: Lâm sàng và chẩn đoán SR).

• *Khi bệnh nhân tử vong:* sinh thiết lách, nhuộm tiêu bản, tìm KSTSR.

## 3.6. CHẨN ĐOÁN PHÂN BIỆT SRAT THỂ NÃO

Trước khi xác chẩn là SRAT thể não, cần loại trừ một số bệnh dễ nhầm với SRAT thể não.

### 3.6.1. Dengue xuất huyết thể não (DXH thể não)

Hôn mê thường xuất hiện và phát triển từ từ, diễn biến không có quy luật 1-6 ngày như SRAT thể não, không có co giật kiểu động kinh. Hematocrit tăng, dấu hiệu dây thắt dương tính, lách không sưng to như ở SRAT thể não.

### 3.6.2. Viêm não Nhật Bản (VNB)

Ở Việt Nam, VNB gặp nhiều vào tháng 6, 7, 8; đại bộ phận là bệnh nhi < 13-14 tuổi, mấy năm gần đây gặp cả ở người lớn. Hôn mê chủ yếu đột ngột, có dấu hiệu định khu rõ, hay có tăng trương lực cơ, tổn thương tháp, ngoại tháp, liệt dây thần kinh vận nhãn, và viêm màng não nước trong. Trong ngày đầu, da và niêm mạc thường xung huyết. Hôn mê thường kéo dài, không có quy luật 1- 6 ngày như ở SRAT thể não, sau hồi phục để lại di chứng ở khoảng 1/3 số bệnh nhân.

Ngoài VNB, còn gặp một số trường hợp viêm não ở người lớn với hôn mê kèm theo triệu chứng định khu rõ, chưa xác định được loại virut gây bệnh.

### 3.6.3. Xuất huyết não (XHN)

XHN thường ít sốt những giờ đầu, có triệu chứng liệt khu trú rất rõ và cố định, hay kèm theo huyết áp tăng và mạch chậm, thường xẩy ra ở người cao tuổi. Hôn mê ở XHN không có quy luật 1- 6 ngày như ở SRAT thể não.

### 3.6.4. Loạn tâm thần do căn nguyên tâm lý

Trong hoàn cảnh chiến tranh cũng như trong xã hội phân hoá giầu nghèo rõ rệt với nhiều stress, cần phân biệt cơn hysteria và trạng thái ức chế hysteria với những trường hợp SRAT thể não khởi phát bằng ngã đột ngột trong khi đang đứng hoặc đi.

### 3.6.5. Một số hội chứng não cấp

Do rối loạn chuyển hoá đường (hôn mê hạ đường huyết trong hành quân dài), do rối loạn nước và điện giải (mất nước nội bào trong say nóng, say nắng) cũng cần phân biệt với SRAT thể não.

### 3.6.6. Lưu ý trong chẩn đoán SRAT thể não

- *Tại vùngSR lưu hành*, gặp một bệnh nhân hôn mê, trước tiên nên chẩn đoán phân biệt với SRAT.

- *Trường hợp không thấy KST ở máu ngoại vi* cũng chưa loại được SRAT (tình huống này gặp ở 10-15%).

- *Ở vùng SR trước một bệnh nhân hôn mê,* dù không sốt, lách không sưng, cũng không vội loại ngay SRAT vì: có 5-10% bệnh nhân khi ngã ra chưa sốt; 50-70% SRAT là SR mới trong 3-6 tháng đầu nên lách chưa to xuống dưới bờ sườn.

- *Trường hợp còn phân vân giữa SRAT thể não với cơn động kinh, cơn hysteria,* viêm não B, DXH thể não: nên theo phương châm thà nhầm là SRAT còn hơn là bỏ sót SRAT.

- *Trong vùng SR, người mang KST lạnh có thể mắc thêm 1 bệnh khác có hôn mê:* không nên máy móc căn cứ vào sự có mặt của KST trong máu mà chẩn đoán SRAT quá dễ dàng.

### 3.7. DẤU HIỆU TIÊN LƯỢNG SRAT THỂ NÃO

SRAT thể não cần được tiên lượng để:

. Cấp cứu, điều trị chăm sóc kịp thời.

. Chỉ định chuyển tuyến hợp lý hoặc mời tuyến sau tới tăng cường.

Triệu chứng tiên lượng rất nặng bao gồm:

• Hôn mê sâu (Glasgow 3-5 điểm)

• Co giật kiểu động kinh xuất hiện muộn từ ngày thứ 3

• Kèm theo tổn thương phủ tạng: sốc, phù phổi cấp, suy gan cấp, suy thận cấp, đái ra HCT, xuất huyết (võng mạc).

• Bạch cầu ngoại vi tăng > 12.000-15.000/ml, có bội nhiễm đường hô hấp.

- Triệu chứng tiên lượng xấu:

• Hôn mê quá 6 ngày.

• Có cơn duỗi cứng mất não; tăng trương lực cơ.

• Có triệu chứng thần kinh định khu (liệt 1 chi, liệt nửa người).

## 4. ĐIỀU TRỊ ĐẶC HIỆU SRAT THỂ NÃO

### 4.1. NGUYÊN TẮC ĐIỀU TRỊ SRAT THỂ NÃO

- *Phát hiện sớm và cấp cứu khẩn trương ngay tại tuyến cơ sở.* Lấy ngay lam máu tìm KST và điều trị từ khi đã có chẩn đoán lâm sàng.

- *Điều trị đặc hiệu theo đúng phác đồ,* vận dụng vào lứa tuổi, trọng lượng, thể trạng. Sử dụng thuốc diệt KST theo thứ tự ưu tiên: Artemisinin và dẫn xuất, Quinin chlohydrat, Quinin sulfat, Quinoserum v.v.. Kiểm tra chất lượng thuốc trước khi dùng.

- *Rất coi trọng khâu hồi sức cấp cứu,* chăm sóc bệnh nhân phòng chống bội nhiễm và loét.

- *Nuôi dưỡng bệnh nhân* ngay từ đầu.

## 4.2. ĐIỀU TRỊ ĐẶC HIỆU

Dùng một trong các loại thuốc và phác đồ sau đây xếp theo thứ tự ưu tiên:

**4.2.1. Artesunat:** tiêm bắp hoặc tĩnh mạch

- Lọ dạng bột 60mg
- Tiêm bắp: hoà Artesunat bột + 0,6 ml Natri bicarbonat 5%.
- Nếu tiêm tĩnh mạch: hoà thêm 5,4 ml Natri clorua đẳng trương 9 ‰ hoặc Glucoza đẳng trương cho đủ 6ml, tiêm tĩnh mạch chậm 2-3 phút.
- Phác đồ: Ngày 1: giờ đầu: 2 lọ - giờ 8: 1 lọ

Những ngày sau: mỗi ngày 2 lọ (nếu còn hôn mê)

Cả đợt: 5-7 ngày
Tổng liều: 660-900mg
↕ tuỳ theo thời gian tỉnh, thời gian hết sốt và hết KST nhanh hay chậm

*Chú ý*: khi pha thuốc phải lắc kỹ cho tan hoàn toàn, có dung dịch trong suốt mới được tiêm, nếu vẩn đục hoặc màu vàng thì bỏ, không được dùng thuốc đã pha để cũ.

**4.2.2. Artemether:** tiêm bắp, ống 100mg.

Ngày đầu: 300 mg, chia 3 lần, cách 8 giờ. Những ngày sau: mỗi ngày 100mg. Cả đợt: 5 ngày và 700mg. Chú ý: theo dõi điện tim để phát hiện loạn nhịp.

**4.2.3. Artemisinin viên**

Viên 0,25 g, hoà tan cho uống (khi còn phản xạ nuốt) hoặc cho qua sonde dạ dày (khi bệnh nhân không nuốt được).

- Chỉ định:

+ Không sẵn thuốc tiêm hoặc bộ dây truyền

+ Bệnh nhân đến sớm trong 6-12 giờ đầu, tối đa 24 giờ kể từ khi hôn mê.

- *Phác đồ*:

+ Giờ đầu 0,5 g (= 2 viên) (10mg/kg/lần)

+ Tiếp sau, nếu còn hôn mê: cách 6 giờ uống 2 viên (0,5 g) tới khi tỉnh

+ Từ khi tỉnh: cách 6 giờ uống 1 viên (0,25 g = 5 mg/kg/lần) tới khi cắt sốt và hết KSTSR

+ Từ khi hết KSTSR: uống 2 viên (0,5g) chia 2 lần cách 8 giờ cho đủ 5-7 ngày

**4.2.4. Artesunat viên**

Viên 50 mg, uống hoặc hoà tan cho qua sonde dạ dày

- *Chỉ định*: giống như Artemisinin
- *Phác đồ*:

+ Khi hôn mê, cách 6 giờ uống 1 viên (50mg) cho đến khi tỉnh

+ Từ khi tỉnh: cách 12 giờ uống 1 viên (50mg) tới khi hết sốt và hết KSTSR

+ Từ khi hết KSTSR: mỗi ngày uống 1 viên (50mg) cho đủ 5-7 ngày

### 4.2.5. Viên đạn Artemisinin 100 mg, 200 mg, 300mg

- *Chỉ định*

+ Nơi không có sẵn thuốc tiêm (Artesunat tiêm, Quinin tiêm) hoặc bộ dây truyền.

+ Bệnh nhi SRAT nôn nhiều không uống được

+ Bệnh nhi SRAT không ỉa chảy

- *Phác đồ*

Dùng liều 20 mg/kg/ngày, đặt ở hậu môn cho đến khi tỉnh thì chuyển sang thuốc uống cho đủ 7 ngày.

**4.2.6. Quinin chlohydrat:** ống 0,5 g tiêm bắp thịt

- *Chỉ định*: khi không có sẵn Artesunat tiêm và Quinin truyền tĩnh mạch

- *Phác đồ*:

+ Giờ đầu: 1 ống 0,5 g

+ Sau đó: cách 6-8 giờ: 1 ống x 3-4 ống/ngày, cả đợt 7-10 ngày

+ Liều trung bình 24 giờ: 30-40 mg/kg ( người lớn: trung bình 24 giờ: 1,5-2g), tuỳ thuộc cân nặng, tình trạng tim, gan, thận, thể bệnh (SR sơ nhiễm hay tái phát) và mức độ P.falciparum ở địa phương còn nhạy với Quinin không.

### 4.2.7. Quinin chlohydrat

Ống 0,5g pha với dung dịch Natri clorua 9‰ hoặc Glucose 5% truyền nhỏ giọt tĩnh mạch.

- *Liều lượng 24 giờ*: trung bình 30mg/kg, tối đa 40mg/kg. Liều 1 lần: 10mg/kg, cách 6- 8 giờ dùng 1 lần. Liều cả ngày cho người 50kg: 1,5-2g.

- *Phác đồ*: Ngày 1: lần 1: 0,5g + 250 ml Natri clorua 9‰ (hoặc Glucose 5%), sau đó cách 6-8 giờ 1 ống 0,5g, 1 ngày 3-4 ống, truyền tĩnh mạch xen kẽ tiêm bắp (tuỳ tình hình).

*Chú ý*: Nên dùng 2g/24giờ (= 4 ống) trong những trường hợp sau: sốt rét sơ nhiễm, KSTSR (+++) và (++++), trọng lượng ≥ 50kg, tim gan thận bình thường.

Những ngày sau, nếu còn hôn mê: tiếp tục với liều lượng trên cho tới khi tỉnh được 1-2 ngày thì chuyển sang tiêm bắp hoặc uống.

Tổng liều cả đợt với người 50kg trung bình 10g đến 15g, từ 7-10 ngày.

*Chú thích*: Ở tuyến cơ sở trong khi chờ chuẩn bị đặt dây truyền dịch, lần đầu có thể tiêm ngay bắp thịt 1 ống Quinin 0,50 g rồi tiếp theo truyền nhỏ giọt tĩnh mạch 1 ống Quinin 0,50g.

## 4.3. ĐIỀU TRỊ TRIỆU CHỨNG - BIẾN CHỨNG

### 4.3.1. Cân bằng nước điện giải

Khoảng 75% bệnh nhân SRAT thiếu nước, thiếu Na, giảm thể tích lưu hành từ những ngày đầu (khát, môi khô, gasper (+), mắt trũng, áp lực nhãn cầu thấp, đái ít với tỷ trọng cao).

• Cần bổ sung ngay nước, điện giải bằng truyền dịch đẳng trương (mặn đẳng trương 9‰ và ngọt đẳng trương 5%. Phối hợp thêm với cho uống hoặc đổ qua sonde dạ dày nước cháo loãng + muối + đường hoặc sữa. Lượng dịch bổ sung tuỳ theo mức độ mất nước.

• Thiếu nước và điện giải dễ gây suy tuần hoàn, tụt huyết áp ảnh hưởng xấu đến não, thận. Truyền quá nhiều dễ gây phù phổi cấp. Trong khi truyền cần theo dõi những dấu hiệu quá tải, đe dọa phù phổi để kịp thời ngừng truyền như: tĩnh mạch cổ nổi, ran ẩm 2 nền phổi, gan to ra và áp lực tĩnh mạch trung tâm đạt và vượt 5cm $H_2O$.

### 4.3.2. Hạ sốt, an thần, chống vật vã, cuồng sảng

- *Sốt cao ≥ 41°- 42°C* có thể gây những tổn thương não nặng, làm hư thai ở phụ nữ có thai; ở bệnh nhi hay kèm theo cuồng sảng, co giật.

- *Khi sốt ≥ 39°C*: cần hạ nhiệt bằng nới rộng quần áo, mở rộng cửa, chạy quạt cho thông thoáng, chườm khăn nước mát. Chỉ dùng thuốc hạ nhiệt Paracetamol liều 15mg/kg: với bệnh nhi > 39°C, người lớn >40°C, nhất là khi có kèm co giật kiểu động kinh.

- *Khi vật vã, cuồng sảng*: dùng Diazepam (Seduxen, Valium).

*Chú ý*: Khi hôn mê đã sâu (Glasgow 3-6 điểm) nêu hạn chế những thuốc an thần ức chế hô hấp.

### 4.3.3. Cắt cơn co giật kiểu động kinh

• Khoảng 20-30% bệnh nhân SRAT thể não có cơn co giật kiểu động kinh xuất hiện sớm đều cả 2 bên, kéo dài từ vài giây đến 2 phút. Đây là triệu chứng nặng cần được cắt nhanh chóng.

• Dùng thuốc phải theo 4 mức độ co giật, không kê đơn sẵn theo giờ, cần điều chỉnh thuốc theo diễn biến. Từ khi có cơn dù đã tự cắt vẫn phải dùng thuốc cắt cơn

• Dùng thuốc theo 4 mức độ:

| Mức độ | Triệu chứng | Thuốc dùng |
|---|---|---|
| I | Co giật cục bộ: tay, bàn chân, hàm răng, nhãn cầu... | DIAZEPAM liều cao ± dung dịch liệt hạch nhẹ |
| II | Co giật toàn thân nhẹ:<br>- Cơn ngắn: 10 giây<br>- Khoảng cách: > vài giờ | Tăng liều DIAZEPAM<br>+ DOLARGAN |
| III | Co giật toàn thân nặng:<br>- Cơn dài: 1-2 phút giây<br>- Khoảng cách: 15-30 phút | Tăng liều DIAZEPAM<br>+ DOLARGAN<br>+ GARDENAL |
| IV | Trạng thái co giật liên tục:<br>Cuối cơn: tím tái, de doạ ngạt | Như trên<br>+ THIOPENTAL 1%<br>+ sẵn sàng nội khí quản hoặc mở khí quản<br>+ Hô hấp viện trợ |

### 4.3.4. Cấp cứu suy tuần hoàn (STH) theo nguyên nhân

Bệnh nhân SRAT thể não ngay từ ngày đầu có thể tụt huyết áp <80 mmHg và mạch nhanh do 2 nguyên nhân: phổ biến là do mất nước thiếu hụt thể tích lưu hành, cần bổ xung dịch và điện giải; hiếm hơn là do sốc nhiễm trùng- nhiễm độc vì thoát dịch qua thành mạch, máu cô, cần truyền dịch thể nhanh, nhiều, kèm theo Dopamin hoặc Dobutamin hoặc Corticoid.

STH xuất hiện muộn (từ ngày thứ 3) có thể do nhiễm khuẩn huyết gram (-) bội nhiễm (từ sonde đái, dây truyền tĩnh mạch trung ương (TMTW), ống nội khí quản, mở khí quản...) hoặc do phù phổi cấp hay nhiễm toan... cần sử trí theo nguyên nhân.

Trước một STH, cần làm xét nghiệm nước tiểu 24 giờ, tỷ trọng, hematocrit, cấy máu, đo áp lực TMTW và duy trì ở mức 2-5 cm $H_2O$, đo nồng độ axit lactic máu.

### 4.3.5. Cấp cứu suy hô hấp (SHH) theo nguyên nhân

• *Rối loạn thông khí* hay gặp ở SRAT thể não (≈15-20%), xuất hiện dưới 4 dạng:

- Phổ biến nhất là thở khò khè do ùn tắc đờm rãi trong hôn mê sâu, mất phản xạ nuốt, cuống lưỡi tụt.
- Tiếp đến là phế quản phế viêm do bội nhiễm.
- Một số thở Cheynes Stokes hoặc Kussmaul khi nhiễm toan cao.
- Cuối cùng là phù phổi cấp hoặc ARDS (hội chứng suy sụp hô hấp người lớn).

• *Cần ngăn ngừa SHH từ đầu* với mọi bệnh nhân thể não bằng:

- Hút đờm rãi liên tục để thông đường thở, hút thật vô trùng.
- Vệ sinh miệng, họng, mũi, tai hàng ngày.
- Định kỳ để tư thế nằm nghiêng, và vỗ 2 nền phổi.
- Sát trùng ống nội khí quản, ống Crizaberg và thay thế.

• *Sử trí SHH theo nguyên nhân:*

**4 nguyên nhân suy hô hấp và cách sử trí**

| | | |
|---|---|---|
| 1 | Ứ đọng đờm rãi, thở khò khè do hôn mê sâu + mất phản xạ nuốt hoặc cuống lưỡi tụt. | Hút đờm rãi, đặt bệnh nhân nằm nghiêng đầu, đặt Canuyn Mayo; giảm liều thuốc an định thần kinh. |
| 2 | Phế quản phế viêm bội nhiễm | Kháng sinh, thuốc ho long đờm, hút đờm rãi vô trùng, sát trùng ống nội khí quản - ống Crizaberg - lỗ mở khí quản. |
| 3 | Thở Cheynes Stokes, Kussmaul (xét nghiệm pH máu, dự trữ kiềm, acid lactic máu). | Cho thở oxy, tăng đậm độ oxy đường vào, giải phóng đường thở, điều trị phù não. Truyền Natri bicarbonat 1,4%; đặt nội khí quản và hô hấp viện trợ. |
| 4 | Phù phổi cấp hoặc ARDS | Để đầu cao, chân thấp. ngừng mọi đường truyền. Tăng nồng độ oxy, choFurosemid 40mg tĩnh mạch, tăng dần tới 200mg nếu không thấy kết quả. Cho thở máy, áp lực (+) cuối kỳ thở ra. Nếu không cải thiện: có khi phải trích huyết 250ml đựng vào túi để sau này truyền trở lại. |

### 4.3.6. Cấp cứu suy thận cấp (STC)

• Trước một trường hợp đái ít, đầu tiên cần loại trừ STC chức năng do thiếu nước: nếu áp lực TMTW giảm = 0 $cmH_2O$, hematocrit cao, bệnh nhân khát, môi khô, đó là thiếu nước, cần truyền bổ sung nhanh huyết thanh mặn - ngọt đẳng tới khi áp lực TMTW tới 5 $cmH_2O$ thì ngừng.

• Trường hợp không có triệu chứng lâm sàng của mất nước, hoặc đã truyền bổ sung dịch thể đưa áp lực TMTW lên > 6,5 $cmH_2O$ mà vẫn vô niệu hoặc thiểu niệu < 10ml/giờ, huyết áp bình thường hoặc tăng, ure huyết và Creatinin huyết tiếp tục tăng, natri niệu cao, kali máu ≥ 5mmol/l, nếu test Furosemid thất bại thì là STC thực thể cần chuyển sang thẩm phân phúc mạc hoặc thận nhân tạo.

• STC thực thể là biến chứng của SRAT, với triệu chứng tăng Ure > 40mg% và Creatinine máu > 3mg%, hệ số thải Na > 2%, áp lực TMTW cao nhưng vẫn đái ít vô niệu do hoại tử ống thận.

### 4.3.7. Cấp cứu xuất huyết do đông máu rải rác nội mạch (ĐMRRNM)

Xuất huyết do rối loạn ĐMRRNM ở lợi, máu cam, dưới màng tiếp hợp, da, phủ tạng gặp ở gần 10% SRAT thể não. Khi hematocrit < 20% cần truyền máu tươi, hoặc tiểu cầu, hoặc các yếu tố đông máu tuỳ theo nhu cầu. Nếu thời gian Prothrombin hoặc thời gian Thromboplastin dài, tiêm sinh tố K 10mg tĩnh mạch chậm. Giảm tiểu cầu cũng hay gặp nhưng thường ít gây xuất huyết và thường hồi phục khi khỏi bệnh.

### 4.3.8. Điều trị những biến chứng khác

• Hạ đường huyết (< 40mg%)

Biểu hiện mạch nhanh nhỏ, HA hạ, khó thở, da nhớp mồ hôi, đồng tử giãn, phản xạ gân xương giảm, hôn mê sâu hơn, xuất hiện co giật; hay gặp ở: bệnh nhân nặng, điều trị Quinin; bệnh nhi, bệnh nhân thai nghén. Tiêm tĩnh mạch chậm 50ml Glucose 50% (1ml/1kg trẻ em), tuỳ theo mức độ hạ đường huyết, tiếp theo truyền Glucose 5-10% tới khi hết hạ đường huyết.

• Nhiễm khuẩn bội nhiễm

- Có thể xảy ra dưới dạng: phế quản phế viêm do hút đờm rãi không vô trùng; nhiễm trùng nước tiểu do thông đái; loét mông do nằm lâu ⁱhông vệ sinh vùng cùng cụt nhiễm trùng huyết theo ống thông tĩnh mạch dưới đòn hoặc đường truyền tĩnh mạch.

- Cần: loại bỏ nguồn nhiễm khuẩn; khử trùng miệng - mũi - họng, vết loét; dùng kháng sinh phổ rộng, đặc biệt với gram(-), trực khuẩn mủ xanh và tụ cầu.

*Lưu ý:*

+ Không dùng kháng sinh hàng loạt; nhưng phải dùng kháng sinh trong trường hợp bội nhiễm hoặc có yếu tố đe doạ bội nhiễm như: đặt nội khí quản thở máy, mở khí quản, ứ đọng đờm rãi phải hút thường xuyên, đặt ống thông đái.

+ Có trường hợp bạch cầu rất cao, chuyển trái, nhưng chỉ là một phản ứng giả bạch cầu, không phải là bội nhiễm.

• SRAT thể não kèm theo tổn thương các phủ tạng

Đôi khi SRAT thể não kèm theo tổn thương nhu mô gan và rối loạn chức năng gan do rối loạn huyết động vi tuần hoàn ở gan với triệu chứng: vàng da - niêm mạc, bilirubin tăng (cả kết hợp và tự do), men SGPT/SGOT tăng, protein và albumin huyết thanh thấp, thời gian prothrombin dài, thậm chí hội chứng não cấp do rối loạn chuyển hoá đạm làm cho hôn mê sâu hơn; về cuối bệnh nhân thường có xuất huyết lan tràn dưới da và phủ tạng. Cần sử trí như đối với bệnh nhân hôn mê gan.

## 4.4. CHĂM SÓC BỆNH NHÂN

### 4.4.1. Chăm sóc, theo dõi lâm sàng

Chăm sóc 24/24 giờ, thay đổi tư thế 3 giờ/1 lần, đánh giá hôn mê, thiếu nước, đảm bảo thông đường thở, Oxy, đo nước tiểu 24 giờ, đo áp lực TMTW khi cần, phát hiện sớm: co giật, sốc, thiểu niệu, phù phổi, bội nhiễm, loét xương cùng...

### 4.4.2. Những xét nghiệm cần làm

• KSTSR, công thức máu (Hồng cầu, bạch cầu, công thức, VS, tiểu cầu).

• Hematocrit, áp lực TMTW (khi nghi thiếu nước, có sốc).

• Ure, Creatinin, natri niệu, kali máu, tỷ trọng nước tiểu (khi thiểu, vô niệu).

• Khám đáy mắt (phát hiện xuất huyết võng mạc, phù nề gai thị...).

• Axit lactic máu, pH máu, $CO_3H^-$, $PCO_2$, $PO_2$ khi nghi ngờ nhiễm toan.

• Cấy máu, glucose máu (khi có sốc).

### 4.4.3. Nuôi dưỡng bệnh nhân sớm

Cho ăn qua sonde chế độ lỏng, đủ calo.

## 4.5. TIÊU CHUẨN RA VIỆN

• Tỉnh táo, hết sốt, hết KSTSR.

• Mạch, huyết áp, thở, tiểu tiện bình thường.

• Hồng cầu, bạch cầu bình thường: hồng cầu tối thiểu ≥ 3,5 triệu/$mm^3$ máu.

• Hết nhiễm khuẩn bội nhiễm.

## 4.6. BẬC THANG ĐIỀU TRỊ

**4.6.1. Tuyến y tế cơ sở** (xã, thôn bản, đại đội, tiểu đoàn, cơ quan, nhà máy, công nông trường)

• Phát hiện sớm.

• Điều trị sơ bộ mọi thể bệnh SRAT, rồi chuyển tuyến sau, vừa vận chuyển vừa điều trị dọc đường.

### 4.6.2. Tuyến Bệnh viện huyện, bệnh viên quận, trung đoàn, sư đoàn

• Điều trị đến khỏi: SRAT thể não đơn thuần; SR nặng đe doạ ác tính.

• Điều trị sơ bộ rồi chuyển: SRAT thể não có biến chứng phủ tạng; SRAT thể phủ tạng đơn thuần.

### 4.6.3. Bệnh viện tỉnh, Quân khu, Quân đoàn

- Không nên chuyển về sau, và cần mời tuyến sau lên tăng cường khi:
  + Bệnh nhân đang sốc, co giật, phù phổi cấp, xuất huyết phủ tạng ồ ạt.
  + Đường chuyển vận ≥ 6 giờ.
- Có thể chuyển vượt tuyến, tới tuyến gần nhất.

# SỐT RÉT ĐÁI HUYẾT CẦU TỐ

Sốt rét đái huyết cầu tố (SRĐHCT) là những trường hợp sốt rét diễn biến nặng có tan huyết dữ dội gây thiếu máu cấp, vàng da - niêm mạc và đái ra huyết cầu tố. Bệnh dễ dẫn tới suy thận cấp với thiểu- vô niệu, tiên lượng xấu.

## 1. CĂN NGUYÊN VÀ BỆNH SINH

Quá trình hiểu biết về bệnh này trải qua 1 thế kỷ rưỡi (1850-1992), đã có những tiến bộ, nhưng vẫn còn chưa hoàn toàn sáng tỏ.

### 1.1. CÁC GIẢ THUYẾT VỀ CĂN NGUYÊN

#### 1.1.1. Các giả thuyết

Đến nửa thế kỷ 20, nhất là thời kỳ giữa 2 đại chiến I và II còn tồn tại 2 giả thuyết về căn nguyên:

- Căn nguyên SR

SRĐHCT chỉ có mặt ở vùng SR, thường gặp ở địa bàn P. falciparum chiếm ưu thế, bệnh nhân SRĐHCT có tỷ lệ nhiễm ký sinh trùng (KST) SR cao trong máu tới 73% trước cơn huyết tán (Stephens, 1937), những trường hợp chết đều thấy ký sinh trùng SR trong phủ tạng (Darling ở Panama).

- Căn nguyên do thuốc Quinin

Nhiều bệnh nhân SR chuyển thành SRĐHCT sau khi dùng Quinin (87% số trường hợp - Foy, 1938), có trường hợp đái ra huyết cầu tố tái diễn 2-3 lần đều vào lúc sử dụng Quinin, tình hình mắc SRĐHCT tăng giảm có liên quan tới dùng Quinin nhiều hay ít; trong số đó 179 trường hợp SRĐHCT Findlay gặp ở Tây Phi từ 1940-1945, có 160 bệnh nhân từ 1940-1942 là thời kỳ dùng chủ yếu Quinin, từ sau 1942 khi thay Quinin bằng Quinacrin chỉ xuất hiện thêm 19 trường hợp (17 bệnh nhân năm 1943 và 2 bệnh nhân năm 1944-1945).

Từ sau Đại chiến II đến nay, căn nguyên bệnh và cơ chế bệnh sinh dần dần rõ hơn: đó là một tình trạng tan huyết dữ dội trong lòng mạch xuất hiện trên một bệnh nhân sốt rét gây thiếu máu cấp, vàng da niêm mạc, đái ra huyết cầu tố, quá trình tan huyết ồ ạt đó do 1 trong 2 căn nguyên sau:

### 1.1.2. Do chính bệnh SR diễn biến nặng

Dẫn đến vỡ hồng cầu dữ dội và đái HCT, còn gọi là SRĐHCT "tự phát" (không có sự tham gia của thuốc SR). Cơ chế có khả năng do những yếu tố sau:

- Tăng hoạt tính đại thực bào đối với cả KST và hồng cầu (HC).

- Cơ chế dính kết tế bào HC nhiễm KST vào nội mạc thành mạch.

- Cơ chế tự miễn dịch do hình thành tự kháng nguyên từ hồng cầu biến đổi cấu trúc màng, từ đó xuất hiện tự kháng thể.

### 1.1.3. Do vai trò của thuốc

Nhiều thuốc, trong đó có thuốc SR, có thể gây huỷ hồng cầu và được phân chia thành 3 nhóm:

• *Nhóm thuốc có thể gây tai biến ở mọi người*: Sulfon, Phenylhydrazin, acetyl phenylhydrazin.

• *Nhóm thuốc gây tai biến ở những người có huyết cầu tố không vững bền* như Sulfamid, 4 Aminoquinolein.

• *Nhóm thuốc gây tai biến ở những người thiếu men G.6.P.D.* như: Quinin đứng hàng đầu, tiếp đến Primaquin, Mepacrin, Amidopyrin v.v..

Xuất phát từ 2 cơ chế trên, hiện nay SRĐHCT được chia thành 2 loại:

• *Bệnh nhân SR bị đái huyết cầu tố do chính quá trình SR phát triển ra*: loại SRĐHCT này thường phát sinh ở những trường hợp SR nặng, tái diễn nhiều lần, do P. falciparum; loại này diễn biến thường nặng và rất nặng.

• *Bệnh nhân SR bị đái ra HCT do yếu tố thuốc SR*, hàng đầu là Quinin: loại SRĐHCT này có thể xuất hiện ở mọi bệnh nhân SR nặng cũng như nhẹ, diễn biến không ồ ạt dữ dội như loại trên.

## 1.2. CƠ CHẾ BỆNH SINH CỦA ĐÁI HCT

Bệnh SR ít nhiều đều có tan vỡ hồng cầu, nhưng không phải ai cũng đái ra HCT. Khi tan máu sẽ có HCT trong huyết tương; bình thường 1 lít huyết tương có đủ haptoglobin để cố định 1g HCT trong huyết tương; số lượng HCT này sẽ được tế bào lưới nội mô ở gan chuyển thành 40mg bilirubin; khi tan máu ồ ạt với lượng HCT lớn hơn 1,35 g trong 1 lít huyết tương, sẽ có 1g HCT được cố định và chuyển thành sắc tố mật, còn lại 0,35g HCT tự do trong huyết tương, thì một phần nhỏ sẽ được cố định bởi albumin của huyết tương thành methemalbumin và số HCT tự do còn lại sẽ thải qua thận ra nước tiểu; hệ số thanh thải của thận đối với HCT là: 6ml huyết tương trong 1 phút với đậm độ HCT là 2-3g/lít huyết tương. Như vậy đái ra HCT chỉ xảy ra ở bệnh nhân SR khi bệnh nhân SR có quá trình tan máu mạnh dữ dội; mô lưới nội mô ở gan suy là một yếu tố thuận lợi vì không cố định và chuyển được nhiều HCT thành bilirubin; thận suy sẽ kéo dài quá trình thải HCT ra nước tiểu.

## 1.3. CƠ CHẾ GÂY SUY THẬN CẤP TRONG SRĐHCT

Bệnh nhân SRĐHCT dễ bị suy thận cấp thực thể, vì:

- *Sự tan máu ồ ạt với tình trạng thiếu máu và thiếu oxy cấp diễn* gây hoại tử tế bào biểu mô ống thận và rối loại bài tiết hấp thu ở ống thận; mặt khác thiếu máu cấp

gây phản xạ co thắt huyết quản và rối loạn huyết động giảm lọc trong cầu thận; cả 2 loại tổn thương ở ống thận và cầu thận đều dẫn đến suy thận cấp: thiểu, vô niệu. trong đó thiếu máu - thiếu oxy ống thận là chủ yếu.

- *Chất lắng đọng trong ống thận* (huyết cầu tố, tế bào biểu mô ống) có thể gây tắc bít ống thận, ngăn cản sự bài tiết nước tiểu, tuy nhiên hiện tượng bít tắc này chỉ là yếu tố phụ, thứ phát, không cơ bản.

Ngoài ra, SRĐHCT trong 1-2 ngày đầu có thể biểu hiện suy thận cấp chức năng do mất nước (vì nôn, mồ hôi nhiều...).

### 1.4. TỔN THƯƠNG GIẢI PHẪU BỆNH TRONG SRĐHCT

Ngoài những tổn thương của bệnh SR, SRĐHCT có một số đặc điểm nổi lên ở thận, lách và gan:

- *Thận*: thường to và mầu nâu đen, có khi xanh sẫm nếu da vàng đậm. Tế bào biểu mô ống phì đại và thoái hoá, ống thận có chỗ bít tắc bởi những trụ huyết cầu tố và tế bào biểu mô hoại tử. Cầu thận bị tổn thương chủ yếu là thiếu máu, phì đại và tăng sinh tế bào, màng nền có thể có rách.

- *Lách và gan* đều to hơn bình thường. Gan xung huyết và có tăng sinh tế bào lưới, nhu mô gan hoại tử ở vùng trung tâm tiểu thuỳ, ứ mật trong các vi quản mật và túi mật với đậm độ cao.

## 2. DỊCH TỄ

- *SRĐHCT phân bố chủ yếu ở vùng nhiệt đới*, vùng có sốt rét P. falciparum lưu hành nặng và từ 1970 trở lại đây có xu hướng xuất hiện ở những địa bàn SR nặng và kháng thuốc mạnh.

- *Ở Việt Nam*, SRĐHCT phát sinh nhiều hơn trong thời gian chiến tranh (từ 1965 - 1972) nhất là trong bộ đội ở những chiến trường SR và vào những thời điểm cường độ lao động chiến đấu cao, sinh hoạt khó khăn, tỷ lệ SRĐHCT/quân số từ 0,03% - 0,3%, tỷ lệ SRĐHCT/SR từ 0,14%-0,5%, tuỳ theo từng vùng.

- *Ở những địa bàn SR lưu hành quanh năm*, SRĐHCT có quanh năm, nhưng đầu và cuối mùa mưa vào lúc thời tiết lạnh có nhiều hơn mùa khô.

- *Điều kiện thuận lợi để SRĐHCT phát sinh phát triển:*

+ Sinh hoạt lao động ở vùng SR lưu hành nặng, có tỷ lệ nhiễm P. falciparum cao, có mật độ muỗi truyền bệnh cao và hoạt động ngoài trời như A. dyrus, có ký sinh trùng P. falciparum kháng thuốc nặng, dễ bị tái phát và tái nhiễm.

+ Những người mới ở vùng lành vào thẳng vùng SR nặng trong cơ thể chưa hình thành miễn dịch, cũng dễ chuyển thành SRĐHCT.

+ Những bệnh nhân SR dai dẳng (SRDD) có tái nhiễm hoặc tái phát, sốt đi sốt lại nhiều lần, nhất là SRDD độ II (tái diễn hàng tháng) và độ III (tái diễn hàng tuần), và những bệnh nhân SR suy kiệt (SRSK) không điều trị, nuôi dưỡng tốt, vẫn tham gia lao động, mang vác, hành quân v.v.. đều dễ bị SRĐHCT.

+ Những bệnh nhân SR dùng thuốc SR (chủ yếu Quinin) không đủ liều và không đúng, thất thường "ngày đực ngày cái", những người đã có tiền sử SRĐHCT 1-2 lần, cũng là những đối tượng dễ chuyển thành SRĐHCT.

+ Ngoài ra, những đối tượng dễ bị SRĐHCT còn là:

• Bệnh nhân SR giảm men G6PD

• Bệnh nhân SR bị suy gan do viêm gan mạn, xơ gan v.v..

• Bệnh nhân bị SR trong điều kiện gặp lạnh, lao động mệt mỏi.

## 3. LÂM SÀNG

### 3.1. KHỞI PHÁT

Thường là đột ngột, bệnh nhân lên cơn rét run, sốt cao, nhức đầu; đau ngang lưng và dọc sống lưng, thường nôn nhiều ra dịch xanh - vàng hoặc nôn khan; da niêm mạc nhợt xanh nhanh chóng, có khi vàng da và mắt từ sớm; nước tiểu nâu sẫm như cafe hoặc nước vối đặc; bệnh nhân thường vật vã, hốt hoảng vì thiếu oxy cấp.

### 3.2. TOÀN PHÁT, gồm những triệu chứng chủ yếu sau:

• Sốt thành cơn, nôn, đau lưng.

• Vàng da tan huyết

• Đái ra huyết cầu tố

• Thiếu máu và thiếu oxy cấp diễn

- Bệnh nhân tiếp tục có cơn sốt cao kèm theo rét run. Mỗi cơn rét run và sốt thường đi đôi với 1 cơn tan huyết. Tiếp tục nôn ra dịch dạ dày lẫn mật màu xanh vàng. Ra nhiều mồ hôi. Nhanh chóng mất nước và rối loạn điện giải .

- Vàng da và niêm mạc xuất hiện từ cuối ngày đầu. Sau mỗi cơn sốt và rét, màu vàng lại tăng, trở thành vàng đậm. Cũng có trường hợp vàng không rõ (khi huyết tán nhẹ hoặc da bệnh nhân màu nâu).

- Nước tiểu có huyết cầu tố: lúc đầu thường đỏ nâu, về sau chuyển thành màu đen giống cafe đặc hoặc nước vối đặc do oxyhemoglobin chuyển thành methemoglobin.

- Thiếu máu, thiếu oxy cấp diễn: do tan máu cấp và ồ ạt nên bệnh nhân có những triệu chứng thiếu máu thiếu oxy cấp như da niêm mạc xanh nhợt, hay hoa mắt, chóng mặt, choáng váng, mạch nhanh, huyết áp dao động, thở gấp, đôi khi tức ngực, bứt dứt, luôn trăn trở trên gường, vật vã, vẻ lo âu hốt hoảng.

### 3.3. XÉT NGHIỆM

- Ký sinh trùng SR

Trước cơn tan máu có thể thấy KSTSR ở 75% trường hợp, nhưng sau cơn tỷ lệ này chỉ còn 1/4-1/3 trường hợp, vì nhiều hồng cầu mang KST đã bị tan vỡ.

- Máu

Thiếu máu nhanh và nặng, trong ngày đầu hồng cầu có thể tụt xuống 1-2 triệu/mm$^3$ hoặc thấp hơn, huyết cầu tố cũng giảm. Sau khi hết cơn huyết tán, máu phục hồi nhanh với những dấu hiệu tái sinh như: xuất hiện hồng cầu non, có chấm kiềm, hồng cầu lưới tăng. Trong trường hợp mất nước, sốc, truy mạch có thể có máu cô, huyết cầu tố và hồng cầu tăng giả tạo. Bạch cầu thường tăng, trung bình khoảng 15.000/mm$^3$, có khi tới 40-50.000/mm$^3$ hoặc hơn, công thức chuyển trái rõ.

- Nước tiểu

Protein niệu thường cao 4 -5 g/l; ure và $Cl^-$ niệu giảm do suy ống thận; có nhiều sắc tố hồng cầu như oxyhemoglobin nhất là methemoglobin và sắc tố mật như urobilin.

- Những xét nghiệm khác

Tăng nhiều bilirubin gián tiếp trong máu; sắt huyết thanh tăng tới 200-300g%; ure huyết bao giờ cũng cao từ 16 - 80 mmol/lít, thường rất cao khi đã có suy thận cấp thực thể; kali thường cao khi đái ít và suy thận cấp thực thể. Thông thường có toan huyết với pH thấp, dự trữ kiềm thấp khoảng 40-30mmol/lít. Men SGOT và SGPT cao ở một số trường hợp nặng, khi có cả bilirubin gián tiếp và trực tiếp cao.

### 3.4. DIỄN BIẾN

- Trường hợp tiến triển tốt

Dứt cơn sốt nhanh, cơn tan máu chỉ 1-2 lần rồi hết, nước tiểu nhạt dần, trở về bình thường từ ngày thứ 6 đến ngày thứ 10, sắc tố hồng cầu (hemoglobin) và sắc tố mật (bilirubin, urobilin) giảm dần, vàng da nhạt dần song song với giảm bilirubin máu, hồng cầu tăng lên, ure máu cũng dần trở về bình thường. Quá trình phục hồi mất khoảng 1 tháng.

- Trường hợp tiến triển xấu

Các cơn sốt tiếp tục hàng ngày kèm theo rét run, các cơn tan huyết tái diễn hàng ngày vào lúc cơn sốt, vàng da ngày một tăng đậm, hồng cầu tụt dần, nước tiểu tiếp tục màu nâu đen, số lượng giảm dần từ 200-400 ml xuống 40-50ml trong 24 giờ, thậm chí có những ngày vô niệu hoàn toàn, ure máu tăng cao, bệnh nhân chuyển vào suy thận cấp thực thể, $K^+$ trong máu tăng, nhiễm toan chuyển hoá xuất hiện, ý thức bệnh nhân u ám, thậm chí hôn mê. Cũng có trường hợp bệnh nhân bị suy tuần hoàn cấp, hoặc suy gan cấp, hoặc chuyển sang một hội chứng não cấp do thiếu oxy não.

## 4. BIẾN CHỨNG, TIÊN LƯỢNG, TỬ VONG

### 4.1. BIẾN CHỨNG

Rối loạn và tổn thương cơ bản nhất của SRĐHCT là một tình trạng tan máu cấp diễn dẫn tới thiếu oxy các phủ tạng như thận, não, gan, tim.

#### 4.1.1. Suy thận cấp

Là biến chứng phổ biến và nguy hiểm nhất, có thể xuất hiện sớm từ đầu, thường là suy thận cấp chức năng do thiếu hụt nước, với hematocrit cao, đái ít, nhưng độ thanh thải ure,creatinin, $Na^+$ vẫn bình thường; loại này thường nhẹ. Từ ngày thứ 4 trở đi, suy thận cấp nhiều khả năng là thực thể do hoại tử ống thận: thiểu, vô niệu khoảng 30-100ml/24 giờ, ure máu tăng > 7,3 mmol/l, ure niệu thấp hơn bình thường (<250mmol/24 giờ), độ thanh thải creatinin giảm, $K^+$ tăng hơn 5mmol/l. Bệnh nhân chuyển dần vào tình trạng nhiễm toan chuyển hoá (thở kiểu Kussmaul, Cheynes Stokes), nhiễm độc ure (phân có máu, đồng tử nhỏ, nôn oẹ, u ám, hôn mê), tăng $K^+$ huyết (bụng chướng, liệt ruột, huyết áp thấp, điện tim có sóng T cao nhọn đối xứng, QRS rộng, mất P...), đe doạ ngừng tim.

### 4.1.2. Truỵ tim mạch, suy tuần hoàn

Huyết áp tụt và mạch nhanh cũng là một biến chứng hay gặp, nhưng có 2 căn nguyên với tiên lượng khác nhau.

- *Loại nhẹ*: do cơn tan huyết gây giảm áp lực keo (sốc tan huyết) hoặc do mất nước và muối (nôn, mồ hôi, ỉa lỏng); loại này thường xuất hiện sớm, chiếm khoảng 19-20%.

- *Loại nặng hơn*: thường có huyết áp tụt vào giai đoạn muộn do suy thận cấp thực thể và tăng $K^+$ trong máu, hoặc do suy cơ tim vì thiếu oxy cơ tim, chiếm khoảng 8%, có trường hợp ngừng tim đột ngột do tăng $K^+$ máu.

### 4.1.3. Rối loạn ý thức, hội chứng não cấp

Một số bệnh nhân SRĐHCT (14%) đi dần vào tình trạng lơ mơ, u ám, nói lảm nhảm, thậm chí hôn mê co giật do một trong hai căn nguyên sau: do tan huyết dữ dội gây thiếu oxy não (8,4%), hoặc do là một hôn mê tăng ure huyết (5,6%). Chú ý: có một số trường hợp SRAT thể não bắt đầu bằng hôn mê co giật, về sau chuyển thành ĐHCT, đây là một thể SRAT kết hợp thể não với thể đái ra huyết cầu tố.

### 4.1.4. Biến chứng ở gan mật

Lẻ tẻ có một vài bệnh nhân SRĐHCT tuy đã hết sốt, dứt cơn tan huyết, nước tiểu đã hết huyết cầu tố, nhưng tình trạng xấu dần, vàng da ngày một tăng, bilirubin máu tiếp tục cao - men SGOT và SGPT tăng cao, bệnh nhân có bệnh cảnh một suy gan cấp do hoại tử nhu mô gan cấp diễn, hoặc bệnh cảnh một tắc mật vì sạn sỏi mật với túi mật có khi căng.

## 4.2. TIÊN LƯỢNG

SRĐHCT nói chung là một bệnh nặng, nhưng cũng có những trường hợp nhẹ tự đi tới bệnh viện. Loại SRĐHCT "tự phát" phát sinh phát triển từ căn bệnh SR, thường diễn biến nặng hơn so với loại SRĐHCT do nguyên nhân thuốc SR.

Để tiên lượng sớm, cần đánh giá ngay trong giai đoạn đầu sự đáp ứng thích nghi của bệnh nhân trước tình trạng thiếu oxy cấp diễn có khó khăn hay dễ dàng, biểu hiện ở trạng thái tâm thần kinh, mạch, huyết áp, thở:

• *Tình trạng vật vã, xao xuyến*, mạch nhanh nhỏ, thở gấp, huyết áp không ổn định và dao động là một biểu hiện nặng. Ngược lại, mạch, huyết áp, thở ổn định và trạng thái bình thản của bệnh nhân là biểu hiện thích nghi không khó khăn, tiên lượng đỡ hơn.

• *Số lượng hồng cầu* cũng có ý nghĩa tiên lượng, nhưng khoảng cách tụt hồng cầu nhiều hay ít so với lúc trước khi phát bệnh có giá trị tiên lượng quan trọng hơn.

• *Cơn sốt rét và cơn tan máu* nhắc lại hàng ngày là một dấu hiệu nặng.

• *Nôn và vã mồ hôi nhiều* cũng là những dấu hiệu dễ có nguy cơ nặng.

• *Số lượng nước tiểu* dưới 20ml/1 giờ, ure và creatinin máu tăng dần ure niệu và $Na^+$ niệu thấp dưới bình thường, $K^+$ máu tăng, là những biểu hiện bệnh nhân đã chuyển vào suy thận cấp thực thể, tiên lượng nặng.

**Phân loại theo tiên lượng**

| Dấu hiệu | Vừa | Nặng | Rất nặng |
|---|---|---|---|
| Tâm thần kinh | Ổn định | Xao xuyến, vật vã, lo âu, hốt hoảng | U ám, hoàng hôn |
| Hô hấp, tuần hoàn | Ổn định | Mạch nhanh 100, thở hơi gấp, HA giao động | Mạch > 100, nhỏ, thở gấp, nhanh nông, HA tụt |
| Tiêu hoá | Không nôn, nôn ít | Nôn vừa | Nôn nhiều, ỉa lỏng, bụng chướng, nấc |
| Máu | Hồng cầu 2T-3T | Hồng cầu 1-2T khoảng cách tụt HC lớn | HC < 1T khoảng cách tụt HC lớn |
| Nước tiểu | 500-1000ml/24giờ, màu nâu nhạt | <500 ml/24giờ, nâu sẫm | < 100ml/24giờ, nâu den |
| Cơn sốt và cơn huyết tán | Cơn sốt 38°C<br>Rét nhẹ<br>1-2 cơn huyết tán | Sốt cao 39-40°C<br>Rét run<br>3-4 cơn huyết tán | Sốt cao 39-40°C<br>Rét run nhiều ngày, từ 5 cơn huyết tán trở lên |
| Vàng da<br>Bilirubin máu<br>Ure máu | Nhẹ<br>≤ 85 µmol/lít<br>7-17 mmol/lít | Vừa<br>> 85 - 170 µmol/lít<br>>17-50 mmol/lít | Đậm<br>> 170 µmol/lít<br>> 50 mmol/lít |

### 4.3. TỬ VONG

Tử vong vì SRĐHCT trung bình là 10-15%. Nguyên nhân trực tiếp gây tử vong thường là:

- Suy thận cấp dẫn tới ure huyết cao, $K^+$ máu cao, và ngừng tim.
- Hôn mê co giật do thiếu oxy não hoặc do ure huyết cao, suy thở,
- Truy tim mạch, tụt huyết áp do rối loạn nước điện giải, sốc "tan huyết", hoặc do suy cơ tim vì thiếu oxy hay tăng $K^+$ máu.

Suy thận cấp là nguyên nhân gây tử vong phổ biến nhất.

## 5. CHẨN ĐOÁN SỐT RÉT ĐÁI HUYẾT CẦU TỐ

Chẩn đoán sớm và điều trị kịp thời SRĐHCT sẽ giảm được biến chứng suy thận cấp và hạn chế tử vong.

### 5.1. PHÁT HIỆN SỚM SRĐHCT

Những triệu chứng nghi ngờ là:

• Bệnh nhân SR đang sốt vừa, bỗng nhiên sốt cao vọt, trước chỉ có cơn rét nhẹ, đột nhiên có cơn rét run dữ dội.

• Nôn rất nhiều ra "mật xanh, mật vàng".

• Rất đau ngang lưng, đau dọc sống lưng, đau hai bên hạ sườn.

• Da niêm mạc xanh nhợt rất nhanh, xuất hiện ánh vàng ở mắt.

• Bứt dứt vật vã, trăn trở trên giường, choáng váng chóng mặt, xao xuyến hốt hoảng khác mọi ngày.

• Tiểu tiện thấy nóng buốt quy đầu (ở một số bệnh nhân).

Khi gặp những dấu hiệu nghi ngờ trên, cần quan sát ngay nước tiểu, kiểm tra HCT niệu.

## 5.2. CHẨN ĐOÁN QUYẾT ĐỊNH SRĐHCT

• Triệu chứng chủ yếu:

- Có những triệu chứng của SR.

- Nước tiểu màu cà phê - nước vối, phản ứng Meyer (+) (có HCT niệu).

- Hồng cầu tụt nhanh.

- Da niêm mạc vàng.

- Có KSTSR trong máu, khi cơn huyết tán đã xảy ra KSTSR chỉ còn gặp ở 1/3 đến 1/4 trường hợp.

• Triệu chứng thứ yếu:

- Bệnh nhân bứt dứt, vật vã, trằn trọc, choáng váng, chóng mặt.

- Nôn khan, nôn mật xanh mật vàng.

- Đau ngang lưng, đau dọc sống lưng.

- Gan lách sưng, đau tức.

- Mạch nhanh, huyết áp dao động, tức ngực khó thở ở một số.

## 5.3. CHẨN ĐOÁN PHÂN BIỆT

### 5.3.1. Phân biệt SRĐHCT (Meyer +) với

- *Đái ra máu*: trong sỏi, ung thư, lao đường tiết niệu, Dengue xuất huyết...

- *Nước tiểu có nhiều sắc tố mật*: trong viêm gan virut, Leptospirosis thể vàng da xuất huyết, viêm nhiễm đường mật....

- *Nước tiểu có myoglobin*: trong vùi lấp, bỏng nặng, viêm cơ, đái ra myoglobin.

### 5.3.2. Ngoài ra cần phân biệt SRĐHCT với một số bệnh và hội chứng khác như:

- Nhiễm khuẩn huyết có biến chứng tan máu đái ra HCT (do tụ cầu tan máu, do vi khuẩn kỵ khí).

- Nhiễm độc do nọc rắn, hoá chất.

- Hội chứng đái ra HCT do truyền nhầm nhóm máu, do dùng phải loại thực phẩm hoặc thuốc oxy hoá mạnh có thể gây huỷ hồng cầu ở những cơ thể thiếu men G6PD.

## 6. DỰ PHÒNG VÀ ĐIỀU TRỊ SỐT RÉT ĐÁI HUYẾT CẦU TỐ

### 6.1. BIỆN PHÁP NGÀN NGỪA SRĐHCT

- *Thực hiện các biện pháp phòng chống SR thật tốt*, chú ý đặc biệt những vùng SR nặng, thời gian dịch SR phát triển, những quần thể và cá thể có nguy cơ cao như: từ vùng lành mới vào vùng SR, lao động với cường độ cao, dưới mưa lạnh, lứa tuổi thanh niên, cơ thể yếu - có bệnh mạn tính ở gan thận, đã mắc SRĐHCT trong tiền sử, với người đã có tiền sử SRĐHCT, tốt nhất là tránh vùng SR lưu hành.

- *Điều trị có chất lượng bệnh nhân SR*, chú ý đặc biệt những bệnh nhân SR đang ở giai đoạn sơ nhiễm (6 tháng đầu) và bệnh nhân SR dai dẳng: thận trọng với những thuốc SR oxy hoá mạnh, dễ gây tai biến huyết tán ở người thiếu men G6PD như Sulfon, Sulfonamid, Quinin, Primaquin.... Không lạm dụng Quinin.

- *Quản lý tốt bệnh nhân SR*: tránh để bệnh nhân đang SR hoặc vừa mới cắt sốt phải tham gia lao động nặng, mang vác, đi bộ đường dài.

- *Phổ biến rộng rãi cho mọi người* biết tự phát hiện sớm SR và SRĐHCT và biết tự dùng thuốc SR đúng quy cách khi bị bệnh.

### 6.2. ĐIỀU TRỊ SRĐHCT

#### 6.2.1. Điều trị đặc hiệu

##### *6.2.1.1. Về nguyên tắc*

Nếu đái ra HCT do chính quá trình SR tự nó gây ra thì phải dùng loại thuốc SR có hiệu lực cao; nếu là đái ra HCT do thuốc là nguyên nhân trực tiếp thì phải ngừng ngay loại thuốc đã gây huyết tán cấp. Trong thực tế thường khó có điều kiện xác định căn nguyên, do đó hướng xử trí là:

• Ngừng loại thuốc SR bệnh nhân đang dùng khi bị đái HCT và chuyển sang thuốc khác.

• Nếu bệnh nhân đang dùng Quinin bị đái HCT: chuyển sang dùng Artemisinin uống hoặc Artesunat tiêm tĩnh mạch.

• Nếu bệnh nhân đang dùng một thuốc SR khác (không phải Quinin) rồi bị đái HCT: chuyển sang dùng Artemisinin, Artesunat, hoặc Quinin.

• Nếu bệnh nhân chưa kịp dùng thuốc SR đã bị SRĐHCT: điều trị SRĐHCT bằng Artemisinin, Artesunat hoặc Quinin.

• Nếu bệnh nhân đã có tiền sử đái HCT sau Quinin: tránh dùng Quinin.

##### *6.2.1.2. Liều lượng và cách dùng một số thuốc SR trong SRĐHCT*

• Artemisinin viên 0,25 uống: dùng 10-20 mg/1kg nặng trong 24 giờ, trung bình 2-4 viên một ngày, cách 6 - 8 giờ 1 viên, tổng liều cả đợt 3 gr.

• Artesunat tiêm tĩnh mạch: dùng liền đầu tiên khoảng 200mg, 24 giờ sau 100mg, tiếp tục mỗi ngày 100mg, cho đủ 5 ngày.

• Quinin chlorhydrat tiêm bắp thịt hoặc truyền tĩnh mạch: liều trung bình 30 mg/1kg/24 giờ, chia 3 lần cách nhau 8 giờ.

- Xử trí suy thận cấp thực thể:

+ Lượng dịch truyền/24 giờ phải thận trọng, tính theo công thức, bằng lượng nước tiểu + chất nôn + phân + mồ hôi + lượng nước mất do sốt cao và thở nhanh + 500ml; bổ sung điện giải phải dựa vào điện giải đồ; nói chung hạn chế nước, muối và những hoa quả có nhiều $K^+$; khi nôn và ỉa chảy mất nhiều $Na^+$ và $Cl^-$, cần bổ sung Natriclorua bằng dung dịch mặn ưu trương 3-5%; trong quá trình truyền dịch cần theo dõi huyết áp tĩnh mạch trung tâm, hematocrit, tĩnh mạch cổ, diện đục gan và thường xuyên nghe hai nền phổi.... để ngăn ngừa phù phổi cấp.

+ Điều trị nhiễm độc $K^+$ và điều chỉnh nhiễm toan: bổ sung $Ca^{++}$ bằng Calci gluconat 10% hoặc Canxi clorua 10% tuỳ theo trường hợp; truyền dung dịch Glucoza 30% + Insulin + Natribicarbonat ($NaHCO_3$) 7,5%; hạn chế quá trình dị hoá protit bằng chế độ ăn chủ yếu là gluxit, dung dịch ngọt ưu, và thuốc đồng hoá đạm như Nerobol, Durabolin; dùng vitamin $B_1$, $B_2$, $B_{12}$, C.

+ Chỉ định thẩm phân máu, hoặc thẩm phân phúc mạc: cần làm sớm, khi ure máu trên 35 mmol/lít, creatinin máu 200 mmol/lít, $K^+$ 5,5 mmol/lít trở lên, dự trữ kiềm ($CO_3H^-$) ≤ 16mmol/lít.

## 7. TIÊU CHUẨN RA VIỆN

- Hết sốt, ký sinh trùng SR(-)
- Hết thiểu, vô niệu; huyết cầu tố niệu (-)
- Chức năng thận: hồi phục
- Hồng cầu > 3 triệu/$mm^3$ trở lên.

# DENGUE XUẤT HUYẾT
## (Dengue Haemorrhagic Fever - DHF)

## 1. DỊCH TỄ HỌC

Dengue xuất huyết (DXH) là một bệnh truyền nhiễm cấp tính do virut Dengue gây ra và muỗi Aedes aegypti là trung gian truyền bệnh. Bệnh có biểu hiện lâm sàng chủ yếu là sốt cấp diễn và xuất huyết với nhiều dạng khác nhau; những thể nặng có sốc do giảm khối lượng máu lưu hành.

### 1.1. MẦM BỆNH

Là virut Dengue thuộc giống Favivirut (họ Arbovirut nhóm B hay Flaviviridae). Virut Dengue có 4 typ huyết thanh: I, II, III, IV. Ở mỗi nước và khu vực có thể gặp cả 4 typ, nhưng trong mỗi vụ dịch tuỳ theo có typ nổi trội hơn. Ở nước ta, cũng gặp cả 4 typ, nhưng chủ yếu typ I và II.

1.2. NGUỒN BỆNH

Là bệnh nhân, cần chú ý những người mắc thể nhẹ, ít được quản lý nên là nguồn bệnh quan trọng. Các nhà nghiên cứu ở Malaixia đã chứng minh được loài khỉ hoang dại là nguồn chứa mầm bệnh trong tự nhiên, nhưng chưa có bằng chứng từ khỉ truyền cho người.

1.3. ĐƯỜNG LÂY TRUYỀN: qua muỗi Aedes.

- Muỗi chủ yếu: A. aegypti (ở thành thị).

- Muỗi thứ yếu: A. albopictus (ở nông thôn, trong rừng), A. polynesiensis (ở Nam Thái Bình Dương).

Ngoài ra, còn phân lập được virut Dengue ở một số loại muỗi Aedes khác như A. scutellaris (ở Thái Bình Dương), A. niveus (ở rừng Malaixia và Việt Nam), A. cooki (ở Nam Thái Bình Dương).

Aedes aegypti là loại muỗi vằn, có nhiều ở thành phố, thị xã, sống trong nhà và ngoài trời, ưa đốt người, đốt dai (đốt nhiều lần đến khi no), sau khi đốt đậu ở nơi tối, đốt chủ yếu ban ngày, bay xa 400 m, đậu cao 2 m trở xuống. Sinh sản thuận lợi ở những dụng cụ chứa nước nhân tạo gần nhà. Nhiệt độ thuận lợi cho trứng phát triển là trên 26°C (11-18 ngày), ở nhiệt độ cao hơn: 32-35°C chỉ cần 4-7 ngày.

1.4. CƠ THỂ CẢM THỤ

- Chủ yếu là trẻ em (nhất là ở các địa phương có dịch lưu hành nhiều năm, người lớn ít bị bệnh vì có miễn dịch).

- Lứa tuổi bị bệnh có xu hướng ngày càng nhỏ dần.

- Địa phương lần đầu có dịch thì mọi lứa tuổi đều có thể mắc bệnh.

- Không khác nhau về giới tính.

1.5. TÌNH HÌNH DỊCH, ĐIỀU KIỆN PHÁT SINH DỊCH VÀ PHÂN VÙNG DỊCH TỄ

**1.5.1. Tình hình dịch**

- Dịch DXH trong những năm gần đây có xu hướng lan rộng không những trong mỗi nước mà còn lan ra nhiều vùng khác nhau trên thế giới. Đông Nam Á, Tây và Nam Thái Bình Dương là những vùng có dịch DXH lưu hành nặng.

- Bệnh DXH tuy có nhiều trường hợp nhẹ, nhưng cũng có nhiều trường hợp nặng như thể sốc, thể não,... và tỷ lệ tử vong còn cao (từ 2-3 đến 10% tuỳ theo mỗi nước).

- Nước ta nằm trong vùng có dịch DXH lưu hành nặng.

**1.5.2. Điều kiện phát sinh dịch**

Cần 3 điều kiện:

- Mật độ muỗi A. aegypti cao (≥ 1 con/nhà và ≥ 50% nhà kế cận có muỗi).

- Khí hậu, thời tiết thích hợp: Mùa mưa (nhiều ổ nước đọng), nhiệt độ > 16-22°C (bọ gậy phát triển nhanh ở 26°C, virut phát triển nhanh ở 22°C).

- Sinh thái người: Mật độ dân cư cao, trình độ miễn dịch chưa có hoặc mới tiếp xúc hạn chế với virut Dengue; trẻ em chiếm tỷ lệ cao trong tập thể. Điều kiện sinh

hoạt-vệ sinh thấp: nhà ở chật chội, ẩm thấp, tối, thiếu nước dùng (phải dự trữ nước), có nhiều cống rãnh ứ trệ, ao tù...

### 1.5.3. Phân vùng dịch tễ

Ở nước ta, DXH được chia thành 3 vùng:

- *Vùng 1*: Có bệnh quanh năm, phát triển dịch mạnh vào mùa thu, gặp chủ yếu ở trẻ em (ở những vùng nhiệt độ > 20°C: đồng bằng sông Cửu Long, ven biển miền Trung...).

- *Vùng 2*: không có bệnh vào những tháng rét nhưng phát thành dịch vào mùa mưa - nóng, gặp cả ở trẻ em và người lớn (khu Bốn, đồng bằng Bắc bộ...).

- *Vùng 3*: bệnh tản phát ở vài tháng mưa - nóng, thường không thành dịch (Tây Nguyên, miền núi phía Bắc...).

## 2. CƠ CHẾ BỆNH SINH

### 2.1. NGUYÊN NHÂN GÂY BỆNH

Virut Dengue có thể gây nhiều thể bệnh khác nhau (Dengue cổ điển, DXH và DXH có sốc...). Tại sao cùng loại virut lại gây nên những thể bệnh khác nhau? Hiện nay có hai giả thuyết chính:

- Giả thuyết về độc lực của virut.

- Giả thuyết về cơ địa bệnh nhân: Bệnh nhân bị DXH và DXH có sốc do tái nhiễm virut Dengue khác typ và đáp ứng miễn dịch bệnh lý của cơ thể (giả thuyết của Halsstead S. B.). Giả thuyết này được nhiều người ủng hộ hơn.

### 2.2. RỐI LOẠN SINH LÝ BỆNH CHÍNH TRONG DXH

Có hai rối loạn chủ yếu:

#### 2.2.1. Tăng tính thấm thành mạch

Do phản ứng kháng nguyên-kháng thể-bổ thể (C'3-C'5) và do virut Dengue sinh sản trong bạch cầu đơn nhân dẫn đến:

+ Giải phóng chất trung gian vận mạch (anaphylatoxin, histamin, kinin, serotonin...).

+ Kích hoạt bổ thể.

+ Giải phóng thromboplastin tổ chức.

*Theo Guyton*: khi thể tích tuần hoàn mất đi 10-15%: cơ thể còn bù
mất 20-35%: sốc xẩy ra
mất 35-40%: HA = 0.

#### 2.2.2. Rối loạn đông máu do

+ Tăng tính thấm và tổn thương thành mạch.

+ Tiểu cầu giảm.

+ Các yếu tố đông máu giảm do bị tiêu thụ vào quá trình tăng đông.

+ Suy gan: Giảm tổng hợp các yếu tố đông máu. Vấn đề này cần được nghiên cứu tiếp.

### 2.3. NGUYÊN NHÂN SỐC TRONG DXH

- Do tăng tính thấm thành mạch dẫn đến giảm thể tích máu lưu hành.
- Ngoài ra:
• Sốt cao, ra nhiều mồ hôi
• Ăn uống kém, nôn, ỉa lỏng...
• Xuất huyết phủ tạng nặng
• Do tim: xuất huyết cơ tim, thiếu oxy mạch vành, tràn dịch màng ngoài tim...

## 3. LÂM SÀNG

### 3.1. DXH THỂ THÔNG THƯỜNG ĐIỂN HÌNH

#### 3.1.1. Nung bệnh

Trung bình 4-10 ngày (3-15 ngày).

#### 3.1.2. Khởi phát

Thường là đột ngột bằng sốt cao. Thời kỳ khởi phát thường ngắn.

#### 3.1.3. Toàn phát

##### *3.1.3.1. Hội chứng nhiễm khuẩn - nhiễm độc*

- Sốt: khởi phát tương đối đột ngột, thường sốt cao, trung bình 4-7 ngày (ít khi ≤ 2 ngày, tuy vậy có bệnh nhân sốt đến 15-19 ngày). Nhiệt độ thường liên tục cao, cũng có khi sốt dao động. Khi hạ nhiệt độ có thể xuống từ từ, nhưng thường là hạ đột ngột và thường kèm theo huyết áp hạ... Một số bệnh nhân có kiểu sốt hai pha.

- Có thể gai rét, nhức đầu nhiều, đau mỏi toàn thân, vã mồ hôi, buồn nôn và nôn, ăn ngủ kém, mệt nhiều...

- Bạch cầu bình thường hoặc giảm nhẹ.

##### *3.1.3.2. Hội chứng xuất huyết*

Thường gặp ở ngày thứ 4 đến thứ 7 của bệnh (khi đang sốt cao hoặc khi hạ sốt). Có thể gặp một hoặc nhiều dạng xuất huyết kết hợp. Nếu không có xuất huyết tự nhiên thì nghiệm pháp dây thắt (Lacet) cũng (+). Các dạng xuất huyết thường gặp là:

+ Xuất huyết dưới da: có thể gặp các dạng chấm, đốm hoặc nốt xuất huyết dưới da. Lớn hơn là mảng xuất huyết. Hiếm khi thấy "u" hoặc "bọc" xuất huyết dưới da... Đốm xuất hiện thường có rải rác khắp cơ thể, nhưng thường mọc dày ở cẳng chân, cẳng tay giống như "dấu hiệu đi bít tất". Những chỗ hay bị va đập (như chỗ đo huyết áp, chỗ véo da, gãi, "đánh gió", chỗ đâm kim tiêm truyền...) thường để lại dải hoặc mảng xuất huyết.

+ Xuất huyết niêm mạc: hay gặp nhất là chảy máu cam (đa số chảy ở điểm mạch Kisselbach), chảy máu lợi, chân răng ít gặp hơn; cũng có khi xuất huyết dưới kết mạc.

+ Xuất huyết phủ tạng: phổ biến nhất là xuất huyết tiêu hoá (nôn và ỉa ra máu hoặc phân đen), sau đó là xuất huyết tiết niệu (đái ra máu), hô hấp (ho ra máu), xuất huyết não... Phụ nữ thường gặp xuất huyết tử cung (kinh nguyệt bất thường, kéo dài).

*3.1.3.3. Các triệu chứng khác*

-Tim mạch: khi mất nước, khi xuất huyết nhiều hoặc khi sốc thường mạch nhanh, yếu. Một số bệnh nhân (chủ yếu người lớn) khi sốt cao có thể mạch và nhiệt độ phân ly... Huyết áp thường giảm khi hạ sốt hoặc khi xuất huyết nhiều, nặng hơn là tụt huyết áp và sốc. Một số ít trường hợp có thể biến đổi điện tâm đồ (chủ yếu rối loạn dẫn truyền).

- Tiêu hoá: thường hay gặp đau bụng (trẻ em gặp nhiều hơn người lớn), đau vùng gan, gan to, các xét nghiệm sinh hoá về gan có ít nhiều thay đổi... Một số trường hợp có rối loạn tiêu hoá (ỉa lỏng, bụng chướng...).

- Hạch: một số bệnh nhân có hạch sưng đau nhẹ toàn thân. Nhưng trong Dengue xuất huyết, triệu chứng sưng hạch ít gặp hơn trong Dengue cổ điển.

- Ban dát sẩn có thể gặp, nhưng cũng hiếm hơn trong Dengue cổ điển.

- Nhức đầu, đau mình mẩy..., nặng hơn có kích thích hoặc li bì, u ám...

- Hô hấp: có thể viêm đường hô hấp trên xuất hiện sớm giống như cúm. Muộn hơn có thể tràn dịch màng phổi (nhất là trẻ em) hoặc viêm phổi (do bội nhiễm).

- Có biểu hiện mất nước, máu cô (hematocrit tăng) và rối loạn điện giải (thường là giảm $Na^+$ và $Cl^-$,...)

- Rối loạn đông máu: tiểu cầu giảm, tỷ lệ Prothombin giảm, Fibrinogen máu giảm...

## 3.2. CÁC THỂ LÂM SÀNG DO VIRUT DENGUE GÂY RA

### 3.2.1. Dengue cổ điển

Sốt, đau cơ - khớp toàn thân, hạch sưng đau toàn thân, ban dát sẩn lấm tấm toàn thân..., ít có xuất huyết, Lacet thất thường; không có sốc, không có xuất huyết phủ tạng, không hôn mê và vàng da... Hematocrit và tiểu cầu bình thường.

### 3.2.2. DXH thể nhẹ, không điển hình (tương đương DXH độ I)

### 3.2.3. DXH thể điển hình (như mô tả trên).

### 3.2.4. DXH thể sốc (DSS: Dengue Shock Syndrome)

Gặp ở ngày 3-7 (thường gặp ngày 4-6). Có mạch nhanh, nhỏ; huyết áp tụt hoặc kẹt; da lạnh, nhớp nháp; mệt lả... Cần phát hiện sớm các dấu hiệu tiền sốc để xử trí kịp thời.

Theo Tổ chức Y tế Thế giới (1980), có 5 dấu hiệu tiền sốc là: vật vã hoặc li bì, đau bụng dữ dội, lạnh đầu chi, xung huyết da và đái ít.

Nhiều tác giả khác, nhận thấy các dấu hiệu tiền sốc trong DXH là:

- Li bì hoặc vật vã

- Đau bụng dữ dội

- Gan to nhanh chóng
- Xuất huyết phủ tạng và xuất huyết niêm mạc nhiều, tăng thêm
- Lạnh đầu chi
- Da khi xung huyết khi hơi tái
- Đái ít

Đánh giá tiên lượng sốc Dengue, tiên lượng xấu khi:

- Sốc khi đang sốt cao
- Sốc có mạch nhanh
- Sốc kèm theo xuất huyết tiêu hoá và các phủ tạng khác
- Sốc kèm theo triệu chứng não (hôn mê)
- Sốc ở trẻ em
- Sốc có thiểu - vô niệu, tiểu cầu giảm, Hematocrit tăng, có đông máu nội mạch (DIC), rối loạn điện tâm đồ...

### 3.2.5. DXH thể xuất huyết phủ tạng

Thường gặp là xuất huyết tiêu hoá, tử cung, đái ra máu. Ít gặp hơn: ho ra máu, xuất huyết não...

### 3.2.6. Thể khác

- *DXH có đái huyết cầu tố.* Cơ chế chưa rõ, có thể là biến chứng của DXH hoặc là tai biến dị ứng trên cơ địa những bệnh nhân thiếu hụt men G6PD.

- *DXH thể suy gan cấp*: bệnh nhân có đủ tiêu chuẩn chẩn đoán DXH, kèm theo: gan to hoặc teo, men SGOT và SGPT tăng cao, vàng da - niêm mạc, bilirubin cao, tỷ lệ prothrombin thấp, N-$NH_3$ cao, rối loạn ý thức do suy gan...

- *DXH thể não*: có đủ tiêu chuẩn chẩn đoán DXH, kèm theo một hội chứng não cấp lan toả, ít định khu, hôn mê xuất hiện sớm (không phải thứ phát sau sốc hoặc xuất huyết nặng). Nguyên nhân có thể do tác động đơn thuần hoặc phối hợp của rối loạn vi tuần hoàn trong não, của xuất huyết đốm rải rác trong tổ chức não, của hội chứng não cấp do mất nước và rối loạn điện giải...

## 3.3. BIẾN CHỨNG

### 3.3.1. Biến chứng chính (do tăng tính thấm thành mạch và rối loạn đông máu):

- Sốc
- Hôn mê và hội chứng não cấp, phù não nặng
- Xuất huyết phủ tạng nặng, ở giai đoạn muộn do đông máu nội mạch (DIC).

### 3.3.2. Biến chứng khác

- *Phổi*: tràn dịch màng phổi, phù phổi cấp.

- *Tim:* Phù nề khe tim, xuất huyết cơ tim, tràn dịch màng ngoài tim, suy mạch vành, rối loạn dẫn truyền...

- *Thận*: suy thận cấp.

- *Ngoài ra*: tràn dịch màng bụng, tràn dịch màng tinh hoàn (hay gặp ở trẻ em), phù thiểu dưỡng, xẩy thai-đẻ non (ở phụ nữ có thai)...

### 3.4. PHÂN LOẠI MỨC ĐỘ BỆNH

(theo quy định của Tổ chức Y tế Thế giới, DXH chia thành 4 mức độ)

- Độ I: Sốt + không có xuất huyết tự nhiên, chỉ có dấu hiệu dây thắt (Lacet) (+), có thể tiểu cầu giảm và hematocrit tăng
- Độ II: Sốt + xuất huyết tự nhiên (dưới da, niêm mạc, phủ tạng đơn thuần hoặc kết hợp), tiểu cầu giảm, hematocrit tăng
- Độ III: Như độ II + mạch nhanh nhỏ, huyết áp tụt hoặc kẹt
- Độ IV: Như độ II + huyết áp không đo được (= 0).

(DXH độ III và IV là DXH có sốc (DSS).

## 4. CHẨN ĐOÁN

Dựa vào các yếu tố lâm sàng, xét nghiệm và dịch tễ sau:

### 4.1. LÂM SÀNG

Theo quy định của Tổ chức Y tế thế giới, có các triệu chứng sau gợi ý đến DXH:

- Sốt cấp diễn 2-7 ngày
- Có xuất huyết hoặc ít nhất dấu hiệu dây thắt (+)
- Gan to
- Tiểu cầu giảm
- Hematocrit tăng

### 4.2. XÉT NGHIỆM ĐẶC HIỆU

- *Phân lập virut*: cần làm sớm ở những ngày đầu của bệnh và khó thực hiện vì cần những Labô có đủ điều kiện.
- *Phản ứng huyết thanh*: bằng kỹ thuật ức chế ngưng kết hồng cầu (HI) hoặc ELISA. Cần làm hai lần: lần đầu ở tuần đầu của bệnh, lần thứ hai cách lần đầu 7-14 ngày.

### 4.3. DỊCH TỄ

Mùa dịch thường xẩy ra và vùng đang có dịch.

## 5. ĐIỀU TRỊ

### 5.1. NGUYÊN TẮC ĐIỀU TRỊ

- Bổ sung dịch thể sớm, đủ, tuỳ theo mức độ.
- Hạ nhiệt khi sốt cao ≥ 40°C (nhất là trẻ em), an thần (nhưng tránh dùng các thuốc có salixylat).
- Cần xử trí tốt mọi xuất huyết (nhất là khi có xuất huyết nặng), truyền máu khi xuất huyết phủ tạng nặng và hematocrit không cao...

- Phát hiện và xử trí sớm sốc.

- Nuôi dưỡng, săn sóc hộ lý tốt bệnh nhân.

## 5.2. BỔ SUNG DỊCH THỂ

### 5.2.1. Nguyên tắc

- Độ I: chủ yếu uống
- Độ II: uống kết hợp truyền
- Độ III: chủ yếu truyền
- Độ IV: truyền tốc độ nhanh

### 5.2.2. Các dịch dùng

- Uống: ORESOL (NaCL 3,5 g + Tri sodium xitrat 2,9 g + KCl 1,5g + Glucose 20g) pha 1 lít nước sôi để nguội: 1-2 gói/ngày.

- Truyền: Ringer lactat + Glucose 5%

Natri clorua 0,9% + Glucose 5% (theo tỷ lệ 2/1, 3/1 hoặc 1/1).

Khi nhiễm toan: thêm Natri bicacbonat đẳng trương (1,4%).

### 5.2.3. Lượng dịch bổ sung (kể cả uống và truyền) với DXH độ I và II

Bổ sung dịch thể từ sớm là biện pháp số 1 để ngăn ngừa sốc: mọi bệnh nhân dù nhẹ (độ I) cũng cần ép uống nước (nước điện giải, ORRESOL, nước hoa quả). Lượng dịch bổ sung căn cứ vào nhiệt độ, mồ hôi, nôn mửa, lượng nước tiểu và Hematocit. Trung bình: khoảng 2lít/24giờ với người lớn và 100ml/24 giờ với trẻ em.

### 5.2.4. Trường hợp có mất nước nhưng chưa có sốc (Theo TCYTTG 1997)

Bổ sung khối lượng dịch đã mất: 10ml/kg khi mất 1% trọng lượng

Sau đó truyền lượng dung dịch duy trì theo công thức Halliday và Segar

| Cân nặng | Lượng truyền duy trì 24 giờ |
|---|---|
| 10 kg | 100ml/ kg |
| 10 - 20 kg | 1000 ml + 50 ml/cho 1 kg vượt trên trọng lượng 10 kg |
| > 20 kg | 1500 ml + 20 ml/cho 1 kg vượt trên trọng lượng 20 kg |

## 5.3. CẤP CỨU SỐC DXH (DXH ĐỘ III, IV)

- Bổ sung nhanh 1 - 20 ml/ kg trong ≤ 20 phút

- Nếu sốc vẫn tiếp tục: cho thở Oxy và đo Hematocrit

+ Nếu Hematocrit vẫn cao: tiếp tục truyền nhanh nhiều đường, tiêm trực tiếp, bổ sung dung dịch keo Plasma, Dextran, lượng dịch 30 ml/kg rồi giảm dần xuống 10 - 20 ml khi Ha 80 mmHg.

+ Nếu Hematocrit rất thấp kèm theo sốc: xem khả năng xuất huyết phủ tạng và phải truyền máu tươi 10 ml/kg.

- Khi HA = 100 mmHg: truyền duy trì thêm 24 - 48 giò. Khi mạch, HA ổn định, đái được, thèm ăn ...thì ngừng truyền.

- Chú ý

+ Khi đã bù đủ dịch, áp lực tĩnh mạch trung ương = 8 cm nước mà vẫn sốc: cho Dopamin truyền tĩnh mạch.

+ Sau khi hết sốc và ngừng truyền: dôi khi có tái hấp thu huyết tương vào lòng mạch gây OAP nên cần chú ý theo dõi bệnh nhân và đo CVP.

### 5.4. XỬ TRÍ XUẤT HUYẾT

- Xuất huyết dưới da: không cần xử trí. Có thể dùng Vitamin C, P, Rutin, thuốc kháng Histamin để bảo vệ thành mạch, hạn chế phản ứng dị ứng quá mẫn.

- Xuất huyết niêm mạc (như chảy máu cam): dùng bấc thấm Antipyrin 20% hoặc thuốc co mạch nhét chặt lỗ mũi, hoặc Gelaspon. Mời chuyên khoa Tai mũi họng khi chảy máu cam nhiều.

- Xuất huyết phủ tạng: ttruyền máu khi Hematocrit thấp. Khi Hematocrit cao truyền huyết tương, tiểu cầu, mời chuyên khoa (như phụ sản...)

### 5.5. HẠ SỐT CAO, AN THẦN (CHÚ Ý ĐỐI VỚI TRẺ EM).

- Tốt nhất là hạ nhiệt bằng phương pháp vật lý.

- Không dùng thuốc có Salixylat, chỉ dùng Axetaminophen (paracetamol) liều: <1 tuổi: 60 mg; 1-3 tuổi: 60-120 mg; 3-6 tuổi: 120 mg; 6-12 tuổi: 240 mg; người lớn: 250-500 mg × 2-3 lần/ngày.

- An thần nhẹ: Bromua, Diazepam,...

### 5.6. BIỆN PHÁP KHÁC

- Nằm nghỉ tại giường
- Trợ tim mạch
- Nuôi dưỡng, vitamin...

### 5.7. ĐIỀU TRỊ DXH BẰNG THUỐC Y HỌC DÂN TỘC

Chỉ dùng đối với DXH độ I-II.

- *Thanh nhiệt*: Bạc hà, Lá dâu, Núc nác, Lá tre, Sắn dây...
- *Giải độc, chống dị ứng*: Cỏ nhọ nồi, Hoa hoè, Kim ngân, Cam thảo..
- *Chống xuất huyết*: Cỏ nhọ nồi, Hoa hoè, Trắc bách diệp...
- *Chống rối loạn tiêu hoá:* Gừng tươi hoặc khô...

# BỆNH SỐT VÀNG
## (Yellow Fever)

### 1. ĐẠI CƯƠNG

- Bệnh sốt vàng do virut sốt vàng (Yellow Fever Virus) gây ra, gặp chủ yếu ở châu Phi và Nam Mỹ.

- Virut sốt vàng thuộc nhóm virut Arbo, họ Flaviviridae, giống Flavivirus .

- Vật trung gian truyền bệnh là muỗi. Muỗi Aedes aegypti chủ yếu gây bệnh sốt vàng ở các vùng nhiệt đới và thành thị châu Phi, muỗi Haemagogus gây bệnh sốt vàng ở các vùng nhiệt đới Nam Mỹ.

- Mặc dù đã có vacxin hiệu lực cao và an toàn nhưng hàng năm vẫn còn hàng trăm ca sốt vàng ở Nam Mỹ và hàng ngàn ca sốt vàng ở châu Phi.

- Tỉ lệ mắc bệnh trên số người nhiễm là 1/2-1/20; tỉ lệ tử vong trên số mắc bệnh là 20%.

- Bệnh gặp ở mọi lứa tuổi, giới. Ở các vùng nhiệt đới bệnh gặp chủ yếu ở người lớn.

### 2. LÂM SÀNG

2.1. NUNG BỆNH: 3 - 6 ngày.

2.2. KHỞI PHÁT

Thường khởi phát đột ngột với biểu hiện nhiễm độc, tương ứng với giai đoạn nhiễm virut huyết. Bệnh thường bắt đầu bằng cơn rét run dữ dội, sốt cao 39 - 40$^0$C trong 3 - 4 ngày, mạch nhanh, nhức đầu nhiều, đau vùng thượng vị, đau mỏi cơ lưng và hai chi dưới. Có thể bệnh nhân bị kích thích mạnh, lo lắng, vật vã, sợ ánh sáng, đôi khi mê sảng. Mặt đỏ ửng, kết mạc xung huyết mạnh...

2.3. TOÀN PHÁT

- Thường từ ngày thứ 4-5 của bệnh, nhiệt độ giảm trong thời gian ngắn (12-24 giờ), sau lại sốt cao trở lại tiếp khoảng 4-5 ngày nữa.

- Nổi bật là tình trạng sốt cao, xuất huyết kèm theo dấu hiệu hoại tử gan. Bệnh nhân xuất hiện vàng da, xuất huyết nặng (chảy máu cam, lợi, nôn ra dịch màu đen, ỉa phân đen...), thiểu và vô niệu. Thường có biểu hiện hoang tưởng (thường do viêm não nhiễm độc)

- Xét nghiệm : Bạch cầu giảm, có thể tăng vào giai đoạn cuối.

Men SGOT, SGPT tăng. Bilirubin tăng cao. Nước tiểu có Bilirubin và Urobilinogen...

Protein niệu (+). Trường hợp nặng có suy thận (Ure, Creatinin máu tăng ).

## 3. ĐIỀU TRỊ VÀ DỰ PHÒNG

### 3.1. ĐIỀU TRỊ

Không có thuốc điều trị đặc hiệu.Các biện pháp điều trị triệu chứng như điều trị bệnh Dengue xuất huyết.

### 3.2. DỰ PHÒNG

Chủ yếu là phòng muỗi đốt và diệt muỗi A. aegypti.

Dùng vacxin dự phòng cho những người vào vùng có bệnh lưu hành. Sau khi tiêm vacxin kháng thể xuất hiện sau 10 ngày và tồn tại 10 năm; nếu tiêm nhắc lại: có tác dụng 10 năm nữa. Dù chưa có tài liệu nào nói về tác hại của vacxin đối với thai nhi nhưng cũng chỉ nên tiêm vacxin cho phụ nữ có thai khi đã chắc chắn họ bị phơi nhiễm với bệnh. Chỉ tiêm vacxin cho trẻ >12 tháng tuổi có nguy cơ phơi nhiễm cao.

# BỆNH DO VIRUT MARBURG VÀ EBOLA

## 1. DỊCH TỄ HỌC

Bệnh do virut Marburg và Ebola có đặc điểm lâm sàng là sốt cao,đau đầu, đau mỏi cơ khớp, viêm hầu họng, xuất huyết và có tỉ lệ tử vong cao . Bệnh có thể tái phát do lây nhiễm giữa người với người

### 1.1. MẦM BỆNH

Virut Marburg và Ebola thuộc họ Filoviridae. Virut Marburg chỉ có 1 subtype. Virut Ebola có 3 subtype là Zaire, Sudan và Reston. Giữa hai virut này có khác nhau về cấu trúc kháng nguyên bề mặt.

Cả 2 loại virut này đều có thể được phân lập bằng nuôi cấy tế bào, kể cả tế bào thận khỉ sống. Virut có 1 sợi mảnh RNA với chuỗi nucleocapsid hình xoắn, có vỏ lipid. Hạt virion có đường kính 80 nm; chiều dài của virut Marburg là 790 nm, của virut Ebola là 970 nm.

Trong các tế bào bị lây nhiễm, virut Marburg và Ebola tạo ra các glycoprotein có vai trò ngăn chặn đáp ứng miễn dịch của cơ thể vật chủ.

Virut tồn tại khá lâu ở nhiệt độ phòng. Chúng bị tiêu diệt ở nhiệt độ $60^0$C trong 30 phút.

### 1.2. DỊCH TỄ HỌC

- Virut Marburg được phân lập lần đầu ở Đức năm 1967, từ những nhân viên phòng thí nghiệm có tiếp xúc với loài khỉ xanh châu Phi *Cercopithecus aethiops*, loài khỉ này được mang về từ Uganda. Virut đã được phân lập từ máu và tổ chức của khỉ

và những nhân viên trên. Trong số 25 trường hợp nhiễm virut Marburg tiên phát có 7 người tử vong. 6 trường hợp nhiễm virut thứ phát có liên quan đến tiêm truyền và vết xây xát ở da. 1 bệnh nhân được tìm thấy virut trong tinh dịch và lây truyền cho vợ.

Năm 1976, một vụ sốt xuất huyết nặng xảy ra ở Zaire và Sudan. Hơn 470 người tử vong trong số 550 ca được phát hiện. Tại cả 2 nơi đã phân lập được virut Ebola. Bệnh lây truyền do tiếp xúc trực tiếp giữa người với người và qua tiêm truyền. Năm 1989, virut Ebola(chủng Reston) được phân lập từ 1 loài khỉ ở Philippin và Indonesia. Tháng 5-1995, một vụ dịch sốt xuất huyết khác do virut Ebola lại xảy ra ở một địa phương thuộc Zaire với 250 người mắc bệnh và 80% tử vong.

- Mặc dù đã có nhiều nghiên cứu nhưng cho đến nay người ta vẫn chưa hiểu rõ về các virut này. Những đặc điểm tương tự với virut Lassa cho phép gợi ý loại virut này có vật chủ là động vật có vú.

- Lây truyền từ người sang người do tiếp xúc trực tiếp với máu và các dịch tổ chức trong cơ thể bệnh nhân bị bệnh. Đặc biệt trong tinh dịch, virut tồn tại và lây bệnh rất lâu. Người ta đã phân lập được virut Ebola ở một bệnh nhân vào ngày thứ 61 của bệnh và 7 tuần sau khi bệnh nhân khỏi vẫn có khả năng lây bệnh.

## 2. SINH BỆNH HỌC - GIẢI PHẪU BỆNH LÝ

Virut Marburg và Ebola đều nhân lên ở hầu hết các mô như mô lympho, gan, lách, tuy, tuyến thượng thận, tuyến ức, thận, tinh hoàn, da và não. Chủ yếu gặp tình trạng hoại tử ở gan, tổ chức Lympho, thận, tinh hoàn và buồng trứng. Có thể gặp viêm phổi hoặc tổn thương các mao mạch phổi.

Cơ chế của hiện tượng xuất huyết chưa được biết rõ.

## 3. LÂM SÀNG

### 3.1. THỜI KỲ NUNG BỆNH: 3 - 9 ngày.

### 3.2. THỜI KỲ KHỞI PHÁT

Đột ngột với biểu hiện đau đầu, mệt mỏi, đau mỏi cơ (đặc biệt cơ lưng), nôn và buồn nôn. Sốt cao 39 - 40$^0$C.

### 3.3. THỜI KỲ TOÀN PHÁT

#### 3.3.1. Tuần đầu của bệnh

- Hội chứng nhiễm khuẩn-nhiễm độc

Nhiệt độ thường quanh 40 $^0$C. Trong 1-3 ngày đầu có ỉa chảy (đôi khi rất nặng). Bệnh nhân có thể thờ ơ, rối loạn tâm thần. 1/2 trường hợp có viêm kết mạc

- Ban và xuất huyết

Xuất hiện nội ban ở vòm họng và Amydal kèm theo hạch cổ sưng đau. Ban dát sần, không ngứa, mọc từ ngày thứ 5-7, bắt đầu từ mặt, cổ, lan xuống tứ chi. Sau 4-5 ngày ban bay, để lại những nốt bong vảy da. Xuất huyết ở đường tiêu hoá, thận, âm đạo, kết mạc xuất hiện từ ngày thứ 5-7 của bệnh.

### 3.3.2. Tuần thứ 2 của bệnh

- Nhiệt độ giảm dần nhưng lại có thể tăng lên từ ngày thứ 12-14.

- Các triệu chứng khác : gan to, lách to, phù nề ở mặt, tấy đỏ ở bìu (nam giới) hoặc ở âm hộ (nữ giới). Nếu nặng có thể viêm tinh hoàn dẫn tới teo tinh hoàn, viêm cơ tim, viêm tụy. Bệnh nhân nặng có thể tử vong vào ngày thứ 8 - 16.

### 3.4. THỜI KỲ HỒI PHỤC

- Bệnh nhân hồi phục sau 3-4 tuần, để lại di chứng rụng tóc, đôi khi đau bụng, chán ăn, rối loạn tâm thần.

- Một số di chứng muộn: viêm tủy ngang, viêm màng não-tủy. Có trường hợp sau 3 tháng còn phân lập được virut Marburg từ tiền phòng mắt và tinh dịch

### 3.5. XÉT NGHIỆM

- *Bạch cầu giảm ngay từ ngày đầu* của bệnh (có khi < 1000/mm$^3$). Từ ngày thứ 4 bạch cầu đa nhân trung tính (N) tăng. Về sau xuất hiện các bạch cầu lympho và N dị dạng gọi là dấu hiệu Pelger - Huet.

- *Tiểu cầu giảm* trong khoảng ngày thứ 6 - 12.

- Hội chứng đông máu rải rác trong lòng mạch ( DIC ) gặp ở một số ca tử vong

- *Protein máu giảm, Protein niệu (+),* Nitơ máu tăng. Men SGOT và SGPT tăng nhẹ.

- *Dịch não tủy bình thường* hoặc tế bào lympho tăng nhẹ.

## 4. CHẨN ĐOÁN

- Dựa vào triệu chứng lâm sàng và dịch tễ.

- Chẩn đoán xác định: dựa vào phân lập virut hoặc phản ứng huyết thanh. Có thể phân lập virut từ nước tiểu, tinh dịch, dịch nhầy họng. Việc phân lập virut phải được tiến hành ở những phòng xét nghiệm đặc biệt có độ an toàn cao. Ngoài ra có thể sử dụng kỹ thuật PCR (Polymerase Chain Reaction) hoặc kỹ thuật nhuộm màu để phát hiện kháng nguyên virut.

## 5. ĐIỀU TRỊ

Ribavirin có tác dụng invitro với cả virut Marburg và virut Ebola nhưng chưa thấy có hiệu quả trên lâm sàng. Chủ yếu điều trị triệu chứng.

# BỆNH DO RICKETTSIA
## (Rickettsioses)

## 1. ĐẶC ĐIỂM CHUNG - PHÂN LOẠI BỆNH DO RICKETTSIA

### 1.1. ĐẶC ĐIỂM CHUNG BỆNH DO RICKETTSIA

Bệnh do Rickettsia có những điểm chung là:

- Bệnh được truyền bởi các côn trùng chân đốt.
- Tổn thương đặc hiệu của bệnh là nội mạc mạch máu.
- Có các triệu chứng chung là: sốt, ngoại ban, đôi khi có typhos.
- Chẩn đoán huyết thanh học sử dụng phương pháp không đặc hiệu (phản ứng Weil-Felix) và đặc hiệu.
- Về điều trị: các Rickettsia đều nhạy với các kháng sinh nhóm Cyclin, Chloramphenicol.

### 1.2. PHÂN LOẠI BỆNH DO RICKETTSIA

Bệnh do Rickettsia thường có nhiều tên gọi, với nhiều cách phân loại khác nhau. Dưới đây là một cách phân loại theo Woodward T.E.(Harrison's -1998)

| Tên bệnh | Mầm bệnh | Vùng có bệnh | Chân đốt | Động vật | Đ. lây chính | Gây dịch | Weil Felix |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Nhóm sốt nổi mụn (spotted fever group):** | | | | | | | |
| - Sốt nổi mụn núi đá | R. rickettsi | Tây bán cầu | Ve | Gậm nhấm, chó | Ve đốt | Tản phát | $OX_{19}$ $OX_2$ |
| - Sốt nổi mụn Địa Trung hải (Sốt Boutonnese) | R. conorii | Địa Trung Hải, Châu Âu, Châu Phi, Trung Đông | Ve | Gậm nhấm, chó | Ve đốt | Tản phát | $OX_{19}$ $OX_2$ |
| - Sốt do ve Queensland | R. australis | Châu Úc | Ve | Gậm nhấm | Ve đốt | Tản phát | $OX_{19}$ $OX_2$ |
| - Sốt do ve Nam á | R. sibirica | Siberi (Nga) Mông cổ | Ve | Gậm nhấm lớn | Ve đốt | Tản phát | $OX_{19}$ $OX_2$ |
| - Sốt nổi mụn | R. akari | Mỹ, Nga, Châu Phi | Mò hút máu | Chuột, gậm nhấm | Mò đốt | Tản phát | Âm tính |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Nhóm sốt phát ban (typhus group):** | | | | | | | |
| - Sốt phát ban tản phát | R. typhi (R.mooseri) | Khắp nơi | Bọ chét | Gặm nhấm nhỏ | Phân bọ chét trên da | Tản phát | $OX_{19}$ |
| - Sốt phát ban thành dịch | R. prowazeki | Khắp nơi | Chấy rận | Người | Phân chấyrận trên da | Dịch lớn | $OX_{19}$ |
| - Sốt mò (Sốt do ấu trùng mò) | R. tsutsugamushi | Đông Á, Đông Nam Á... | Ấu trùng mò | Gặm nhấm hoang dã | Mò đốt | Tản phát | $OX_k$ |
| **Bệnh do các Rickettsia khác** | | | | | | | |
| - Sốt Q | Coxiella burnetii (R. burnetii) | Khắp nơi | Ve | Động vật có vú | Hít phải mầm bệnh | Dịch nhỏ | Âm tính |
| - Sốt chiến hào | R. quintana | Châu Âu, Phi, Bắc Mỹ Mexico | Rận, chấy | Người | Phân rận trên da | Thành dịch | Âm tính |

Bệnh Sốt do ấu trùng mò (sốt mò) sẽ có bài riêng. Dưới đây, chúng tôi giới thiệu một số bệnh do Rickettsia thường gặp:

## 2. SỐT PHÁT BAN THÀNH DỊCH (Epidemic Typhus Fever)

Tên khác : Sốt phát ban chấy rận, sốt phát ban lịch sử, sốt Rickettsia ngoại ban, sốt Rickettsia cổ điển...

### 2.1. ĐẶC ĐIỂM DỊCH TỄ

- *Mầm bệnh*: R. prowazeki

- *Nguồn bệnh*: duy nhất là người bệnh.

- *Trung gian truyền bệnh là:* rận (truyền bệnh chính). Có hai loại rận Pediculis corporis và P. capitis, ngoài ra chấy đóng vai trò thứ yếu.

Rận trưởng thành cũng như ấu trùng đều hút máu và rất phàm ăn. Sau khi hút máu bệnh nhân, R. prowazeki vào ruột rận và nhân lên rất mạnh ở các tế bào ruột của rận trong 7 ngày đầu. Khoảng ngày thứ 8 đến thứ 10 các tế bào ruột của rận vỡ ra và giải phóng nhiều R. prowazeki vào lòng ruột rận. Vì vậy phân của rận có chứa nhiều mầm bệnh. Khi rận đốt người, người cào gãi làm sước da, R. prowazeki trong phân rận chui vào cơ thể người qua vết sước da hoặc qua niêm mạc (ví dụ kết mạc nhãn cầu) và gây bệnh.

- Bệnh đã được biết từ rất xa xưa với các vụ dịch có liên quan đến các cuộc chiến tranh, những thảm hoạ và các cuộc di dân lớn. Điều kiện thuận lợi là những người có nhiều rận, giảm sức đề kháng, bị lạnh, thiếu vệ sinh, sống hỗn độn, thiếu ăn, suy dinh dưỡng... Ngày nay bệnh có xu hướng giảm dần chỉ tồn tại ở các ổ nhỏ ở Burundi,

Ruanda, Ethiopie (Châu Phi) và Texas, Mexico, Guatemala, Equatear, Peru, Bolivi (Châu Mỹ)...

## 2.2. LÂM SÀNG

- *Ủ bệnh*: khoảng 14 ngày là trung bình.

- *Khởi phát*: đột ngột rét run, nhiệt độ tăng cao ngay tới $40^0C$ , đau đầu, đau lưng, mặt đỏ có nhiều tia máu.

- *Toàn phát*: phối hợp hội chứng nhiễm trùng + Typhos + ngoại ban.

+ Hội chứng nhiễm trùng: rất nặng, có sốt cao nguyên nhiệt độ luôn quanh $40^0C$, mạch, nhiệt phân ly rõ, lưỡi khô.

+ Typhos: phối hợp tình trạng u ám, ngớ ngẩn, sững sờ. Đôi khi có mê sảng, ảo giác, run rẩy.

+ Ngoại ban: xuất hiện ngày thứ 4 đến ngày thứ 5 của bệnh. Mọc một đợt duy nhất. Bắt đầu ở thân mình sau lan ra tứ chi nhưng không có ở cổ, mặt, lòng bàn tay, lòng bàn chân. Khởi đầu là nốt dát, sau trở thành nốt dát và xuất huyết.

+ Các triệu chứng khác: huyết áp thường giảm, đái ít, rối loạn tiêu hoá nhẹ, có thể gặp gan, lách to.

- *Tiến triển*: từ khi có kháng sinh tiên lượng bệnh tốt hơn. Trước kia, khi chưa có kháng sinh, nếu tiến triển thuận lợi thì khoảng ngày bệnh thứ 15, bệnh thoái lui: hết sốt, hết đau đầu, ăn ngủ tốt lên, đái nhiều và bệnh nhân dần hồi phục. Nhưng thường kéo dài 1 - 2 tuần. Nếu có biến chứng như: bội nhiễm, viêm phổi, viêm phế quản, viêm cơ tim, viêm tắc động mạch gây hoại thư khô, viêm não thì có thể gây tử vong.

Một số bệnh nhân khỏi bệnh một thời gian dài và đã hết chấy, rận, thậm chí đã di cư đi nơi khác nhưng bệnh lại xuất hiện trở lại ở mức độ nhẹ hơn đợt đầu (đây là tái phát xa của bệnh chứ không là tái nhiễm). Được gọi là sốt phát ban tái phát hoặc bệnh Brill. Người ta cho rằng những bệnh nhân này là nguồn giữ mần bệnh giữa hai vụ dịch do R. prowazeki gây nên.

## 2.3. CHẨN ĐOÁN

Trong vụ dịch dễ chẩn đoán hơn các trường hợp tản phát.

- *Dựa vào các triệu chứng lâm sàng*: sốt cao đột ngột, liên tục, mạch nhiệt phân ly, nhiễm độc thần kinh nặng, ngoại ban, da và mắt xung huyết.

- Các phản ứng huyết thanh:

+ Phản ứng không đặc hiệu: Weil Felix (ngưng kết với Proteus $OX_{19}$ và thường dương tính từ ngày thứ 7, thứ 8 của bệnh).

+ Các phản ứng đặc hiệu như: phản ứng kết hợp bổ thể, ngưng kết hồng cầu, miễn dịch huỳnh quang gián tiếp.

- *Phân lập R. prowazeki*: cần thực hiện trong 7 ngày đầu của bệnh trước khi dùng kháng sinh. Lấy máu bệnh nhân tiêm cho chuột. Sau đó nghiên cứu khả năng gây bệnh thực nghiệm và định týp nhờ phản ứng miễn dịch huỳnh quang trực tiếp (vì thời gian dài nên ít ý nghĩa lâm sàng, chỉ có ý nghĩa dịch tễ).

## 2.4.. ĐIỀU TRỊ

### 2.4.1. Kháng sinh

- Tetracyclin 2g/ngày (người lớn), 50mg/kg/ngày (trẻ con).
- Doxycyclin 0,2g/ngày (người lớn).
- Spiramycin (Rovamycin) 2-3g/ngày (người lớn), 50mg/kg/ngày (trẻ em).
- Chloramphenicol 1,5-2g/ngày (người lớn), 30-40mg/kg/ngày (trẻ em).

Thời hạn dùng kháng sinh tối thiểu là 7 ngày.

### 2.4.2. Điều trị triệu chứng

- Bù nước điện giải, trợ tim mạch, an thần, hạ sốt, vitamin B,C . . .
- Săn sóc, hộ lý.

## 2.5. PHÒNG BỆNH

- Điều trị tốt, cách ly các trường hợp mắc bệnh.
- Chống chấy rận : luộc quần áo của bệnh nhân và những người nằm trong ổ dịch.
- Những đối tượng nghi ngờ cần theo dõi trong 14 ngày.
- Tiêm vacxin: có 2 loại vacxin sống giảm độc lực và vacxin chết của viện Pasteur (Paris) tiêm 3 mũi dưới da cách nhau 8 ngày.

# 3. SỐT PHÁT BAN ĐỊA PHƯƠNG (ENDEMIC TYPHUS FEVER)

*Tên khác*: Sốt phát ban bọ chuột (Murine typhus fever), Sốt phát ban bọ chét truyền (Flea-borne typhus fever)...

## 3.1. ĐẶC ĐIỂM DỊCH TỄ

- *Mầm bệnh*: R. typhi (R. mooseri).
- *Nguồn bệnh*: Các loài chuột, thường là chuột Rattus rattus, có thể cả các động vật có vú nhỏ khác.
- *Trung gian truyền bệnh*: Là bọ chét của chuột (Xenopsylla cheopis) ưa hút máu chuột và cả các con vật khác và người. Sự truyền bệnh từ chuột sang chuột thông qua bọ chét. Bọ chét bị nhiễm R. typhi, khi hút máu chuột bị bệnh và lây sang con chuột lành qua phân bọ chét có chứa mầm bệnh, mầm bệnh chui qua da, niêm mạc chuột. Đôi khi truyền trực tiếp bởi chuột cắn xé ăn thịt nhau. Người bị bệnh do bọ chét đốt, phân bọ chét có mầm bệnh dính vào vết đốt hoặc qua da bị sây sát rồi xâm nhập vào máu. Đôi khi có thể qua niêm mạc mắt, đường hô hấp, thức ăn bị nhiễm phân và nước giải chuột chứa mầm bệnh.
- *Tính chất dịch:*

+ Thường bệnh xuất hiện tản phát trong vùng có dịch. Bệnh hay xảy ra ở nơi có sự tiếp xúc giữa người và chuột nhiều như: hầm tàu, thuyền (nên còn có tên sốt phát ban tàu, thuyền) hoặc các kho chứa thức ăn (sốt phát ban cửa hàng ăn) hoặc ở những nước có đồng cỏ lớn vào mùa đốt rừng buộc chuột phải chạy vào nhà (sốt phát ban đồng cỏ).

+ Bệnh gặp nhiều nơi trên thế giới thành từng ổ dịch, nhất là ở Trung Mỹ, các nước Châu Âu ven Địa Trung Hải, ở Châu Phi, ở Madagascar, ở Châu Á...

### 3.2. LÂM SÀNG

Nói chung gần giống sốt phát ban chấy rận nhưng nhẹ hơn.

- *Nung bệnh*: khoảng 12 ngày.

- *Khởi phát*: ít khi đột ngột, thường sốt từ từ.

- *Toàn phát:*

+ Hội chứng nhiễm trùng, nhiễm độc: thường sốt hình cao nguyên quanh $40^0C$ nhưng không phân ly với mạch, đau đầu nặng.

+ Hội chứng ban: ngoại ban xuất hiện ngày thứ 6 của sốt. Lúc đầu là ban dát, sau là dát và sẩn, mọc ở toàn thân, kể cả đầu, mặt, gan bàn tay, chân.

+ Không có typhos, có thể có ho khan.

- *Tiến triển*: khi chưa có kháng sinh tiến triển nói chung là thuận lợi. Bệnh kéo dài 12 - 14 ngày thì hết sốt và các triệu chứng khác cũng thoái lui dần và không có biến chứng. Tỷ lệ tử vong dưới 1% ở các thể nặng. Khi có kháng sinh, bệnh có thể khỏi sau 48 giờ điều trị. Những thể nặng có biến chứng thường gặp ở những người già và suy giảm miễn dịch và dinh dưỡng vơí các biểu hiện: viêm não, viêm cơ tim, mất nước nặng.

### 3.3. CHẨN ĐOÁN

Dựa vào lâm sàng và xét nghiệm:

- *Xét nghiệm máu*: lúc đầu bạch cầu giảm, sau tăng, chủ yếu tăng lympho bào.

- *Phân lập R. typhi*: làm trong 7 ngày đầu của bệnh, lấy máu bệnh nhân tiêm cho chuột gây viêm màng tinh hoàn (chuột) hoặc cấy vào trứng lộn.

- *Huyết thanh học:* phản ứng Weil Felix $OX_{19}$ (+); phản ứng kết hợp bổ thể, phản ứng miễn dịch huỳnh quang (+).

### 3.4. ĐIỀU TRỊ VÀ PHÒNG BỆNH

- Điều trị giống như điều trị sốt phát ban chấy rận.

- Phòng bệnh: diệt chuột, chống bọ chét đốt.

## 4. SỐT Q (Q Fever)

Tên khác: Bệnh Derrick và Burnet, sốt Query.

### 4.1. LỊCH SỬ

- 1935 Derrick miêu tả lần đầu và gọi là sốt không rõ nguyên nhân (Query Fever).

- 1937 Burnet phân lập được tác nhân gây bệnh là R.burneti.

### 4.2. ĐẶC ĐIỂM DỊCH TỄ

#### 4.2.1. Mầm bệnh

Là một loại Rickettsia có tên Coxiella burneti hay (R. burneti). C. burneti giống các Rickettsia khác ở hình thể và tính sinh học, nhưng có kích thước nhỏ hơn (qua được màng lọc thông thường) và có sức đề kháng cao ở môi trường bên ngoài.

### 4.2.2. Nguồn bệnh

Gồm phần lớn các loài có vú hoang dã cũng như gia súc (trâu, bò, cừu, dê, chó, mèo...), nhiều loài ve và có thể là chim. Ở ve, mầm bệnh có thể được truyền qua trứng, làm duy trì mầm bệnh trong tự nhiên. Ve vừa là nguồn bệnh, vừa là trung gian truyền bệnh. Các động vật thải mầm qua phân, nước tiểu, sữa, qua nhau thai, nước ối... Ve thải mầm bệnh qua phân.

### 4.2.3. Đường lây

- Do tiếp xúc nghề nghiệp với da, len, thịt, bào thai, nước ối, nước tiểu, phân... của con vật bị bệnh.

- Bởi ăn thịt, sữa... động vật mang mầm bệnh.

- Bởi hít phải bụi ô nhiễm bởi phân của ve hoặc những chất bài tiết của súc vật bị bệnh, của người bị bệnh hoặc sờ mó vào đờm của người bệnh.

### 4.2.4. Tính chất dịch

Xảy ra tản phát hoặc thành dịch nhỏ ở khắp nơi.

## 4.3. LÂM SÀNG THỂ ĐIỂN HÌNH

**4.3.1. Nung bệnh:** khoảng 18 ngày.

**4.3.2. Khởi phát:** đột ngột sốt cao, đau đầu.

### 4.3.3. Toàn phát

- *Hội chứng nhiễm trùng, nhiễm độc* : giả cúm với sốt cao, đau đầu, đau cơ khớp, chán ăn. Lúc đầu số lượng bạch cầu và tỷ lệ bạch cầu đa nhân trung tính giảm. Sau đó tăng số lượng bạch cầu.

- *Bệnh viêm phổi không điển hình*: ho nhiều, đôi khi ho ra máu. Dấu hiệu khám xét thường kín đáo nhưng dấu hiệu X quang rõ rệt với rốn phổi rườm rà, thâm nhiễm mờ vùng thấp.

- *Tiến triển* : thường nhẹ, khỏi bệnh vào ngày thứ 15 của bệnh.

- *Một số thể hiếm gặp như:* có ngoại ban, tổn thương gan, thận, viêm tắc động mạch, tổn thương mắt.

## 4.4. CHẨN ĐOÁN XÁC ĐỊNH

- Phân lập mầm bệnh: rất khó vì các bệnh phẩm có mầm bệnh với độc lực cao.

- Phản ứng kết hợp bổ thể, ức chế ngưng kết hồng cầu . . .

## 4.5. ĐIỀU TRỊ VÀ PHÒNG BỆNH

- Kháng sinh: nhóm Cyclin, Chloramphenicol, Macrolit trong 10 ngày khỏi nhanh.

- Phòng bệnh: điều trị cho người và súc vật bị bệnh. Ở Nga có vacxin tiêm cho người có nguy cơ.

# BỆNH SỐT DO ẤU TRÙNG MÒ
## (Scrub Typhus - Tsutsugamushi)

## 1. DỊCH TỄ HỌC

Sốt do ấu trùng mò (thường được gọi tắt là bệnh sốt mò) là bệnh truyền nhiễm cấp tính do Rickettsia orientalis (hay là R. tsutsugamushi) gây nên; trung gian truyền bệnh là ấu trùng mò Trombicula (hiện nay gọi là Leptotrombidium). Bệnh có đặc điểm lâm sàng là sốt kéo dài 2-3 tuần, kèm theo có loét ở da, nổi hạch toàn thân và nổi ban. Điều trị bằng Chloramphenicol và Tetracyclin có kết quả tốt.

- Bệnh sốt mò có các tên gọi khác là: bệnh Tsutsugamushi, bệnh sốt triền sông Nhật Bản, bệnh sốt phát ban rừng rú, sốt phát ban nhiệt đới..., nước ta gọi là bệnh sốt mò.

- Bệnh gặp nhiều ở các nước vùng Đông Á (Trung Quốc, Triều Tiên, Nhật Bản), các nước vùng Đông Nam Á, Ấn Độ, vùng phía bắc châu Úc và các đảo ở Tây Thái Bình dương.

### 1.1. MẦM BỆNH

- *Là R. orientalis* (tên khác là R. tsutsugamushi). Được phân lập lần đầu tiên ở Nhật Bản năm 1891. Nó có hệ hô hấp độc lập, có hệ thống men nhưng không hoàn chỉnh nên phải sống ký sinh trong tế bào vật chủ. Nhuộm Giêmsa bắt màu tím xanh, có hình cầu, hình que ngắn và hình sợi. Sắp xếp riêng rẽ từng con, từng đôi hoặc thành đám ở trong bào tương của tế bào chủ.

- *Có sức đề kháng yếu.* Dễ bị diệt bởi các thuốc sát trùng thông thường và nhiệt độ cao.

- Cấu trúc kháng nguyên: có 2 loại:

+ Kháng nguyên đặc hiệu: đặc hiệu cho từng typ riêng biệt, có nhiều typ kháng nguyên khác nhau đại diện cho một địa phương hoặc một khu vực nào đó. Giữa các typ không có miễn dịch chéo, điều này đã gây khó khăn trong chẩn đoán và phòng bệnh bằng vacxin.

+ Kháng nguyên không đặc hiệu: R. orientalis có một loại kháng nguyên polysaccarit giống như kháng nguyên $OX_k$ của trực khuẩn đường ruột Proteus mirabilis. Phản ứng huyết thanh sử dụng kháng nguyên $Ox_k$ của P. mirabilis để phát hiện kháng thể ở bệnh nhân bị sốt mò gọi là phản ứng Weil-Felix. Phản ứng này tuy không đặc hiệu nhưng thông dụng, dễ sản xuất kháng nguyên.

### 1.2. NGUỒN BỆNH VÀ TRUNG GIAN TRUYỀN BỆNH

- *Nguồn bệnh*: là các động vật hoang dã: như loài gậm nhấm (chủ yếu là chuột), thỏ, lợn, các loài chim, hoặc gia súc (chó, lợn, gà)...

- *Trung gian truyền bệnh*: là ấu trùng mò Leptotrombidium (hay Trombicula) akamushi và L. deliense. Ấu trùng mò bị nhiễm R. orientalis khi hút máu vật chủ có

mang mầm bệnh; sau đó ấu trùng mò phát triển thành mò trưởng thành và đẻ trứng. Trứng nở thành ấu trùng đã mang sẵn mầm bệnh và sẵn sàng hút máu (mò có thể truyền mầm bệnh qua trứng đến đời thứ 3). Những con ấu trùng đời sau này sẽ làm lây nhiễm cho các con vật khác và người khi đốt và hút máu. Như vậy mò vừa là vật chủ, vừa là trung gian truyền bệnh. Quá trình nhiễm trùng được duy trì trong tự nhiên giữa mò và các loài gậm nhấm v.v.. và do mò truyền mầm bệnh qua các đời sau của mò. Việc mò đốt và hút máu người, truyền R.orientalis sang người chỉ là một sự ngẫu nhiên.

- *Điều kiện lây truyền*: mò Leptotrombidium thường sống ở các bụi cây, bụi cỏ ẩm...phía trên là các vòm cây cao; hoặc trong các hang đá có các loài gậm nhấm sống. Do đó người thường mắc bệnh sốt mò khi đi qua hoặc làm việc ở những nơi này như: bộ đội hành quân chiến đấu, người đi săn, phát rẫy làm nương v.v.. hoặc khi đi qua các vùng ven suối, ven sông hoặc vào các hang đá.

### 1.3. SỨC THỤ CẢM VÀ MIỄN DỊCH

Người có sức thụ bệnh cao với sốt mò. Bệnh có gây miễn dịch. Người địa phương thường ít mắc và mắc các thể nhẹ, người ở nơi xa tới dễ mắc thể nặng. Có thể bị tái nhiễm do mắc phải R. orientalis có cấu trúc kháng nguyên khác, ở những vùng khác.

### 1.4. TÍNH CHẤT DỊCH

- *Sốt mò thường xảy ra vào mùa mưa và nóng*. Do vậy ở miền Bắc Việt Nam thường từ tháng 5 đến tháng 10. Còn ở miền Nam Việt Nam sốt mò xảy ra quanh năm nhưng vẫn cao nhất vào mùa mưa.

- *Dịch thường phát lẻ tẻ, rải rác* thành từng ổ nhỏ, trong từng khu vực.

## 2. CƠ CHẾ BỆNH SINH VÀ GIẢI PHẪU BỆNH LÝ

### 2.1. CƠ CHẾ BỆNH SINH

- *Từ vết loét R. orientalis đột nhập vào hệ bạch huyết* gây viêm hạch tại chỗ rồi tiến tới gây viêm hạch toàn thân, gây sưng, đau hạch. Đồng thời chúng đột nhập vào máu gây viêm nội mạc huyết quản toàn thân gây tổn thương viêm nhiễm ở các phủ tạng.

- *Bệnh cảnh lâm sàng nặng - nhẹ tuỳ thuộc vào nhiều điều kiện* như: nơi cư trú, độc tính của từng chủng (sốt mò ở Nhật Bản, Trung Quốc có tỷ lệ tử vong cao nhưng ở Malaysia chỉ là bệnh nhẹ. Ở Ấn Độ, Indonesia thường có vết loét điển hình. Trong khi ở Malaysia hiếm thấy vết loét). Đồng thời phụ thuộc sức đề kháng của bệnh nhân kết hợp với cơ chế nhiễm độc dị ứng của cơ thể đối với R. orientalis.

- *Kháng sinh không diệt được R. orientalis*, chỉ hạn chế sự phát triển của nó. Do đó, dù đã được điều trị đặc hiệu R. orientalis vẫn tồn tại trong cơ thể nhiều tháng, nhiều năm trong các hạch và gây tái phát bệnh.

### 2.2. GIẢI PHẪU BỆNH LÝ

- Tổn thương cơ bản của bệnh là viêm nội mạc các huyết quản với sự thâm nhiễm các tế bào đơn nhân quanh mạch. Do viêm nhiễm ở nội mạc huyết quản sẽ gây xung huyết, xuất huyết thậm chí hoại tử nhu mô các phủ tạng:

+ Tim mạch: viêm cơ tim, viêm tắc động tĩnh mạch.

+ Hô hấp: viêm phổi kẽ, viêm phế quản - phổi.

+ Thận: viêm cầu thận, viêm kẽ thận.

- Viêm não, màng não cấp.

- Gan. lách to do viêm cấp.

- Viêm hạch toàn thân, nhất là hạch tại chỗ gần nốt loét sưng to; có thể viêm quanh hạch, hoại tử hạch.

- Vết loét ở da: tại nơi ấu trùng mò đốt có hoại tử biểu bì và cả mô dưới da tạo vết loét.

- Các ban ở da: thường gặp ban sần có thể có ban dát và ban xuất huyết.

## 3. LÂM SÀNG

### 3.1. THỂ THÔNG THƯỜNG ĐIỂN HÌNH

#### 3.1.1. Nung bệnh

Trung bình từ 8 đến 12 ngày, sớm là 6 ngày, dài là 21 ngày.

#### 3.1.2. Khởi phát

Tại nơi mò đốt nổi lên nốt phổng nước, thời gian này chỉ trong vòng một ngày tính từ khi mò đốt. Song bệnh nhân không hề biết vì không thấy đau, rát hay ngứa. Bệnh nhân chỉ đi điều trị khi bị sốt cao và bệnh đã vào giai đoạn toàn phát. Nốt phổng này sau đó sẽ thành vết loét.

#### 3.1.3. Toàn phát

*3.1.3.1. Hội chứng nhiễm trùng nhiễm độc:*

Thường nặng nề và là những triệu chứng sớm của bệnh với các biểu hiện:

- Sốt nhẹ 1đến 2 ngày đầu, sau sốt cao liên tục; cũng có nhiều trường hợp đột ngột sốt cao ngay 39 - 40°C trong ngày đầu giống như sốt rét.

- Sốt cao liên tục dai dẳng xung quanh 40°C hình cao nguyên hoặc kiểu nối cơn kéo dài từ 15 đến 20 ngày, nếu không được điều trị. Nhiệt độ và mạch thường phân ly giống thương hàn.

- Trong 1-2 ngày đầu có thể có các cơn sốt rét run hoặc cơn gai rét, sau thường là sốt nóng đơn thuần.

- Tình trạng nhiễm độc thần kinh thường nặng nề, nhức đầu là dấu hiệu khởi đầu, đau khắp đầu, đầu nhức như búa bổ, dai dẳng nhiều ngày, có thể nhức cả 2 hố mắt.

- Mệt mỏi, khó chịu, hoa mắt, chóng mặt, đi lại lảo đảo, ù tai, lưỡi run rẩy, có cơn vã mồ hôi, đau cơ nhiều như trong bệnh Leptospirosis - có những trường hợp cũng li bì thờ thẫn, u ám như trong bệnh thương hàn.

*3.1.3.2. Hội chứng loét - hạch - ban*

*a. Loét*: tỷ lệ bệnh nhân có vết loét ở mỗi nước có khác nhau. Ở Việt Nam gặp khá phổ biến khoảng 80%, đây là dấu hiệu giúp cho chẩn đoán bệnh dễ dàng.

- Vị trí: vết loét gặp ở nhiều nơi khắp cơ thể, thông thường ở chỗ da non và ẩm. Hay gặp là ở bộ phận sinh dục; nách, bẹn rồi đến hậu môn, háng, thắt lưng sau mới tới chân tay, lưng, ngực, bụng, cổ, đôi khi vết loét ở vị trí khá bất ngờ như vành tai, rốn, mi mắt. Do vậy phải khám kỹ mọi bộ phận của bệnh nhân.

- Số lượng: thường gặp là một vết loét, hãn hữu mới có 2 vết loét.

- Tính chất: thường hình tròn hoặc bầu dục, đường kính nhỏ là 1mm, tới lớn là 2 cm. Nếu có vẩy thì vẩy đen, cứng phủ trên một nốt sẩn có gờ cứng. Nếu vẩy đã bong thì để lại vết loét lõm, màu đỏ tươi, sạch không tiết dịch, không có mủ. Bệnh nhân không hề biết có vết loét vì hoàn toàn không đau, không ngứa, không tức, rát.

- Quá trình tiến triển của vết loét: qua thực nghiệm thấy tại nơi mò đốt chỉ 24 giờ sau tạo thành nốt phổng có đường kính 1-2 mm. Trên một nền tấy đỏ lớn hơn ở da; 4 giờ sau ấu trùng mò rời ra và nốt phổng lớn hơn; 4 ngày sau nốt phổng có dịch đục; 5 ngày sau, nốt phổng vỡ tạo nên một vết loét. Vẩy nốt loét trước có màu nâu sau đen và cứng dần. Ngày thứ 15 vảy bong để lại vết loét đáy trũng sâu, có gờ cứng, màu đỏ tươi, không có mủ, không tiết dịch. Vào tuần thứ 3 thì vết loét liền, da trở lại bình thường.

*b. Hạch to*: Có 2 loại hạch to:

- Viêm hạch khu vực nguyên phát: Ở gần nơi có vết loét do ấu trùng mò đốt hạch sưng to bằng hạt táo, quả xoan hoặc có thể to hơn. Hạch khu vực thường to hơn hạch ở nơi khác. Lúc đầu chỉ tức sau đau hơn, có thể viêm quanh hạch. Hạch khu vực thường xuất hiện cùng với sốt hoặc sau sốt 2-3 ngày. Chính việc phát hiện ra hạch khu vực giúp định hướng cho việc tìm vết loét.

- Viêm hạch toàn thân thứ phát: thường xuất hiện sau hạch khu vực, nhưng thường sưng ít, di động và đau nhẹ hơn hạch khu vực. Thường thấy ở nách, bẹn, cổ, khuỷu tay. Ở Việt Nam, thường 100% bệnh nhân sốt mò đều có hạch sưng to.

*c. Ban*: là triệu chứng hay gặp nhưng cũng tuỳ theo tác giả và tuỳ địa phương, riêng ở Việt Nam, gặp khoảng 70%.

- Xuất hiện ở cuối tuần một và đầu tuần 2 của bệnh.

- Thường là ban dát sẩn, kích thước từ hạt kê đến 1 cm đường kính. Mọc khắp toàn thân (lưng, ngực, bụng, tứ chi) trừ lòng bàn tay, lòng bàn chân, khoảng 10% có ban xuất huyết.

- Ban tồn tại từ vài giờ tới một tuần.

#### *3.1.3.3. Hội chứng tim, mạch*

Rất hay gặp các tổn thương tim mạch trong bệnh sốt mò như:

- Dãn mạch làm da thường hồng hào, xung huyết kết mạc mắt với nhiều tia máu đỏ (đây là triệu chứng để phân biệt với sốt rét và thương hàn). Đôi khi có những trường hợp xuất huyết dưới da, chảy máu cam, xuất huyết đường tiêu hoá, ho ra máu...

- Hay có biểu hiện của viêm cơ tim: tiếng tim mờ, ngoại tâm thu, huyết áp giảm.

#### *3.1.3.4. Các triệu chứng về hô hấp*

Có thể gặp viêm phổi không điển hình hoặc viêm phế quản.

*3.1.3.5. Triệu chứng ở các cơ quan khác*

- Về tiêu hoá: thường phân táo trong các ngày sốt, đôi khi có thể ỉa lỏng vài ngày, đau vùng thượng vị giống như viêm dạ dày nhưng các triệu chứng này thường hết khi khỏi bệnh. Gan và lách có thể to nhưng thường chỉ lấp ló bờ sườn, ít đau.

- Tiết niệu: có thể có protein trong nước tiểu, đôi khi có cả trụ hình nhưng chỉ thoáng qua.

### 3.1.4. Hồi phục và tái phát

- *Hồi phục*: Nếu được điều trị bằng kháng sinh thích hợp sẽ cắt sốt nhanh. Nhưng nếu không được điều trị kháng sinh và không có biến chứng, thông thường sốt kéo dài khoảng 2-3 tuần (cá biệt đã gặp sốt tới 27 ngày) thì hết sốt. Bệnh phục hồi chậm, thời gian dưỡng bệnh kéo dài 1-2 tuần.

- *Tái phát*: Tỷ lệ tái phát bệnh cao, dù đã được điều trị bằng Chlorocid với liều thấp hoặc liều cao. Tái phát thường xuất hiện sau khi cắt sốt 5-14 ngày. Có tái phát là do Chlorocid chỉ hãm khuẩn, không diệt được Rickettsia và Rickettsia vẫn tồn tại trong các hạch.

### 3.1.5. Biến chứng và tử vong

- *Biến chứng*: nếu không được điều trị bệnh có thể gặp các biến chứng nặng và thường là nguyên nhân gây tử vong như:

+ Tim mạch: viêm cơ tim, truỵ tim mạch, sốc nhiễm khuẩn...

+ Hô hấp: viêm phổi, viêm phổi - phế quản nặng do bội nhiễm hoặc do chính Rickettsia.

+ Viêm não, màng não.

- *Tử vong*: Tỷ lệ tử vong thay đổi tuỳ theo từng vùng, tuỳ thuộc vào độc tính của chủng Rickettsia ở từng nơi.

+ Ở Việt Nam: khoảng 1%

+ Ở Indonesia và Đài Loan: 5% - 20%

+ Ở Malaysia: 15% - 20 %

+ Ở Nhật Bản; 20% - 60%.

## 3.2. CÁC THỂ BỆNH KHÁC

### 3.2.1. Thể tiềm tàng

Không có biểu hiện lâm sàng, nhưng xét nghiệm phản ứng kết hợp bổ thể với Rickettsia (+). Thể này gặp nhiều, gấp 10 lần so với thể bệnh có biểu hiện lâm sàng rõ.

### 3.2.2. Thể cụt

Các triệu chứng nhẹ, không điển hình dễ chẩn đoán nhầm với các bệnh sốt nhiễm khuẩn khác.

### 3.2.3. Thể nặng

Có các biến chứng về tim mạch, hô hấp, thần kinh, xuất huyết v.v.. dễ tử vong.

## 4. CHẨN ĐOÁN

4.1. CHẨN ĐOÁN XÁC ĐỊNH, dựa vào:

* Triệu chứng lâm sàng (đặc biệt là sốt và loét - hạch - ban).

* Dịch tễ: có sống hoặc đi qua vùng dịch.

* Xét nghiệm:

+ Xét nghiệm máu thường qui: ít hỗ trợ cho chẩn đoán vì:

- Bạch cầu: cao hoặc thấp thất thường từ 4.000 đến 12.000 có xu hướng thấp trong tuần đầu và cao vào những ngày cuối của đợt sốt. Nếu bạch cầu quá cao phải nghĩ tới bội nhiễm.

- Công thức bạch cầu: Bạch cầu ưa axit mất trong giai đoạn đầu của sốt, tái hiện lại khi hết sốt.

- Tốc độ lắng máu: tăng khi đang sốt, cao nhất khi hồi phục sau đó dần trở lại bình thường.

+ Các phản ứng huyết thanh:

- Phản ứng Weil-Felix: Do Rickettsia orientalis có kháng nguyên giống kháng nguyên $OX_k$ của Proteus mirabilis, nên người ta sử dụng kháng nguyên $OX_k$ của Proteus để làm kháng nguyên trong phản ứng Weil-Felix để chẩn đoán bệnh sốt mò. Kháng thể xuất hiện vào cuối tuần 1 và cao nhất vào tuần 3, 4 của bệnh sau đó giảm dần và hết vào tuần 5, tuần 6. Hiệu giá ngưng kết được coi là dương tính khi bằng và trên 1/160. Nếu làm 2 lần (Lần 1: lấy máu trước ngày thứ 10 của bệnh; Lần 2: lấy vào tuần 3 hoặc 4 của bệnh), khi hiệu giá ngưng kết lần 2 tăng $\geq 4$ lần 1 thì được gọi là dương tính. Nhưng phản ứng Weil-Felix là xét nghiệm không đặc hiệu, nên có nhiều trường hợp có biểu hiện lâm sàng đầy đủ mà phản ứng Weil-Felix vẫn (-) hoặc hiệu giá ngưng kết không cao. Ngược lại có một số bệnh như thương hàn, bệnh do xoắn khuẩn Leptospira (Leptospirosis) v.v.. cũng có khi có Weil-Felix (+). Tuy Weil-Felix không đặc hiệu song vì dễ thực hiện nên hay được sử dụng trong thực tế.

- Phản ứng kết hợp bổ thể: Rất đặc hiệu tồn tại nhiều năm, song không thông dụng trong lâm sàng vì phức tạp, chưa có đủ kháng nguyên chuẩn của các chủng nên khi (-) vẫn chưa loại trừ được bệnh sốt mò. Tuỳ phương pháp, hiệu giá ngưng kết dương tính từ 1/32 đến 1/128.

- Phản ứng miễn dịch huỳnh quang trực tiếp hoặc gián tiếp: Phương pháp gián tiếp dễ thực hiện hơn phương pháp trực tiếp. Đây là phản ứng giúp cho chẩn đoán nhanh, rất đặc hiệu. Mặt khác có thể giúp truy chẩn và điều tra dịch học. Hiệu giá kháng thể cao nhất vào tuần thứ 3, thứ 4 của bệnh. Sau đó giảm dần và tồn tại nhiều tháng sau. Hiệu giá ngưng kết dương tính từ 1/32, 1/64, 1/128 tuỳ theo phương pháp.

- Ngoài các phản ứng trên có thể làm các phản ứng huyết thanh như: ngưng kết hồng cầu thụ động, vi ngưng kết v.v..

+ Phân lập mầm bệnh: là phương pháp chẩn đoán sốt mò chính xác nhất. Lấy 1ml máu bệnh nhân tiêm vào phúc mạc chuột nhắt trắng trưởng thành. Sau 7-15 ngày chuột có thể bị ốm. Nếu chuột ốm, đem mổ làm tiêu bản áp in, nhuộm theo phương pháp Romanovski-Giêm sa đem soi thấy mầm bệnh trên tiêu bản. Do kháng sinh chỉ có tác dụng ức chế Rikettsia nên dù bệnh nhân đã được dùng kháng sinh, thậm chí đã hết sốt 5-6 ngày vẫn có thể phân lập được Rickettsia từ máu.

## 4.2. CHẨN ĐOÁN PHÂN BIỆT

Ở Việt Nam bệnh sốt mò cần được chẩn đoán phân biệt với các bệnh sau:

### 4.2.1. Bệnh do xoắn khuẩn Leptospira (Leptospirosis)

- *Giống sốt mò là:* sốt đột ngột, mặt đỏ, đau cơ, có thể có ban, hạch. Mùa dịch là mùa mưa, có yếu tố dịch tễ ở vùng rừng núi...

- *Khác sốt mò*: sốt thường không kéo dài quá 10 ngày, không bao giờ có vết loét, thường có tổn thương gan - thận rõ rệt, phản ứng huyết thanh đặc hiệu là Martin -Pettit.

### 4.2.2. Thương hàn

- *Giống sốt mò*: sốt kéo dài 2-3 tuần, mạch và nhiệt độ phân ly, cũng li bì, có rối loạn tiêu hoá, có thể có viêm cơ tim, viêm phế quản, viêm phổi...

- *Khác sốt mò*: khởi phát thường từ từ hơn, ban trong thương hàn ít, thưa,chỉ vài nốt ở vùng thắt lưng, bụng (ban của sốt mò nhiều, ở toàn thân) thường có bụng chướng, óc ách hố chậu phải, Padalka (+), không bao giờ có loét, đau cơ, mắt đỏ;phản ứng huyết thanh Widal(+).

### 4.2.3. Sốt Dengue

- *Giống sốt mò*: khởi phát sốt cao, đột ngột, có khi có mạch và nhiệt độ phân ly, đau đầu, đau cơ khớp, da dãn mạch xung huyết, mắt đỏ cũng có hạch và ban...

- *Khác sốt mò*: sốt thường chỉ kéo dài trung bình 6-7 ngày, đôi khi có sốt 2 đợt. Ban-xuất huyết thường mọc vào lúc sốt đang giảm hoặc đã hết sốt (trong sốt mò ban mọc khi đang sốt cao), không bao giờ có vết loét.

Xét nghiệm đặc hiệu: phản ứng ngăn ngưng kết hồng cầu với virut Dengue(+).

### 4.2.4. Sốt rét tiên phát

- *Giống sốt mò*: đều sốt cao kéo dài nhiều ngày, đều mắc bệnh khi vào vùng rừng núi.

- *Khác sốt mò*: tuy sốt rét tiên phát có kéo dài nhiều ngày song vẫn có xu hướng chuyển vào sốt cơn có chu kỳ và xuất hiện những cơn sốt có thứ tự: rét - nóng rồi vã mồ hôi và hết sốt. Xét nghiệm đặc hiệu: tìm ký sinh trùng sốt rét ở máu.

### 4.2.5. Sốt phát ban chuột: Tuy không phổ biến nhưng đã gặp.

- *Giống nhau*: đều sốt cao, nhức đầu, đau cơ khớp, có ban dát sần vào ngày 4-5, bạch cầu cũng cao thấp thất thường.

- *Khác sốt mò*: sốt ban bọ chuột do Rickettsia mooseri gây nên, khởi đầu không đột ngột bằng sốt mò, hạch rất ít, phản ứng đau nhẹ, ban có cả ở lòng bàn tay. Xét nghiệm Weil-Felix thì (+) với $OX_{19}$ và (-) với $OX_k$.

### 4.2.6. Sốt ban chấy rận

Bệnh có xu hướng mất dần trên thế giới. Ở Việt Nam đợt dịch cuối cùng vào năm 1944.

+ *Giống sốt mò*: sốt cao, đau đầu, mắt đỏ, đau cơ, nổi ban cả mình và tứ chi, không có ban trong lòng bàn tay và bàn chân.

+ *Khác sốt mò*: không có vết loét, hay có lách to nhiều hơn sốt mò. Do Rickettsia prowazeki gây nên. Xét nghiệm Weil-Felix dương tính với $OX_{19}$ nhưng (-) với $OX_k$.

### 4.2.7. Sốt mò thể mới (bệnh Schichitonetsu)

- Còn được gọi là bệnh Schichitonetsu, được phát hiện ở Nhật sau chiến tranh Thế giới II.

- Do Rickettsia sennetsu gây nên. Trung gian truyền bệnh là mò Trombicula scutellaris và mò Trombicula pallida.

- *Giống sốt mò*: cũng sốt cao, nổi hạch, có ban, phản ứng Weil-Felix cũng (+) với $OX_k$.

- *Khác sốt* mò: Mùa dịch là vào đông xuân (sốt mò là mùa hè) có thể không có vết loét, ít gặp loét ở bộ phận sinh dục.Ban thường dạng sởi, hạch sưng, đau gặp nhiều hơn sốt mò.

## 5. ĐIỀU TRỊ

### 5.1. ĐIỀU TRỊ ĐẶC HIỆU

- *Sulfamid có tác dụng với Rickettsia* nhưng chỉ dùng cho thể nhẹ và ngày nay ít dùng vì trong sốt mò có viêm nội mạc mao quản dễ gây phù nề, tắc mạch; nếu điều trị Sulfamid dễ gây tổn thương cầu thận, ống thận.

- *Kháng sinh thông dụng và có hiệu quả nhất với sốt mò là Chlorocid và Tetraxyclin.* Nhưng 2 thuốc này chỉ có tác dụng hãm khuẩn chứ không diệt được khuẩn. Do vậy Rickettsia vẫn sống và tồn tại trong hạch bạch huyết, ở hệ võng nội mô (dù đã được điều trị đủ) trong nhiều ngày, nhiều tháng và dễ tái phát bệnh.

- *Liều lượng và cách dùng*: qua nghiên cứu của nhiều tác giả nhận thấy:

+ Dùng liều nhỏ 0,5g-1g/ngày không cắt được cơn sốt, vẫn sốt kéo dài.

+ Dùng liều trung bình 1g/ngày đã cắt được sốt nhưng phải 4-5 ngày sau khi dùng thuốc.

+ Dùng liều cao 2 g khởi đầu có xu hướng cắt cơn sốt nhanh hơn.

Qua thực tế chống dịch sốt mò ở Việt Nam để cắt được sốt nhanh và chống tái phát, liều điều trị và cách dùng như sau:

Ngày đầu: 2g/ngày (cho người ≥ 50 kg). Các ngày sau: 1g/ngày.

Dùng tới khi cắt sốt 2-3 ngày; tổng liều là 6 đến 7 g (liều Chlorocid và Tetraxyclin đều giống nhau). Theo cách này tỷ lệ tái phát thường ít và nhẹ. Dùng liều cao không làm giảm khả năng sinh kháng thể, nên không ảnh hưởng tới phân tích kết quả của các phản ứng huyết thanh. Đồng thời dùng liều tấn công khởi đầu cũng không gây tai biến gì cho người bệnh.

- Hầu như chưa thấy hiện tượng kháng kháng sinh trong sốt mò.

- Phối hợp Chlorocid và Tetraxyclin với liệu pháp Corticoid: Một số trường hợp sau khi dùng kháng sinh vài ngày nhiệt độ vẫn không thuyên giảm có thể dùng phối hợp với Cortancyl (nếu không có chống chỉ định) với liều trung bình ngắn ngày.

Cortancyl viên 5 mg×4viên/ngày dùng trong 2-3 ngày thì sẽ hạ nhiệt độ nhanh hơn.

### 5.2. ĐIỀU TRỊ TRIỆU CHỨNG

- *Bổ sung nước - điện giải:* ở bệnh nhân sốt mò, thường sốt cao kéo dài, ăn uống kém nên dễ có hiện tượng mất nước điện giải. Do vậy cần cho bệnh nhân uống và truyền dịch.

- *Trợ tim mạch*: trong sốt mò hay có viêm cơ tim, viêm nội mạc mao quản do vậy cần dùng các thuốc trợ tim mạch như: Ouabain, Spactein, Coramin v.v...

- *Nâng sức đề kháng*: sinh tố, dinh dưỡng, chế độ ăn.

## 6. DỰ PHÒNG

- Bảo vệ cá nhân khỏi mò đốt bằng: Mặc quần áo chẽn gấu, chân quấn xà cạp, chân tay đi bít tất, đi giầy, gài ống quần và ống tay áo trong bít tất khi đi vào vùng rừng núi có cây cối rậm rạp. Không phơi quần áo, đặt ba lô hay nằm trên cỏ...

- Diệt ấu trùng mò bằng 666, Malathion... Tổ chức diệt chuột.

- Không dùng kháng sinh dự phòng vì ít hiệu quả và tốn kém.

- Chưa có vacxin phòng bệnh.

# BỆNH TULAREMIA

## 1. LỊCH SỬ NGHIÊN CỨU VÀ DỊCH TỄ HỌC

Tularemia là bệnh truyền nhiễm cấp tính do Francisella tularensis gây ra. Bệnh gặp ở nhiều loài động vật có vú và được truyền sang người bằng đường lây truyền trực tiếp hoặc truyền qua các vector là các loài côn trùng. Bệnh có đặc điểm lâm sàng là sốt, viêm hạch lympho ngoại vi và tổn thương nhiều cơ quan khác nhau như : mắt, phổi, đường tiêu hoá

### 1.1. LỊCH SỬ NGHIÊN CỨU

Bệnh bắt đầu được nghiên cứu vào năm 1911, khi vụ dịch xảy ra ở 9 tỉnh thuộc bang California (Mỹ). Maccoi và Tiepin đã phân lập được mầm bệnh và lúc đầu gọi là Bacterium Tularensis (gọi theo tên gọi vùng xảy ra dịch là vùng hồ Tulare).

Năm 1921, Frensis đã chứng minh được là người có bị nhiễm bệnh này. Ông đề nghị gọi là bệnh Tularemia. Hiện nay, bệnh được phát hiện ở rất nhiều nước Bắc Mỹ,

châu Âu, Trung quốc, Nhật bản, Australia...; ở châu Phi cũng có bệnh nhưng tài liệu chưa nhiều.

Ở Liên Xô (cũ) bệnh được phát hiện ở người năm 1926 trong một trạm chống dịch hạch ở Astrakhan, nhưng người ta đã thấy nhiều bệnh nhân có hạch to kéo dài từ trước đó rất lâu.

Ở Việt nam, bệnh chưa được nghiên cứu, song đã có nhiều thông báo về các vụ dịch chuột, dịch sốt sưng hạch...

## 1.2. MẦM BỆNH

Francisella tularensis là trực khuẩn đường ruột, kích thước 0,2 - 0,5 micromet. Là trực khuẩn không di động, không tạo thành nha bào, có vỏ bọc, bắt màu Gram (-) (cũng bắt màu giemsa theo cách nhuộm của Romanovski). Khi nuôi cấy ở môi trường dinh dưỡng thì vi khuẩn có thể có hình gậy và bắt màu sẫm ở 2 cực giống vi khuẩn dịch hạch. Nhưng khi nhuộm ở tổ chức thì hai cực không có, đó là đặc điểm khác với Y. pestis.

F. tularensis là vi khuẩn ái khí không mọc trên môi trường dinh dưỡng thường. Chỉ nuôi cấy trên môi trường thạch có Pepton, trứng và thành phần có Sistin, Glucose và máu thỏ đã khử Fibrin. Mọc tốt nhất là ở môi trường lỏng lòng đỏ trứng gà ở > $37^0$C, pH 6,7-7,4 (hơi acid). Thời gian gần đây người ta nuôi cấy trên phôi gà. Trên môi trường đặc, khuẩn lạc của F. tularensis có 3 thể :

- *Thể S (bờ khuẩn lạc nhẵn đều):* là thể vi khuẩn có độc tính, có kháng nguyên Vi và O.

- *Thể R (bờ khuẩn lạc không nhẵn):* là thể vi khuẩn không có độc tính, chỉ có kháng nguyên O.

- *Thể trung gian*: có kháng nguyên O và một ít kháng nguyên Vi. Trực khuẩn từ những khuẩn lạc này được dùng để tạo vacxin sống.

Sức chịu đựng của vi khuẩn đối với môi trường ngoại cảnh tốt (ở $4^0$C vi khuẩn sống ở nước và đất ẩm trên 4 tháng, $1^0$C / 9 tháng. Ở các thức ăn bằng sữa vi khuẩn sống trên 3 tháng. Nếu ở xác động vật chết chúng sống được 6 tháng...). Nhưng đối với các chất thức khử trùng công nghiệp (Lyzol, Cloramin, Crezol. . .) vi khuẩn dễ bị diệt.

## 1.3. NGUỒN BỆNH

Nhiều động vật hoang dại là nguồn bệnh chứa F. tularensis: các loài chuột, thỏ, chó, bò, cừu, chim... thải vi khuẩn ra nước, đất tạo ra ổ bệnh thiên nhiên. Truyền bệnh giữa các động vật với nhau là ve vỏ cứng và các loại sâu bọ hút máu khác (có tới hàng trăm loại, riêng ở Liên Xô (cũ) đã tìm thấy 74 loài).

## 1.4. ĐƯỜNG LÂY

- Lây truyền do tiếp xúc trực tiếp ô nhiễm vi khuẩn qua đường da, niêm mạc (mắt, hô hấp, tiêu hoá) kể cả da không sây sát, qua thức ăn, nước uống hoặc lao động ở vùng ổ dịch thiên nhiên không có bảo vệ.

- Lây truyền qua vết đốt của côn trùng.

- Hiếm gặp hơn là lây qua vết cắn của động vật bị bệnh (mèo, chó, lợn, chồn...)

- Không thấy có lây trực tiếp từ người bệnh sang người lành hoặc qua đồ vật (khác dịch hạch).

### 1.5. CƠ THỂ CẢM THỤ

Mọi lứa tuổi đều có thể mắc bệnh, sau mắc bệnh để lại miễn dịch lâu bền.

## 2. CƠ CHẾ BỆNH SINH VÀ GIẢI PHẪU BỆNH LÝ

### 2.1. CƠ CHẾ BỆNH SINH

- *Vi khuẩn thâm nhập vào cơ thể qua da và niêm mạc mắt, hô hấp, tiêu hoá...* Có thể qua cả da lành. Tuỳ theo đường vào, số lượng vi khuẩn và phản ứng của đại thực bào mà diễn ra các thể lâm sàng khác nhau.

- *Giai đoạn đầu vi khuẩn theo đường bạch huyết* vào các hạch lympho khu vực. Tại đây chúng sinh sản phát triển và gây ra viêm hạch lympho. Một số vi khuẩn chết giải phóng ra nội độc tố, gây tổn thương tại chỗ. Nội độc tố ngấm vào máu gây nhiễm độc toàn thân.

- *Nếu vi khuẩn vượt qua được hàng rào lympho vào máu* gây nhiễm khuẩn huyết. Từ đó vi khuẩn đi khắp cơ thể gây tổn thương đặc hiệu các cơ quan gan, lách, phổi... và gây hiện tượng dị ứng.

- Theo Rudnhiôp, bệnh có thể chia ra các thời kỳ sau :

+ Thời kỳ xâm nhập và thích ứng ban đầu của vi khuẩn.

+ Thời kỳ nang lympho.

+ Thời kỳ phản ứng khu vực và toàn thân đầu tiên (tiên phát).

+ Thời kỳ toàn phát đường máu.

+ Thời kỳ tạo nên những ổ thứ phát.

+ Thời kỳ của những biến đổi phản ứng dị ứng.

+ Thời kỳ hồi phục.

### 2.2. GIẢI PHẪU BỆNH LÝ

- *Ở những cơ quan bị tổn thương* tạo nên những u hạt màu vàng trắng. U hạt được tạo bởi những tế bào biểu mô, tế bào lympho, tương bào, bạch cầu trung tính, bạch cầu ái kiềm, tế bào xơ. Trông bề ngoài các u hạt này giống nang lao, sau một thời gian tiến tới thoái hoá và hoại tử.

- *Ở những hạch lympho khu vực*: hạch sưng to lên, có thể làm mủ và vỡ thoát ra ngoài da và cùng lúc đó là hiện tượng viêm quanh bạch mạch. Ở thể hạch lympho thứ phát thì các hạch sẽ không làm mủ và không vỡ ra.

- *Ở lách* kể cả thể cấp và mãn đều thấy to ra. Bên trong hình thành nhiều u hạt và các ổ hoại tử nhỏ. Có hiện tượng viêm quanh các mạch tăng sinh.

- *Ở gan* cũng có thấy các ổ hoại tử, ứ trệ dòng máu, nếu lâu sẽ phát sinh xơ hoá.

- *Ống thận* có thể thấy ổ thâm nhiễm lympho, thoái hoá mỡ.

- *Cơ tim*, đặc biệt trong thể nhiễm khuẩn huyết, xuất hiện thoái hoá mỡ, những ổ thâm nhiễm và đôi khi có viêm màng ngoài tim.

- *Niêm mạc ruột* cũng tạo thành các u hạt, hoại tử, chảy máu.

- *Thể phổi tiên phát* của Tularemia giống như lao phổi. Lúc đầu là viêm họng, viêm thanh quản xuất tiết, sau chuyển thành mủ và gây nên các ổ hoại tử, viêm phổi ổ, 1/2 trường hợp có viêm màng phổi.

- *Ở 5 - 6% trường hợp* có hạch ở mắt có thể làm mủ - mí mắt phù nề. Những biến chứng đáng sợ của Tularemia là tổn thương màng não, nhu mô não và thần kinh ngoại vi.

## 3. LÂM SÀNG

### 3.1. ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG CHUNG CỦA CÁC THỂ BỆNH:

#### 3.1.1. Nung bệnh

3 - 7 ngày, nhưng cũng có khi kéo dài 2-3 tuần hoặc ngắn trong vài giờ.

#### 3.1.2. Khởi phát

Đột ngột (không có tiền triệu) nhiệt độ tăng nhanh 39-40$^0$C. Đau đầu, đau cơ, mệt mỏi, chóng mặt, chán ăn.

- Mặt xung huyết, viêm kết mạc mắt, niêm mạc miệng và có thể có những chấm xuất huyết. Lưỡi ướt bẩn.

- Sưng hạch lympho ở các vùng tuỳ theo thể bệnh.

- Gan to sớm (từ ngày thứ 2), lách to muộn hơn (5-8 ngày). Huyết áp bình thường hoặc hơi giảm.

- Bạch cầu bình thường hoặc tăng và chuyển trái. Nước tiểu có Protein và trụ niệu.

- Cuối thời kỳ khởi phát xuất hiện ho khan, phổi có ran khô (ngày 3-4 của bệnh).

- Sốt không dứt cơn hoặc dao động ít. Mạch nhanh, yếu...

- Nổi bật là những thay đổi ở máu: giảm bạch cầu, chuyển trái, tăng lympho và mono, lắng máu tăng.

- Bệnh kéo dài từ 5-7 đến 30 ngày (đa số các trường hợp 16 đến 30 ngày). Đối với thể hạch nếu không được điều trị bằng Streptomyxin bệnh có thể kéo dài 2 - 3 tháng.

### 3.2. CÁC THỂ LÂM SÀNG

Theo Rudnhiôp (1966), bệnh Tularemia được chia ra các thể lâm sàng sau :

- *Thể bệnh theo tổn thương*: thể hạch, hạch loét, hạch mắt, hạch họng, thể bụng hay thể ruột, thể phổi (viêm phế quản, viêm phổi), thể lan tràn hay thể nhiễm khuẩn huyết tiên phát.

- *Thể bệnh theo diễn biến*: cấp, kéo dài, tái phát.

- *Thể bệnh theo mức độ*: nhẹ, vừa, nặng.

### 3.2.1. Thể hạch

Thường phát sinh trong trường hợp nhiễm khuẩn qua da. Xuất hiện viêm hạch lympho khu vực, nơi đây sẽ tập trung vi khuẩn. Cũng giống như dịch hạch, có hạch tiên phát và hạch thứ phát. Vị trí hạch phụ thuộc vào nơi vào của vi khuẩn và sự di chuyển của chúng đến các hạch lympho gần đó.

Vào ngày thứ 2-3, hạch sẽ sưng và rất đau. Những ngày sau, hạch to lên nhanh, kích thước có thể nhỏ bằng ngón tay cho tới to bằng quả trứng lớn. Nhưng đồng thời đau cũng giảm dần. Da xung quanh hạch cũng viêm nhẹ nhưng về hình thể chúng không thay đổi rõ, bờ hạch rõ.

Sự phát triển của hạch tiên phát rất khác nhau: ở 1/2 số bệnh nhân hạch hấp thu chậm, sau 1-4 tháng hạch trở về bình thường. Các trường hợp khác, sau 3-4 tháng hạch sẽ hoá mủ, mềm ra, da tại vùng đó phù nề và cuối cùng vỡ mủ (mủ chảy qua lỗ dò). Mủ tương đối đặc, màu sữa trắng, không có mùi. Xét nghiệm mủ có thể thấy F. tularensis trong vòng 3 tuần đầu. Hạch vỡ liền sẹo rất chậm và để lại sẹo cứng, đôi khi để lại cục xơ.

Hạch tiên phát có thể có một hạch hoặc nhiều hạch. Nơi thường thấy nhất là nách, bẹn, đùi. Nếu nhiễm qua đường ăn uống thì thấy hạch cổ và dưới hàm.

Nếu có nhiễm khuẩn huyết thì xuất hiện hạch thứ phát ở những nơi xa. Nhưng hạch này thường không to, ít đau và hấp thu hoàn toàn không thành mủ.

Cùng với hạch sưng bệnh nhân có sốt cao, đôi khi sốt kiểu 2 sóng, tình trạng nhiễm độc toàn thân rõ.

### 3.2.2. Thể hạch loét

Phát sinh khi vi khuẩn qua nơi da sây sát, qua vết đốt của ve, muỗi, ruồi trâu... Trên vết đốt, sau 1-2 ngày tạo thành nốt dát, rồi phỏng nước, mụn mủ và cuối cùng tạo thành nốt loét miệng núi lửa ít đau, bờ vết loét gồ cao lên và cứng, mặt vết loét phủ một màng sẫm màu, bờ xung quanh trắng. Có thể viêm hạch lympho khu vực quanh vết loét. Có thể có ngoại ban, mụn nước, nốt phỏng, nốt dát...

### 3.2.3. Thể hạch mắt

Phát sinh khi vi khuẩn qua niêm mạc mắt. Thể này gây viêm kết mạc nặng gây nốt phỏng và loét niêm mạc. Từ đó thoát ra dịch, mủ màu vàng đặc. Nốt loét có kích thước khoảng 0,25 cm. Hạch dưới hàm, hạch cạnh mang tai, hạch cổ sưng to, đau. Tình trạng toàn thân nặng. Nếu tổn thương cả 2 mắt thì thường nặng và tử vong vào ngày thứ 6-8 của bệnh.

### 3.2.4. Thể hạch họng

Xảy ra khi vi khuẩn xâm nhập qua đường miệng. Ngoài những triệu chứng như trên còn thấy: đau họng, nuốt khó, họng đỏ. Hạch hạnh nhân (Amydal) sưng to, phù nề, trên mặt có phủ màng trắng đục hoại tử, màng này khó bóc ra giống như màng giả của bệnh bạch hầu, nhưng có điều khác là không phát triển quá giới hạn của Amydal, tổn thương chủ yếu ở Amydal. Thường gặp là tổn thương một bên amydal. Ở những bệnh nhân có sưng cả hạch dưới hàm, hạch cổ, hạch mang tai thì đôi khi hạch sẽ hoá mủ và tiến triển kéo dài.

### 3.2.5. Thể hạch bụng (thể bụng)

Xảy ra khi vi khuẩn xâm nhập vào cùng thức ăn. Gây sưng các hạch lympho mạc treo, kích thích màng bụng gây các cơn đau bụng nặng, buồn nôn và nôn nhiều, chán ăn.

Phát sinh khi vi khuẩn vào theo đường hô hấp (hít bụi có vi khuẩn) gây viêm phổi. Ở một số trường hợp tổn thương ở đường khí đạo (viêm phế quản).

- *Viêm phế quản*: tổn thương ở các nang lympho khí phế quản và trung thất. Bệnh nhân vào viện với triệu chứng giống cúm, đau ngực, ho khan, nghe thấy ran khô rải rác... Bệnh kéo dài 10 - 12 ngày và khỏi.

- *Viêm phổi*: thường diễn biến kéo dài 2 tháng hoặc hơn. Khám phổi thấy ran khô và còn thấy có nhiều ran ẩm nhỏ hạt. Viêm phổi do Tularemia có đặc điểm là thường có xu hướng tái phát và đi tới các biến chứng như: giãn phế quản, áp xe phổi, viêm màng phổi, hoại thư phổi và tạo nên các hang.

### 3.2.7. Thể viêm phổi thứ phát

Có thể coi là biến chứng của bất kỳ thể nào khi vi khuẩn theo đường máu tới nhu mô phổi hoặc là theo đường bạch huyết tới các hạch lympho khí phế quản và từ đó vào nhu mô phổi dẫn tới viêm phổi ổ nhỏ hoặc là viêm phế quản.

### 3.2.8. Thể lan tràn hay nhiễm khuẩn huyết tiên phát

- Thường phát triển ở những cơ thể yếu. Ở thể này không thấy tổn thương tại chỗ khu trú. Bệnh đột ngột với sốt 39-40$^0$C. Đau đầu, mệt mỏi, đau cơ. Sốt có thể dao động trong ngày (không có hình cao nguyên như trong thương hàn, nhiễm khuẩn huyết do dịch hạch, sốt phát ban...). Gan, lách to ngay từ ngày đầu của bệnh.

- Tim: tiếng tim mờ, huyết áp giảm, mạch yếu, tốc độ máu lắng tăng 40-50 mm giờ đầu.

- Máu: Bạch cầu tăng vừa hoặc nhẹ. Bạch cầu lympho và mono tăng, công thức bạch cầu chuyển trái.

- Sốt kéo dài khoảng 3 tuần. Thời kỳ sau ở đa số bệnh nhân xuất hiện hồng ban dầy và đối xứng ở chi trên, dưới, mặt, cổ, ngực, kiểu "bít tất" ở chân và tay, "đeo mạng"..., ban mất sau 8-12 ngày.

- Những biến chứng nặng có thể dẫn tới: viêm phổi thứ phát, viêm màng não hoặc viêm màng não-não thứ phát, loạn thần nhiễm trùng, loạn dưỡng thần kinh thực vật, viêm cơ tim và tái phát muộn.

## 4. CHẨN ĐOÁN

### 4.1. CHẨN ĐOÁN XÁC ĐỊNH

### 4.1.1. Lâm sàng

Tuỳ theo thể bệnh.

### 4.1.2. Dịch tễ

Có ổ bệnh thiên nhiên.

### 4.1.3. Xét nghiệm

Dựa vào phương pháp sinh vật học, huyết thanh học và phản ứng trong da.

- *Phương pháp sinh vật*: cấy truyền cho động vật thực nghiệm (chuột nhắt và chuột lang). Bệnh phẩm: chọc hạch trước ngày 14-20 của bệnh, hoặc lấy mủ của vết loét (lấy vào trước ngày 8-12, trộn vào dung dịch sinh lý), chất bài tiết của niêm mạc mắt (lấy trước ngày15 - 17), máu (6ml) trước ngày thứ 6. Tiêm bệnh phẩm dưới da hoặc vào màng bụng, động vật thực nghiệm sẽ nhiễm bệnh và chết vào ngày thứ 4 - 14.

Lấy mẩu gan, lách, hạch cấy vào môi trường mật để phân lập vi khuẩn.

- *Phương pháp huyết thanh*: phản ứng ngưng kết (kháng nguyên F. tularensis, 1ml chứa 1 tỷ vi khuẩn) phản ứng dương tính khi hiệu giá kháng thể ở độ pha loãng ≥1/100 vào tuần thứ 4 trở đi.

- *Phản ứng trong da*: tiêm trong da cẳng tay 0,1 ml Tularin (vi khuẩn đã chết) sau 24, 36, 48 giờ đọc kết quả. Phản ứng (+) nếu có hiện tượng phù nề viêm. Nếu chỉ xung huyết mà mất đi sau một ngày là (-).

## 4.2. CHẨN ĐOÁN PHÂN BIỆT

### 4.2.1. Nếu có hạch, sốt và tiếp xúc với chuột

Cần phải chẩn đoán phân biệt với *dịch hạch*. Hạch trong bệnh Tularemia dễ xác định bờ, đau vừa. Mặc dù nhiệt độ cao nhưng trạng thái tâm thần kinh tốt, hệ tim mạch bình thường.

Trong dịch hạch do viêm xung quanh hạch nên giới hạn hạch không rõ, đau nhiều. Do tình trạng nhiễm độc nặng cho nên có thể mê sảng - u ám, lưỡi phủ màu trắng, huyết áp tụt - mạch yếu.

### 4.2.2. Thể hạch có loét

Phải chẩn đoán phân biệt với *bệnh than*: bệnh than vết loét phù nề nhiều và mất cảm giác (không đau) kể cả khi đâm kim vào.

### 4.2.3. Chẩn đoán phân biệt với lao hạch

Lao hạch tiến triển chậm và đa dạng, phân biệt chắc chắn bằng giải phẫu bệnh lý.

### 4.2.4. Với thể gây tổn thương đường hô hấp

Chẩn đoán phân biệt với *cúm và nhiễm virut hô hấp*. Không có hiện tượng viêm xuất tiết mũi họng.

### 4.2.5. Với Tularemia thể nhiễm khuẩn huyết

Cần chẩn đoán phân biệt với *thương hàn:* chủ yếu là dựa vào tính chất sốt, đặc điểm của ban và thời kỳ mọc ban. Yếu tố quan trọng là dựa vào dịch tễ. Chẩn đoán xác định vẫn là dựa vào vi khuẩn học.

## 5. ĐIỀU TRỊ - DỰ PHÒNG

### 5.1. ĐIỀU TRỊ ĐẶC HIỆU

- *Kháng sinh*: Streptomycin, Gentamycin, Cephalosporin thế hệ 3, Rifampycin. Kháng sinh có tác dụng nhưng kém hơn là Levomycetin, Tetracyclin...(tốt nhất là Streptomycin). Thời gian dùng kháng sinh trong 7-10 ngày, thể nặng có thể kéo dài 2 tuần.

Streptomycin liều 7,5-10 mg/kg/1lần x2 lần/ngày tiêm bắp thịt. Những thể nặng có thể dùng liều 15 mg/kg/1lần trong 2-3 ngày đầu.

- *Đối với những thể kéo dài và mãn tính dùng vacxin*, liều 1-5-10-15 triệu vi khuẩn/1 mũi. Cách nhau 5 - 6 ngày, một đợt điều trị là 6-8-12 mũi.

Phản ứng của vacxin: Tại chỗ: phù nề, hạch khu vực. Toàn thân: rét run, nóng, nhệt độ tăng $38^0$C hoặc hơn.

Chống chỉ định dùng cho bệnh nhân suy tim mất bù, lao tiến triển, bệnh thận, phụ nữ có thai.

### 5.2. ĐIỀU TRỊ TRIỆU CHỨNG

- Truyền dịch, giải độc

- Đối với những hạch vỡ có thể rửa sạch và thay băng.

- Mắt viêm: giỏ mắt bằng dung dịch kháng sinh, nếu nặng có thể giỏ Hydrocortison.

### 5.3. DỰ PHÒNG

- Ở ổ dịch có thể chủng vacxin.

- Giữ vệ sinh tốt những nơi công cộng và dùng mọi biện pháp để diệt chuột, diệt ve và các loại côn trùng hút máu khác.

- Bảo vệ nguồn nước, nguồn thực phẩm.

# BỆNH LYME
## (Lyme Borreliosis)

## 1. SƠ LƯỢC VỀ LỊCH SỬ VÀ DỊCH TỄ HỌC

Bệnh Lyme là bệnh từ động vật lây sang người, do xoắn khuẩn Borrelia burgdoferi gây nên. Bệnh có đặc điểm lâm sàng là hình thành những ban đỏ di chuyển trên da cùng với những tổn thương toàn thân, khớp, tim, thần kinh. Bệnh thường có xu hướng kéo dài hàng tháng cho tới hàng năm nếu không được điều trị.

### 1.1. VÀI NÉT VỀ LỊCH SỬ BỆNH

- Năm 1973, bệnh được phát hiện lần đầu ở Lyme - một thành phố thuộc bang Connecticut - Mỹ. Tiếp theo, bệnh được phát hiện ở một số vùng khác của nước Mỹ, châu Âu, châu Á, châu Úc.

- Ở Việt nam, năm 1991, bệnh lần đầu tiên đã được phát hiện bởi một nhóm các nhà nghiên cứu của viện quân y 103 - Học viện Quân y.

### 1.2. MẦM BỆNH

- *Là xoắn khuẩn Borrelia burgdoferi*, có trung bình 7-10 vòng xoắn, di động mạnh. Nuôi cấy cần có môi trường giàu chất dinh dưỡng như môi trường Relly và nhiệt độ thích hợp từ $34^0C$ - $37^0C$.

- *B. burgdoferi có sự khác nhau về kiểu gen* (genotype) *và kiểu hình* (phenotype) giữa các vùng Bắc Mỹ, châu Âu, châu Á. Do vậy, biểu hiện bệnh cũng không giống hệt nhau.

### 1.3. DỊCH TỄ HỌC

#### 1.3.1. Nguồn bệnh

Là các động vật hoang dã đặc biệt là các loài gặm nhấm (chuột nhỏ, sóc), hươu, hoẵng, một số loài chim và ve (ve vừa là nguồn bệnh và vừa là trung gian truyền bệnh). Các con vật này mang mầm bệnh một thời gian dài mà không biểu hiện bệnh.

#### 1.3.2. Đường lây và trung gian truyền bệnh

Bệnh lây đường máu do ve truyền bênh. Ve truyền mầm bệnh giữa các động vật với nhau và sang người khi hút máu. Ve có thể truyền bệnh ở tất cả các giai đoạn phát triển của nó. Một số loài ve truyền bệnh này là:

- Ixode dammini ở Đông nước Mỹ.
- Ixodes pacificus ở miền Tây nước Mỹ.
- Ixodes ricinus ở châu Âu.
- Ixodes persulcatus ở châu Á.

### 1.3.3. Thụ bệnh và miễn dịch

- Mọi người, mọi lứa tuổi đều có khả năng mắc bệnh. Nhưng những người có nguy cơ là những người làm những nghề có thể tiếp xúc với ve như: nông dân, người làm nghề rừng hoặc khi đi chơi, cắm trại, tập luyện trong rừng...

- Dịch bệnh thường phát mạnh vào các tháng hè

- Miễn dịch sau mắc bệnh yếu, không vững bền nên có thể tái nhiễm.

## 2. CƠ CHẾ BỆNH SINH

Bệnh Lyme có cơ chế bệnh sinh giống như bệnh giang mai, tiến triển thành 3 giai đoạn:

- *Giai đoạn1*: B. burgdoferi chỉ khu trú ở nơi da bị ve đốt và biểu hiện lâm sàng là một ban đỏ mãn tính di chuyển. Tổn thương da này thường biến mất sau vài tuần dù không được điều trị.

- *Giai đoạn 2*: Từ ổ tổn thương ở da, B. burgdoferi đột nhập vào máu, tới các cơ quan và gây tổn thương các cơ quan này. Những cơ quan hay tổn thương là : khớp, tim, hệ thần kinh... Dù không được điều trị, các triệu chứng của giai đoạn này cũng tự khỏi. Nhưng B. burgdoferi vẫn tồn tại trong các cơ quan này kéo dài nhiều tháng, nhiều năm và phát bệnh trở lại tạo nên giai đoạn 3.

- *Giai đoạn 3*: Giai đoạn mãn tính của bệnh. Người ta cho rằng : hình ảnh lâm sàng của bệnh Lyme là do sự đáp ứng miễn dịch của người bệnh.

## 3. LÂM SÀNG

Sau khi bị ve đốt, có thời gian nung bệnh khoảng 3-30 ngày. Bệnh diễn biến thành 3 giai đoạn nếu không được điều trị:

### 3.1. GIAI ĐOẠN 1 - GIAI ĐOẠN KHU TRÚ

- *Triệu chứng chủ yếu là*: ban đỏ di chuyển. Tại nơi bị ve đốt, lúc đầu xuất hiện một nốt dát đỏ hoặc sẩn đỏ, sau đó tổn thương này lan rộng ra thành ban đỏ. Ban có đường kính thường lớn 5-10 cm và có thể lớn hơn. Có hình bầu dục, ở ngoại vi đỏ hơn ở trung tâm. Ban này không gây đau, không ngứa nên bệnh nhân thường không nhận biết được, nếu vị trí ban ở chỗ kín. Vị trí mọc ban thường gặp 50% ở chi dưới (kheo chân, phần trên của đùi), có thể ở thân mình, chi trên và đôi khi ở mặt. Tuy vậy, theo các tác giả Mỹ có khoảng 25% số bệnh nhân không có ban này.

- *Các triệu chứng khác*: có thể sưng hạch khu vực, có thể có những biểu hiện toàn thân như: Sốt, đau đầu, đau khớp. Khi có biểu hiện toàn thân là báo hiệu có sự lan tràn theo đường máu sớm của mầm bệnh.

- *Tiến triển*: Dù không được điều trị đặc hiệu, ban đỏ và các triệu chứng khác cũng hết dần và không để lại di chứng.

### 3.2. GIAI ĐOẠN 2-XOẮN KHUẨN VÀO MÁU, GÂY TỔN THƯƠNG CÁC CƠ QUAN

Giai đoạn 2 xuất hiện vài tuần hoặc vài tháng sau khi ban đỏ di chuyển của giai đoạn 1 tự biến mất. Những biểu hiện của giai đoạn 2 gồm có:

### 3.2.1. Biểu hiện toàn thân

Sốt có gai rét hoặc rét run, đau đầu nặng nề, đau cơ, đau khớp, đau mỏi toàn thân, mệt mỏi.

### 3.2.2. Biểu hiện ở da

Xuất hiện một đợt ban đỏ di chuyển mới với tính chất tổn thương và tiến triển giống như giai đoạn một nhưng số lượng ban nhiều hơn. Tuy nhiên có 30-50% bệnh nhân không thấy ban.

### 3.2.3. Các biểu hiện ở khớp

- Đau nhiều khớp: hay gặp và biểu hiện sớm.

- Viêm khớp: biểu hiện muộn hơn và ít gặp hơn. Hay gặp viêm một khớp hoặc viêm khớp có ít dịch. Thường là khớp lớn, nhất là khớp gối. Biểu hiện viêm khớp kiểu cấp tính và tiến triển từng đợt để dần chuyển sang giai đoạn mãn tính ở giai đoạn 3.

### 3.2.4. Biểu hiện ở tim

- Gặp khoảng 8% số bệnh nhân ở Mỹ.

- Có thể bị viêm cơ tim, viêm màng ngoài tim biểu hiện rõ bằng các triệu chứng lâm sàng hoặc chỉ thấy ở điện tim.

- Những tổn thương tim này có đặc tính thay đổi theo từng lúc và tiến triển thường tự khỏi không có di chứng.

### 3.2.5. Biểu hiện ở hệ thần kinh

- Gặp khoảng 15% số bệnh nhân ở Mỹ nhưng rất hay gặp ở Pháp và các nước châu Âu.

- Tổn thương trung ương như: viêm não, viêm tiểu não, viêm tuỷ.

- Viêm màng nãonước trong: Dịch não tuỷ có tăng tế bào lympho (khoảng 100 tế bào/ml), Protein tăng, Glucose bình thường hoặc giảm nhẹ.

- Tổn thương thần kinh ngoại vi: viêm rễ thần kinh, viêm dây thần kinh kể cả các thần kinh sọ não như viêm dây VII một bên hoặc hai bên và các dây thần kinh sọ não khác.

- Các tổn thương thần kinh có thể phối hợp nhiều tổn thương và cũng hết sau vài tháng để rồi chuyển sang giai đoạn 3.

### 3.2.6. Biểu hiện khác, hiếm gặp hơn

- Viêm gan.

- Mắt : viêm kết mạc, viêm màng bồ đào...

## 3.3. GIAI ĐOẠN 3 - GIAI ĐOẠN MUỘN, DIỄN BIẾN KÉO DÀI

Nhiều tháng hoặc nhiều năm sau, khoảng 60% số bệnh nhân ở Mỹ không được điều trị, xuất hiện các biểu hiện của giai đoạn 3 là :

- *Biểu hiện ở da*: viêm da đầu chi mãn tính teo đét, thường bị ở chân. Lúc đầu chỉ là xâm nhiễm viêm, sau nhiều tháng hoặc nhiều năm, tiến triển tới teo đét da làm nổi

rõ mạng mao mạch da. Ngoài ra, có thể có các u lympho da lành tính ở mặt và vùng sinh dục. Đó là những cục có đường kính 1-2 cm màu đỏ hoặc tím.

- *Biểu hiện ở khớp*: viêm khớp với tính chất viêm nhiều đợt, có tràn dịch khớp với lượng dịch ít, hay bị ở khớp lớn thường là khớp gối, không đối xứng. Kéo dài nhiều tuần hoặc nhiều tháng. Hầu hết bệnh nhân đều có các đợt tái phát viêm khớp hàng năm. Một số ít tiến triển viêm khớp mãn tính một hoặc cả hai khớp gối với hiện tượng mòn sụn và xương.

- *Biểu hiện thần kinh:* hay gặp các tổn thương ở tuỷ như xơ hoá từng mảng hoặc hội chứng ép tuỷ hoặc có tổn thương não gây ra các triệu chứng tâm thần và thần kinh khác nhau.

## 4. CHẨN ĐOÁN

### 4.1. CHẨN ĐOÁN XÁC ĐỊNH

- Có các triệu chứng lâm sàng đặc trưng.

- Xét nghiệm máu: Số lượng bạch cầu thường bình thường, máu lắng giờ đầu thường dưới 30 mm.

- Huyết thanh chẩn đoán: có nhiều kỹ thuật được áp dụng như : miễn dịch huỳnh quang, ngưng kết hồng cầu, ELISA, Western Blot. Nhưng không có kỹ thuật nào là chuẩn tuyệt đối vì còn tồn tại :

+ Dương tính giả: do bệnh nhân đã có kháng thể với các mầm bệnh gần với Borrelia như Treponema, Leptospira hoặc do bệnh nhân đã từng tiếp xúc với B. burgdoferi.

+ Âm tính giả: đặc biệt ở giai đoạn 1 (gặp ở 50% số bệnh nhân).

- *Trong thể thần kinh*: tìm thấy kháng thể trong dịch não tuỷ là tài liệu có giá trị trong chẩn đoán bệnh.

- *Phân lập B. burgdoferi* trong máu, dịch não tuỷ hoặc sinh thiết da: có giá trị chẩn đoán quyết định.

### 4.2. CHẨN ĐOÁN PHÂN BIỆT

#### 4.2.1. Ở giai đoạn 1

Cần chẩn đoán phân biệt với những phản ứng da do các côn trùng khác đốt:

Ban đỏ trong bệnh Lyme thường không ngứa như ban đỏ do các côn trùng khác đốt và thường có kích thước rất to.

#### 4.2.2. Ở giai đoạn 2 và 3

Cần chẩn đoán phân biệt với:

- Nhiễm khuẩn huyết do các mầm bệnh khác.

Viêm khớp cấp hoặc viêm khớp mãn...

## 5. ĐIỀU TRỊ

### 5.1. KHÁNG SINH DIỆT MẦM BỆNH

Có 2 nhóm kháng sinh có tác dụng tốt với B. burgdoferi là nhóm Beta-lactam và Cyclin. Ngoài ra Erythromycin cũng có tác dụng nhưng kém hơn.

#### 5.1.1. Khi chỉ có ban đỏ đơn độc, không có triệu chứng nhiễm khuẩn huyết

Dùng kháng sinh đường uống :

- Amoxycilin 3 - 4 g/ngày x 10 ngày cho người lớn.
- Doxycyclin 200 mg/ngày x 10 ngày cho người lớn.

#### 5.1.2. Khi có ban đỏ kèm với các triệu chứng nhiễm khuẩn huyết hoặc ở giai đoạn 2 của bệnh

- Amoxycilin 6 - 8 g/ngày x 20-30 ngày.
- Ceftriaxon 2 -4 g/ngày x 20-30 ngày, tiêm bắp thịt hoặc tĩnh mạch.

#### 5.1.3. Ở giai đoạn 3

Ceftriaxon 4g/ngày x tối thiểu là 30 ngày tiêm bắp hoặc tĩnh mạch.

- *Chú ý:* trong các thể toàn thân (có nhiễm khuẩn huyết và tổn thương nhiều cơ quan) cần dùng liều tăng dần để tránh phản ứng Jarisch Herxheimer.

### 5.2. ĐIỀU TRỊ TRIỆU CHỨNG

- An thần.
- Hạ sốt, giảm đau.
- Bù nước và điện giải.
- Trợ tim mạch, vitamin B, C; ăn uống dinh dưỡng tốt...

## 6. PHÒNG BỆNH

- Việc phòng bệnh còn gặp khó khăn vì nhiều loại nguồn bệnh và vì ve kháng với nhiều thuốc diệt côn trùng.
- Cách phòng bệnh tốt nhất là đề phòng cá nhân, chống bị ve đốt khi phải làm việc hoặc đi vào vùng có ve như: đi tất, quấn xà cạp, đi găng tay...
- Khi thấy ve trên da thì lấy ngay lập tức lấy ve ra khỏi cơ thể.
- Không dùng kháng sinh dự phòng cho người bị ve đốt trừ phụ nữ có thai. Để tránh nguy cơ cho thai nhi, có thể dùng Amoxycilin.

# VIÊM NÃO DO VIRUT
## (Viral Encephalitis)

Viêm não virut (VNVR) là một quá trình bệnh lý viêm xảy ra ở tổ chức nhu mô não, do nhiều loại virut có ái lực với tế bào thần kinh gây ra. Đặc điểm lâm sàng đa dạng, nhưng chủ yếu là hội chứng não cấp gây rối loạn ý thức với nhiều mức độ khác nhau.

## 1. CÁC CĂN NGUYÊN GÂY VNVR

### 1.1. CÁC VIRUT GÂY VIÊM NÃO TIÊN PHÁT

Virut viêm não (VRVN) tiên phát là các virut có tế bào đích là các tế bào thần kinh, gây các tổn thương trực tiếp cho các tế bào này. Các VRVN tiên phát là:

- Togaviridae: Ngựa miền Đông, Ngựa miền Tây, Ngựa Venezuela
- Flaviviridae: St. Louis, Thung lũng Murray, Tây sông Nile, VRVN Nhật bản, Dengue, Các VR ve truyền (Tick - borne complex)
- Bunyaviridae: La Crosse, Thung lũng Rift, Toscana
- Paramyxoviridae: Quai bị, Sởi, Hendra, Nipah
- Arenaviridae: Lymphocytic chorio-meningitis, Machupo, Lassa, Junin
- Piconaviridae: Bại liệt, Coxsackie, Echo, Viêm gan A
- Reoviridae: Sốt ve Colorado
- Rhabdoviridae: Lyssa, Dại
- Filoviridae: Ebola, Marburg
- Retroviridae: HIV
- Herpesviridae: Herpes simplex typ 1 và 2, VZV (Varicella-zoster), EBV (Epstein-Barr virus), CMV (Cytomegalovirus)
- Adenoviridae: Adenovirus

### 1.2. CÁC VIRUT GÂY VIÊM NÃO THỨ PHÁT

Các VRVN thứ phát gây tổn thương tế bào thần kinh đệm:

- Togaviridae: Rubella
- Orthomyxoviridae: Cúm
- Paramyxoviridae: Quai bị, sởi
- Poxviridae: Đậu bò (Cowpox -Vaccinia virus)
- Herpesviridae: CMV, VZV

## 2. NHỮNG ĐẶC ĐIỂM CHUNG VỀ LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG CỦA VNVR

### 2.1. HỘI CHỨNG NHIỄM KHUẨN - NHIỄM ĐỘC

Thường có nhiều biểu hiện khác nhau, tuỳ theo căn nguyên. Tuy nhiên đa số có sốt. Một số trường hợp có bạch cầu máu ngoại vi tăng và tỷ lệ bạch cầu đa nhân tăng (hay gặp trong VNVR do virut Arbo).

### 2.2. NHỮNG RỐI LOẠN VỀ TÂM - THẦN KINH

Thường rất đa dạng với những rối loạn chính sau:

- *Thay đổi về ý thức*: tuỳ theo mức độ bệnh, có thể gặp lơ mơ, ngủ lịm, bán hôn mê và hôn mê.

- *Rối loạn tâm thần*: mê sảng, mất định hướng, ảo giác, loạn thần, rối loạn cử chỉ và nhân cách...

- *Có cơn co giật kiểu động kinh*: thường gặp ở 50% số bệnh nhân nặng, có thể co giật cục bộ hoặc toàn thân.

- *Tổn thương thần kinh khu trú*: mất vận động ngôn ngữ, thất điều, bại hoặc liệt nhẹ, tăng phản xạ gân xương, xuất hiện phản xạ bệnh lý bó tháp (+), rung giật cơ, liệt các dây thần kinh vận nhãn, dây VII...

- *Các triệu chứng do tổn thương trục dưới đồi - tuyến yên* (rối loạn thần kinh thực vật) như: rối loạn điều hoà thân nhiệt, tăng tiết mồ hôi, đái tháo nhạt...

### 2.3. XÉT NGHIỆM DỊCH NÃO TUỶ

#### 2.3.1. Tế bào trong dịch não tuỷ

- Hầu hết (85% trường hợp) có tăng nhẹ tế bào (trên 5 đến vài chục tế bào/mm$^3$), chủ yếu là tế bào lympho. Tuy nhiên, ở lần chọc ống sống thắt lưng đầu tiên (giai đoạn sớm) hoặc ở bệnh nhân suy giảm miễn dịch... không thấy tăng tế bào trong dịch não tuỷ. Khoảng 10% số bệnh nhân có số lượng tế bào lympho trong dịch não tuỷ lớn hơn 500/mm$^3$, số ít có thể >1000/mm3 (hay gặp trong viêm não ngựa miền Đông, viêm não California, viêm não do virut quai bị và do LCMV...)

- Một số VRVN không tăng tế bào lympho, thường gặp do EBV, CMV và HSV.

- Một số viêm não có tăng bạch cầu neutro trong DNT (hay gặp trong viêm não ngựa miền Đông, viêm não do VR ECHO 9, một số VR đường ruột khác). Tuy nhiên, những trường hợp xét nghiệm dịch não tuỷ có bạch cầu neutro tăng chậm (sau >48 giờ), cần phân biệt với các căn nguyên do vi khuẩn, hoặc các căn nguyên khác.

- Một số trường hợp (khoảng 20% trường hợp VNVR do HSV,CTFV và viêm não California) trong DNT có thể có hồng cầu >500 tế bào/mm$^3$.

#### 2.3.2. Xét nghiệm sinh hoá trong dịch não tuỷ

- Protein: thường tăng nhẹ.

- Glucose: thường là bình thường, đôi khi tăng nhẹ.

### 2.4. DI CHỨNG DO VNVR

Nếu bệnh nhân VNVR không tử vong có thể để lại nhiều loại di chứng khác nhau, trong đó chủ yếu là các di chứng về tâm thần kinh.

- 80% viêm não ngựa miền Đông có di chứng nặng về thần kinh.

- VNVR ít gây di chứng: EBV, California, VN ngựa Venezuela.

- Tỷ lệ và mức độ di chứng phụ thuộc vào tuổi, tình trạng ý thức của bệnh nhân khi vào viện. Bệnh nhân hôn mê sâu, Glasgow ≤ 6 điểm thì dễ tử vong hoặc để lại những di chứng nặng. Bệnh nhân ≤ 30 tuổi và ít rối loạn ý thức: thường khỏi, di chứng nhẹ...

## 3. NHỮNG XÉT NGHIỆM CHẨN ĐOÁN CĂN NGUYÊN VNVR

### 3.1. XÉT NGHIỆM TÌM CĂN NGUYÊN TRONG DỊCH NÃO TUỶ

- *Phân lập virut trong dịch não tuỷ:* thường không kết quả.

- *Kỹ thuật PCR (khuyếch đại acid nhân virut) trong dịch não tuỷ*: hiện nay đang được sử dụng rộng rãi và được xem như một kỹ thuật cơ bản trong chẩn đoán VNVR ở các nước tiên tiến, đặc biệt VNVR do CMV, EBV, virut thuỷ đậu và virut đường ruột.

- *Tìm kháng nguyên trong dịch não tuỷ*: những trường hợp nghi ngờ VNVR do HSV có thể tìm kháng nguyên glycoprotein của HSV trong dịch não tuỷ. Nhưng xét nghiệm này cần phải làm sớm trong tuần đầu của bệnh.

- *Phát hiện kháng thể đặc hiệu chống virut trong dịch não tuỷ và trong huyết thanh*. Các xét nghiệm này cần được làm hai lần, cách nhau 2 tuần để xác định biến động của kháng thể. Khi phát hiện thấy kháng thể đặc hiệu chống virut typ IgM trong dịch não tuỷ và trong huyết thanh cũng có giá trị chẩn đoán. Chỉ số kháng thể đặc hiệu chống virut trong dịch não tuỷ so với trong huyết thanh khi ≥ 1,5 lần cũng có giá trị chẩn đoán.

### 3.2. KỸ THUẬT ĐIỆN NÃO ĐỒ (EEG), CHỤP CẮT LỚP VI TÍNH (CT) VÀ CHỤP CỘNG HƯỞNG TỪ (MRI)

Các kỹ thuật này chỉ có giá trị định hướng các tổn thương ở não là lan toả hay cục bộ. Vì vậy, chỉ có thể giúp cho hướng chẩn đoán nghi ngờ là VNVR, chứ không có giá trị chẩn đoán quyết định. Tuy nhiên, các kỹ thuật này có thể rất có giá trị trong chẩn đoán phân biệt với các bệnh lý khác của não (như u, áp xe, xuất huyết não...).

Ở bệnh nhân VNVR, các kỹ thuật EEG, CT, MRI có thể thấy các hình ảnh sau:

- *EEG*: giai đoạn cấp có thể có những sóng gai nhọn xuất hiện có chu kỳ trên nền sóng gai chậm, biên độ thấp. Các sóng này thường gặp ở thuỳ thái dương. Giai đoạn bán cấp thấy xuất hiện sóng delta và theta.

- *CT*: có thể thấy những vùng giảm tỷ trọng không đồng đều, gianh giới không rõ, hấp thu chậm, kích thước lớn lan toả, các khe cuốn não lớn... Các tổn thương thường ở rải rác hai bán cầu, nhưng gặp nhiều ở thuỳ thái dương.

- *MRI*: có thể thấy dấu hiệu tăng đậm ở các thuỳ trán, thái dương...

### 3.3. SINH THIẾT NÃO

Trước khi có kỹ thuật PCR thì sinh thiết não được coi là "tiêu chuẩn vàng" để chẩn đoán xác định VNVR, nhất là VNVR do HSV. Hiện nay kỹ thuật này ít được áp dụng. Tổ chức não sau khi sinh thiết được kiểm tra mô bệnh học và siêu cấu trúc. Kết quả chính xác trên 95%. Nhưng kỹ thuật này gây nhiều tai biến: 0,5 - 2% (chảy máu, phù nề tại chỗ, động kinh cục bộ, nhiễm khuẩn...) và có thể gây tử vong do kỹ thuật (0,2%).

## 4. VIÊM NÃO DO VIRUT ARBO

### 4.1. NHỮNG ĐẶC ĐIỂM CHUNG CỦA VNVR ARBO

#### 4.1.1. Những đặc điểm về dịch tễ học

**Đặc điểm dịch tễ học chính các virut Arbo gây viêm não (theo Peters C.J., 1998)**

| Virut | Trung gian truyền bệnh và Vật chủ chính | Thời gian ủ bệnh (ngày) | Tỷ lệ thụ bệnh | Tuổi mắc bệnh | % chết | Di chứng |
|---|---|---|---|---|---|---|
| La Crosse (California) | - Aedes triseriatus<br>- Sóc | 3 - 7 | < i/1000 | <15 tuổi | < 0,5 | hiếm |
| St. Louis | - Culex tarsalis<br>- Culex pipiens<br>- Culex quinquefasciatus<br>- Chim | 4 - 21 | <1/200 | (*) | ≈ 10% | 20% |
| Nhật bản | - Culex tritaeniorhyncus<br>- Chim | 5-15 | 1/200-1/300 | (**) | 20-50 | |
| Miền Tây sông Nile | - Muỗi Culex<br>- Chim | 3-6 | rất thấp | ng.lớn, trẻ em | ? | ? |
| Trung Âu | - Ixodes ricinus<br>- Thỏ và Động vật có vú | 7-14 | 1/12 | mọi tuổi | 1-5 | ít |
| Xuân - Hè Nga | - Ixodes persulcatus<br>- Động vật có vú | 7-14 | - | mọi tuổi | 20 | nhiều |
| Powassan | - Ixodes cookei<br>- Khỉ hoang dại | 10 | - | mọi tuổi | 10 | nhiều |
| Ngựa miền Đông | - Culiseta melanura<br>- Chim | 5-10 | N.lớn1/40<br>T.em1/17 | (**) | 50-75 | 80% |
| Ngựa miền Tây | - Culex tarsalis<br>- Chim | 5-10 | (***) | mọi tuổi | 3-7 | ít-vừa |
| Ngựa Venezuela | Chưa rõ | 1-5 | N.lớn: 1/250<br>T.em1/25 | mọi tuổi | gần 10 | hiếm |

Ghi chú: (*) Bệnh nhẹ ở người trẻ, nặng hơn ở người lớn trên 40 tuổi

(**) Mọi lứa tuổi, nhưng ở trong vùng dịch thì trẻ em mắc cao hơn

(***) Người lớn: 1/1000, trẻ em: 1/50, sơ sinh: 1/1

### 4.1.2. Cơ chế bệnh sinh - giải phẫu bệnh lý

- *Các virut Arbo gây viêm não nói chung* đều có cơ chế bệnh sinh tương tự nhau. Các côn trùng khi hút máu người đưa virut vào cơ thể. Virut theo đường máu đến xâm nhập và gây tổn thương hệ thống thần kinh trung ương, đặc biệt là các tế bào biểu mô của hệ khứu giác và các bao ngoại mạch.

- *Hình ảnh giải phẫu bệnh thường gặp* là hoại tử các neuron thần kinh, viêm các tế bào thần kinh đệm và thâm nhiễm tế bào lympho quanh mạch máu. Các vùng lân cận có hiện tượng "tăng tưới máu" với biểu hiện tăng sinh mạch máu và có hiện tượng giảm tiêu thụ oxy.

### 4.1.3. Những biểu hiện lâm sàng chung của VNVR Arbo

Các biểu hiện lâm sàng của viêm não virut Arbo thường khác nhau theo nhóm tuổi. Tuy nhiên thường có những biểu hiện chính sau:

- *Khởi phát:* thường có sốt, da và niêm mạc thường xung huyết, chóng mặt; một số có thể đau rát họng và biểu hiện viêm đường hô hấp hoặc đau bụng... Ở trẻ em: thường khởi phát đột ngột với biểu hiện sốt cao, thường có co giật (toàn thân hoặc cục bộ)... Ở người lớn, khởi phát thường ít đột ngột hơn, sốt không cao như trẻ em, có biểu hiện nhức đầu (ở vùng trán hoặc lan toả...), buồn nôn, nôn...

- *Sau đó*: đau đầu, nôn, dấu hiệu màng não (+), sợ ánh sáng. Nặng hơn có thể lơ mơ, rối loạn ý thức, mất định hướng, bán hôn mê và hôn mê...

- *Triệu chứng phổ biến* là run cơ, mất phản xạ da bụng, liệt các dây thần kinh sọ não, liệt nhẹ nửa người hoặc cục bộ tại một chi, khó nuốt... Co giật hay gặp thường xuyên và cũng là triệu chứng sớm.

- *Giai đoạn cấp của viêm não* thường từ vài ngày đến 2-3 tuần. Giai đoạn phục hồi thường kéo dài nhiều tuần đến nhiều tháng.

## 4.2. VNVR LA CROSSE (VIÊM NÃO CALIFORNIA)

### 4.2.1. Căn nguyên

Bệnh được phát hiện lần đầu tiên ở California (Hoa kỳ), nên thường quen gọi là viêm não California. Nhưng thực tế, căn nguyên của bệnh là virut La Crosse. Virut La Crosse có 13 nhóm huyết thanh (serogroup), một số nhóm có khả năng gây bệnh cho người như: virut Jamestown Canyon, virut Inkoo, virut Trivittatus... Virut Jamestown Canyon thường gây ra những viêm não nặng ở người lớn với các biểu hiện rối loạn hô hấp...

### 4.2.2. Đặc điểm dịch tễ

- *Trung gian truyền bệnh* là giống muỗi Aedes, trong đó chủ yếu là muỗi A. triseriatus. Gần đây, thấy muỗi A. albopictus cũng đóng vai trò truyền bệnh rất quan trọng gây viêm não cho loài hổ ở châu Á và truyền bệnh viêm não cho chuột.

- *Nguồn bệnh chủ yếu trong tự nhiên* là loài sóc chuột ở Nam Hoa kỳ. Muỗi Aedes vừa là trung gian truyền bệnh, vừa là nguồn bệnh vì muỗi có thể truyền virut cho đời sau qua trứng.

- *Bệnh gặp nhiều ở các tháng 6-9 hàng năm.*

- *Ở những vùng có bệnh lưu hành*, tỷ lệ kháng thể tìm thấy trong huyết thanh ≥ 20%. Bệnh thường gặp ở trẻ em < 15 tuổi.

### 4.2.3. Đặc điểm lâm sàng

- Có thể gặp một số tiền triệu như sốt, nhức đầu, ngủ lịm, buồn nôn và nôn...

- Co giật (gặp ở 58% số bệnh nhân)

- Hôn mê (1/3 số bệnh nhân)

- Những triệu chứng thần kinh hay gặp là: cơn động kinh cục bộ, bại nửa người, run cơ, múa vờn, mất vận động ngôn ngữ, Babinski (+)...

- *Xét nghiệm*: bạch cầu máu ngoại vi thường tăng cao (có thể đến 20000/mm$^3$), công thức bạch cầu chuyển trái.

- *Dịch não tuỷ*: tế bào thường tăng (30-500/mm$^3$), chủ yếu là lympho, nhưng số ít bệnh nhân có thể bạch cầu neutro chiếm 25-90%. Protein bình thường hoặc tăng nhẹ, glucose bình thường.

- *Tiến triển*: ít thấy có di chứng, chỉ khoảng 10% bệnh nhân có cơn động kinh tái phát, một số ít trẻ có thiểu năng tinh thần và rối loạn nhân cách...

### 4.2.4. Chẩn đoán

- Phân lập virut từ não tử thi.

- Tìm kháng thể đặc hiệu chống virut lớp IgM trong huyết thanh và trong dịch não tuỷ.

## 4.3. VNVR SAINT LOUIS

- *Nguồn bệnh* trong tự nhiên là chim.

- *Trung gian truyền bệnh* viêm não St. Louis là muỗi Culex. Ở Hoa kỳ, muỗi C. tarsalis truyền bệnh ở các vùng nông thôn miền tây và trung Hoa kỳ, muỗi C. pipiens và C. quinquefasciatus truyền bệnh ở các vùng thành thị miền trung và đông Hoa kỳ.

- *Bệnh thường xảy ra vào mùa hè*, tháng 6 đến tháng 10 hàng năm.

- *Mức độ bệnh tăng theo lứa tuổi*: bệnh thường nhẹ ở trẻ em và thanh thiếu niên, bệnh nặng hơn và tử vong nhiều ở người lớn tuổi.

- *Biểu hiện lâm sàng thường gặp là:* sốt, đau đầu, lú lẫn, mê sảng... Khám thấy có cứng gáy, giảm trương lực cơ, tăng phản xạ gân xương, run và giật cơ... Những trường hợp nặng có liệt dây thần kinh sọ não, liệt nửa người và co giật. Bệnh nhân thường bí đái và trong nước tiểu có thể thấy kháng nguyên virut.

- *Xét nghiệm*: số lượng bạch cầu tăng, công thức bạch cầu chuyển trái. Dịch não tuỷ: tế bào tăng (vài trăm tế bào/mm$^3$, chủ yếu bạch cầu lympho), glucose bình thường.

- *Tỷ lệ tử vong* chung khoảng 7%. Bệnh nhân ≥ 60 tuổi tử vong có thể lên đến 20%.

- *Nếu không tử vong, phục hồi thường chậm.* Bệnh nhân lớn tuổi thường có di chứng rối loạn cảm giác, giảm trí nhớ, suy nhược và run cơ kéo dài.

### 4.4. VNVR TÂY SÔNG NILE, VNVR THUNG LŨNG MURRAY VÀ VNVR ROCIO

- Virut viêm não Tây sông Nile, virut viêm não thung lũng Murray, virut Rocio đều thuộc nhóm virut Flaviviridae (cùng nhóm này còn có virut St. Louis, virut viêm não Nhật bản...).

- *Bệnh VNVR Tây sông Nile*: bệnh được lưu hành trong thiên nhiên giữa các loài chim hoang dại do muỗi Culex là trung gian truyền bệnh. Bệnh thường gặp ở Châu Phi, Trung Đông, phía Nam Châu Âu và Châu Á. Bệnh cảnh lâm sàng thường là sốt và có tổn thương hệ thần kinh trung ương; đôi khi gây viêm màng não nước trong và viêm não nặng. Bệnh gặp cả ở trẻ em và người lớn. Triệu chứng lâm sàng thường gặp là đau đầu, đau nhức hố mắt, đau rát họng, nôn, buồn nôn, đau khớp, sưng đau hạch và ban dát sẩn toàn thân. ở Trung Phi, bệnh thường nặng, có hoại tử gan và gây tử vong.

- *Virut viêm não thung lũng Murray* (hay còn gọi là virut viêm não Australia) gây dịch hoặc bệnh tản phát ở Australia và New Zealand. Virut Rocio gây ra viêm não địa phương tại Brazil vào những năm 1975 -1977, nhưng sau đó không thấy xuất hiện. Cả hai virut này đều có vật chủ là chim và trung gian truyền bệnh là muỗi Culex. Bệnh cảnh lâm sàng tương tự bệnh viêm não Nhật bản.

### 4.5. VNVR TRUNG ÂU VÀ VNVR XUÂN-HÈ NGA

- Hai loại virut này đều gây bệnh ở Châu Âu và có nhiều đặc điểm giống nhau. Virut gây viêm não Trung Âu có vector truyền bệnh là loài ve Ixodes ricinus, bệnh lây truyền bệnh từ bán đảo Scandinavia tới Ural. Virut gây viêm não xuân hè Nga (hay còn gọi là virut viêm não Viễn đông do ve truyền) có vector truyền bệnh là ve Ixodes persulcatus, bệnh lây truyền từ Châu Âu qua Ural đến Thái Bình Dương.

- Bệnh hay xảy ra vào mùa xuân đến đầu mùa hè, ít gặp cuối hè.

- Chỉ một số ít động vật có xương sống mắc đồng thời cả hai loại virut này. Người bị lây bệnh do bị ve đốt hoặc đôi khi do ăn phải sữa của dê, cừu... nhiễm virut chưa được nấu kỹ.

- Thời gian nung bệnh của hai loại VNVR khoảng 7-14 ngày hoặc dài hơn.

- Lâm sàng VNVR miền Trung Âu thường có sốt, đau mỏi cơ khớp trong 2 đến 4 ngày tuỳ thuộc vào giai đoạn nhiễm virut huyết. Sau đó có thể chỉ ở mức độ viêm màng não nhẹ, gặp ở những bệnh nhân trẻ tuổi; hoặc tổn thương thần kinh trung ương nặng như hôn mê, co giật, rung giật cơ... kéo dài 7-10 ngày. Nặng hơn có thể gặp liệt cơ hô hấp. Đa số bệnh nhân hồi phục, chỉ một số ít để lại di chứng.

- VNVR xuân hè Nga thường nặng hơn. Tỉ lệ tử vong cao và có nhiều di chứng, nhất là di chứng liệt các neuron thần kinh vận động ở các cơ tứ chi, thân mình và cổ.

- Chẩn đoán: Giai đoạn sớm có thể phân lập được virut từ máu. Có thể phát hiện được kháng thể lớp IgM trong huyết thanh và/ hoặc trong dịch não tuỷ.

- Không có thuốc điều trị đặc hiệu. Hiện nay đã có vacxin bất hoạt virut được sản suất tại Áo, Đức và Nga. Sử dụng vacxin thấy có hiệu giá kháng thể cao.

### 4.6. VNVR POWASSAN

- Virut Powassan gây bệnh cho một số loài động vật có xương sống nhỏ thông qua vector truyền bệnh là ve Ixodes cookei. Một số loài ve khác (như Ixodes dammini) cũng có thể truyền bệnh.

- Bệnh gặp ở miền Đông Canada và Hoa Kỳ.

- VNVR Powassan thường gặp ở trẻ em, vào các tháng 5 đến 10 hàng năm.

- Thời kỳ nung bệnh khoảng một tuần. Bệnh thường nặng và để lại nhiều di chứng.

### 4.7. VNVR NGỰA MIỀN ĐÔNG

- Bệnh được phát hiện lần đầu ở những vùng đầm lầy dọc theo bờ biển phía Đông Hoa Kỳ cho tớ tận bang Michigan.

- Bệnh viêm não ngựa miền Đông ở người thường xảy ra từ tháng 6 đến tháng 10 hàng năm. Vật chủ chính là chim, vector truyền bệnh là muỗi Culiseta melanura. Ngoài ra, muỗi Aedes albopictus cũng đã được xác định là vector truyền bệnh trong thực nghiệm.

- Virut này thường gây bệnh cho ngựa. Ngựa có thể lây bệnh cho người qua muỗi đốt, nhưng ngựa ít có vai trò quan trọng trong sự nhân lên của virut.

- VNVR ngựa miền Đông là một trong những bệnh do virut arbo gây ra có bệnh cảnh nặng nề nhất. Bệnh tiến triển nhanh, rầm rộ, tỉ lệ tử vong cao, để lại nhiều di chứng. Hình ảnh giải phẫu bệnh lý của não cho thấy những tổn thương hoại tử lan tràn và thâm nhiễm bạch cầu neutro trong các tế não cũng như tăng bạch cầu neutro trong dịch não tuỷ, nhất là vào ngày 1-3 của bệnh. Xét nghiệm máu ngoại vi cũng thấy bạch cầu tăng, công thức bạch cầu chuyển trái.

- Vacxin virut bất hoạt bởi Formalin được sử dụng chủ yếu cho nhân viên phòng thí nghiệm, nhưng chưa được áp dụng rộng rãi cho cộng đồng.

### 4.8. VNVR NGỰA MIỀN TÂY

- Chu kỳ lưu hành bệnh trong thiên nhiên là nuỗi Culex tarsalix và chim, chủ yếu là chim sẻ. Ngựa và người chỉ là bị lây nhiễm ngẫu nhiên.

- Bệnh thường xảy ra vào tháng 6 đến tháng10 hàng năm. Trong những năm 1930- 1950 bệnh thường gặp ở miền Tây và miền Trung Hoa kỳ (giống bệnh viêm não St. Louis) nhưng gần đây bệnh đã bị thu hẹp và ít phổ biến. Năm 1987, ở Hoa kỳ có 41 bệnh nhân, nhưng từ năm 1988- 1995 chỉ có 4 bệnh nhân mắc bệnh viên não ngựa miền Tây.

- Là bệnh VNVR có biểu hiện của tổn thương lan toả điển hình. Bệnh có thể gặp ở mọi lứa tuổi, nhưng thường xảy ra ở lứa tuổi trẻ, đặc biệt là trẻ dưới 2 tuổi. Tỉ lệ tử vong cao, ở trẻ nhỏ và người rất già. 1/3 số trường hợp có co giật trong giai đoạn cấp và thường có di chứng cơn động kinh về sau. Trẻ dưới 1 tuổi, sau khi mắc bệnh thường có biểu hiện di chứng liệt cơ vận động hoặc sa sút trí tuệ.

- Tỉ lệ trẻ nam, tuổi 5-9 thường mắc bệnh cao gấp 2 lần so với nữ cùng lứa tuổi. Điều này được giải thích bởi 2 lý do: do đặc điểm sinh học giới tính và do trẻ nam thường hay bị phơi nhiễm nhiều hơn.

-Vacxin bất hoạt bởi Formalin được sử dụng để bảo vệ cho các nhân viên phòng thí nghiệm, chưa được áp dụng cho cộng đồng.

### 4.9. VNVR NGỰA VENEZUELA

Virut gây viêm não ngựa Venezuela có 6 typ huyết thanh, được chia thành 2 nhóm:

- Nhóm các virut gây dịch cho động vật lan tràn (epizootic viruses): gồm các subtype IA, IB và IC (ba subtype của typ I).

- Nhóm các virut gây dịch động vật địa phương (enzootic viruses): gồm các subtype ID, IE, IF và các typ II, III, IV, V, VI.

#### 4.9.1. Nhóm các virut gây dịch cho động vật lan tràn

- Cho đến nay, nhóm virut này chưa rõ nguồn bệnh trong thiên nhiên và trung gian truyền bệnh. Người ta chỉ thấy được bệnh xảy ra một cách định kỳ cho ngựa và người ở châu Mỹ. Dịch thấy ở Venezuela, Colombia, Ecuador, Peru và một số quốc gia Nam Mỹ khác. Chu kỳ dịch 10 năm một lần từ 1930 đến 1969. Sau đó, dịch lan ra các vùng Trung Mỹ và Mehico. Năm 1972, bệnh lan đến Texas (Hoa kỳ). Từ 1993 - 1995, bệnh ít xuất hiện. Từ 1995, bệnh lại xảy ra ở Mehico, Colombia và Venezuela.

- Tỷ lệ người nhiễm virut có biểu hiện lâm sàng khoảng 10 - 60%. Đa số bệnh nhân có sốt, nhưng chỉ có số ít người có biểu hiện của viêm não. Biểu hiện thần kinh cũng ít gặp. Trong một nghiên cứu trên 8500 bệnh nhân, có 4% (chủ yếu là trẻ em) có tổn thương thần kinh và 300 người tử vong.

- Hiện nay có vacxin sống giảm độc lực hoặc vacxin bất hoạt. Nhưng hiện mới chỉ sử dụng hạn chế cho nhân viên phòng thí nghiệm.

#### 4.9.2. Nhóm các virut gây dịch cho động vật địa phương

Ẩn trong thiên nhiên, nguồn bệnh là các loài động vật gậm nhấm và vector truyền bệnh là muỗi Culex

- Bệnh thường gặp ở bang Florida (Hoa kỳ) và vùng bờ biển Đại Tây Dương của Trung Mỹ.

- Biểu hiện lâm sàng chủ yếu của bệnh là sốt cấp tính giống cúm, đau đầu dữ dội, đau hố mắt, nôn, xung huyết kết mạc và họng... Sau 3-5 ngày sốt, nhất là trẻ em, có biểu hiện tổn thương hệ thần kinh trung ương (từ ngủ gà đến mất định hướng, co giật, liệt, hôn mê và tử vong).

### 4.10. VIÊM NÃO NHẬT BẢN (JAPANESE ENCEPHALITIS) (xem bài riêng)

## 5. ĐIỀU TRỊ VNVR

### 5.1. ĐIỀU TRỊ ĐẶC HIỆU

Bằng các thuốc chống virut. Tuy nhiên, hiện nay cũng chưa thật sự có thuốc có tác dụng tốt với các loại virut và cũng đã có hiện tượng virut kháng với các thuốc chống virut. Một số thuốc đã được áp dụng là:

#### 5.1.1. Acyclovir

- Chỉ định tuyệt đối trong VNVR do HSV, ngoài ra: VNVR nặng do EBV và VZV. Acyclovir có tác dụng ức chế DNA polymerase của virut.

- Liều dùng: 10mg/kg x 3 lần/ngày x 14 ngày, pha trong dịch truyền tĩnh mạch chậm. Acyclovir có độ pH kiềm nên khi truyền phải theo dõi chặt chẽ, không để thuốc thoát ra ngoài (do vỡ tĩnh mạch hoặc kim truyền chệch ra ngoài...). Khi thuốc chệch ra ngoài sẽ gây viêm tại chỗ. Không được tiêm dưới da hoặc bắt thịt.

- Tác dụng phụ của acyclovir: khi tiêm bắp hoặc dưới da gây viêm tại chỗ (9%), gây tăng ure và creatinin máu (5%), giảm tiểu cầu (6%), rối loạn tiêu hoá (7%: buồn nôn, nôn, ỉa lỏng), nhiễm độc thần kinh (1%: ngủ lịm, mất cảm giác đau, rối loạn định hướng, lú lẫn, kích thích vật vã, ảo giác, run cơ và co giật).

- Hiện nay, đã có biểu hiện virut kháng acyclovir do virut thay đổi men Thymidin-kinase và DNA polymerase, nhất là ở những bệnh nhân suy giảm miễn dịch.

### 5.1.2. Ganciclovir và Foscarnet

- Là những thuốc được chỉ định điều trị VNVR do CMV. Ganciclovir và Foscarnet có tác dụng ức chế cạnh tranh với DNA polymerase của virut.

- Liều dùng của Ganciclovir: 5mg/kg nặng x 2 lần/ngày, pha trong dịch truyền tĩnh mạch chậm (liều tấn công). Sau đó duy trì liều 5 mg/kg/ngày. Khi có suy thận phải giảm liều, khi có giảm bạch cầu hạt và tiểu cầu thì phải ngừng thuốc.

- Liều Foscarnet: 60 mg/kg nặng x 3 lần/ngày, truyền tĩnh mạch chậm x 14-21 ngày. Sau đó giảm xuống liều duy trì: 60-120 mg/kg nặng/ ngày. Foscarnet có thể gây tổn thương thận, gây giảm canxi, magie, kali và có thể rối loạn nhịp tim, co giật.

## 5.2. ĐIỀU TRỊ TRIỆU CHỨNG

- Bệnh nhân phải được điều trị, theo dõi ở các buồng cấp cứu hồi sức. Đặc biệt chú ý theo dõi, sử trí cấp cứu về hô hấp và tuần hoàn.

- Chống phù não tích cực bằng các biện pháp.

- Hạ nhiệt độ khi sốt cao.

- An thần, chống co giật.

- Bất động bệnh nhân tại giường, theo dõi, săn sóc để phòng viêm phổi, loét, viêm tắc tĩnh mạch, nhiễm khuẩn chỗ đặt catheter...

# BỆNH VIÊM NÃO NHẬT BẢN
## (Japanese Encephalitis)

## 1. LỊCH SỬ NGHIÊN CỨU VÀ DỊCH TỄ HỌC

Viêm não Nhật Bản là bệnh truyền nhiễm cấp tính lây truyền theo đường máu, do virút gây ra. Bệnh có đặc điểm lâm sàng là sốt cao, hội chứng nhiễm độc toàn thân với sự phát triển của viêm não tuỷ nặng và tỷ lệ tử vong cao.

### 1.1. LỊCH SỬ NGHIÊN CỨU

Bệnh viêm não Nhật Bản 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%. Một thời gian dài người ta vẫn xếp vào các bệnh viêm màng não tuỷ. Mãi cho tới năm 1924 người ta mới phân chia bệnh ra thành một bệnh riêng biệt.

Vào những năm 1933-1936 các nhà nghiên cứu Nhật Bản đã tìm ra virut gây bệnh và chứng minh rằng virut này được truyền qua muỗi đốt.

Các vụ dịch viêm não Nhật Bản được thông báo các nước như: Nhật Bản, Trung Quốc, Triều Tiên, Miến Điện, Philippin, Liên Xô, Thái Lan, Việt Nam và các vùng khác thuộc châu Úc và châu Phi.

Ở Việt Nam được phát hiện từ những năm 60 của thế kỷ này, dịch xảy ra hàng năm ở những ổ dịch lưu hành nhất là vùng ven sông Đáy thuộc Hà Tây, Thanh Hóa, Thái Bình...

### 1.2. MẦM BỆNH

Năm 1933 Hayashi phân lập được virut từ não bệnh nhân chết, ông đã lấy dịch chất não bệnh nhân tiêm và gây bệnh được cho khỉ.

Virut viêm não Nhật Bản thuộc arbovirut nhóm B, họ Togaviridae, giống Flavivirus; có kích thước 15-22-50 nanomet, có ARN. Virut phát triển ở tế bào phôi gà và tổ chức nuôi cấy. Virut không chịu nhiệt, chúng bị bất hoạt ở 56°C trong 30 phút; ở 70°C trong 10 phút, 100°C trong 2 phút. Trong trạng thái đông lạnh virut có thể tồn tại trong vài năm. Dưới tác dụng của axeton, cồn và ête virut chết sau 3 ngày. Dung dịch Lysol 5% diệt virut trong 1 phút. Một số động vật có mẫn cảm với virut viêm não Nhật Bản là: khỉ, chuột bạch và một số loài chuột đồng, một số loại muỗi và nhiều loài chim.

### 1.3. DỊCH TỄ HỌC

- Viêm não Nhật Bản là bệnh có ổ dịch thiên nhiên ở khắp nơi. Petrixepva - 1969 chia ra: ổ dịch vùng đồng cỏ (thảo nguyên), ổ dịch vùng biển, ổ dịch vùng cận rừng núi và ổ dịch vùng rừng núi. Virut lưu hành trong các ổ dịch thiên nhiên ở các loài thú và chim. Ở Việt Nam đã phân lập được virut từ chim Liếu điếu (Garrulax parapicitlatics).

- Trong thiên nhiên virút được truyền từ các vật chủ với nhau và sang người nhờ muỗi giống Culex (các chủng C. pipiens, C. tritaeniarhynchus; C. bitaeniarhynchus v.v..) là chủ yếu, ngoài ra còn có thể cả giống Aedes (chủng A. togoi, A. Japonicus), có tài liệu nói cả đến Anopheless maculipennis cũng có khả năng truyền bệnh.

- Ở Việt Nam loại muỗi Culex tritaeniarhynchus sinh sản 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 trung gian truyền bệnh chủ yếu bệnh viêm não Nhật Bản ở nước ta.

- Sức thụ bệnh 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 viêm não Nhật Bản ở vùng đồng bằng cao hơn vùng rừng núi và ở nông thôn cao hơn thành phố.

Sau khi bị bệnh để lại miễn dịch chắc chắn và vững bền.

## 2. CƠ CHẾ BỆNH SINH VÀ TỔN THƯƠNG GIẢI PHẪU BỆNH LÝ

Virut được muỗi truyền vào máu, chúng phát triển ở trong máu và đi khắp cơ thể. Nhờ hướng tính thần kinh, virut xâm nhập vào các tế bào thần kinh, sinh sản và phát triển nhanh ở đó. Sau khi đã đạt được mật độ cao ở các tế bào thần kinh, virut lại từ đó xâm nhập lần thứ 2 vào máu. Nhiễm virut lần thứ hai ở máu bắt đầu gây nên phản ứng sốt. Trên lâm sàng nó tương ứng với sự bắt đầu của giai đoạn cấp tính của bệnh.

Sự biến đổi bệnh lý rõ rệt nhất ở hệ thống thần kinh. Trên kính hiển vi người ta có thể thấy những biến đổi đó là: phù nề màng não và tổ chức não, các động mạch và tĩnh mạch não dãn rộng và ứ máu, xuất huyết đốm nhỏ ở tổ chức não và màng mềm. Trong tổ chức não và đặc biệt là vùng đồi thị, thể vân và cả sừng amon có những ổ nhũn não và xuất huyết.

Trong các cơ quan nội tạng đều có ứ máu, có nhiều đốm xuất huyết ở niêm mạc và thanh mạc. Thoái hoá tổ chức cơ tim, gan, thận và phát sinh viêm phổi ổ. Viêm xuất huyết và thoái hoá màng não - tuỷ và cả chất não - tuỷ. Ngoài phù nề và xuất huyết đốm ra còn thấy thâm nhiễm quanh các huyết quản của tổ chức não, tủy sống, tạo nên các u hạt nhỏ quanh huyết quản và các u tế bào thần kinh đệm với các ổ hoại tử và nhũn não nhỏ. Những thay đổi bệnh lý nặng nhất xảy ra ở vùng đồi thị, chất xám, nhân đỏ, thể trán và tiểu não.

## 3. LÂM SÀNG

### 3.1. THỂ THÔNG THƯỜNG ĐIỂN HÌNH

#### 3.1.1. Thời kỳ nung bệnh

Kéo dài từ 5-14 ngày, trung bình là 1 tuần.

#### 3.1.2. Thời kỳ khởi phát

Bệnh khởi phát rất đột ngột bằng sốt cao 39-40°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 giống như nhiễm khuẩn - nhiễm độc ăn uống.

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 (ly bì, kích thích, vật vã, u ám, mất ý thức hoàn toàn).

Thời kỳ khởi phát của bệnh tương ứng với lúc vi rút vượt qua hàng rào mạch máu - não tổn thương vào tổ chức não và gây nên phù nề não.

### 3.1.3. Thời kỳ toàn phát

(Từ ngày thứ 3-4 đến ngày thứ 6-7 của bệnh).

- *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: vã nhiều mồ hôi, da lúc đỏ, lúc tái, rối loạn nhịp thở và tăng tiết trong lòng khí phế quản do vậy khi nghe phổi có thể thấy nhiều ran rít, ran ngáy và cả ran nổ. Mạch ở bệnh nhân 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 chi hoặc bại, liệt cứng. Ở một số bệnh nhân xuất hiện trạng thái định hình, giữ nguyên tư thế (catalepsia).

Do rối loạn chức năng Hypothalamus 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 nhiều ở khí phế quản và có thể thấy viêm phổi đốm hoặc viêm phổi thuỳ.

- *Về xét nghiệm*: ngay từ những ngày đầu bạch cầu thường tăng cao 15.000-20.000/mm$^3$, trong đó bạch cầu đa nhân trung tính tăng tới 75-85%, bạch cầu ái toan và lympho giảm. Tốc độ máu lắng hầu hết ở các bệnh nhân tăng (tới 20-30mm/giờ đầu).

*Xét nghiệm dịch não tuỷ*: áp lực dịch não tuỷ tăng, dịch trong vắt, Protein tăng nhẹ (60-70mg%) tế bào tăng nhẹ (dưới 100 tế bào/mm$^3$) và lúc đầu là bạch cầu đa nhân và về sau là lympho, Glucoza trong dịch não tuỷ ít thay đổi hoặc tăng nhẹ...

- *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 mầu sắc và ánh sáng, thị trường bị thu hẹp.

Thời kỳ này tương ứng với thời kỳ virut xâm nhập vào các tế bào não gây huỷ hoại các tế bào thần kinh.

*Tóm lại* thời kỳ toàn phát của bệnh viêm não Nhật Bản diễn ra ngắn. Do tổn thương các tế bào thần kinh về não, Hypothalamus và rối loạn các trung khu dưới vỏ đã làm cho bệnh nhân rơi vào trạng thái hôn mê sâu với sự 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.

### 3.1.4. Thời kỳ lui bệnh

Với những biến chứng và di chứng (từ ngày thứ 7, 8 trở đi).

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 từ ngày thứ 10 trở đi nhiệt độ trở về bình thường nếu như không có bội nhiễm vi khuẩn khác. Cùng với nhiệt độ, mạch cũng chậm dần về bình thường, 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, gáy mềm, các dấu hiệu màng não cũng trở về âm tính.

Trong khi hội chứng nhiễm trùng nhiễm độc và hội chứng não - màng não giảm dần thì các tổn thương thần kinh 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 v.v... 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 do phải hô hấp viện trợ hoặc hút đờm rãi khô vô trùng viêm bể thận, bàng quang do phải thông đái hoặc đặt sond dẫn lưu; loét và viêm tắc tĩnh mạch do nằm 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: phế viêm, viêm bể 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.

### 3.1.5. Tiên lượng bệnh

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.

## 3.2. MỘT SỐ THỂ KHÔNG ĐIỂN HÌNH

### 3.2.1. Thể ẩn

Không phải trường hợp nào vi rút xâm nhập vào cơ thể cũng gây bệnh. Người ta thấy sau các vụ dịch số người không mắc bệnh mà vẫn có đáp ứng miễn dịch chiếm tỷ lệ rất cao (gấp hàng trăm lần số người mắc bệnh) - Đó là thể ẩn.

### 3.2.2. Thể cụt

Chỉ có hội chứng nhiễm khuẩn nhiễm độc (sốt cao, xung huyết da, niêm mạc, nhức đầu) ngoài ra không có triệu chứng gì của hội chứng não - màng não.

### 3.2.3. Thể viêm màng não

Gặp ở những trẻ lớn tuổi và thanh niên. Bệnh diễn biến giống như viêm màng não do vi rút khác.

## 4. CHẨN ĐOÁN

### 4.1. CHẨN ĐOÁN XÁC ĐỊNH

### 4.1.1. Lâm sàng

- *Hội chứng nhiễm khuẩn nhiễm độc toàn thân nặng*: sốt cao đột ngột liên tục, nhức đầu nhiều. Bạch cầu tăng (tăng bạch cầu đa nhân trung tính).

- *Hội chứng tâm thần kinh:* Lúc đầu là những dấu hiệu của tổn thương não lan toả về sau có thể có những biểu hiện của hội chứng thần kinh khu trú. Có hội chứng màng não và thay đổi dịch não tuỷ. Có rối loạn ý thức, hôn mê.

- *Rối loạn thần kinh thực vật nặng*: da lúc đầu là xung huyết đỏ và sau thay đổi thất thường lúc đỏ lúc xanh tái, vã mồ hôi, rối loạn hô hấp và tuần hoàn.

### 4.1.2. Xét nghiệm đặc hiệu

- *Phân lập virút* (trong 2-3 ngày đầu) từ máu, dịch não tuỷ hoặc từ não tử thi (mới chết trong 2 giờ).

- *Phản ứng huyết thanh*: có thể làm 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.

### 4.1.3. Dịch tễ

Nơi có ổ dịch lưu hành (chú ý vùng ven sông Đáy). Bệnh thường phát sinh vào mùa hè (tháng 5,6,7,8) và ở trẻ nhỏ (từ 2-3 tuổi đến 10-12 tuổi).

### 4.2. CHẨN ĐOÁN PHÂN BIỆT

### 4.2.1. Với viêm não thứ phát

Một số bệnh truyền nhiễm có thể gây viêm não thứ phát như: sởi, cúm, thuỷ đậu, ho gà... Trên cơ sở của bệnh chính sau đó xuất hiện thêm các triệu chứng viêm não, song thường chỉ có biểu hiện lan toả không có triệu chứng khu trú và khi khỏi ít để lại di chứng.

### 4.2.2. Với hội chứng não cấp

Do rối loạn chuyển hoá dẫn tới giảm đường máu (hôn mê hạ đường huyết), do rối loạn nước và điện giải nặng (Na, K, Ca), trẻ suy dinh dưỡng nặng có rối loạn tuần hoàn não cấp. Hội chứng não cấp do rối loạn chuyển hoá cũng có hôn mê nhưng ít thấy hội chứng khu trú, dịch não tuỷ ít khi có thay đổi.

### 4.2.3. Với viêm màng não mủ hoặc viêm màng não lao

Không có hội chứng não, dịch não tuỷ có biến đổi mạnh.

## 5. ĐIỀU TRỊ

Hiện nay chưa có thuốc điều trị đặc hiệu do vậy nội dung điều trị chủ yếu là: chống phù nề não, điều trị triệu chứng và chống bội nhiễm.

### 5.1. CHỐNG PHÙ NỀ NÃO

- *Truyền các dịch ưu trương để làm tăng áp lực thẩm thấu*, rút nước ở tổ chức tế bào và khoang gian bào vào lòng mạch. Truyền tĩnh mạch dung dịch Glucoza 10-20-30%. Glucoza chỉ gây giảm áp lực ở khoang não tuỷ trong một thời gian ngắn (không quá 35-40 phút). Do vậy nếu không xen kẽ sử dụng các dịch lợi niệu khác thì sẽ gây hiện tượng "tái phù" trở lại của tổ chức tế bào nặng hơn trước.

- *Các thuốc lợi tiểu*: Làm giảm phù mạnh hơn và thời gian kéo dài trong 2-10 giờ. Có thể truyền Manitol 20% liều từ 1-2g/kg thể trọng, truyền với tốc độ lớn (có thể cho chảy thành dòng).

- *Trong những trường hợp phù não nặng* có co giật thì dùng Corticoid để giúp bình thường hoá sự thẩm thấu của mạch máu chống lại sự tích luỹ nước và muối ở tổ chức não.

Tốt hơn cả là dùng Dexamethason là loại Glucocorticoid tổng hợp tác dụng chậm và hiệu quả hằng định. Dexamethason phát huy tác dụng chống phù nề não sau 12-18 giờ. Liều dùng 10mg tiêm tĩnh mạch, sau cứ 5 giờ lại tiêm 4mg bắp thịt.

### 5.2. AN THẦN CẮT CƠN GIẬT

Seduxen có thể cho qua sonde hoặc tiêm bắp thịt và tĩnh mạch. Có thể dùng dung dịch liệt hạch truyền tĩnh mạch nhỏ giọt: Aminazin + Thiantan + Spartein (liều lượng Aminazin 3-7 mg/1kg thể trọng/24 giờ).

Nếu bệnh nhân có co giật nhiều thì dùng Gardenal.

### 5.3. HẠ NHIỆT

Cởi quần áo cho bệnh nhân, chườm đá vào bẹn, nách, cổ..., quạt, xoa cồn long não. Có thể dùng các thuốc hạ nhiệt bằng đường uống qua sonde hoặc thụt giữ qua trực tràng.

Aspirin 0,25 - 1g/24 giờ hoặc Pyramidon 0,05-0,10g/24 giờ chia đều làm 2 lần. Tốt nhất dùng Efferalgan dung dịch (5 ml/lần, 2-3 lần/24 giờ), hoặc đạn Efferalgan (1-2 đạn / 24 giờ - khi sốt cao).

### 5.4. HỒI SỨC HÔ HẤP VÀ TIM MẠCH

Thở oxy, lau hút đờm rãi, sẵn sàng hô hấp viện trợ khi rối loạn nhịp thở nặng hoặc ngừng thở.

Bổ sung nước điện giải kịp thời theo Hematocrit và điện giải đồ. Dùng thuốc trợ tim mạch Ouabain, Spartein, khi cần thiết có thể dùng các thuốc vận mạch như Aramin, Noradrenalin.

### 5.5. NGĂN NGỪA BỘI NHIỄM VÀ DINH DƯỠNG, CHỐNG LOÉT

Dùng kháng sinh phổ rộng như Ampixilin hoặc Penicilin + Streptomyxin tuỳ theo trọng lượng cơ thể. Thường xuyên lau rửa da, vệ sinh răng miệng, đặt vòi đái, dùng đệm cao su bơm hơi để vào các điểm tỳ và thường xuyên thay đổi tư thế cho bệnh nhân. Chế độ dinh dưỡng cho bệnh nhân phải đảo bảo đủ đạm và các vitamin, cho ăn qua sond 4 lần/ngày.

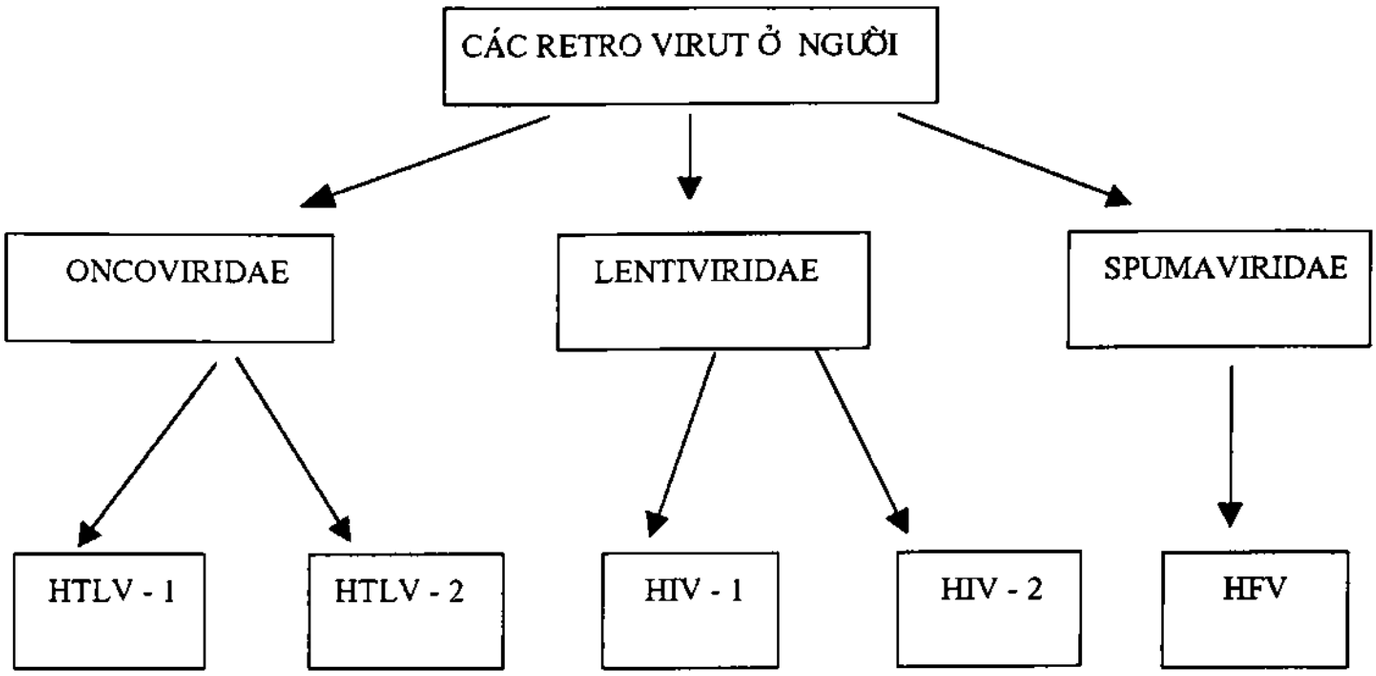
# NHIỄM HIV/AIDS

- HIV: Human Immuno-deficiency Virus (Virut gây suy giảm miễn dịch ở người)
- AIDS: Acquired Immuno Deficiency Syndrome (Hội chứng suy giảm miễn dịch mắc phải)
- Nhiễm HIV gây suy giảm miễn dịch, tiến triển tiềm tàng làm mất sức đề kháng của cơ thể, cuối cùng dẫn tới bệnh lý nhiễm trùng cơ hội hoặc bệnh lý ung thư (giai đoạn AIDS) và tử vong.
- Thời gian trung bình từ khi nhiễm HIV đến khi tiến triển thành AIDS khoảng 10 năm. Một số bệnh nhân có thể tiến triển nhanh đến AIDS trong vòng vài tháng. Một số khác (5%) có thể kéo dài trên 15 - 20 năm vẫn không có các triệu chứng AIDS và số lượng tế bào CD4 không giảm.
- Bệnh tiến triển qua nhiều giai đoạn, mỗi giai đoạn liên quan nhiều đến số lượng tế bào CD4.

## 1. DỊCH TỄ HỌC

### 1.1. MẦM BỆNH

- HIV là một Retro virut (Retrovirus) họ Lentiviridae. Hiện nay đã phát hiện được HIV-1 (phân lập đầu tiên năm 1983) và HIV-2 (phân lập đầu tiên năm 1985). HIV có axit nhân là ARN. Hiện nay trên thế giới HIV-1 là phổ biến.




HTLV: Human T-cell Lymphotropic Virus

HIV: Human Immuno - deficiency Virus

HFV: Human Foamy Virus

HIV có cấu trúc hình cầu đường kính 110 nm gồm 3 lớp:

. Bao ngoài (Envelop): là một màng lipit kép có nhiều kháng nguyên là những cấu trúc Glycoprotein (ký hiệu: Gp)

. Vỏ: Gồm 2 lớp, cấu trúc là Protein.

. Lõi (nhân): hình trụ được bọc trong một lớp Protein. Gồm có 2 loại kháng nguyên là: GAG (Group Specific Antigen) và POL (Polymerase) nhưng bản chất chung đều là các Protein (ký hiệu chung là P).

HIV-1 có nhiều kháng nguyên đặc hiệu: Gp 41, Gp 120, Gp 160, P24, P18, P 64...

- HIV có sức đề kháng yếu, dễ bị bất hoạt bởi các yếu tố lý, hoá và các chất khử trùng thông thường.

### 1.2. NGUỒN BỆNH

Người nhiễm HIV, bệnh nhân AIDS.

### 1.3. ĐƯỜNG LÂY

HIV có thể tìm thấy trong máu và các sản phẩm của máu, tinh dich, dịch âm đạo, nước bọt, nước mắt, dịch não tuỷ, nước tiểu, sữa mẹ. Tuy nhiên chỉ có 3 phương thức lây được xác định là:

- *Lây truyền qua đường tình dục*: Tính chung trên thế giới, tỷ lệ lây truyền HIV qua đường tình dục khác giới chiếm 71%, qua tình dục đồng giới (nam) chiếm 15%. Nguy cơ lây nhiễm HIV tăng lên khi có bệnh lý gây viêm nhiễm ở bộ phận sinh dục, có vết sây sát xảy ra khi giao hợp hoặc có quan hệ tình dục với nhiều người...

- *Lây truyền qua đường máu*: Do truyền máu và các sản phẩm của máu, ghép tạng... không kiểm soát được HIV, do dùng chung bơm - kim tiêm (nguy cơ cao đối với người tiêm chích ma tuý), do dùng chung kim châm cứu, kim xăm da v.v....

- *Lây truyền từ mẹ sang con*: Người mẹ nhiễm HIV có thể truyền cho con trong thời kỳ mang thai, trong khi đẻ và cũng đã được xác nhận có thể lây sau khi đẻ do trẻ bú sữa mẹ.

Ngoài các phương thức lây truyền như trên, hiện nay chưa xác định được các phương thức lây khác như đường hô hấp, qua muỗi hoặc côn trùng đốt, hôn, dùng chung bát đũa...

### 1.4. CƠ THỂ CẢM THỤ

Mọi người đều có thể bị bệnh, không phân biệt tuổi, giới, điều kiện tự nhiên, xã hội. Tuy nhiên do ảnh hưởng của phương thức lây truyền qua đường tình dục nên lứa tuổi thanh niên 18 - 20, mắc cao hơn.

Tỷ lệ nhiễm bệnh khác nhau tuỳ theo từng khu vực, phụ thuộc nhiều vào phong tục, tập quán, thói quen, tệ nạn xã hội, lối sống.... Các đối tượng có nguy cơ lây nhiễm cao là: Gái mại dâm, bệnh nhân mắc bệnh truyền qua đường tình dục (STD), người nghiện trích ma tuý đường tĩnh mạch, quan hệ tình dục bừa bãi với nhiều người, người được truyền máu nhiều lần không được sàng lọc....

## 2. CƠ CHẾ BỆNH SINH

HIV có ái tính chủ yếu với tế bào lympho TCD4. Ngoài ra HIV còn có thể xâm nhập vào nhiều loại tế bào khác như: Lympho bào B, đại thực bào, tế bào nguồn, tế bào hình sao, tế bào xơ non v.v...HIV gây huỷ diệt các tế bào TCD4, do vậy dẫn đến suy giảm miễn dịch bao gồm cả miễn dịch tế bào và miễn dịch dịch thể. Các rối loạn chính trong đáp ứng miễn dịch ở bệnh nhân nhiễm HIV/AIDS gồm:

- Giảm tế bào lympho T toàn phần, đặc biệt là CD4 giảm nặng, tỷ lệ CD4/CD8 giảm (< 1).

- Giảm chức năng các tế bào miễn dịch: giảm hoặc mất đáp ứng da, giảm khả năng tăng sinh tế bào đối với các chất gây phân bào và kháng nguyên, giảm đáp ứng độc tế bào do giảm chức năng tế bào CD8 và tế bào NK (tế bào giết tự nhiên).

- Tăng gamma globulin

- Tăng phức hợp miễn dịch, tăng các tự kháng thể và một số protein khác trong huyết thanh.

- Giảm đáp ứng kháng thể nguyên phát đối với các kháng nguyên mới tiếp xúc lần đầu,

- Giảm gamma interferon.

Hậu quả của các rối loạn đáp ứng miễn dịch ở bệnh nhân nhiễm HIV/AIDS là bệnh nhân bị các bệnh nhiễm trùng cơ hội (thường do các vi khuẩn, virut, nấm, ký sinh trùng sinh sản trong tế bào) hoặc mắc các loại ung thư đặc biệt (Sarcoma Kaposi).

Thời gian trung bình từ khi nhiễm HIV đến khi tiến triển thành AIDS khoảng 10 - 12 năm. Sự tiến triển rất khác nhau giữa các bệnh nhân, phụ thuộc vào cơ thể bệnh nhân, yếu tố virut và tác dụng của điều trị. Mỗi giai đoạn bệnh liên quan chặt chẽ đến số lượng tế bào CD4.

## 3. LÂM SÀNG NHIỄM HIV/AIDS

### 3.1. CÁC GIAI ĐOẠN CỦA QUÁ TRÌNH NHIỄM HIV/AIDS:

Tiến triển từ nhiễm HIV đến AIDS là một quá trình kéo dài. Do vậy các biểu hiện lâm sàng rất phức tạp và tuỳ thuộc vào các giai đoạn khác nhau. Đến nay có nhiều phân loại mô tả lâm sàng nhiễm HIV/AIDS. Năm 1986, CDC (Center Diseases Control and Prevention) - Hoa Kỳ đã phân loại quá trình nhiễm HIV/AIDS thành các giai đoạn:

- Giai đoạn sơ nhiễm (giai đoạn nhiễm trùng cấp): gọi là CDC-I
- Giai đoạn không triệu chứng (giai đoạn thầm lặng): gọi là CDC-II
- Giai đoạn hội chứng hạch dai dẳng: gọi là CDC-III
- Giai đoạn AIDS: gọi là CDC-IV. Trong giai đoạn này chia thành 2 thời kỳ: Phức hợp cận AIDS (ARC: AIDS Related Complex) và AIDS thực sự.

Năm 1993, CDC lại chia các giai đoạn nhiễm HIV/AIDS thành 6 giai đoạn, chi tiết hơn.

**3.1.1. Nhiễm trùng cấp ban đầu** (hay: Hội chứng chuyển đổi huyết thanh cấp. Giai đoạn này tương đương với CDC-I).

Sau khi nhiễm HIV, chỉ khoảng 50% bệnh nhân có biểu hiện các triệu chứng nhiễm trùng cấp diễn giống như cúm. Trong số đó, chỉ khoảng 20 - 30% số người này đến khám thầy thuốc. Các thầy thuốc cũng chỉ chẩn đoán là hội chứng nhiễm virut cấp chung. Các triệu chứng thường gặp của thời kỳ này là: Sốt, viêm họng hầu, có ban dát - sẩn, đau cơ khớp, nhức đầu, mất ngủ... một số ít bệnh nhân có ỉa lỏng, buồn nôn, rối loạn cảm giác... các triệu chứng lâm sàng thường tự khỏi sau vài tuần.

Các triệu chứng của nhiễm trùng cấp thường xảy ra từ 2 - 6 tuần (trung bình 3 tuần) sau nhiễm HIV.

Trong giai đoạn nhiễm trùng cấp, các xét nghiệm thấy:

- Giảm các tế bào CD4, sau đó có tăng lên một chút (nhưng không ở mức bình thường). Một số bệnh nhân, số lượng CD4 bị ức chế nặng làm bệnh tiến triển nhanh chóng.

- Nồng độ virut và kháng nguyên P24 tăng cao trong huyết thanh. Sau đó giảm đi một ít (nhưng vẫn ở mức cao), khi kháng thể kháng HIV xuất hiện.

- 1 - 3 tuần sau khởi phát, phát hiện được kháng thể kháng HIV typ IgM. Kháng thể typ IgM tăng cao ở tuần 2 - 5 và mất đi trong vòng 3 tháng. Sau đó kháng thể kháng HIV typ IgG cũng được tạo thành và tồn tại lâu dài.

Nhiều nghiên cứu cho thấy ở giai đoạn này nếu được điều trị ngay bằng các thuốc kháng Retro virut sẽ làm giảm đi các bệnh nhiễm trùng cơ hội và tăng lượng CD4.

**3.1.2. Bệnh HIV giai đoạn sớm** (tương đương với CDC-II và III)

- Tế bào CD4 > 500 tế bào/$mm^3$ máu

- Thường không có triệu chứng lâm sàng (giai đoạn thầm lặng).

- Có thể có bệnh lý hạch toàn thân, thường là hạch nách, cổ, bẹn; không xưng hạch trong trung thất và quanh động mạch chủ.

- Có thể có biểu hiện ngoài da: viêm da dầu ở vùng mũi, má và chân tóc... hoặc herpes simplex, loét Áp tơ (Aphthous ulcer) ở môi và còn đáp ứngvới Acyclovir uống.

- Lượng tế bào CD4 giảm dần (trung bình giảm 40 - 80 tế bào/$mm^3$ mỗi năm) nếu không được điều trị bằng các thuốc kháng Retro virut. Tuy nhiên, nếu không được điều trị bằng thuốc kháng Retro virut: cũng chỉ <5% bệnh nhân tiến triển đến AIDS hoặc tử vong trong 18 - 24 tháng.

**3.1.3. Bệnh HIV trung gian** (tương đương với CDC-IV, giai đoạn ARC)

- Tế bào CD4 từ 200 đến 500 tế bào/$mm^3$ máu.

- Dễ có nguy cơ mắc các bệnh nhiễm trùng cơ hội, cao hơn so với giai đoạn sớm.

- Phần lớn bệnh nhân trong giai đoạn này vẫn không có triệu chứng hoặc chỉ có bệnh lý nhẹ.

- Các tổn thương da và miệng thường gặp hơn. Bệnh nhân có triệu chứng của phức hợp cận AIDS (ARC: AIDS Related Complex) như:

+ Nhiễm Herpes simplex tái diễn

+ Nhiễm Herpes zoster (zona)

+ Ỉa chảy tái diễn, sốt từng đợt kéo dài

+ Sút cân không giải thích được

+ Candida hầu họng hoặc Candida âm hộ.

- Các triệu chứng toàn thân khác như đau cơ, khớp, nhức đầu, mệt mỏi... xuất hiện từng đợt. Các triệu chứng viêm xoang, viêm phế quản, viêm phổi do vi khuẩn... xảy ra.

- Nếu không được điều trị bằng các thuốc kháng Retro virut, có 20 - 30% bệnh nhân có nguy cơ tiến triển đến AIDS hoặc tử vong trong 18 - 24 tháng. Nếu được điều trị, nguy cơ trên giảm 2 - 3 lần.

**3.1.4. Bệnh HIV giai đoạn muộn** (tương đương CDC-IV, giai đoạn ARC hoặc AIDS)

- Tế bào CD4 ở khoảng 50 - 200 tế bào/$mm^3$. Các bệnh nhân này được coi như giai đoạn AIDS không kể biểu hiện lâm sàng như thế nào.

- Dễ có nguy cơ nhiễm trùng cơ hội, nhất là viêm phổi do Pneumocystis carinii (PCP), lao, nhiễm Toxoplasma gondii, nấm... và bệnh ác tính (tế bào B lymphoma, Sarcoma Kaposi).

- Trong giai đoạn này thường gặp cả các biểu hiện của phức hợp cận AIDS (ARC) hoặc AIDS như: sốt kéo dài, gầy sút cân, ỉa chảy kéo dài, đau cơ khớp v.v...

- Các bệnh lý thần kinh như viêm dây thần kinh, liệt dây thần kinh sọ não, bệnh lý tuỷ, bệnh lý thần kinh ngoại vi có khuynh hướng hay gặp hơn.

- Có thể gặp viêm võng mạc do CMV (Cytomegalovirus).

- Có thể gặp ung thư cổ tử cung ở nữ và Carcinoma trực tràng ở nam hoặc Papilloma thanh quản...

- Trong giai đoạn này thường hay gặp các triệu chứng do giảm hồng cầu, giảm bạch cầu hạt và giảm tiểu cầu nguyên phát.

- Giai đoạn này nhất thiết cần được điều trị các thuốc kháng Retro virut và các thuốc điều trị bệnh cơ hội, bệnh ung thư. Nếu không được điều trị 50 - 70% bệnh nhân trong giai đoạn này chuyển thành AIDS và tử vong trong vòng 18 - 24 tháng.

### 3.1.5. Bệnh HIV giai đoạn quá muộn (tương đương CDC-IV, giai đoạn AIDS)

- Số lượng tế bào CD4 < 50 tế bào/$mm^3$.

- Do số lượng CD4 giảm nặng nên bệnh nhân trong tình trạng suy sụp miễn dịch rất nặng, dễ mắc nhiều bệnh cơ hội. Đó là: bệnh MAC (Mycobacterium avium complex: phức hợp các Mycobacterium avirum), viêm màng não do Cryptococcus, viêm võng mạc do CMV, bệnh nấm do Aspergillosis xâm nhập, viêm não chất trắng đa ổ tiến triển (PML), Histoplasma lan toả...

- Bệnh nhân có tình trạng sút cân rõ rệt (gọi là hội chứng gầy mòn do HIV), ít nhất giảm > 4,5 kg trọng lượng cơ thể mà không giải thích được căn nguyên, kèm theo có chán ăn, ỉa chảy...

- Ở giai đoạn này, điều trị các thuốc kháng HIV và điều trị các bệnh nhiễm trùng cơ hội vẫn là cần thiết để kéo dài đời sống. Nếu được điều trị tốt, một số bệnh nhân có số lượng tế bào CD4 rất thấp (< 10 tế bào/$mm^3$) vẫn có thể kéo dài đời sống 5 - 7 năm.

### 3.1.6. Bệnh HIV giai đoạn tận cùng

Những bệnh nhân bị bệnh HIV giai đoạn này không còn khả năng kiểm soát các triệu chứng của bệnh, các biện pháp điều trị hiện nay cũng không có hiệu quả và cuối cùng sẽ đi đến tử vong.

## 3.2. NHỮNG BỆNH NHIỄM KHUẨN CƠ HỘI VÀ UNG THƯ GẶP TRONG AIDS

### 3.2.1. Nhiễm khuẩn cơ hội ở phổi

Phổi là cơ quan hay bị tổn thương nhất ở bệnh nhân AIDS. Những nhiễm khuẩn cơ hội thường xuyên ở phổi là:

- Viêm phổi do Pneumocystis carinii

Là biểu hiện thường gặp ở phổi chiếm từ 50-60% bệnh nhân. Bệnh do đơn bào gây nên với các triệu chứng lâm sàng sau: Bệnh thường bắt đầu từ từ, âm ỉ với ho khan, sốt, mệt, sút cân, dần dần bệnh nhân xuất hiện khó thở tăng dần. Khám phổi chỉ thấy có ran khô. X quang phổi thấy hình ảnh thâm nhiễm không thuần nhất, lấm tấm khắp 2 phế trường. Ở những trường hợp nặng có thể thấy thâm nhiễm từng ổ. Xét nghiệm máu có thể thấy giảm cả 3 dòng (hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu), tế bào CD4 giảm nặng <200 $mm^3$. Chẩn đoán xác định viêm phổi do Pneumocystis carinii phải dựa vào xét nghiệm đờm hoặc chất rửa phế quản tìm thấy Trophozoid (thể tư dưỡng) bằng phương pháp nhuộm gram (kết quả dương tính tới 70-80%).

- Bệnh lao

Do trực khuẩn lao (Mycobacterium tuberculosis) thường cùng một lúc gây bệnh ở phổi và một số cơ quan khác. Biểu hiện lâm sàng của lao phổi ở bệnh nhân AIDS cũng rất đa dạng đôi khi hình ảnh X quang lại không điển hình. Cần phải tìm những tổn thương lao ngoài phổi như lao hạch, màng ngoài tim, tràn dịch...

- Viêm phổi - phế quản mãn tính do Mycobacterium avium

Bệnh diễn biến thường nặng và đưa tới tử vong do vi khuẩn gây viêm phổi, phế quản đồng thời gây bệnh cảnh ở đường tiêu hoá, tuỷ xương, hạch... Chẩn đoán phải dựa vào phân lập vi khuẩn từ đờm, tuỷ xương, máu hoặc phân (nếu có đi ỉa lỏng).

- Viêm phổi - phế quản do nấm

Thường là nấm Candida, Aspergillus... phát triển lan toả ở họng, phế quản hoặc gây viêm phổi kẽ, có thể phối hợp với viêm xoang hoặc viêm tuyến nước bọt.

### 3.2.2. Nhiễm khuẩn cơ hội ở hệ thống thần kinh

- Viêm não do Toxoplasma

Thường biểu hiện bằng dấu hiệu màng não - não. Bệnh nhân có rối loạn ý thức từ rối loạn trí nhớ tới u ám, bán hôn mê, hôn mê, xuất hiện những cơn co giật, hay gặp triệu chứng tổn thương thần kinh khu trú và hội chứng tăng áp lực nội sọ. Bệnh diễn biến nặng và tái phát nhiều lần tới tử vong. Chụp cắt lớp sọ não có thể thấy một hay nhiều đám mờ tròn hoặc những đám vôi hoá - đó là những ổ khu trú tiến triển của Toxoplasma.

- Viêm màng não do nấm Cryptococcus neoforman

Bệnh cảnh giống như viêm màng não lao. Bệnh nhân sốt cao, hội chứng màng não rõ, kèm theo rối loạn ý thức như: lú lẫn, rối loạn tâm thần, nặng có thể hôn mê. Bệnh tiến triển nặng dần đến tử vong nếu không được điều trị, ngay cả khi điều trị đúng bằng Amphoterixin B nhiều bệnh nhân vẫn khó qua khỏi. Chẩn đoán bệnh dựa vào soi và cấy dịch não tuỷ tìm thấy nấm Cryptococcus neoforman.

- Viêm não do Cytomegalovirus (CMV)

Là viêm não tiến triển nặng làm cho bệnh nhân suy sụp nhanh và tử vong. Ngoài gây viêm não, CMV còn gây viêm phổi, viêm niêm mạc ống tiêu hoá, viêm võng mạc dẫn tới mù.

- Viêm não chất trắng đa ổ tiến triển:

Bệnh khả năng do Papovavirus gây nên. Biểu hiện triệu chứng rất đa dạng từ nhức đầu thường xuyên đến rối loạn hành vi, rối loạn tâm thần...

### 3.2.3. Nhiễm khuẩn cơ hội ở đường tiêu hoá

- Ỉa chảy do Cryptosporidium

Nấm này xâm nhập vào các tế bào nội mô của niêm mạc đường tiêu hoá gây ra ỉa chảy giống như bệnh nhân tả. Bệnh nhân đi ỉa toé nước nhiều lần và kéo dài trong nhiều tuần dẫn tới rối loạn nước, điện giải, kiềm toan và suy kiệt rồi tử vong. Chẩn đoán xác định dựa vào soi phân thấy nấm.

- Viêm niêm mạc đường tiêu hoá do Mycobacterium avium

Vi khuẩn tác động trực tiếp lên niêm mạc ống tiêu hoá gây viêm dạ dày, ruột và dần dần làm teo các nhung mao ruột. Người bệnh bị đau bụng và ỉa chảy toé nước nhiều lần đồng thời kém hấp thu được thức ăn, do vậy dẫn tới suy kiệt rất nhanh chóng. Chẩn đoán xác định cũng bằng cấy phân tìm vi khuẩn.

### 3.2.4. Nhiễm khuẩn cơ hội ở da

- U mềm lây: thường xuất hiện trên những bệnh nhân nhiễm HIV/AIDS trong giai đoạn muộn hoặc quá muộn. Tổn thương là những sẩn sẫm mầu, kích thước không đều (đường kính 1-10 mm). Sẩn có lõm ở giữa và rải rác trên một diện rộng.

- Sùi mào gà: là tổ chức da sùi lên ở vùng sinh dục và hậu môn. Tổn thương là do một loại virut nhóm Papovavirus gây ra, lây theo đường sinh dục. Sùi mào gà phát triển trên bệnh nhân nhiễm HIV/AIDS giai đoạn muộn.

- Bạch sản dạng nhung mao (lông) ở miệng: Các đám bạch sản nổi gờ cao hơn một chút, giới hạn không rõ rệt, trên bề mặt nhăn nhúm và có những lông nhỏ xuất hiện ở lưỡi - nhất là hai bên bờ dưới lưỡi - ở những người đồng tính luyến ái.

- Bệnh do nấm Candida ở miệng

- Hội chứng vàng móng tay (Yellownail Syndrom): Ở bệnh nhân AIDS có thể thấy các móng tay chuyển sang màu vàng ở phần cuối, bề mặt móng có những gợn sóng dọc hoặc ngang và có thể có hiện tượng tiêu móng. Có tác giả nhận xét là ở bệnh nhân AIDS có hội chứng vàng móng tay thường có viêm phổi do Pneumocystis carinii.

- Hội chứng giả viêm tắc tĩnh mạch đau buốt (Hyperalgesic Pseudo-thrombophlebitis Syndrom): Bệnh biểu hiện các triệu chứng giống như viêm tắc tĩnh mạch sâu.

- Viêm huyết quản do phức hợp miễn dịch (Immuno-complex vasculatis) kèm theo xuất huyết dưới da...

### 3.2.5. Các ung thư gặp trong AIDS

- Sarcoma Kaposi

Là ung thư thành mạch, chủ yếu là bạch mạch được biểu hiện bằng những u cục màu đỏ nổi lên trên mặt da, niêm mạc miệng, họng đường kính 1-2cm, không ngứa, không đau. Các tổn thương có thể gặp ở khắp các nơi và chúng phát triển nhanh. Người ta chia ra 4 độ:

• Độ 1: Tổn thương da có giới hạn (dưới 10 tổn thương hoặc khu trú một vùng).

• Độ 2: Tổn thương da lan tràn (trên 10 tổn thương và khu trú nhiều vùng).

• Độ 3: Chỉ tổn thương ở nội tạng (hay gặp ở tiêu hoá, hạch bạch huyết).

• Độ 4: Tổn thương cả ở ngoài da và nội tạng.

- U lympho

Là loại u ác tính thường thấy ở não, hạch, tuỷ xương, trong đó não là cơ quan hay gặp nhất và gây nên các hội chứng khu trú (liệt), rối loạn tâm thần, co giật và dẫn tới tử vong.

## 3.3. PHÂN LOẠI LÂM SÀNG NHIỄM HIV/AIDS Ở NGƯỜI LỚN (>13 TUỔI) THEO TIÊU CHUẨN CDC - 1993

| Tế bào CD4 | | Phân loại lâm sàng | | |
|---|---|---|---|---|
| Số lượng tế bào CD4/mm$^3$ | Tỷ lệ lympho toàn phần | Loại A Không triệu chứng hoặc bệnh lý hạch toàn thân kéo dài hoặc nhiễm HIV cấp | Loại B Có triệu chứng lâm sàng nhưng không phải loại A và C | Loại C Các bệnh chỉ điểm trong AIDS |
| ≥ 500 | ≥ 29% | A1 | **B1** | **C1** |
| 200 - 499 | 14 - 28% | **A2** | **B2** | **C2** |
| < 200 | < 14% | **A3** | **B3** | **C3** |

Những người thuộc nhóm A3; B3; C1; C2 và C3 được chẩn đoán là AIDS. Như vậy ***định nghĩa bệnh nhân AIDS*** bao gồm:

. Tất cả những người nhiễm HIV mà số lượng CD4 < 200 tế bào/mm$^3$ máu, mặc dù chưa có triệu chứng lâm sàng.

. Có các bệnh chỉ điểm, dù số lượng CD4 > 500 tế bào/mm$^3$ máu.

### 3.3.1. Lâm sàng loại A bao gồm

. Nhiễm HIV không có triệu chứng lâm sàng

. Sưng hạch toàn thân kéo dài

. Hội chứng nhiễm retro virut cấp tính

### 3.3.2. Lâm sàng loại B bao gồm

. Nhiễm nấm Candida ở họng, âm hộ, âm đạo tái phát nhiều lần, ít có đáp ứng với điều trị.

. Bạch sản dạng lông ở miệng.

. U mạch do trực khuẩn (Bacillary angiomatosis): do trực khuẩn Bartonella quintana, B. henselae

. Loạn sản cổ tử cung ở mức độ vừa và nặng hoặc ung thư liên bào tại chỗ.

. Zona ngoài da tái phát.

. Xuất huyết giảm tiểu cầu miễn dịch.

. Bệnh do vi khuẩn Listeria.

. Viêm tiểu khung, đặc biệt là áp xe vòi trứng và buồng trứng.

. Viêm thần kinh ngoại biên.

. Các triệu chứng toàn thân: Sốt 38,5$^0$C; tiêu chảy kéo dài trên 1 tháng nhưng chưa giảm 10% trọng lượng cơ thể.

. Bệnh do vi khuẩn Nocardia.

### 3.3.3. Lâm sàng loại C

Bao gồm những bệnh nhiễm trùng cơ hội (các bệnh chỉ điểm trong AIDS) để xác định bệnh AIDS ở những người nhiễm HIV.

. Số lượng tế bào CD4 < 200/mm$^3$ máu.

. Nhiễm nấm Candida ở thực quản, phổi.

. Ung thư xâm nhập cổ tử cung

. Nhiễm nấm Coccidioides immitis (Coccidioidomycosis).

. Nhiễm nấm Cryptococcus ngoài phổi.

. Nhiễm ký sinh trùng Cryptosporidia gây tiêu chảy kéo dài (trên 1 tháng).

. Nhiễm ký sinh trùng Toxoplasma ở não.

. Viêm võng mạc do Cytomegalovirus hoặc nhiễm Cytomegalovirus ngoài gan, lách hoặc hạch.

. Bệnh não do HIV

. Nhiễm virut Herpes gây loét da, niêm mạc kéo dài trên 1 tháng hoặc viêm phế quản, viêm phổi, viêm thực quản.

. Nhiễm nấm Histoplasma lan toả ngoài phổi.

. Nhiễm ký sinh trùng Isospora kéo dài trên 1 tháng

. Sarcoma Kaposi.

. U lympho không phải Hodgkin, u lympho nguyên bào miễn dịch (immunoblast) tiên phát ở não.

. Nhiễm Mycobacterium avium hoặc M. kansasii ngoài phổi hoặc lan toả.

. Nhiễm lao ở phổi hoặc ngoài phổi.

. Viêm phổi do ký sinh trùng Pneumocystis carinii.

. Viêm phổi do vi khuẩn tái phát

. Bệnh lý ở não trắng nhiều ổ tiến triển.

. Nhiễm khuẩn huyết do Salmonella tái phát (nhưng không phải do thương hàn).

. Hội chứng gầy mòn suy kiệt do HIV.

## 3.4. PHÂN LOẠI NHIỄM HIV/AIDS Ở TRẺ EM (≤ 13 TUỔI)

### 3.4.1. Phân loại nhiễm HIV/AIDS ở trẻ em theo lâm sàng (CDC - 1994)

- Loại N - không có triệu chứng: Trẻ nhiễm HIV không có triệu chứng, hoặc chỉ có một triệu chứng liệt kê ở loại A.

- *Loại A - Triệu chứng nhẹ:* Trẻ có từ 2 hoặc nhiều triệu chứng liệt kê sau đây, nhưng không phải triệu chứng ở loại B hoặc C:

. Hạch to (≥ 0,5 cm ở trên 2 vùng)

. Gan to

. Lách to

. Viêm da

. Viêm tuyến mang tai

. Nhiễm khuẩn hô hấp trên tái diễn hoặc kéo dài, viêm xoang hoặc viêm tai giữa.

- *Loại B:* Triệu chứng vừa, trẻ có các biểu hiện khác với các triệu chứng ở loại A và C:

. Thiếu máu (hemoglobin < 8g/100 ml), giảm bạch cầu trung tính (< 1000/mm$^3$) hoặc giảm tiểu cầu (< 100.000/mm$^3$), kéo dài ≥ 30 ngày.

. Viêm màng não, viêm phổi do vi khuẩn hay nhiễm khuẩn huyết (1 đợt).

. Nấm Candida ở miệng - họng kéo dài hơn 2 tháng ở trẻ trên 6 tháng tuổi.

. Bệnh lý cơ tim.

. Nhiễm Cytomegalovirus, xảy ra ở trẻ trên 1 tháng tuổi.

. Tiêu chảy tái diễn hay mạn tính

. Viêm gan

. Herpes simplex miệng tái diễn (trên 2 lần trong vòng 1 năm)

. Herpes simplex phế quản phổi, thực quản xảy ra lúc 1 tháng tuổi.

. Sarcoma cơ trơn (Leiomyosarcoma)

. Viêm phổi kẽ dạng lympho hay quá sản dạng lympho phổi.

. Bệnh lý thận.

. Bệnh do Nocardia (Nocardiosis)

. Sốt kéo dài trên một tháng

. Bệnh do Toxoplasma, trước 1 tháng tuổi

. Thuỷ đậu lan toả (thuỷ đậu biến chứng)

- *Loại C- Triệu chứng nặng:* Trẻ có bất cứ triệu chứng nào sau đây:

. Nhiễm vi khuẩn nặng, nhiều lần tái diễn: Nhiễm khuẩn huyết, viêm phổi, viêm màng não, viêm xương khớp, áp xe nội tạng hoặc khoang cơ thể.

. Nấm Candida thực quản, phế quản, khí quản, phổi.

. Bệnh nấm Coccidioides immitis (Coccidioidomycosis) lan toả.

. Cryptosporidiosis hay Isosporiasis với tiêu chảy kéo dài trên 1 tháng.

. Bệnh do Cytomegalovirus, trên 1 tháng tuổi (ngoài gan, lách, hạch).

. Bệnh lý não: 1) Suy giảm phát triển trí tuệ; 2) Rối loạn phát triển não hay teo não mắc phải; 3) Suy giảm vận động đối xứng, biểu hiện bằng hai hay nhiều các biểu hiện sau: bại, phản xạ bệnh lý, thất điều, rối loạn dáng đi.

. Herpes simplex gây loét da - niêm mạc kéo dài trên 1 tháng; viêm phế quản, viêm phổi, viêm thực quản ở trẻ trên 1 tháng tuổi.

. Bệnh do Histoplasma lan toả (nhiều hơn hay kết hợp ở phổi, đỉnh phổi, hạch cổ)

. Sarcoma Kaposi.

. U lympho tiên phát ở não.

. U lympho tế bào nhỏ hoặc nguyên bào miễn dịch (Burkitt) hoặc u lympho tế bào to, tế bào B.

### 3.4.2. Phân loại nhiễm HIV/AIDS ở trẻ em theo tế bào CD4 (CDC - 1994)

| Miễn dịch | Tuổi | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | < 12 tháng | | 1 - 5 tuổi | | 6 - 12 tuổi | |
| | CD4/mm³ | % | CD4/mm³ | % | CD4/mm³ | % |
| 1. Không suy giảm | ≥ 1500 | ≥ 25 | ≥ 1000 | ≥ 25 | ≥ 500 | ≥ 25 |
| 2. Suy giảm nhẹ | 750 - 1499 | 15 - 24 | 500 - 999 | 15 - 24 | 200 - 499 | 15 - 24 |
| 3. Suy giảm nặng | <750 | <15 | <500 | <15 | <200 | <15 |

## 3.5. CÁC YẾU TỐ TIÊN LƯỢNG CỦA BỆNH HIV/AIDS

### 3.5.1. Các yếu tố tiên lượng về lâm sàng

- Những bệnh nhân nhiễm Candida miệng thường dễ có nguy cơ mắc viêm phổi do P. carinii.

- Những bệnh nhân bị bạch sản lông ở miệng và zona thường có nguy cơ tiến triển bệnh nặng.

- Bệnh nhân nam luyến ái đồng giới có bệnh lý hạch toàn thân, zona, tưa lưỡi, bạch sản lông và triệu chứng toàn thân có tỷ lệ phát triển thành AIDS sau 2 năm theo thứ tự là 22%, 25%, 39, 42 và 100%. Trong khi đó các bệnh nhân không có triệu chứng chỉ có 16% sau 2 năm phát triển thành AIDS.

### 3.5.2. Các yếu tố tiên lượng về xét nghiệm

- Số lượng tế bào CD4 là yếu tố đánh giá tiên lượng rõ rệt nhất. Số lượng CD4 giảm nhanh có nguy cơ tiến triển thành AIDS càng cao. Bệnh nhân giảm số lượng CD4 >7%/năm có nguy cơ cao 35 lần tiến triển thành AIDS so với bệnh nhân có CD4 ổn định.

- Những bệnh nhân có nồng độ virut cao (HIV - RNA) hoặc kháng nguyên P24 cao trong huyết thanh cũng có nguy cơ tiến triển AIDS nhanh hơn. Mellors và CS. đã theo dõi tiến triển của người nhiễm HIV trong 6 năm ở một số lớn bệnh nhân, nhận thấy:

. Nếu nồng độ HIV ≤ 500 sao chép/ml thì 5,4% chuyển thành AIDS

. Nếu nồng độ HIV ≥ 500 - 3000 sao chép/ml thì 16,6% chuyển thành AIDS

. Nếu nồng độ HIV ≥ 3000 - 10.000 sao chép/ml thì 55,2% chuyển thành AIDS

. Nếu nồng độ HIV >30.000 sao chép/ml thì 80% chuyển thành AIDS

## 4. CHẨN ĐOÁN XÉT NGHIỆM HIV

Hiện nay có nhiều kỹ thuật xét nghiệm phát hiện nhiễm HIV như:

- *Các kỹ thuật phát hiện kháng thể kháng HIV*: Serodia, ELISA,Western Blot, ngưng kết Latex, miễn dịch phóng sạ (RIA), miễn dịch huỳnh quang (IFA)...

- *Các xét nghiệm phát hiện HIV và kháng nguyên HIV:* Phân lập HIV, phát hiện kháng nguyên P24, PCR (HIV - RNA). Các kỹ thuật này cần có các labo rất hiện đại nên khó thực hiện được.

Theo tài liệu "Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị nhiễm HIV/AIDS" - Bộ y tế 5/2000, quy định xét nghiệm chẩn đoán nhiễm HIV ở nước ta hiện nay như sau:

### 4.1. XÉT NGHIỆM PHÁT HIỆN KHÁNG THỂ KHÁNG HIV ĐỐI VỚI NGƯỜI LỚN VÀ TRẺ EM ≥ 18 THÁNG TUỔI

Một mẫu máu được gọi là có kháng thể HIV dương tính khi cả ba lần xét nghiệm với ba loại sinh phẩm có chế phẩm kháng nguyên khác nhau và các nguyên lý phản ứng khác nhau đều dương tính. Ví dụ:

- Lần xét nghiệm thứ nhất: Serodia-HIV hoặc Quick test (+)
- Lần xét nghiệm thứ hai: ELISA-HIV (Uni - form II) (+)
- Lần xét nghiệm thứ ba: ELISA-Genscreen-HIV (+)

(Ghi chú: thứ tự các lần xét nghiệm trên có thể thay đổi).

Kết luận: Kháng thể kháng HIV (+).

### 4.2. XÉT NGHIỆM CHẨN ĐOÁN NHIỄM HIV Ở TRẺ EM DƯỚI 18 THÁNG TUỔI

Trẻ em < 18 tháng tuổi khi kháng thể kháng HIV (+) cần được gửi mẫu huyết thanh về Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương (Hà nội) hoặc Viện Pasteur thành phố Hồ Chí Minh để xét nghiệm kháng nguyên P24 hoặc kỹ thuật PCR.

## 5. ĐIỀU TRỊ NHIỄM HIV/AIDS

Tất cả các khuyến cáo về điều trị nhiễm HIV/AIDS dưới đây đều dựa vào tài liệu: "Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị nhiễm HIV/AIDS" - Bộ Y tế, 5/2000.

### 5.1. ĐIỀU TRỊ NGƯỜI NHIỄM HIV/AIDS

. Hiện nay chúng ta chưa có điều kiện để đo nồng độ virut trong huyết thanh, do đó mọi quyết định điều trị dựa vào các biểu hiện lâm sàng và số lượng tế bào CD4 trong máu.

. Bệnh viện (cơ sở điều trị) thực hiện điều trị người nhiễm HIV/AIDS theo hướng dẫn, đồng thời phối hợp với các cơ quan liên quan để tổ chức theo dõi và quản lý tốt người bệnh nhiễm HIV/AIDS tại cộng đồng.

#### 5.1.1. Phương hướng điều trị

Điều trị nhằm mục tiêu:

. Điều trị kháng retrovirus (kháng HIV)

. Điều trị chống nhiễm trùng cơ hội.

. Chăm sóc, dinh dưỡng, nâng cao thể trạng.

#### 5.1.2. Điều trị kháng Retrovirus

Các nhóm thuốc điều trị kháng retro virut hiện nay: (3 loại)

- Nhóm nucleoside ức chế men sao chép ngược (nucleoside reverse transcriptase inhibitors - NRTIs), các thuốc thuộc nhóm này gồm: Zidovudine (ZDV, AZT); Didanosine (ddI); Lamivudine (3TC); Zalcitabine (ddC); Stavudine (Zerit, d4T)...

- Nhóm không phải nucleoside ức chế men sao chép ngược (non - nucleoside reverse transcriptase inhibitors - NNRTIs), các thuốc thuộc nhóm này gồm: Nevirapine (Viramune); Delaviridine; Loviride...

- Nhóm ức chế protease (protease inhibitors - PIs), các thuốc thuộc nhóm này gồm: Indinavir (Crixivan); Nelfinavir; Ritronavir; Saquinavir...

*5.1.2.1. Tiêu chuẩn bắt đầu điều trị những người nhiễm HIV*

Tiến hành điều trị khi:

- Nhiễm HIV có triệu chứng lâm sàng, bao gồm: nhiễm nấm candida tái phát ở niêm mạc, bạch sản dạng lông ở lưỡi, sốt kéo dài trên 1 tháng, tiêu chảy kéo dài, gầy sút cân. v.v...

- Nhiễm HIV không có triệu chứng lâm sàng nhưng số lượng tế bào CD4 < 500/mm$^3$ máu.

- Nhiễm HIV không có triệu chứng lâm sàng và số lượng tế bào CD4 > 500/mm$^3$ máu. Nếu có điều kiện đo được nồng độ virut HIV trong máu thì tiến hành điều trị cho:

+ Người bệnh có 30.000 - 50.000 RNA sao chép/mm$^3$ hoặc

+ Người bệnh có CD4 giảm nhanh mặc dù chỉ có 5.000 - 10.000 RNA sao chép/mm$^3$.

*5.1.2.2. Kết hợp 2 loại thuốc*

Dùng cho những người nhiễm HIV có các biểu hiện lâm sàng, những người mà số lượng CD4 từ 200 - 499 tế bào/mm$^3$; lượng RNA từ 5.000 - 10.000 sao chép/mm$^3$, dùng một trong những cách kết hợp sau:

a. Zidovudine + Lamivudine

. Zidovudine 600 mg/ngày chia 3 lần uống (cách 6 giờ uống một lần).

. Lamivudine 300 mg/ngày chia 2 lần uống.

Hiện nay thuốc kết hợp 2 loại này là Combivir (1 viên gồm có Lamivudine 150 mg và Zidovudine 300 mg; ngày uống 2 viên)

b. Didanosine + Stavudine

. Didanosine 250 mg/ngày chia 2 lần uống 1/2 giờ trước khi ăn.

. Stavudine 80 mg/ngày chia 2 lần.

c. Zidovudine + Didanosine

. Zidovudine 600 mg/ngày chia 3 lần uống.

. Didanosine 250 mg/ngày chia 2 lần uống 1/2 giờ trước khi ăn.

*5.1.2.3. Kết hợp 3 loại thuốc*

Áp dụng cho những người nhiễm HIV mà có các bệnh chỉ điểm (lâm sàng loại C theo phân loại của CDC) hoặc tế bào CD4 dưới 200 tế bào/mm$^3$ hoặc RNA của HIV trên 10.000 sao chép/mm$^3$, có thể áp dụng 1 trong những cách kết hợp sau:

a. Combivir + Indinavir

. Combivir (gồm: Lamivudine 150 mg + Zidovudine 300 mg), ngày uống 2 viên

. Indinavir 2400 mg/ngày chia 3 lần, 8 giờ uống 1 lần; uống 1 giờ trước ăn hoặc 2 giờ sau ăn; uống nhiều nước.

b. Zidovudine + Didanosine + Indinavir

. Zidovudine 600 mg/ngày

. Didanosine 250 mg/ngày

. Indinavir 2400 mg/ngày

c. Zidovudine + Zalcitabine + Indinavir

. Zidovudine 600 mg/ngày

. Zalcitabine viên 0,75 mg ngày uống 3 viên cách nhau 8 giờ, tránh dùng cùng với thuốc kháng acit hoặc thuốc có albumin

. Indinavir 2400 mg/ngày

d. Stavudine + Lamivudine + Indinavir

e. Stavudine + Didanosine+ Indinavir

Ghi chú: Liều dùng các thuốc ức chế protease: Indinavir: 2400 mg/ngày; Saquinavir: 1800 mg/ngày, chia 3 lần uống trong ngày; Ritonavir: 1200 mg/ngày, chia 2 lần uống trong ngày.

*5.1.2.4. Tương tác thuốc*

a. Trong khi điều trị không dùng kết hợp các thuốc như

. Zidovudine + Stavudine

. Didanosine + Zalcitabine

. Stavudine + Zalcitabine

. Zalcitabine + Lamivudine

Vì kết hợp theo các công thức trên sẽ làm gia tăng độc tính của thuốc.

b. Tương tác giữa thuốc chống retro virut và thuốc nhiễm trùng điều trị cơ hội

* Zidovudine

. Tăng độc tính khi dùng chung với Co-trimoxazol, Acyclovir, Ganciclovir, Interferon alpha, Fluconazol, Amphotericin B, Flucytosin, Vincristin, Probenecid, nếu cần thiết kết hợp với các thuốc trên thì phải theo dõi chức năng thận, công thức máu, và nếu cần thì giảm liều thuốc.

. Những thuốc làm giảm nồng độ Zidovudine là Rifampin, Trimethoprim, Ribavirin, Indomethacin.

* Didanosine

. Làm giảm hấp thụ của Ketoconazol, Intaconazol, Dapson, Tetracyclin, Fluoroquinolon. Do đó nên dùng Didanosine 6 giờ trước hoặc 2 giờ sau khi dùng các thuốc trên.

. Khi dùng với các thuốc lợi tiểu Thiazide, Furosemid, với các thuốc Azathioprin, Methyldopa, Pentamidin, Oestrogen, sẽ tăng nguy cơ viêm tụy.

. Khi dùng với các thuốc Dapson, Ethambutol, INH, Metronidazol, Nitrofurantoin, Vincristin, Zalcitabine có thể tăng nguy cơ bệnh lý thần kinh ngoại biên. Không dùng Didanosine khi đang điều trị Rifampicin.

* Zalcitabine

. Dùng với các thuốc Dapson, Ethambutol, INH, Metronidazol, Nitrofurantoin, Vincristin, Phenytoin có thể tăng độc tính gây bệnh lý thần kinh ngoại biên.

. Dùng với các thuốc Pantamidin, Rượi, Didanosine có thể làm tăng nguy cơ viêm tụy.

* Lamivudine

Tăng tác dụng Lamivudine khi dùng Co-trimoxazol.

* Indinavir

. Các thuốc Rifampin làm giảm nồng độ Indinavir, nên không dùng kết hợp.

. Thuốc Ketoconazol làm tăng tác dụng indinavir, do đó khi dùng kết hợp phải làm giảm liều Indinavir (600 mg/lần), 3 lần, cách 8 giờ một lần).

* Ritonavir

Chống chỉ định dùng cùng với các thuốc giảm đau như: Mephidin, Piroxicam (Feldene), Dpoxyphen (Arvon); các thuốc an thần Ciozapine; các thuốc chống loạn nhịp như Quinidine, Amiodazon, Encainid; các thuốc chống trầm cảm như Bupropion; các thuốc an thần như Diazepam, Clorazepat, Midazolam (Versed), Trizolam (Halcion) thuốc chống Mycobacterium như Rifabutin.

* Saquinavir

. Các thuốc kết hợp sẽ làm giảm nồng độ Saquinavir như Rifampin, Rifabutin Phenobarbital, Dexamethason, Carbamazepin, Phenytoin

. Các thuốc làm tăng nồng độ Saquinavir như Fluconazol (tăng mức Saquinavir tới 150%), Itraconazol, Ritonavir, Indinavir.

***5.1.2.5. Phản ứng độc hại của thuốc***

Khi dùng thuốc kháng virut, cần phải chú ý đến phản ứng có hại của thuốc và khi có phản ứng này cần phải thay thế bằng thuốc khác hoặc tạm thời ngừng thuốc.

a. Phản ứng độc hại của Zidovudine (Azidothymidin):

- Hay gặp: hạ bạch cầu, thiếu máu, nôn, mệt mỏi, mất ngủ, tăng sắc tố da...

- Ít gặp: yếu cơ, teo cơ, bệnh lý thần kinh ngoại biên, loét thực quản, sốt, co giật...

Khi điều trị bằng Zidovudine cần phải làm công thức máu một tháng 1 lần:

. Nếu bạch cầu hạt hạ dưới 1000/mm$^3$ thì ngừng thuốc cho số lượng bạch cầu trở lại bình thường thì tiếp tục dùng thuốc lại. Hạ bạch cầu hạt trung tính do Zidovudine ức chế tuỷ xương, làm giảm tế bào tuỷ xương.

. Nếu thiếu máu, giảm Hemoglobin dưới 8g/100 ml thì ngừng điều trị Zidovudine. Hàng tuần theo dõi số lượng Hemoglobin trong máu, khi nào Hemoglobin trở về bình thường thì tiếp tục điều trị bằng Zidovudine

. Nếu xuất hiện bệnh về cơ, teo cơ, yếu cơ làm đi lại khó khăn thì tạm thời ngừng thuốc hoặc thay bằng thuốc khác .

. Nếu nôn nặng thì tạm thời ngừng thuốc cho đến khi hết nôn, sau đó dùng thuốc lại hoặc thay bằng thuốc khác.

b. Phản ứng độc hại của Didanosine :

- Hay gặp: tiêu chảy, tăng Amylase máu, bồn chồn, nhức đầu, mất ngủ...

- Ít gặp: viêm tụy, nôn, tăng Transaminase máu, giảm bạch cầu hạt, thiếu máu, phát ban...

. Viêm tuỵ: Khi dùng thuốc Didanosine mà thấy đau bụng, nôn, thì cần phải xét nghiệm Amylase huyết thanh, nếu Amylase tăng cao thì tạm thời ngừng thuốc hoặc thay bằng thuốc khác.

. Bệnh lý thần kinh ngoại biên như đau, tê bì ở chân, mất phản xạ, nếu nặng có thể tổn thương vận động. Khi có dấu hiệu tê bì, đau thì tạm thời dừng thuốc hoặc thay bằng thuốc khác.

. Nếu dùng kéo dài có thể làm tăng acid uric máu, do đó cần xét nghiệm Acit Uric.

c. Phản xạ độc hại của Zalcitabine:

- Hay gặp: bệnh lý thần kinh ngoại biên, viêm miệng, phát ban, thiếu máu, giảm bạch cầu trung tính, mệt mỏi, nhức đầu, viêm tụy...

- Ít gặp: nôn, tiêu chảy, tăng Transaminase máu...

d. Phản ứng độc hại của Lamivudine

Nhức đầu, mệt mỏi, buồn nôn, đau bụng, tiêu chảy, bệnh lý thần kinh ngoại biên, bạch cầu trung tính hạ, men Transaminase tăng, viêm tuỵ.

e. Phản ứng độc hại của Stavudine

Bệnh lý thần kinh ngoại biên khi điều trị kéo dài, thiếu máu, bạch cầu giảm, viêm tụy, nhức đầu, men Transaminase tăng.

f. Phản ứng độc hại của Stavudine

- Hay gặp: tăng Bilirubin gián tiếp, sỏi thận, đái máu...

- Ít gặp: tăng Transaminase máu, nhức đầu, buồn nôn, mệt mỏi, mất ngủ, ù tai, nhìn mờ, tiêu chảy, phát ban, hạ tiểu cầu...

g. Phản ứng độc hại của Saquinavir

Đau bụng, tiêu chảy, nhức đầu, vàng da, men Transminase tăng, phát ban đôi khi co giật lú lẫn.

h. Phản ứng độc hại của Ritonavir

Nôn, tiêu chảy, nhức đầu, chóng mặt, giản mạch, viêm họng, tăng Transaminase, tăng cholesterol máu, tăng Triglycerid.

### 5.1.3. Điều trị nhiễm trùng cơ hội

| Tác nhân | Phác đồ thuốc ưu tiên | Phác đồ thuốc thay thế |
|---|---|---|
| **1. Vi khuẩn** | | |
| Campylobacter Jejuni | Erythromycine 2g/ngày chia làm 4 lần, uống trong 5 ngày | Ciprofloxacine 1g/ngày chia 2 lần dùng trong 5 ngày hoặc Nofloxacine 800mg/ngày chia 2 lần, uống, dùng trong 5 ngày |
| Clamydia trachomatis | Erythomycine 2g/ngày chia làm 4 lần, dùng trong 7 ngày hoặc Ofloxacine 300mg/ngày, dùng trong 7 ngày. | Doxycycline 200mg/ngày chia 2 lần, dùng trong 7 ngày. |
| Vi khuẩn lao (Mycobacterium Tuberculosis) | INH 5mg/kg<br>Rifampicin 10 mg/kg<br>Ethmbutol 15 - 20 mg/kg<br>Pyrazinamid 20 - 30 mg/kg | |
| Mycobacterium avium complex (MAC) | Clarithromycin 1g/ngày chia 2 lần, kết hợp với Ethambutol 15mg/kg/ngày | Rifabutin 300 mg/ngày kết hợp với Ethambutol 15 mg/ngày |
| Salmonella | Ciprofloxacin 1 gam/ngày chia 2 lần, uống trong 7 - 14 ngày | Nếu phân lập chủng nhạy cảm với Ampicillin hoặc<br>Co-trimoxazol thì dùng Ampicillin 2g/ngày chia 2 lần hoặc Co-trimoxazol (viên 480 mg) ngày uống 4 viên |
| **2. Nhiễm trùng do nấm** | | |
| Aspergillus (nhiễm nấm phổi) | Amphotericin B 0,8mg/kg/ngày tiêm tĩnh mạch cho đến khi đáp ứng | Itraconazol 200 mg/ngày chia 2 lần uống |
| Candida albicans họng | Fluconazol 100 mg/ngày dùng trong 10 - 14 ngày | Itraconazol 200 mg/ngày chia 2 lần uống, dùng 10 đến 14 ngày |
| Cryptococcus neoformans (viêm màng não) | Amphotericin B 0,8mg/kg/ngày tiêm tĩnh mạch trong 10 - 14 ngày, rồi sau đó dùng Fluconazol 400 mg uống 2 lần 1 ngày trong 2 ngày, sau đó giảm xuống 400 mg/ngày dùng trong 10 - 14 tuần | Fluconazol 400 mg/ngày uống trong 10 - 14 tuần rồi điều trị duy trì 200 mg/ngày hoặc Fluconazol 400 mg/ngày kết hợp với Flucytosin 100 mg/kg/ngày |
| Histoplasma capsulatum | Amphotericin B 0,8mg/kg/ngày tiêm tĩnh mạch trong 10 - 14 ngày sau đó dùng Itraconazol 400 mg/ngày, dùng trong 3 ngày rồi giảm xuống 200 mg/ngày | Itraconazol 300 mg uống 2 lần/ngày dùng trong 3 ngày sau đó giảm xuống 100 mg/ngày |

| | | |
|---|---|---|
| Penicillium marneffei | Amphotericin B0,7 - 1mg/kg/ngày tiêm tĩnh mạch trong 10 - 14 ngày rồi dùng Itraconazol 400 mg/ngày uống trong 4 tuần, sau đó duy trì 200 mg/ngày | Itraconazol 300 mg uống 2 lần/ngày dùng trong 3 ngày sau đó 400 mg/ngày dùng trong 12 tuần |
| **3. Nhiễm ký sinh trùng** | | |
| Trichomonas vaginalis | Metronidazol 2 gam uống 1 liều duy nhất | Metronidazol 0,5 gam uống 2 lần/ngày trong 7 ngày |
| Pneumocystis carinii (PCP) | Sulfamethoxazol 75 mg/kg/ngày kết hợp với Trimethoprim 15 mg/kg/ngày chia 3 lần uống trong 3 - 4 tuần | Trimethoprim 5 mg/kg/ngày kết hợp với Dapson 100 mg/ngày dùng trong 21 ngày hoặc Pentamidin 4 mg/kg/ngày tiêm tĩnh mạch trong 21 ngày hoặc Clindamycin 600 mg tiêm tĩnh mạch hoặc 300 mg uống cách nhau 8 giờ một lần kết hợp với uống Primaquin 15 mg/ngày dùng trong 21 ngày |
| Izopora belli | Co-trimoxazol (viên 480 mg) ngày uống 4 viên, chia làm 4 lần uống trong 10 ngày sau đó uống 2 viên/ngày, uống trong 3 tuần | Pyrimethamin 75 mg/ngày kết hợp với Axit Folinic 5 - 10 mg/ngày uống trong 3 tuần |
| Toxoplasma gondii | Pyrimethamin 50 mg/ngày kết hợp với Sulfadiazin 1g/ngày chia 2 lần và Axit Folinic 10 - 20 mg/ngày dùng trong 8 tuần | Pyrimethamin 50 mg/ngày kết hợp với Axit Folinic 10 - 20 mg/ngày và Clindamycin 2 g/ngày dùng trong 8 tuần hoặc Sulfamethoxazol 800 mg và Trimethoprim 160 mg (viên Co-trimoxazol viên 960 mg) ngày 4 viên uống trong 8 tuần, sau đó duy trì mỗi ngày 1 viên |
| **4. Nhiễm virut** | | |
| Zona | Acyclovir 30 mg/kg/ngày tiêm tĩnh mạch hoặc 800 mg uống 5 lần/ngày trong 10 ngày hoặc Famciclovir 500 mg uống 3 lần/ngày hoặc Valacyclovir 1g uống 3 lần/ngày trong 7 - 10 ngày | Foscarnet 40 mg/kg truyền tĩnh mạch, cách nhau 8 giờ/lần trong 2 - 3 tuần |
| Herpes | Acyclovir 400 mg uống 3 lần/ngày, trong 7-10 ngày hoặc Acyclovir 5 mg/kg truyền tĩnh mạch cách 8 giờ 1 lần, dùng trong 10 ngày | Famciclovir 250 mg uống 3 lần/ngày trong 7 - 10 ngày hoặc Foscarnet 40 mg/kg truyền tĩnh mạch cách nhau 8 giờ, trong 21 ngày |
| Cytomegalovirus (CMV) | Foscarnet 60 mg/kg truyền tĩnh mạch, cách nhau 8 giờ/lần dùng trong 14 - 21 ngày hoặc Gancyclovir 5 mg/kg truyền 2 lần/ngày dùng trong 14 - 21 ngày | |

## 5.2. ĐIỀU TRỊ DỰ PHÒNG CHO NGƯỜI BỊ PHƠI NHIỄM VỚI HIV TRONG NGHỀ NGHIỆP

### 5.2.1. Nguyên tắc chung

. Tư vấn cho người bị phơi nhiễm với máu, dịch cơ thể của người HIV (+).

. Cần lấy máu thử ngay HIV và điều trị ngay không cần chờ kết quả xét nghiệm.

. Thử lại HIV sau khi dùng thuốc 1 tháng; 3 tháng và 6 tháng.

. Tổn thương không làm xây sát da không điều trị mà chỉ cần rửa sạch da.

### 5.2.2. Đánh giá mức độ phơi nhiễm và xử trí vết thương tại chỗ

#### *5.2.2.1. Đánh giá tính chất phơi nhiễm*

a. Kim đâm

. Cần xác định vị trí tổn thương.

. Xem kích thước kim đâm (nếu kim to và rỗng thì nguy cơ lây nhiễm cao).

. Xem độ sâu của vết kim đâm.

. Nhìn thấy chảy máu khi bị kim đâm.

b. Vết thương do dao mổ, do ống nghiệm đựng máu, chất dịch của bệnh nhân nhiễm HIV bị vỡ đâm vào da

Cần xác định độ sâu và kích thước của vết thương.

c. Da bị tổn thương từ trước và niêm mạc.

Da có các tổn thương do: chàm (eczema), bỏng hoặc bị viêm loét từ trước.

Niêm mạc mắt hoặc mũi họng

#### *5.2.2.2. Xử trí ngay tại chỗ*

. Da: Rửa kỹ bằng xà phòng và nước sạch, sau đó sát trùng bằng dung dịch Dakin hoặc nước Javel pha loãng 1/10 hoặc cồn $70^0$, để tiếp xúc nơi bị tổn thương ít nhất 5 phút.

. Mắt: Rửa mắt với nước cất hoặc huyết thanh mặn đẳng trương (0,9%), sau đó nhỏ mắt bằng nước cất liên tục trong 5 phút.

. Miệng, mũi: Rửa mũi bằng nước cất, súc miệng bằng huyết thanh mặn đẳng trương (0,9%).

### 5.2.3. Điều trị dự phòng

- Thời gian điều trị tốt nhất là ngay từ những giờ đầu tiên (2 - 3 giờ sau khi xảy ra tai nạn), muộn nhất không quá 7 ngày.

- Nếu tổn thương chỉ xây xước da không chảy máu hoặc máu, dịch của bệnh nhân bắn vào mũi họng thì phối hợp 2 loại thuốc trong thời gian 1 tháng theo hướng dẫn ở phần trên.

- Nếu tổn thương sâu, chảy máu nhiều thì phối hợp 3 loại thuốc trong thời gian 1 tháng theo hướng dẫn ở phần trên.

*Theo khuyến cáo của Tổ chức Y tế thế giới,* để chỉ định điều trị dự phòng cho người phơi nhiễm cần căn cứ vào các yếu tố sau:

* Độ phơi nhiễm (Exposure Code, ký hiệu: EC):

- EC-0: Da lành
- EC-1: Da trợt, xây sát, viêm nhiễm
- EC-2: Da loét nông hoặc bị xuyên kim đặc
- EC-3: Da loét sâu hoặc bị xuyên kim rỗng, dính nhiều máu

* Mức độ của nguồn nhiễm HIV (HIV Status Code, ký hiệu: SC):

- SC-0: Nguồn nhiễm Anti-HIV (-)
- SC-1: Nguồn nhiễm Anti-HIV(+), CD4 cao, không triệu chứng
- SC-2: Nguồn nhiễm Anti-HIV(+), CD4 thấp, có triệu chứng hoặc AIDS.

Chỉ định điều trị thuốc kháng HIV:

- EC-0 hoặc SC-0: Không điều trị
- EC-1/2 + SC-1/2: Nên điều trị (cần được đồng ý của người phơi nhiễm), phác đồ 2 thuốc
- EC-2/3 + SC-1/2: Cần điều trị, phác đồ 3 thuốc

Phác đồ 2 thuốc: AZT 600 mg + 3TC (Lamivudine) 300 mg/ngày

Phác đồ 3 thuốc: AZT 600 mg + 3TC 300 mg + Indinavir 2400 mg/ngày

Đợt điều trị: 4 tuần

## 5.3. ĐIỀU TRỊ DỰ PHÒNG LÂY NHIỄM HIV TỪ MẸ SANG CON

### 5.3.1. Điều trị phụ nữ mang thai nhiễm HIV để phòng lây nhiễm từ mẹ sang con

Điều trị phụ nữ mang thai nhiễm HIV với mục đích làm giảm lây nhiễm từ mẹ sang con, nếu người mẹ và gia đình sau khi được tư vấn vẫn muốn giữ thai.

#### *5.3.1.1. Điều trị trước và trong khi đẻ*

Tuỳ điều kiện có thể lựa chọn một trong hai phác đồ sau:

a. Phác đồ sử dụng Nevirapine

Chỉ định: Khi bắt đầu chuyển dạ thực sự hoặc trước khi mổ lấy thai.

Điều trị: Uống một lần duy nhất 1 viên Nevirapine 200 mg.

Theo dõi cuộc chuyển dạ và tiếp tục đỡ đẻ như bình thường.

b. Phác đồ sử dụng Zidovudine

. Zidovudine 600 mg/ngày, chia 2 lần, uống bắt đầu từ tuần thai thứ 36 đến khi chuyển dạ. Trong trường hợp thai phụ đến muộn (sau tuần thứ 36), cũng cho uống với liều trên cho đến khi chuyển dạ.

. Trong khi chuyển dạ đẻ tiếp tục dùng Zidovudine 300 mg/lần, cứ 3 giờ cho uống 1 lần đến lúc cặp và cắt dây rốn thì ngừng uống thuốc.

. Cần cho thêm thuốc chống thiếu máu bằng cách bổ sung viên Sắt hoặc Axit Folic.

. Nếu người mẹ có nhiễm trùng cơ hội kèm theo thì điều trị như những người bệnh nhiễm trùng cơ hội khác hoặc gửi đi khám chuyên khoa để có chỉ định dùng thuốc đúng và hợp lý.

*5.3.1.2. Các điểm cần thực hiện khi đỡ đẻ*

a. Đối với sản phụ

. Đảm bảo vô khuẩn tuyệt đối khi đỡ đẻ.

. Lau âm đạo nhiều lần bằng bông tẩm dung dịch Chlorure de Benzalkonium hay Chlorhexidine 0,2%.

. Không cạo lông vùng vệ.

. Chỉ mổ lấy thai khi có chỉ định sản khoa.

. Tư vấn cho người mẹ về lợi ích của việc nuôi trẻ bằng sữa thay thế nếu có điều kiện, để giảm bớt nguy cơ lây truyền bệnh.

b. Đối với trẻ mới sinh

. Không đặt điện cực vào đầu thai nhi.

. Không lấy máu da đầu thai nhi làm pH.

. Tắm cho trẻ ngay sau khi sinh.

. Ngay sau khi trẻ được sinh ra, cán bộ y tế buồng đẻ phải thông báo cho khoa Nhi để trẻ được chăm sóc đặc biệt tại 2 khoa Sản và Nhi của bệnh viện.

*5.3.1.3. Điều trị sau khi sinh*

a. Điều trị cho con

- Nếu người mẹ uống Nevirapine thì cho con uống duy nhất một lần xi rô Nevirapine 2 mg/kg cân nặng, trong vòng 72 giờ sau khi sinh.

- Nếu người mẹ uống Zidovudine thì cho con uống xi-rô Zidovudine 2 mg/kg/6 giờ, bắt đầu khoảng 8 - 10 giờ sau khi sinh, kéo dài trong 6 tuần. Trường hợp không có xi rô Zidovudine thì sử dụng xi rô Nevirapine như trên.

b. Điều trị cho mẹ

Nếu cần thiết và có điều kiện, sẽ áp dụng điều trị đặc hiệu theo 1 trong các phác đồ đã giới thiệu ở phần 5.1.

### 5.3.2. Các chỉ định đình chỉ thai nghén

. Với những thai còn nhỏ (dưới 3 tháng), sau khi được tư vấn, nếu thai phụ và gia đình đồng ý phá thai thì giải quyết hút hay nạo thai theo tuổi thai. Những trường hợp này sẽ được thực hiện ở nơi có cơ sở phẫu thuật (có bác sỹ chuyên khoa sản, phòng mổ).

. Sau khi phá thai, tiếp tục điều trị như các trường hợp bệnh nhân nhiễm HIV khác.

. Nếu thai phụ muốn giữ thai thì y tế cơ sở nên gửi đến khoa sản bệnh viện tỉnh hoặc tuyến kỹ thuật cao hơn để được quản lý.

## 5.4. ĐIỀU TRỊ CHO TRẺ EM NHIỄM HIV/AIDS

### 5.4.1. Điều trị kháng Retro virut

#### *5.4.1.1. Chỉ định*

. Trẻ nhiễm HIV có triệu chứng lâm sàng theo phân loạiA, B, C.

. Trẻ nhiễm HIV có suy giảm miễn dịch theo phân loại 2, 3 (phân loại dựa vào lympho CD4).

. Trẻ sinh ra ở người mẹ HIV (+) trong 6 tuần sau sinh, trong khi chờ làm xét nghiệm chẩn đoán xác định.

#### *5.4.1.2. Chế độ điều trị*

a. Điều trị bằng 1 loại thuốc Zidovudine

. Trẻ từ 0 - 6 tuần tuổi

Xi rô Zidovudine 2 mg/kg/6 giờ, bắt đầu khoảng 8 - 10 giờ sau khi sinh.

b. Điều trị bằng kết hợp thuốc cho trẻ dưới 13 tuổi

Phương pháp kết hợp thuốc như hướng dẫn ở phần trên, liều lượng thuốc dùng như sau:

. Zidovudine: 5 mg/kg uống 3 - 4 lần/ngày

. Didanosine: 5 mg/kg dùng 3 - 4 lần/ngày

. Zalcitabine: 0,01 mg/kg x 3 lần/ngày

. Lamivudine: 4 mg/kg x 2 lần/ngày

### 5.4.2. Điều trị nhiễm trùng cơ hội thường gặp

#### *5.4.2.1. Nhiễm khuẩn đường hô hấp*

. Viêm phổi do Pneumocystis carinii: Trimethoprim 20 mg/kg/ngày + Sulfamethoxazol 100 mg/kg/ngày, 14 - 21 ngày

. Viêm phổi do Cryptococcus: Amphotericin B: 0,25 mg/kg/ngày, tiêm tĩnh mạch sau tăng lên 0,5 mg/kg/ngày, trong 6 tuần.

. Lao phổi hoặc lao toàn thể: Theo hướng dẫn tại phần 5.1.3.

. Viêm phổi do Cytomegalovirus: Ganciclovir 5 mg/kg/lần, 2 lần/ngày, 14-21 ngày.

. Viêm phổi do các vi khuẩn thường gặp như Hemophilus influenzae, S.pneumoniae, Klebsiella...: Chọn kháng sinh thích hợp.

#### *5.4.2.2. Nhiễm khuẩn đường tiêu hoá*

. Nấm Candida miệng - hầu: Nystatin (Myconistine) tại chỗ.

. Herpes simplex gây loét miệng, hậu môn: Acyclovir: 5 mg/kg/lần, 3 lần/ngày, 5 - 14 ngày, uống hoặc tiêm tĩnh mạch.

. Viêm ruột do Salmonella, Shigella, Campylobacter: Hồi phục nước, điện giải, dinh dưỡng, kháng sinh thích hợp...

*5.4.2.3.Nhiễm khuẩn da*

. Herpes zoster: Acyclovir 5 - 10 mg/kg/lần, 3 lần/ngày, dùng trong 7 ngày, uống hoặc tiêm tĩnh mạch.

. Do vi khuẩn, nấm: Chọn kháng sinh thích hợp.

*5.4.2.4. Nhiễm trùng thần kinh*

. Viêm màng não do Cryptococcus: Amphotericin B: 0,25 - 0,5 mg/kg/ngày, dùng trong 6 tuần.

. Toxoplasma ở não: Pyrimethamin 25 - 50 mg/ngày kết hợp với Sulfadiazin 150 mg/kg/ngày kết hợp với Sulfadiazin 150 mg/kg/ngày, thời gian 3 - 6 tuần.

## 5.5. ĐIỀU TRỊ CÁC BỆNH KHÁC

### 5.5.1. Điều trị người bệnh lao/HIV/AIDS

Điều trị nhiễm HIV/AIDS theo hướng dẫn này kết hợp với điều trị lao.

*5.5.1.1. Hướng dẫn điều trị cho những người bệnh lao nhiễm HIV theo công thức*

a. 2HRZE/ 6HE

Hai tháng điều trị tấn công hàng ngày với 4 thuốc: Izoniazid (H), Rifampicin (R), Pyrazinamid (Z), và Ethambutol (E). Sáu tháng điều trị củng cố bằng 2 thuốc Izoniazid và Ethambutol hàng ngày. Liều như sau:

| | | | |
|---|---|---|---|
| . Isoniazid (H): | 5 mg/kg | . Rifampicin (R): | 10mg/kg |
| . Pyrazinamid (Z): | 25 mg/kg | . Ethambutol (E): | 15 mg/kg |

b. Nếu đảm bảo tốt các quy trình chống lây nhiễm, có thể sử dụng các phác đồ giống như những người bệnh lao không nhiễm HIV, đó là:

. 2SHRZ/ 6HE chỉ định cho những trường hợp mới phát hiện:

+ Hai tháng đầu dùng 4 loại thuốc Streptomycin (S) 15 mg/kg, Izoniazid, Rifampicin, Pyrazinamid hàng ngày, liều như trên.

+ Sáu tháng sau dùng 2 loại thuốc Izoniazid và Ethambutol hàng ngày, liều như trên.

. 2SHRZE/ 1HRZE/ $5H_3R_3E_3$ chỉ định cho những trường hợp tái phát sau điều trị theo các công thức:

+ Hai tháng đầu dùng 5 loại thuốc: Streptomycin, Izoniazid, Rifampicin, Pyrazinamid, Ethambutol hàng ngày, liều như trên.

+ Tháng thứ 3 dùng 4 loại thuốc: Izoniazid, Rifampicin, Pyrazinamid, Ethambutol hàng ngày, liều như trên.

+ Năm tháng tiếp theo dùng 3 loại thuốc: Izoniazid, Rifampicin, Ethambutol 3 lần trong một tuần. Liều như sau:

- Isoniazid (H): Liều cách quãng 3 lần/tuần: 10 mg/kg
- Rifampicin (R): 10 mg/kg/24 giờ
- Ethambutol (E):Liều cách quãng 3 lần/tuần: 30 mg/kg

*5.5.1.2. Những điểm cần chú ý*

. Cán bộ y tế phải giám sát trực tiếp điều trị trong 2 tháng đầu.

. Không chỉ định Streptomycin để điều trị bệnh lao cho người nhiễm HIV để tránh lây nhiễm HIV qua đường tiêm. Tuy nhiên nếu có điều kiện dùng bơm kim tiêm một lần, thì có thể sử dụng Streptomycin vì Streptomycin là thuốc diệt khuẩn rất tốt cho điều trị ở giai đoạn đầu.

. Không chỉ định Thiacetazon (T) để điều trị bệnh lao cho người nhiễm HIV vì có nguy cơ gây nhiều phản ứng phụ, thậm chí có thể gây tử vong.

. Những công thức có Streptomycin hay Thiacetazon được thay bằng Ethambutol.

### 5.5.2. Điều trị các bệnh lây truyền qua đường tình dục

Điều trị nhiễm HIV/AIDS theo hướng dẫn này kết hợp với điều trị các bệnh lây truyền qua đường tình dục.

## 6. QUI ĐỊNH CHUYÊN MÔN VỀ XỬ LÝ, CHĂM SÓC BỆNH NHÂN NHIỄM HIV/AIDS

### 6.1. QUẢN LÝ NGƯỜI NHIỄM HIV VÀ BỆNH NHÂN AIDS

#### 6.1.1. Với người nhiễm HIV

a. Cơ quan y tế các cấp, bệnh viện, bệnh xá cần nắm vững danh sách những người nhiễm HIV (+) thuộc tuyến đơn vị mình quản lý.

b. Người nhiễm HIV cần được tư vấn khuyên bảo của nhân viên y tế.

c. Người nhiễm HIV cần được quản lý, không được cho máu, cho các tổ chức cơ quan phủ tạng, tinh dịch. Khi quan hệ tình dục phải dùng bao cao su.

d. Người nhiễm HIV không cần phải điều trị nội trú nhưng cần được kiểm tra định kỳ (3 - 6 tháng 1 lần) để phát hiện sớm bệnh AIDS. Có thể điều trị ngoại trú.

Vợ hoặc chồng của người nhiễm HIV cần được kiểm tra về HIV.

#### 6.1.2. Với bệnh nhân AIDS hoặc nghi ngờ bị AIDS

a. Những người nhiễm HIV cần được kiểm tra định kỳ (3 - 6 tháng 1 lần) để phát hiện sớm AIDS.

b. Người nhiễm HIV có triệu chứng nghi ngờ AIDS đều phải:

- Được các chuyên viên của Tiểu ban lâm sàng AIDS khám.
- Nếu có dấu hiệu nghi ngờ AIDS thì:

+ Kiểm tra HIV nếu chưa làm.

+ Kiểm tra tế bào CD4 CD8.

+ Kiểm tra các bệnh cơ hội.

c. Trước mắt, mọi bệnh nhân nghi ngờ AIDS phải đưa vào bệnh viện để xác định chẩn đoán, nếu loại trừ AIDS sẽ trả về cơ sở điều trị cũ chăm sóc như bệnh nhân thông thường.

d. Bệnh nhân AIDS phải được tư vấn để bệnh nhân yên tâm không bi quan.

e. Bệnh nhân AIDS cần được để buồng riêng, khu riêng ở Khoa truyền nhiễm.

g. Khi có trường hợp nhiễm HIV phải báo cáo ngay lên cơ quan quản lý cấp trên và uỷ ban phòng chống AIDS.

## 6.2. ĐẢM BẢO AN TOÀN CHO NHÂN VIÊN Y TẾ VÀ THÂN NHÂN CHĂM SÓC

a. *Bệnh nhân AIDS, người nhiễm HIV khi vào điều trị nội trú* cần để ở buồng riêng, khu riêng ở Khoa truyền nhiễm. Mọi dụng cụ sinh hoạt cũng như dụng cụ chuyên môn phải được dùng riêng.

Cần hạn chế bệnh nhân tiếp xúc với người bệnh khác khi không cần thiết. Chú ý cách ly để ngăn ngừa sự lây lan chứ không cách ly người bệnh (không "hắt hủi" người bệnh nhiễm HIV/AIDS).

Khuyến khích thân nhân đến chăm sóc người bệnh.

Không có chỉ định dùng riêng sách báo, bàn ghế, bát đũa.

b. Nhân viên y tế chăm sóc bệnh nhân:

- Có nhân viên chuyên trách.
- Đi găng tay khi tiếp xúc với máu và các bệnh phẩm khác. Găng tay dùng một lần.
- Khi bị sây sát da hoặc nhiễm bệnh phẩm có máu dính vào phải rửa tay ngay bằng xà phòng, hoặc cồn $70^0$ hoặc cồn Iode.
- Không thổi ngạt bằng miệng - miệng.

*c. Thân nhân chăm sóc bệnh nhân* phải được phép của chuyên môn. Người chăm sóc cần được đi găng, đeo khẩu trang như nhân viên.

Những người chăm sóc và nhân viên y tế trực tiếp phục vụ mà đang mang thai phải hết sức chú ý.

*d. Nhân viên trực tiếp phục vụ bệnh nhân*, thân nhân chăm sóc phải được định kỳ kiểm tra HIV.

## 6.3. NGĂN NGỪA LÂY TRUYỀN HIV SANG ĐỐI TƯỢNG KHÁC TRONG CƠ SỞ ĐIỀU TRỊ

### 6.3.1. Sử dụng máu và các chế phẩm của máu

- Hạn chế tối đa truyền máu và các dịch thay thế máu.
- Kiểm tra HIV của người cho máu.
- Chấp hành nghiêm túc các quy định của phòng truyền máu.
- Cấm dùng máu, mô, cơ quan, tinh dịch, nhau thai của người nhiễm HIV.

### 6.3.2. Sử dụng các dụng cụ trong chẩn đoán và điều trị

- Hạn chế tiêm truyền cho bệnh nhân, khi cần phải dùng bơm tiêm sử dụng một lần. Không dùng bấm tự động để lấy máu (dụng cụ dùng cho nhiều người). Khi dùng pipet lấy máu phải dùng quả bóp, không dùng miệng hút. Không dùng kim châm cứu cho bệnh nhân nhiễm HIV.
- Sàn nhà, mặt bàn bị thấm chất bài tiết của bệnh nhân hoặc máu thì phải đổ thuốc sát trùng phủ kín chỗ đó rồi lau sạch bằng vải hoặc giấy thấm, sau đó cọ rửa bằng xà phòng.

- Đồ vải mà bệnh nhân sử dụng phải được thu lại rồi bỏ vào trong túi nilon và xử lý bằng hoá chất 20 phút trước khi gửi xuống nhà giặt.

- Bông, băng, gạc sau mỗi lần dùng đều phải đem đốt không hấp lại.

### 6.3.3. Lấy bệnh phẩm và vận chuyển bệnh phẩm

- Chỉ có nhân viên được giao trách nhiệm mới được lấy máu xét nghiệm HIV.
- Phải có lọ đựng bệnh phẩm riêng
- Khi lấy máu dùng quả bóng bóp, không dùng miệng hút.
- Bệnh phẩm được để trong hộp kín có nắp đậy chắc chắn khi vận chuyển.
- Các thông tin về người xét nghiệm phải được giữ bí mật.

## 6.4. XỬ LÝ VÀ KHÁM NGHIỆM TỬ THI

### 6.4.1. Ở khoa lâm sàng

- Rửa tử thi bằng Natri hypochlorite 0,5% (thực tế rất khó thực hiện). Nhét bông vào các lỗ tự nhiên.
- Bọc tử thi bằng vải niệm trắng, bọc nilon mầu vàng ở ngoài.
- Đưa tử thi vào túi nilon bịt kín.
- Xe cáng thi hài phải trải nilon, sau đó nilon để lại nhà xác.
- Nhân viên làm công tác tử sĩ: đội mũ, khẩu trang, đeo găng, đi ủng, quần áo công tác.

### 6.4.2. Ở khoa giải phẫu bệnh lý

- Không mổ tử thi bệnh nhân AIDS.
- Hoá thân hoàn vũ (thiêu xác) là tốt nhất.
- Nếu cần mổ tử thi thì:

. Vải niệm và nilon vàng mở ra trên bàn mổ.

. Nhân viên mổ xác có quần áo riêng.

. Mổ xong bọc thi hài bằng vải niệm trắng và nilon vàng, cho vào túi nilon trong.

. Ngâm mẫu bệnh phẩm trong dung dịch cố định để lưu, không quá 48 giờ.

### 6.4.3. Khử trùng tẩy uế

- Dụng cụ mổ xác: rửa xà phòng, tiệt trùng.
- Tường, sàn bàn mổ: Lau dung dịch sát trùng chờ 60 phút mới cọ rửa.
- Đồ vải đưa vào túi nilon để xử lý riêng.

## 6.5. TIỆT KHUẨN MÔI TRƯỜNG VÀ CÁC DỤNG CỤ Y TẾ SỬ DỤNG PHỤC VỤ BỆNH NHÂN HIV/AIDS

### 6.5.1. Phương pháp khử khuẩn

a. Hơi nước (hấp bằng nồi hơi tự động)

Thích hợp cho các dụng cụ có thể dùng lại được.

- Thời gia tối thiểu 15 phút kể từ khi các dụng cụ hấp đạt 121$^0$C.

- Nồi hấp không quá đầy.

- Các nồi hấp phải được kiểm tra hiệu lực thường kỳ dựa theo các chỉ số sinh học.

b. Sấy khô

Khử khuẩn bằng nhiệt nóng khô là phương pháp thích hợp đối với các dụng cụ chịu được nhiệt độ 170$^0$C, không phù hợp với các dụng cụ nhựa không chịu được nhiệt.

Tiêu chuẩn: 2 giờ kể từ khi các dụng cụ đạt 170$^0$ C.

### 6.5.2. Phương pháp tẩy uế mức độ cao

a. Đun sôi

Chỉ luộc sôi khi không có điều kiện hấp bằng hơi hoặc sấy khô. Thời gian 20 phút kể từ khi sôi.

b. Ngâm trong hoá chất

- Nhiều hoá chất có thể diệt HIV nhưng hoá chất này có thể bị máu và các chất hữu cơ làm mất tác dụng

- Chất tẩy hoá học không dùng cho bơm tiêm, kim tiêm.

- Các dụng cụ ngâm trong hoá chất phải được lau sạch trước khi ngâm.

Các hoá chất thường dùng là:

Glutraldehydum 2%:

+ Ngâm chìm dụng cụ 30 phút để diệt virut, nấm, vi khuẩn; trong 10 giờ để diệt nha bào

+ Mỗi lần pha dung dịch ngâm không quá 2 tuần, nếu vẩn đục phải bỏ ngay.

+ Sau khi ngâm phải rửa dụng cụ bằng nước vô khuẩn cho sạch Glutaraldehydum, sau đó gắp dụng cụ vào hộp vô khuẩn.

Dung dịch Hydroperoxyt 6%:

+ Ngâm chìm dụng cụ 30 phút.

+ Sau khi ngâm phải rửa dụng cụ bằng nước vô khuẩn, sau đó gắp dụng cụ vào hộp vô khuẩn

### 6.5.3. Tẩy uế bề mặt (bàn ghế, giường, tường, sàn) bằng hợp chất ly giải Clo

- Natri hypochlorit (nước Javel)

- Canxi hypochlorit

- Natri diclorisocyanurit (Na Dcc)

- Cloramin

# BỆNH DO TRYPANOSOMA
(Trypanosomiasis)

## 1. ĐẠI CƯƠNG

Bệnh do Trypanosoma (Trypanosomiasis) là bệnh do ký sinh trùng đơn bào (Protozoa), lớp trùng roi (Flagellata) gây ra. Bệnh được chia thành hai nhóm bệnh chính là:

- *Bệnh do Trypanosoma Châu Mỹ* (American Trypanosomiasis), còn gọi là bệnh Chagas là bệnh lây từ động vật sang người do T. cruzi gây ra. Thể cấp của bệnh thường nhẹ, có sốt. Thể mạn tính có nồng độ kháng thể kháng T. cruzi cao và không có triệu trứng lâm sàng. Một số ít bệnh nhân mạn tính có tổn thương tim, hệ tiêu hoá, thậm chí tử vong.

- *Bệnh do Trypanosoma Châu Phi* (African Trypanosomiasis), còn gọi bệnh ngủ (sleeping sickness), do các chủng của T. brucei gây ra, lây truyền qua các vết cắn của ruồi Glossina bị nhiễm bệnh. Bệnh có biểu hiện lâm sàng sớm là các nốt "săng" đặc hiệu, sốt, viêm hạch lympho..., muộn gây bệnh ngủ do viêm não-màng não dẫn đến tử vong.

## 2. BỆNH DO TRYPANOSOMA CHÂU MỸ - BỆNH CHAGAS

### 2.1. MẦM BỆNH

Là Trypanosoma cruzi, trong cơ thể người T. cruzi tồn tại dưới 2 dạng : ở máu có roi và trong các mô không có roi. T. cruzi sinh sản theo phương thức vô tính, phân chia theo chiều dọc, ký sinh ở máu, các tế bào võng nội mô (lách, hạch bạch huyết), cơ tim.

### 2.2. DỊCH TỄ HỌC

#### 2.2.1. Nguồn bệnh

Là động vật (trên 150 loài động vật nuôi và hoang dã: chó, mèo, chuột, các loài gậm nhấm, động vật ăn thịt...) và người.

#### 2.2.2. Lây truyền

- T. cruzi được lây truyền giữa các động vật có vú thông qua môi giới truyền bệnh là các loài hút máu (rận, rệp). Tuy nhiên, rận, rệp không truyền thẳng mầm bệnh vào người và động vật khi hút máu mà T. cruzi (có ở trong phân của rận, rệp) sẽ xâm nhập vào cơ thể người qua vết đốt hoặc vết xước ở da (do ngứa gãi) hoặc qua kết mạc.

- T. cruzi còn có thể được lây truyền do truyền máu có sẵn mầm bệnh, hoặc ghép tổ chức.

- Mẹ truyền cho con (nhiễm bẩm sinh) do Trypanosomia qua được nhau thai. Rất ít khả năng lây truyền qua sữa mẹ khi cho con bú.

### 2.2.3. Đặc điểm dịch tễ học

- T. cruzi chỉ được phát hiện ở châu Mỹ (cả Bắc, Trung và Nam Mỹ). Theo ước tính gần đây có khoảng 16 triệu người trên thế giới bị bệnh mạn tính, trong đó hơn 1/3 là ở Brazil. Bệnh Chagas mạn tính là nguyên nhân gây bệnh và tử vong chính ở nhiều nước Mỹ la tinh, kể cả Mehico.

- Mọi người đều có thể bị bệnh, nhưng bệnh thường diễn biến nặng hơn ở người trẻ tuổi. Những người suy giảm miễn dịch (bệnh nhân AIDS) thường bị biến chứng nặng.

## 2.3. LÂM SÀNG

### 2.3.1. Bệnh Chagas cấp tính

- Thời kỳ nung bệnh : 1-2 tuần từ khi bị rận, rệp đốt, 30-40 ngày sau truyền máu.

- Khi ký sinh trùng xâm nhập qua da, tại chỗ xâm nhập xuất hiện cục cứng đỏ sẫm, nề và hồng ban (Chagoma) kèm theo sưng đau các hạch bạch huyết. Nếu ký sinh trùng qua niêm mạc mắt, có dấu hiệu Romana (dấu hiệu kinh điển của bệnh Chagas cấp): phù nề một bên mi mắt và quanh hốc mắt. Dấu hiệu này có thể tồn tại 2 tháng.

- Các triệu chứng toàn thân: mệt mỏi, khó chịu, sốt cao, phù nề vùng mặt và tay chân. Gan, lách, hạch to. Hiếm gặp là viêm cơ tim, nhưng hầu hết các trường hợp tử vong đều do suy tim. Triệu chứng thần kinh có thể thấy viêm não, màng não.

- Tiến triển: phần lớn các bệnh nhân cấp tính sau đều trở thành người mang mầm bệnh không triệu chứng hoặc mạn tính.

### 2.3.2. Bệnh Chagas mạn tính

Bệnh có thể kéo dài hàng năm, thậm chí hàng chục năm. Biểu hiện lâm sàng thường gặp ở tim và não.

- Biểu hiện thường gặp là loạn nhịp tim, viêm cơ tim và nghẽn tắc mạch. Trên điện tim có hình ảnh block nhánh, block nhĩ thất, loạn nhịp tim. Viêm cơ tim là nguyên nhân gây suy tim phải hoặc suy tim toàn bộ.

- Nghẽn tắc mạch não có thể gặp, nhất là ở bệnh nhân AIDS có thể tổn thương nhiều ổ và viêm não-màng não lan toả có hoại tử và xuất huyết.

- Thực quản thường bị dãn to, đau. Bệnh nhân đau ngực, khó nuốt và nôn.

- Hay gặp khó thở khi hít vào, đặc biệt là trong khi ngủ. Hay có biểu hiện viêm phổi.

- Bệnh nhân gầy yếu suy nhược, sút cân, dễ bội nhiễm và có thể dẫn tới tử vong. Một số nguyên nhân khác gây tử vong có thể là do tắc hoặc thủng ruột, nhiễm khuẩn huyết...

## 2.4. CHẨN ĐOÁN

Chẩn đoán xác định bệnh Chagas chủ yếu dựa vào các xét nhiệm ký sinh trùng:

- Nhuộm Giêmsa, soi tìm ký sinh trùng ở các bệnh phẩm là máu, hạch lympho, các mảnh mô hoặc các chất dịch cơ thể. Dàn tiêu bản giọt dày và mỏng.

- Cấy máu trên môi trường đặc biệt.

- Gần đây người ta tiến hành kỹ thuật nuôi dưỡng rệp bằng máu của bệnh nhân nghi bị bệnh Chagas. Sau 30 ngày nuôi, tiến hành mổ rệp và tìm ký sinh trùng trong ruột của chúng. Bằng kỹ thuật này đã phát hiện được ký sinh trùng (+) trong hầu hết các bệnh nhân bị bệnh cấp tính và khoảng 50 % bệnh mạn tính.

- Để chẩn đoán bệnh Chagas mạn tính người ta còn phát hiện kháng thể kháng T. cruzi bằng phương pháp cố định bổ thể, miễn dịch huỳnh quang và ELISA. Tuy nhiên, có thể gặp phản ứng dương tính giả, đặc biệt là với Leishmaniasis. Phương pháp khuếch tán miễn dịch có độ nhậy và độ đặc hiệu cao, tránh được dương tính giả.

- Kỹ thuật PCR (polymerase chain reaction) cũng được sử dụng, nhưng chưa được phổ biến.

### 2.5. ĐIỀU TRỊ

Chưa chắc chắn, tốt nhất là các dẫn suất của Nitrofuran.

- *Nifurtimox* là thuốc được sử dụng phổ biến hiện nay ở Mỹ. Đối với bệnh Chagas cấp, Nifurtimox làm giảm các triệu chứng lâm sàng và thời gian tồn tại của ký sinh trùng trong máu, hạ thấp tỷ lệ tử vong. Tuy nhiên thuốc không có khả năng làm mất hoàn toàn ký sinh trùng, vẫn phát hiện được ký sinh trùng sau một thời gian điều trị. Do đó việc dùng thuốc càng sớm càng có hiệu quả. Đối với bệnh chagas mạn tính, tác dụng của Nirfurtimox chưa rõ ràng nên không có chỉ định.

*Nifurtimox thường có một số tác dụng phụ* : đau bụng, chán ăn, buồn nôn, nôn, gầy sút cân. Một số biểu hiện về thần kinh : bồn chồn, lo âu, mất định hướng, mất ngủ, giật cơ, dị cảm, viêm đa dây thần kinh và cơn co giật động kinh... Các triệu chứng này mất đi khi giảm liều hoặc dừng thuốc.

Liều dùng: 8-10 mg/ kg/ 24 giờ cho người lớn tuổi; 12,5-15 mg/ kg/24 giờ cho thanh niên; 15-20 mg/ kg/24 giờ cho trẻ dưới 10 tuổi. Uống, chia 4 lần / ngày. Thời gian dùng có thể kéo dài 90 -120 ngày.

- *Benznidazol* là thuốc thay thế được dùng điều trị bệnh Chagas . Hiệu quả điều trị của thuốc giống Nifurtimox. Thuốc có một số tác dụng phụ như viêm dây thần kinh ngoại vi, ban ngoài da, giảm bạch cầu hạt...Liều dùng : 5 mg /kg / 24 giờ, uốngtrong 60 ngày. Benznidazole được sử dụng rộng rãi ở Mỹ la tinh nhưng lại ít được dùng ở Hoa kỳ.

### 2.6. DỰ PHÒNG

- Vệ sinh nơi ở, kiểm tra các côn trùng truyền bệnh (rận, rệp) và phun thuốc diệt côn trùng, bảo vệ người lành không bị đốt...

- Kiểm soát chặt chẽ nguồn máu ở những người cho máu.

## 3. BỆNH DO TRYPANOSOMA CHÂU PHI - BỆNH NGỦ

### 3.1. MẦM BỆNH

Mầm bệnh của bệnh ngủ châu Phi là Trypanosoma brucei. Trong đó, ở Đông Phi chủ yếu gặp chủng T.brucei rhodesiene, còn ở Tây và Trung Phi gặp chủ yếu là T.b. gambiense. Giữa hai chủng ký sinh trùng này khó phân biệt nhau. T.b. rhodesiene

thường có độc tính cao hơn, gây bệnh nặng hơn và tiến triển nhanh. T.b. gambiense thường có diễn biến mạn tính.

## 3.2. DỊCH TỄ HỌC

### 3.2.1. Nguồn bệnh

- *Đối với T.b. gambiense*: người là nguồn bệnh chính, vai trò của động vật có vú nuôi và thú hoang dại chưa rõ.

- *Đối với T.b. Rhodesiense*: nguồn bệnh chủ yếu là thú hoang dại (nhất là hươu và linh dương...) và mèo nhà.

### 3.2.2. Đường lây

- *Côn trùng truyền bệnh là giống ruồi Glossina.* Ruồi đốt và hút máu người và động vật nhiễm bệnh, ký sinh trùng phát triển trong cơ thể ruồi 12-30 ngày (tuỳ theo nhiệt độ và những yếu tố khác). Khi có khả năng lây truyền, ký sinh trùng cư trú ở tuyến nước bọt của ruồi và truyền bệnh cho người và động vật khác khi bị ruồi đốt và hút máu. Ruồi khi nhiễm ký sinh trùng có khả năng gây bệnh suốt đời (trung bình 3 tháng, nhưng có thể kéo dài tới 10 tháng), nhưng ruồi không có khả năng truyền mầm bệnh cho đời sau.

- *Cũng có thể lây truyền bệnh do truyền máu* hoặc do kim tiêm, bị thương, vết sước da... có ô nhiễm mầm bệnh.

### 3.2.3. Đặc điểm dịch tễ

- Bệnh khu trú ở vùng nhiệt đới Châu Phi (từ vĩ độ Bắc $15^0$ đến Nam $20^0$, tương ứng với vùng phân bố ruồi Glossina).

- Mọi người đều có tính cảm nhiễm như nhau.

## 3.3. LÂM SÀNG

### 3.3.1. Nung bệnh

- Đối với T.b. rhodesiense: thường từ 3 ngày đến vài tuần.

- Đối với T.b. gambise: thời gian nung bệnh dài, có thể vài tháng, thậm chí vài năm.

### 3.3.2. Giai đoạn 1 (sớm)

Kéo dài vài tuần đến vài tháng hoặc vài năm. Đối với T.b. rhodiense, bệnh thường diễn biến nhanh và rầm rộ hơn. Với T.b. gambiense, bệnh thường diễn biến chậm, kéo dài. Có các triệu chứng sau:

- "*Săng*" do Trypanosoma (trypanosomal chancre) tại chỗ ruồi đốt. Lúc đầu là ban sẩn đỏ, sau thành nốt phỏng, xung quanh trắng, rất đau.

- *Sốt*: thường là sốt nhẹ thất thường, nhưng đôi khi sốt cao 40-41$^0$C. Sốt thành từng đợt, mỗi đợt kéo dài hàng tuần, xen kẽ vài ngày hoặc vài tuần không sốt.

- *Hạch bạch huyết* ngoại vi và nội tạng (hạch mạc treo) sưng to, nhưng không đau. Hạch có thể to bằng quả táo, trứng chim.

- *Ban đỏ* hình cung hoặc vòng tròn, thường hay có ở ngực, lưng, mặt..., đôi khi rất ngứa và nổi mẩn.

- *Gan và lách* to, nhức đầu, mất ngủ, thiếu máu, phù... Ở giai đoạn 1, dịch não tuỷ còn đang trong giới hạn bình thường, chưa có biến đổi.

### 3.3.3. Giai đoạn 2 (muộn)

Thường kéo dài 4-8 tháng.

- Cơ thể gầy yếu, suy mòn, phù, hay mệt mỏi, nhức đầu...

- Rối loạn tâm thần (vẻ buồn bã, thờ ơ với ngoại cảnh) và xuất hiện ngủ gà từ từ. Lúc đầu là ngủ gà ban ngày, nhất là vào buổi sáng nhưng đêm lại ngủ không yên giấc và hay mê sảng. Sau ngủ gà tăng dần, thậm chí ngủ cả khi đang ăn làm bệnh nhân suy kiệt dần.

- Run cơ: run lưỡi (làm nói ngọng), run chân tay và các cơ. Sau run cơ ngày càng nặng thêm và co giật.

- Dịch não tuỷ thay đổi: tăng Protein, tăng số lượng tế bào (chủ yếu là bạch cầu lympho).

Bệnh tiến triển ngày càng nặng thêm, tiến tới tử vong nếu không được điều trị.

## 3.4. CHẨN ĐOÁN XÁC ĐỊNH

- *Làm tiêu bản, nhuộm Giêm sa*, soi tìm Trypanosoma ở máu, chất hạch, tuỷ xương, dịch não tuỷ và ở nốt "săng". Vì tỷ lệ ký sinh trùng trong máu thấp (nhất là T.b. gambiense) nên thường áp dụng kỹ thuật làm giầu ký sinh trùng (9ml máu +1ml Natri citrat 3%, ly tâm 10 phút, lấy cặn để nhuộm-soi).

- *Tìm kháng thể trong huyết thanh* bằng kỹ thuật ELISA, miễn dịch huỳnh quang gián tiếp hoặc ngưng kết

## 3.5. ĐIỀU TRỊ

Điều trị đặc hiệu bệnh do Trypanosoma tuỳ theo giai đoạn bệnh và loại ký sinh trùng. Thuốc kinh điển nhưng vẫn được dùng là *Suramin, Pentamidin*; thuốc thay thế hiện nay là *Efornithin* (difluoromethylornithine). Suramin và Pentamidin không qua được hàng rào máu - não, nên chỉ được điều trị cho bệnh nhân ở giai đoạn 1 (dịch não tuỷ còn bình thường). Bệnh nhân ở giai đoạn 2 (dịch não tuỷ có thay đổi) cần điều trị bằng Efornithin. Tuy vậy, T.b. rhodesiense (gây bệnh Trypanosomiasis ở Đông Phi) đã có hiện tượng kháng với Pentamidin, nên ở những trường hợp này, Pentamidin cũng không nên sử dụng.

- *Suramin*: Người lớn: 100-200 mg/ngày, tiêm tĩnh mạch vào các ngày 1, 3, 7, 14 và 21.

Trẻ em: 20mg/kg/ngày (tối đa là 100mg), tiêm như trên.

- *Pentamidin*: 4mg/kg/ngày (cả trẻ em và người lớn), tiêm bắp thịt hoặc tĩnh mạch 10 ngày.

- *Efornithin*: 100mg/kg/lần x 4 lần/ngày x 2 tuần, tiêm tĩnh mạch; hoặc 300mg/kg/ngày x 3- 4 tuần, uống.

- *Thuốc khác*: Melarsoprol: 2-3,6 mg/kg/ngày, chia 3 lần, tiêm tĩnh mạch trong 3 ngày. Tuần tiếp theo: dùng liều 3,6mg/kg/ngày, cũng chia 3 lần, tiêm tĩnh mạch trong 3 ngày. Có thể tiêm nhắc lại sau 10-21 ngày.

### 3.6. DỰ PHÒNG

- Tốt nhất là diệt ruồi và phòng không để bị ruồi Glossina đốt.
- Chưa có vacxin có hiệu quả bảo vệ.
- Biện pháp phòng bệnh bằng thuốc còn chưa thống nhất.

# BỆNH DO LEISHMANIA
## (Leishmaniasis)

## 1. DỊCH TỄ HỌC

Leishmaniasis là tên gọi một nhóm bệnh với nhiều biểu hiện lâm sàng khác nhau do một loại ký sinh trùng sống trong tế bào thuộc ngành đơn bào, giống Leishmania gây ra. Bệnh được lây truyền từ động vật sang người, đôi khi từ người sang người bằng loài muỗi cát (Phlebotomus hoặc Lutzomyia).

### 1.1. MẦM BỆNH

Hiện nay, cách phân loại các Leishmania còn chưa thật thống nhất giữa các tài liệu, nhất là các Leishmania gây bệnh ở Nam Mỹ. Tuy vậy, có thể xếp thành bốn loài Leishmania gây bệnh chính cho người.Trong mỗi loài có nhiều chủng gây bệnh ở các địa phương khác nhau:

- L. donovani, gây Leishmaniasis phủ tạng (còn gọi là bệnh Kala azar).
- L. tropicana, gây bệnh Leishmaniasis ngoài da ở "thế giới" cũ (Old world cutaneous Leishmaniasis).
- L. mexicana, gây bệnh Leishmaniasis ngoài da ở "thế giới" mới (New world cutaneous Leishmaniasis).
- Các Leishmania khác ở Nam Mỹ. Trước đây, các Leishmania này xếp trong tổ hợp của L. braziliensis, hiện nay gọi là L. viannia.

Ở trong cơ thể muỗi và ở môi trường nuôi cấy, Leishmania có đuôi và di động dễ dàng, kích thước 1,5-4 x 14-20 µm, hình bầu dục. Khi trong cơ thể vật chủ (động vật có vú và người), thì mất đuôi, sống trong tế bào (nhất là các tế bào đơn nhân), chúng nhỏ lại 2-5 µm và phát triển tại đây.

### 1.2. NGUỒN BỆNH

- Nguồn bệnh chính là động vật có vú (chó, chuột, các loài gậm nhấm...)
- Người cũng được coi là nguồn bệnh.

### 1.3. ĐƯỜNG LÂY TRUYỀN

Lây truyền qua vết đốt của muỗi cát. Leishmania nhân lên trong ruột muỗi cát khoảng 8-20 ngày sau khi muỗi hút máu động vật và người có KST. Khi muỗi đốt

người thì truyền bệnh. Ở người và động vật, Leishmania xâm nhập vào các tế bào đơn nhân, đại thực bào...

- Ở những vùng Châu lục cũ (Châu Á, Châu Âu, Châu Phi): do giống muỗi cát Phlebotomus truyền bệnh.

- Ở những vùng Châu lục mới (Châu Mỹ) do giống muỗi cát Lutzomyia truyền bệnh.

### 1.4. ĐẶC ĐIỂM DỊCH TỄ, TÍNH CẢM THỤ VÀ MIỄN DỊCH

- Bệnh có ở toàn thế giới, trừ Australia chưa thấy có bệnh.

- Mọi người đều có thể nhiễm bệnh. Những bệnh nhân suy giảm miễn dịch (bệnh nhân AIDS) thường dễ nhiễm bệnh và bị thể nặng hoặc từ thể ẩn thành thể có biểu hiện lâm sàng...

- Có miễn dịch suốt đời sau khi khỏi bệnh, nhưng chỉ có miễn dịch với loài đã mắc bệnh, không bảo vệ được với những loài khác.

## 2. LÂM SÀNG LEISHMANIASIS PHỦ TẠNG (BỆNH KALA AZAR)

Lâm sàng bệnh Kala azar giống nhau trên toàn thế giới. Tuy vậy, từng vùng có những khác nhau riêng do các chủng của L. donovani gây ra:

- L. *(donovani)* donovani: gây bệnh ở Trung quốc, vùng Nam Á, Su dan, Kenia, Ethiopia, đôi khi ở Nam Sahara...

- L. *(donovani)* infantum: gây bệnh ở các nước quanh Địa Trung Hải, Bắc Phi, Trung Đông, Nam Âu, Trung và Tây-Nam Á, Trung quốc...

- L. *(donovani)* chagasi: gây bệnh ở Trung và Nam Mỹ.

Ngoài ra, một số chủng Leishmania khác gây bệnh da cũng có thể gây bệnh nội tạng như L. tropicana, L. amazonensis...

### 2.1. THỜI KỲ NUNG BỆNH

Thường 2-6 tháng (có thể 10 ngày - 24 tháng).

Tại chỗ muỗi đốt nổi lên nốt sẩn nhỏ, rắn, to bằng hạt đậu, mầu hồng nhạt hoặc nâu, không bị loét (khác Leishmaniasis thể da), đôi khi có vẩy trên mặt. Tìm trong nốt sẩn sẽ thấy KST Leishmania.

### 2.2. THỜI KỲ KHỞI PHÁT

Khởi phát thường âm ỉ, không rõ. Nhưng có thể thấy mệt mỏi toàn thân, sức khoẻ suy giảm, da tái, chán ăn, sốt nhẹ, lách hơi to. Thời kỳ này chưa có thay đổi về số lợng hồng cầu, bạch cầu; chỉ có tốc độ lắng máu tăng nhẹ.

### 2.3. THỜI KỲ TOÀN PHÁT

- *Sốt*: kéo dài, thất thường hoặc thành cơn giống cơn sốt rét (10-20% bệnh nhân có 2 cơn sốt trong 24 giờ). Có thể sốt nhẹ hoặc sốt cao. Tuy nhiên, một số ít bệnh nhân không sốt trong 2-3 tháng đầu (nhất là trẻ em).

- *Lách to và rắn chắc*: là triệu chứng phổ biến nhất. Lách to các chiều, có thể quá rốn hoặc vượt qua đường trắng giữa. Lách to nhưng ít đau, nếu có đau (thường gặp ở người lớn) cũng chỉ đau âm ỉ, bứt rứt ( do vỏ lách căng to nhanh).

- *Gan to*: thường gặp, nhưng không to nhiều bằng lách.

## 2.4. THỜI KỲ SUY MÒN

- *Do lách to*, kèm theo đói ăn và giảm trương lực cơ nên da bụng căng mỏng, lách sa, bụng ỏng, người gầy còm, suy kiệt, phù...

- *Da toàn thân* (nhất là ở mặt) có ban sẩn to, nhỏ không đều, thường bằng hạt đậu, ban mầu nâu đỏ, sau thâm đen. Vết thâm đen tồn tại lâu nhiều năm, nên còn gọi là bệnh "hắc nhiệt" (Black fever). Trong nốt sẩn có KST Leishmania. Ban gặp nhiều ở người lớn, ít thấy ở trẻ em.

- *Thiếu máu:* hồng cầu và huyết cầu tố giảm, bệnh càng nặng và lâu năm càng giảm nhiều.

- *Bạch cầu giảm*, thậm chí chỉ còn vài trăm nghìn/$mm^3$ máu. Bạch cầu đa nhân trung tính (N) giảm rõ, bạch cầu lympho và mônô tăng (70-90%)

- *Tiểu cầu giảm* (có khi chỉ còn 40 000-80 000/$mm^3$). Có thể có rối loạn đông máu.

- *Tốc độ máu lắng tăng cao.*

- *Protid máu giảm*, tỷ lệ Albumin giảm, Gamma globulin tăng.

## 2.5. MỘT SỐ THỂ BỆNH

### 2.5.1. Cấp tính

Hiếm gặp, nếu gặp thường ở trẻ em dưới 2 tuổi. Khởi phát đột ngột, diễn biến trầm trọng, nhanh trong 3-4 tuần: sốt cao 39-40$^0$C, lách to, thiếu máu, suy mòn và thường tử vong do bội nhiễm (viêm phổi, viêm tiểu-đại tràng...)

### 2.5.2. Bán cấp

Gặp nhiều hơn (30%), diễn biến nặng: sốt cao, thiếu máu, phù, suy mòn... thời gian thường 5-6 tháng.

### 2.5.3. Kéo dài

Hay gặp (65%), diễn biến chậm, gặp cả ở trẻ em và người lớn. Nếu được điều trị, tiên lượng tốt, sẽ khỏi.

### 2.5.4. Leismaniasis ở bệnh nhân AIDS

Leishmaniasis là nhiễm khuẩn cơ hội hay gặp ở bệnh nhân AIDS. Bệnh thường không có sốt hoặc sốt nhẹ, lách không to, đáp ứng kém với điều trị, diễn biến nhanh đi đến tử vong.

## 2.6. BIẾN CHỨNG - TIÊN LƯỢNG

- *Biến chứng thường gặp là bội nhiễm*: viêm phổi, viêm tiểu-đại tràng, có thể gặp viêm thận và hội chứng thận hư, phù thanh quản, áp xe nhiều nơi... Nặng hơn là loét hoại tử niêm mạc miệng-lợi (cam tẩu mã), xuất huyết nội tạng...

- *Nếu không được điều trị*: 90% bệnh nhân người lớn và 75-85% trẻ em tử vong, thường tử vong vào tháng thứ 3 đến tháng thứ 20, do biến chứng bội nhiễm.

- *Nếu được chẩn đoán và điều trị sớm*, tỷ lệ tử vong giảm xuống còn 2-5%. Sau điều trị, 3% bệnh nhân ở châu Phi và 10% bệnh nhân ở Ấn độ có biểu hện hội chứng "Leishmaniasis da sau Kala azar" (PKDL: Post Kala azar Dermal Leishmaniasis). Biểu hiện của PKDL: từ những tổn thương ngoài da do Leishmania ở mặt và thân mình, phát triển thành những mụn giống như "mụn cơm". Những mụn nay kéo dài từ 1-2 đến nhiều năm (10 năm). Trong các mụn này có chứa Leishmania. Đây là nguồn dự trữ KST lâu dài.

## 3. LEISHMANIASIS THỂ DA

### 3.1. LEISHMANIASIS DA "THẾ GIỚI" CŨ

(Old world cutaneous Leishmaniasis)

Thể bệnh này do L. tropicana gây ra. Tổn thương da có thể một hoặc nhiều nốt. Sau khi bị muỗi đốt, có thể từ vài ngày đến vài tháng mới xuất hiện các tổn thương da. Tuỳ theo loài, chủng KST và đáp ứng miễn dịch cơ thể vật chủ, chia thành các thể bệnh chính sau:

#### 3.1.1. L. (tropicana) tropicana hay L. (tropicana) minor

Gây bệnh ở vùng Trung Á, Ấn Độ, Afghanistan, Tây-Nam Á, Trung Đông, Thổ Nhĩ kỳ, Hy lạp, Bắc Phi, Ethiopia, Kenya, Namibia... Tổn thương da thể khô. Nung bệnh kéo dài, thường 2-10 tháng đến 1-2 năm, thường gặp ở vùng thành thị. Tổn thương lúc đầu là nốt sẩn nhỏ, mầu hồng hay nâu, tiến triển chậm, thường không loét hoặc nếu loét cũng sau 8-10 tháng. Vị trí tổn thương thường ở mặt hơn ở chân.

#### 3.1.2. L. (tropicana) major

Gây bệnh ở Trung Á, Ấn độ, Tây-Nam Á, Trung Đông, Thổ Nhĩ kỳ, Bắc Phi, Sudan, Ethiopia, Kenya... Tổn thương da thể ướt. Nung bệnh ngắn, khoảng vài tuần (1-6 tuần), thường hay gặp ở vùng nông thôn. Tổn thương là những nốt loét, trên có vẩy, giống như nhọt, diễn biến nhanh (2-6 tháng), cấp tính, hay có viêm hạch lympho khu vực. Vị trí thường ở chân hơn ở mặt.

#### 3.1.3. L. aethiopica

Gây bệnh ở Ethiopia, Kenya. Tổn thương da thể ướt nhưng lan rộng, tiến triển chậm, kéo dài.

### 3.2. LEISHMANIASIS DA "THẾ GIỚI" MỚI

(New world cutaneous Leishmaniasis)

Do các chủng của L. mexicana gây ra

#### 3.2.1. L. (mexicana) mexicana

"Gây bệnh loét Chiclero" ở Texas, Mexico, Trung và Nam Mỹ. Thể bệnh này thường hay gặp ở những người dân địa phương đi lấy nhựa Chicle (dùng làm kẹo cao su) vào mùa mưa, bị muỗi đốt vào mặt và tay. Sau tạo thành nốt loét kéo dài 6 tháng đến hàng năm, có thể dẫn đến hoại tử hoặc thành mụn cóc.

### 3.2.2. L. (mexicana) amazonensis

Gây bệnh ở Panama và Nam Mỹ. Chủng KST này có thể gây nhiều thể bệnh: thể Leishmaniasis "thế giới" mới, thể niêm mạc và thể phủ tạng.

## 4. BỆNH LEISHMANIASIS NIÊM MẠC

Thể bệnh này do các Leishmania khác ở Nam Mỹ gây ra. Chúng có thể gây bệnh Leishmaniasis da Châu lục mới và gây bệnh Leishmaniasis niêm mạc (còn gọi bệnh Espundia). Các Leishmania này hiện nay được xếp vào chủng L. viannia:

- *L. (v.) braziliensis*: gây bệnh ở Trung và Nam Mỹ.
- *L. (v.) guyanensis:* gây bệnh ở Nam Mỹ.
- *L. (v.) panamensis*: gây bệnh ở Trung Mỹ, Venezuela, Colombia, Ecuador, Peru.

Có thể có một hoặc nhiều tổn thương, lúc đầu ở vùng da hở, sau lan đến niêm mạc. Lan trực tiếp hoặc gián tiếp (như kiểu di căn - kiểu này hay gặp hơn). Niêm mạc thường có tổn thương là niêm mạc mũi, miệng. Tổn thương lúc đầu là ban sẩn, sau thành mụn nhỏ, loét. Tiếp theo, tổn thương sùi thành mụn cóc. Lâu dần, các tổn thương có thể lan sâu vào các tổ chức phần mềm ở miệng, sụn mũi... rồi có thể lan vào thực quản, thanh quản...

- Ngoài ra, còn L. (v.) peruviana: gây bệnh Leishmania da Châu lục mới ở Peru với tên gọi riêng là bệnh "Uta".

## 5. CÁC XÉT NGHIỆM ĐẶC HIỆU CHẨN ĐOÁN BỆNH

### 5.1. PHÁT HIỆN KST LEISHMANIA

- Bệnh phẩm lấy bằng sinh thiết hoặc tử thiết: da, tuỷ xương, gan, lách, hạch lympho...
- Nhuộm Giêmsa hoặc Wright
- Nuôi cấy ở môi trường NNN (Nicolle-Novy-Mac Neal), nhiệt độ 22-28$^0$C/21 ngày.

### 5.2. TÌM KHÁNG THỂ TRONG HUYẾT THANH

Có nhiều kỹ thuật: phản ứng ngưng kết, kết hợp bổ thể, miễn dịch huỳnh quang, ELISA...

### 5.3. PHẢN ỨNG DA

Là phản ứng quá mẫn muộn với kháng nguyên Leishmanin. Phản ứng này thường chỉ có ý nghĩa trong điều tra dịch tễ vì thường chỉ dương tính khi ở giai đoạn muộn của bệnh.

### 5.4. PCR

Kỹ thuật này nhằm xác định axit nhân của Leishmania, độ nhậy cao, giúp chẩn đoán sớm.

## 6. ĐIỀU TRỊ

### 6.1. LEISHMANIASIS PHỦ TẠNG

- Thuốc có Antimoan:

+ Natri antimoan gluconat (Pentostam, có 100 mg Sb/ml): 20mg/kg/ngày x 4 tuần, tiêm tĩnh mạch hoặc bắp thịt.

+ Meglumin antimoaniat (Glucantim có 85 mg Sb/ml).

Các thuốc có Antimoan có tác dụng phụ: tiêm bắp gây đau, tiêm tĩnh mạch kích thích ho, gây rối loạn tiêu hoá, sốt, ban dị ứng, huyết tán, tổn thương gan, thận, viêm cơ tim, viêm đa dây thần kinh... Khi có các triệu chứng nhiễm độc phải ngừng thuốc.

- *Amphotericin B* (0,5-1mg/kg/ngày, dùng hàng ngày) hoặc Petamidin (3-4mg/kg x 3 lần/tuần x 5-25 tuần).

### 6.2. LEISHMANIASIS DA

- Nói chung không cần điều trị, chỉ cần giữ không để bội nhiễm. Chỉ điều trị khi trên 6 tháng không tự khỏi hoặc loét ở vùng mặt, niêm mạc hoặc có nhiều nốt loét.

- Metronidazol, Imidazol: có tác dụng vừa phải đối với một số chủng Leishmania.

- Có thể kết hợp với Cortancyl để hạn chế loét.

- Nếu không khỏi có thể dùng Pentostam hoặc Glucantin, Amphotericin B.

- Có thể áp lạnh tại chỗ hoặc phẫu thuật cắt bỏ...

# BỆNH DỊCH HẠCH
## (Plague)

## 1. ĐẠI CƯƠNG

### 1.1. ĐỊNH NGHĨA

Dịch hạch là bệnh truyền nhiễm cấp tính do trực khuẩn Yersinia pestis gây ra, lây truyền chủ yếu bằng đường máu (do bọ chét đốt). Bệnh cảnh lâm sàng là tình trạng nhiễm trùng nhiễm độc toàn thân nặng. Tổn thương hạch đặc hiệu, phổi và một số cơ quan khác.

Bệnh dịch hạch được xếp vào bệnh "tối nguy hiểm" và có ổ bệnh thiên nhiên.

### 1.2. DỊCH TỄ HỌC

#### 1.2.1. Mầm bệnh

- Là trực khuẩn Yersinia pestis (trước đây gọi là Pasteurella pestis, Bacterium pestis), là trực khuẩn ngắn, hình cầu-trực khuẩn (tù 2 đầu và có hình ôvan), kích thích 1,5-2 × 0,5-0,7 micromet. Bắt mầu Gram âm, không sinh nha bào, không di động. Mọc chậm ở các môi trường nuôi cấy (ưa khí và kỵ khí) nhiệt độ thích hợp 28-37°C, pH 7,2-7,4. Không lên men đường lactoza, sacaroza, ure (-), Indol (-). Sức đề kháng kém: dễ bị ánh sáng mặt trời làm chết trong vài giờ. Ở nhiệt độ 55°C chết trong 30 phút, 100°C/1phút. Các thuốc khử trùng thông thường: phenol 1%, cloranin 3%, lyzyl 1% diệt vi khuẩn trong vài phút.

- Kháng nguyên của trực khuẩn dịch hạch rất phức tạp: có 16-28 kháng nguyên, đa số chưa được nghiên cứu đầy đủ. Biết rõ hơn là 3 loại kháng nguyên:

+ Kháng nguyên vỏ ($F_1$) mang tính độc lực. Bảo vệ vi khuẩn sinh trưởng chống lại thực bào.

+ Kháng nguyên thân: là một phần của nội độc tố.

+ Kháng nguyên V và W: là yếu tố độc lực liên quan đến khả năng chống lại hiện tượng thực bào.

Yersinia pestis tạo ra cả nội độc tố và ngoại độc tố. Các độc tố dịch hạch có tác động làm tan hồng cầu, tan tơ huyết làm đông huyết tương, yếu tố giúp vi khuẩn xâm nhập và có yếu tố diệt bạch cầu.

**1.2.2. Nguồn bệnh:** Là bệnh từ động vật lây sang người, có ổ bệnh thiên nhiên.

- Nguồn bệnh là loài gậm nhấm hoang dã (khoảng 7200 loài). Chủ yếu là các loài chuột (chuột cống, chuột đồng, chuột nhắt v.v..).

- Người đang mắc dịch hạch hoặc vừa khỏi có thể là nguồn bệnh (đặc biệt dịch hạch thể phổi).

### 1.2.3. Đường lây

Có 4 đường lây - trong đó chủ yếu lây qua đường máu.

- Đường máu: lây qua vết đốt của côn trùng. Chủ yếu là do bọ chét Xenopsylla cheopis. Thứ yếu là: chấy, rận, rệp. Bọ chét hút máu làm lan truyền bệnh trong các giống chuột và từ chuột sang người.

- Đường tiêu hoá: thực phẩm, nước bị ô nhiễm do chuột trực tiếp gieo rắc mầm bệnh vào. Đường lây này trên thực tế ít nguy hiểm vì trực khuẩn dịch hạch dễ bị chết khi đun sôi, nấu chín.

- Đường hô hấp: từ bệnh nhân dịch hạch thể phổi có thể lây trực tiếp cho người xung quanh qua các giọt đờm, nước bọt bắn ra khi bệnh nhân ho, hắt hơi, nói chuyện.

- Đường da, niêm mạc: qua tiếp xúc trực tiếp với vùng da tổn thương (hiếm gặp).

### 2.4. CƠ THỂ CẢM THỤ VÀ MIỄN DỊCH

- Sức cảm thụ với bệnh cao. Do đó thường mắc ngay từ tuổi nhỏ, nhiều nhất khoảng 5-16 tuổi.

- Miễn dịch: sau mắc bệnh có đáp ứng miễn dịch tế bào và miễn dịch dịch thể. Miễn dịch bảo vệ thường lâu bền.

## 2. CƠ CHẾ BỆNH SINH VÀ GIẢI PHẪU BỆNH LÝ

### 2.1. CƠ CHẾ BỆNH SINH

Trực khuẩn dịch hạch xâm nhập vào cơ thể qua da (chủ yếu do vết đốt của bọ chét) và niêm mạc (niêm mạc hầu họng, ống tiêu hoá, đường hô hấp). Theo đường bạch huyết đến khu vực, sinh sản và phát triển mạnh. Vượt qua được hạch khu vực, vi khuẩn lại theo đường bạch huyết đến các hạch toàn thân và vào máu, vi khuẩn chỉ tồn tại ở máu 1 thời gian ngắn do tác dụng của đại thực bào của gan, lách và các tổ chức. Quá trình bệnh lý dừng ở đây và gây ra dịch hạch thể hạch tiên phát. Ngược lại, nếu đại thực bào gan, lách không ngăn cản được thì trực khuẩn dịch hạch sinh sản và phát triển và gây thể nhiễm khuẩn huyết tiên phát. Từ máu, vi khuẩn đi đến các cơ quan như hạch, phổi, ruột, màng não v.v.. gây nên các thể hạch, thể phổi, thể tiêu hoá, thể màng não thứ phát. Từ các ổ nhiễm trùng thứ phát này, vi khuẩn lại có thể xâm nhập vào máu làm bệnh nặng thêm.

Từ các thể tiên phát (thể da, thể hạch, thể phổi) vi khẩn phát triển, khi sức đề kháng chống đỡ của cơ thể giảm vi khuẩn lan tràn vào máu và gây dịch hạch thể nhiễm khuẩn huyết thứ phát.

### 2.2. GIẢI PHẪU BỆNH

- Hạch: Sưng to, viêm tấy, mưng mủ, hoại tử. Cấu trúc bị phá vỡ, xen vào các nang lympho có những ổ xuất huyết, ổ hoại tử chứa nhiều vi khuẩn. Tổ chức quanh hạch viêm, phù nề.

- Phổi: niêm mạc khí quản, phế quản xung huyết, chứa dịch mầu hồng. Phổi xung huyết phù nề, viêm phổi đốm hoặc viêm phổi thuỳ.

- Các cơ quan khác: gan, lách, thận, tim v.v.. xung huyết, xuất huyết, hoại tử ổ nhỏ, tuỳ theo mức độ tổn thương.

## 3. LÂM SÀNG

3.1. THỂ THÔNG THƯỜNG ĐIỂN HÌNH (thể hạch tiên phát): là thể phổ biến nhất.

**3.1.1. Nung bệnh:** trung bình 2-5 ngày, ngắn nhất vài giờ, dài nhất 8-10 ngày. Không có biểu hiện lâm sàng.

**3.1.2. Thời kỳ khởi phát:** Bệnh khởi phát đột ngột ở người đang khoẻ mạnh tự nhiên cảm thấy mệt mỏi, khó chịu, nhức đầu, chóng mặt, đau khắp người, buồn nôn, sốt cao, thường có gai rét, hoặc rét run. Có bệnh nhân đau nhiều ở vùng sắp sưng hạch.

Sau vài giờ hoặc 1-2 ngày bệnh chuyển sang giai đoạn toàn phát.

**3.1.3. Thời kỳ toàn phát**

- Viêm hạch:

+ Viêm hạch khu vực liên quan đến nơi bọ chét đốt, hầu hết vết bọ chét đốt đã lành, một số còn gặp nốt phòng nước mủ chứa đầy trực khuẩn dịch hạch.

+ Vị trí hạch viêm phổ biến nhất là vùng đùi bẹn, vùng tam giác Scarpa (60-80%) rồi đến nạch (14-20%), ở cổ, dưới hàm, dọc cơ ức đòn chũm (15-18%).

+ Đặc điểm: hạch sung to, rất đau cả khi đi lại lẫn khi nằm nghỉ làm cho bệnh nhân luôn ở tư thế chống đỡ lại (co chân, co tay, nghẹo cổ v.v..).

Hạch lúc đầu chắc, nóng, to nhanh. Có thể cả 1 cụm hạch sưng tạo nên một khối lớn 5-8 cm. Da phủ trên hạch bị căng và xung huyết, tổ chức dưới da quanh hạch bị viêm phù nề do đó không sờ rõ bờ hạch. Khối hạch sưng to trong 6-9 ngày và tiến triển theo 3 hướng:

* Hạch viêm sẽ hoá mủ, tự vỡ, chảy dịch mủ và máu, chất hoại tử. Lỗ dò lâu liền, thành sẹo co rúm.

* Hạch trở thành xơ hoá thành 1 cục rắn chắc.

* Nếu được điều trị sớm, đúng phác đồ hạch sẽ thu nhỏ lại.

- Triệu chứng nhiễm trùng nhiễm độc:

+ Sốt cao liên tục hoặc dao động. Mức độ sốt có liên quan đến mức độ nặng nhẹ của bệnh. Mạch thường nhanh, thở nhanh.

+ Nhức đầu, chóng mặt, mệt mỏi, buồn nôn. Nặng hơn: li bì hốt hoảng, mê sảng. Nước tiểu ít, sẫm mầu. Phân có thể lỏng...

+ Da niêm mạc xung huyết, mặt đỏ, mắt đỏ. Môi khô, lưỡi bẩn, trắng - nặng: có xuất huyết dưới da, niêm mạc.

3.2. CÁC THỂ LÂM SÀNG KHÁC:

**3.2.1. Thể nhiễm khuẩn huyết:** chiếm 1-2%.

*3.2.1.1. Thể nhiễm khuẩn huyết tiên phát:* bệnh khởi phát đột ngột, rất cấp tính ngay trong lúc hạch ngoại vi chưa sưng: tình trạng nhiễm trùng nhiễm độc rất nặng: sốt cao 40-41°C, nhiều cơn rét run. Bệnh nhân kích động, cuồng sảng hoặc li bì. Nôn nhiều, ỉa lỏng, bụng chướng, có rối loạn về tim mạch và hô hấp. Xuất huyết da, niêm mạc, phủ tạng - còn gọi là "Dịch hạch đen".

XN: BC tăng rất cao 20-40.000, chiếm 80-90%, tuy vậy có trường hợp bạch cầu giảm nhiều < 1000/mm$^3$. Dự trữ kiềm giảm có hiện tượng đông máu nội mạch rải rác.

Tử vong cao, chết nhanh trong 1-2 ngày đầu là "Dịch hạch tối cấp".

*3.2.1.2. Thể nhiễm khuẩn huyết thứ phát:* Thường xuất hiện sau thể hạch, thể phổi tiên phát không được điều trị, khi bệnh nhân đã giảm sức đề kháng. Bệnh thường nặng. Diễn biến cấp tính nhưng thường ít rầm rộ hơn so với thể tiên phát.

### 3.2.2. Thể phổi

*3.2.2.1. Thể phổi tiên phát*: Nung bệnh rất ngắn, chỉ vài giờ. Khởi phát, rất đột ngột, sốt cao 40-41°C kèm rét run. Mạch nhanh, huyết áp giảm. Bệnh nhân thấy mệt mỏi, nhức đầu, khó chịu ngày càng tăng. Chưa có triệu chứng về hô hấp. Chỉ sau vài giờ đến 1 ngày vào giai đoạn toàn phát với các triệu chứng toàn thân nhiễm khuẩn nhiễm độc nặng lên. Các triệu chứng về hô hấp rõ: tức ngực, khó thở, thở nhanh nông, ho có đờm lúc đầu trong về sau ho nhiều ra máu mầu hồng soi có nhiều vi khuẩn. Triệu chứng thực thể ngược lại nghèo nàn, ít khi nghe được ran bệnh lý. X quang: hình ảnh viêm phổi hoặc nhiều bóng mờ rải rác. Nếu không được điều trị kịp thời, bệnh tiến triển nhanh chóng thành phù phổi cấp, khó thở tăng, rối loạn tim mạch nặng nề. Tử vong nhanh trong 1-2 ngày.

*3.2.2.2. Thể phổi thứ phát:* Thường gặp hơn thể phổi tiên phát. Xuất hiện sau các thể khác (thể hạch, thể nhiễm khuẩn huyết) không được phát hiện và điều trị kịp thời. Tiên lượng thường nặng.

*3.2.3.Thể da:* tại vùng vi khuẩn xâm nhập, phát triển thành nốt dát, sau thành mụn nước rồi mụn mủ lẫn máu (đôi khi mầu đen), ấn vào rất đau. Xung quanh mụn mủ là tổ chức da xung huyết, thâm nhiễm nổi gờ cao lên khỏi nền da lành. Sau đó mụn vỡ tạo thành vết loét, đáy vết loét là nền thâm nhiễm mầu vàng, mặt vết loét phủ vẩy đen (giống bệnh than). Vết loét lâu liền và lâu thành sẹo.

**3.2.4. Thể khác:** hiếm gặp.

- Thể viêm màng não
- Thể tiêu hoá
- Thể niêm mạc

## 4. CHẨN ĐOÁN

**4.1. Chẩn đoán xác định:** Dựa vào 3 yếu tố:

- Lâm sàng:

+ Hội chứng nhiễm khuẩn - nhiễm độc toàn thân nặng.

+ Đặc điểm tuỳ theo từng thể.

- Xét nghiệm:

+ Công thức máu: Bạch cầu tăng cao, tăng đa nhân trung tính trên 80%; hồng cầu và tiểu cầu giảm trong các thể nặng.

+ Phân lập Yersinia pestis tuỳ theo thể: từ mụn ở da, hạch, máu, đờm, dịch não tuỷ v.v..

Có thể:

• Soi trực tiếp

• Nuôi cấy ở môi trường thạch có thêm chất kích thích sinh trưởng.

• Tiêm truyền cho động vật thí nghiệm: các loài chuột:

+ Phương pháp phát hiện kháng nguyên $F_1$ trong các bệnh phẩm.

+ Chẩn đoán huyết thanh: phản ứng kết hợp bổ thể, phản ứng ngưng kết, ngăn ngưng kết hồng cầu. Làm 2 lần cách nhau 10 ngày. Hiệu giá kháng thể lần 2 tăng gấp 4 lần lần 1 là dương tính.

Phương pháp chẩn đoán nhanh bằng phản ứng miễn dịch huỳnh quang có thể phát hiện trực khuẩn dịch hạch ở bệnh phẩm sau 1-2 giờ.

### 4.2. CHẨN ĐOÁN PHÂN BIỆT

- Viêm hạch cấp thông thường: có biểu hiện ổ nhiễm trùng ở vùng kế cận, viêm hạch kèm viêm bạch mạch. Hội chứng nhiễm khuẩn-nhiễm độc thường không nặng nề.

- Viêm phổi: triệu chứng cơ năng không rầm rộ như dịch hạch thể phổi nhưng triệu chứng thực thể và X quang thì điển hình.

- Các thể dịch hạch tiên phát (thể phổi, thể nhiễm khuẩn huyết) khó chẩn đoán phân biệt với nhiễm khuẩn huyết, viêm phổi do vi khuẩn khác. Chẩn đoán chủ yếu dựa vào dịch tễ vùng đang có dịch và xét nghiệm vi khuẩn, chẩn đoán huyết thanh.

## 5. ĐIỀU TRỊ

Tất cả bệnh nhân phải được vào viện điều trị, cách ly tại chỗ theo chế độ bệnh "tối nguy hiểm" (quarantine).

### 5.1. ĐIỀU TRỊ ĐẶC HIỆU BẰNG KHÁNG SINH

- Streptomyxin là kháng sinh điều trị có hiệu quả. Liều: 3g/ngày tiêm; 0,5g/lần cách 4giờ (tổng liều 3g/ngày) × 2 ngày. Sau đó 0,5g cách 6h (tổng liều 2g/ngày) × 7-10 ngày (thể hạch thông thường).

Nếu vi khuẩn kháng với Streptomyxin thì thay bằng Kanamyxin 1g/ngày.

- Các kháng sinh khác có thể dùng thay thế khi bệnh nhân dị ứng với Streptomyxin:

Tetraxyclin: Liều 50mg/kg/ngày x 2-3 g/ngày, khi nhiệt độ giảm thì giảm liều còn 2g/ngày × 7-10 ngày.

Chloramphenicol 50mg/kg/ngày × 7-10 ngày.

Bactrim 0,48 × 6-8 v/ngày.

- Kháng sinh mới hiện nay có tác dụng tốt với dịch hạch. Nhóm Cephalosporin thế hệ III: Ceftriaxon tiêm bắp thịt hoặc tĩnh mạch 2-3 g/24h.

- Với dịch hạch nặng (thể nhiễm khuẩn huyết, thể phổi) nên dùng phối hợp kháng sinh: Streptomyxin 2g/ngày + Tetraxyclin 2g/ngày hoặc Streptomyxin 2g/ngày + Tetraxyclin 2g/ngày + Chloramphenicol 2g/ngày.

### 5.2. ĐIỀU TRỊ TRIỆU CHỨNG

- Truyền dịch, bù nước điện giải, chống toan huyết.

- Trợ tim mạch.

- Giảm đau, hạ sốt.

- An thần.

- Hồi sức tích cực tuỳ theo triệu chứng của bệnh nhân: chống choáng, suy hô hấp, suy tuần hoàn, xuất huyết v.v..

- Nâng sức đề kháng: sinh tố, dinh dưỡng, chế độ ăn.

## 6. DỰ PHÒNG

- Diệt chuột, bọ chét (chú ý diệt bọ chét trước, diệt chuột sau).

- Phòng bọ chét đốt.

- Khi có bệnh nhân dịch hạch cần tuân theo chế độ bệnh tối nguy hiểm.

- Tiêm chủng: Vacxin EV (vacxin sống) chủng hoặc tiêm trong da. Hiệu lực bảo vệ không cao. Chỉ định cho người ở trong ổ dịch nhưng chưa có miễn dịch hoặc người phải đi công tác vào vùng có dịch.

- Với người tiếp xúc cho điều trị dự phòng khẩn cấp: Streptomyxin 1g/ngày × 5 ngày hoặc Tetraxyclin 1g/ngày × 5 ngày. Phải theo dõi chặt chẽ, khi có triệu chứng bệnh thì điều trị như đối với bệnh nhân.

- Khi có bệnh nhân tử vong: cần liệm xác chết bằng vải tẩm Cloramin 5%, trong quan tài có rắc vôi bột, phải chôn sâu 2 m hoặc hoả táng.

# Phần 5

# CÁC BỆNH TRUYỀN NHIỄM LÂY THEO ĐƯỜNG DA-NIÊM MẠC

## BỆNH UỐN VÁN
## (Tetanus)

### 1. DỊCH TỄ HỌC

Uốn ván là một bệnh truyền nhiễm cấp tính gây nên bởi trực khuẩn Clotridium tetani và ngoại độc tố hướng thần kinh của nó. Bệnh lây qua da và niêm mạc tổn thương. Đặc điểm lâm sàng là một trạng thái co cứng cơ liên tục và có những cơn giật cứng. Khởi đầu là co cứng cơ nhai, sau lan ra các cơ mặt, thân mình và tứ chi.

#### 1.1. MẦM BỆNH

Là Cl. tetani (còn gọi là trực khuẩn Nicolaier), là trực khuẩn kỵ khí, gram (+), sinh nha bào. Nha bào gặp nhiều ở trong đất, phân của người và súc vật. Nha bào đề kháng mạnh với nhiệt và các thuốc sát trùng. Thể dinh dưỡng đề kháng kém. Cl. tetani sinh ngoại độc tố hướng thần kinh và gây bệnh do ngoại độc tố này (Tetanospamin).

#### 1.2. NGUỒN BỆNH

- Chủ yếu là đất, phân người và súc vật có chứa nha bào uốn ván.
- Vết thương của các bệnh nhân bị uốn ván.

#### 1.3. ĐƯỜNG LÂY

Qua các vết thương của da và niêm mạc bị nhiễm nha bào uốn ván.

- *Vết thương có thể nhỏ và kín đáo như:* vết kim tiêm, ngoáy tai, xỉa răng, gai đâm... đến các vết thương to, rộng, nhiều ngóc ngách gặp trong lao động, chiến đấu. Thậm chí đôi khi có thể gặp sau phẫu thuật, nạo thai, cắt rốn v.v.. . với các dụng cụ bị ô nhiễm nha bào uốn ván.

- *Những vết thương có tình trạng thiếu ôxy do*: miệng vết thương bị bịt kín, tổ chức bị hoại tử nhiều, thiếu máu, có dị vật ở vết thương, có vi khuẩn gây mủ khác kèm theo... tạo thuận lợi cho nha bào uốn ván phát triển gây bệnh.

#### 1.4. SỨC THỤ CẢM, MIỄN DỊCH VÀ TÍNH CHẤT DỊCH

- Bệnh uốn ván phát sinh được phải đủ 3 điều kiện:

+ *Không được tiêm vacxin phòng uốn ván*, hoặc được tiêm nhưng không đúng cách nên không có miễn dịch.

+ Có vết thương ở da và niêm mạc bị nhiễm nha bào uốn ván.

+ *Có tình trạng thiếu ô xy nặng nề ở vết thương do*: miệng vết thương bịt kín, tổ chức bị hoại tử nhiều, thiếu máu, có dị vật ở vết thương, có vi khuẩn gây mủ khác kèm theo...

- Bệnh uốn ván không có miễn dịch tự nhiên nên tất cả những người chưa được tiêm vacxin đều có thể bị bệnh.

- Sau mắc bệnh không cho miễn dịch. Nhưng sau tiêm giải độc tố (Anatoxine) sẽ cho miễn dịch tương đối bền vững.

- Tính chất dịch:

+ *Chỉ xẩy ra tản phát, không có dịch lớn*. Hãn hữu có dịch nhỏ xẩy ra trong một trận chiến đấu hay trong một bệnh viện do cùng một nguồn lây (từ đất, dụng cụ phẫu thuật...).

+ *Bệnh hay gặp ở các nước nghèo*, điều kiện tiêm phòng và vệ sinh yếu kém.

## 2. CƠ CHẾ BỆNH SINH

- Bệnh không do chính mầm bệnh gây nên mà do độc tố hướng thần kinh (Tetanospasmin) của nó gây nên.

- Độc tố uốn ván từ vết thương lên thần kinh trung ương bằng 2 con đường: đường thần kinh hướng tâm và đường máu. Độc tố tới thần kinh trung ương gắn vào các tế bào thần kinh ở các trung tâm vận động, ở các tổ chức lưới, cầu não, hành não và tuỷ sống. Rồi độc tố chuyển qua các sinap tới những tận cùng tiền sinap. Ngăn cản sự giải phóng các chất trung gian hóa học như Glycine, Gamma Amino Butyric Acid (GABA) có tác dụng ức chế sự hoạt động của neuron vận động alpha và ở sừng trước tuỷ sống. Do vậy mà hoạt động của neuron vận động alpha không kiểm soát được và gây co cứng cơ. Mỗi khi có kích thích (bên trong hoặc bên ngoài) sẽ xuất hiện các cơn co giật cứng.

Cũng như vậy, do mất đi sự ức chế mà các neuron giao cảm tiền hạch hoạt động tăng lên, làm nồng độ Catecholamin trong máu tăng lên. Do đó sinh ra các triệu chứng cường giao cảm như: Sốt tăng lên, vã mồ hôi, mạch nhanh, huyết áp tăng, giảm co bóp của dạ dầy, ruột, co mạch máu ngoại vi.

- *Trong uốn ván cục bộ*: chỉ một số thần kinh chi phối một số cơ bị tổn thương bởi độc tố.

- *Trong uốn ván toàn thân*: do độc tố uốn ván từ vết thương tràn vào máu và lan rộng tới tất cả các tận cùng thần kinh. Người ta cho rằng thời gian di chuyển trong nội bào thần kinh của độc tố là tương đương cho tất cả các dây thần kinh. Do vậy dây ngắn bị ảnh hưởng trước và dây dài bị sau. Điều này giải thích các triệu chứng co cứng cơ xuất hiện kế tiếp nhau: đầu tiên là cứng hàm, sau đó đến các cơ đầu, mặt, cổ rồi đến cơ ở thân mình, và cuối cùng là các chi.

## 3. LÂM SÀNG

### 3.1. UỐN VÁN CẤP TÍNH, TOÀN THÂN, MỨC ĐỘ NẶNG

Thể bệnh thường gặp, điển hình

#### 3.1.1. Thời kỳ nung bệnh

Từ 5 - 20 ngày, trung bình là 7 ngày. Có thể có dấu hiệu báo trước: Đau nhức nơi vết thương, co giật thớ cơ quanh vết thương.

#### 3.1.2. Thời kỳ khởi phát

- Triệu chứng chính và khởi đầu là *cứng hàm* (triệu chứng đầu tiên và bao giờ cũng có). Lúc đầu chỉ là khó mở miệng, sau cứng hàm trở nên mạnh hơn, liên tục và không mở ra được.

- Các triệu chứng khác: Lo âu, mất ngủ rõ rệt. Đau toàn thân, đau cơ nhẹ, tăng phản xạ gân xương, có thể đã có khó nuốt, co cơ ở mặt, cứng gáy, nhịp tim nhanh.

- Có vết thương (cửa vào).

- Giai đoạn khởi phát kéo dài từ 1 - 3 ngày. Những thể rất nặng chỉ trong vài giờ.

#### 3.1.3. Thời kỳ toàn phát

Được tính từ khi bắt đầu có cơn giật cứng toàn thân.

- Cứng hàm trở nên điển hình có thể sờ và nhìn thấy, gây khó nói, khó nuốt khi ăn uống, khít hàm rõ rệt.

##### *3.1.3.1. Co cứng toàn thân*

+ Co cứng các cơ ở mặt: tạo nụ cười nhăn nhó, "đau khổ" (risus sardonicus).

+ Co cứng cơ ở cổ (làm nổi rõ cơ ức đòn chũm),cơ gáy (làm cổ ưỡn cong lên và cứng gáy (+)).

+ Co cứng cơ ở lưng gây ưỡn cong lưng lên (opithotonos) đôi khi gặp uốn cong lưng tôm hoặc uốn cong nghiêng về một bên.

+ Co cứng cơ ở ngực, bụng, cơ hoành làm các múi cơ nổi rõ di động theo nhịp thở kém, thở nông, sờ bụng cứng như gỗ.

+ Co cứng cơ chi: tay thường ở tư thế gấp, chân duỗi thẳng cứng.

+ Co thắt cơ họng và thanh quản gây khó nuốt, khó thở, khó nói, đau họng.

+ Co cơ ở tầng sinh môn, gây: bí đái, táo bón.

##### *3.1.3.2. Các cơn (co) giật cứng toàn thân*

Trên nền co cứng cơ toàn thân liên tục xuất hiện các cơn giật cứng kịch phát. Cơn giật thường xuất hiện khi có các kích thích như: tiếng động, ánh sáng chiếu, khám xét, tiêm chích, hút đờm dãi... hoặc có thể tự phát.

Tính chất cơn giật: lúc đầu chỉ ở một vài nhóm cơ, sau lan tới tất cả các nhóm cơ. Thời gian 1 cơn: từ vài giây đến vài phút.

Số lượng cơn: trong vòng 24h từ vài cơn tới hàng trăm cơn, có khi liên tiếp.

Cơn giật rất mạnh, gây đau đớn cho bệnh nhân làm bệnh nhân lo âu, sợ hãi, trong khi bệnh nhân vẫn tỉnh táo. Trong cơn giật, bệnh nhân có thể tím tái do suy hô hấp, vã mồ hôi, uốn cong người lên hoặc sang một bên, có thể gây các biến chứng trong cơn như: đứt và rách cơ, gẫy xương, co thắt họng, cứng cơ hoành và thanh quản, gây ngạt và tử vong đột ngột.

*3.1.3.3. Các triệu chứng khác*

- Do rối loạn thần kinh thực vật nên:

. Sốt tăng dần lên $39^0$ - $40^0$C hoặc hơn.

. Mạch căng và nhanh, đôi khi loạn nhịp.

. Huyết áp tăng từng cơn, hoặc liên tục, đôi khi cũng gặp nhịp tim chậm, huyết áp giảm và có thể ngừng tim đột ngột.

. Tăng tiết đờm dãi, vã mồ hôi.

- Có tình trạng mất nước, điện giải do sốt cao, vã mồ hôi, tăng tiết đờm dãi, ăn uống kém.

- Nhiễm toan: Do thiếu ô xy dẫn đến chuyển hóa yếm khí gây toan máu.

- Thở nhanh, nếu suy hô hấp nặng có thể rối loạn nhịp thở tím tái.

### 3.1.4. Các biến chứng

- *Tim mạch*: Huyết khối, tắc mạch, suy tim, ngừng tim, truỵ mạch...

- *Hô hấp:* Nhiễm trùng phế quản, phổi, suy hô hấp, ngừng thở, xẹp phổi, ngẽn mạch phổi.

- *Nhiễm khuẩn huyết*: thường do vi khuẩn gram (-) hay gây truỵ mạch, nhiễm khuẩn đường niệu, loét do nằm lâu.

- *Suy thận.*

- *Tiêu hóa*: Xuất huyết tiêu hóa, tắc ruột.

- *Cơ xương*: Rách đứt các cơ xương, gân, gẫy xương, sai khớp, xẹp đốt sống.

- *Thần kinh*: Liệt thần kinh sọ, rối loạn tâm thần.

### 3.1.5. Tiên lượng

Dựa vào các yếu tố:

*3.1.5.1. Hoàn cảnh xảy ra uốn ván, được coi là nặng khi*

- Không được tiêm phòng vacxin trước đó.

- Khi bị thương không được điều trị dự phòng (tiêm huyết thanh chống uốn ván).

- Tuổi cao hơn 50 và trẻ dưới 5 tuổi.

- Cơ địa: Béo phì, nghiện rượu, có sẵn các bệnh đường hô hấp, tim mạch, gan, thận mãn tính, phụ nữ có thai...

- Vết thương: ở vị trí gần trung ương thần kinh, dập nát nhiều ngóc ngách, viêm tấy mủ, có dị vật.

- Được đưa đến nơi điều trị muộn.

*3.1.5.2. Lâm sàng*

Được chia ra làm 3 mức độ: vừa, nặng và rất nặng.

| Triệu chứng | Vừa | Nặng | Rất nặng |
|---|---|---|---|
| Nung bệnh | ≥ 15 ngày | 6 -14 ngày | < 6 ngày |
| Thời gian lan bệnh (từ khi cứng hàm đến cơn giật cứng) | > 48 giờ | 24 -48 giờ | < 24 giờ |
| Độ khít hàm | > 2 cm | 1- 2 cm | <1 cm |
| Cơn giật cứng | ngắn, thưa (< 10cơn/24giờ) | dài, mau (> 10cơn/ngày) | dài, liên tục, hàng trăm cơn, tím tái, ngừng thở... |
| Khó nuốt | - | + | +++ |
| Ùn tắc đờm dãi | - | + | +++ |
| Khó thở | nhẹ | rõ rệt | nặng, tím tái, rối loạn nhịp, ngừng thở... |
| Nhiễm toan máu | - | + | +++ |
| Sốt | < $39^0$ C | 39 -$40^0$C | > $40^0$C |
| Mạch | 90-120 lần/ph | 120 -140 lần/ph | > 140 lần/ph |
| Huyết áp | Bình thường | Cao | Cao hoặc tụt |
| Vã mồ hôi | ít | nhiều | Rất nhiều |

### 3.1.6. Tỷ lệ tử vong

Uốn ván là một bệnh nặng, tỷ lệ tử vong còn cao, đặc biệt trong uốn ván rốn ở trẻ sơ sinh, uốn ván ở người già, uốn ván sản khoa, uốn ván có thời gian ủ bệnh và khởi phát ngắn, tỷ lệ tử vong phụ thuộc từng nước. Ở các nước tiên tiến, tỷ lệ này < 10%, ở các nước nghèo thì tỷ lệ tử vong khoảng 30% - 40% tuỳ theo tác giả.

## 3.2. CÁC THỂ LÂM SÀNG

### 3.2.1. Phân loại theo tiến triển

- *Uốn ván thể tối cấp*: ủ bệnh rất ngắn, tử vong trong vòng 24h - 48h do ngừng tim đột ngột và co thắt thanh quản.

- *Thể cấp tính.*

- *Thể bán cấp và mãn tính*: nung bệnh dài trên 3 tuần, sự lan toả co cứng cơ chậm, ít khi co cứng toàn thân, thường nổi bật là dấu hiệu cứng hàm, cứng gáy, co

các cơ ở mặt. Các cơn giật rất ít và chỉ khi bị kích thích. Cơn giật thường nhẹ, kín đáo và giữa các cơn rất xa nhau, rất ít dấu hiệu toàn thân. Tiến triển thường là khỏi nhưng phải sau một thời gian dài, tuy nhiên có thể gặp tử vong bất ngờ, đặc biệt là suy hô hấp cấp trong và sau cơn giật.

### 3.2.2. Phân loại theo định khu

- *Uốn ván toàn thân*: Co cứng cơ toàn thân và co giật toàn thân.

- *Uốn ván cục bộ*: có 2 thể sau:

+ Uốn ván chi: Thường là ở bệnh nhân đã được tiêm SAT có thời gian ủ bệnh dài, thường ở chi dưới (rất hiếm ở chi trên), co giật ở cạnh vết thương. Tăng trương lực cơ, chuột rút, co rút xương bánh chè, rung giật bàn chân hoặc bánh chè. Tiên lượng thường tốt tuy vậy có thể chuyển thành uốn ván toàn thân thứ phát với báo hiệu là cứng hàm.

+ Uốn ván đầu: Thường sau khi bị các vết thương vùng đầu, được chia ra các loại:

. Uốn ván đầu đơn thuần: Co cứng hàm, cứng gáy, nhưng không có khó nói, khó nuốt hoặc rất nhẹ.

. Uốn ván đầu có khó nuốt, gây thể uốn ván sợ nước do co thắt cơ vùng họng, co cứng hàm, cứng gáy.

. Uốn ván đầu có kèm liệt các dây thần kinh sọ não, biểu hiện: cứng hàm, cứng gáy, co cứng cơ mặt và kèm liệt 1 hoặc nhiều dây thần kinh sọ (1 hoặc 2 bên). Nếu liệt dây VII: thể Rose; nếu liệt các dây thần kinh vận nhãn (dây III, IV, VI): thể Worms; cũng có thể liệt dây IX, X... Thể này nếu kèm co thắt họng và thanh quản nặng có thể đe doạ tử vong. Ngoài ra còn có thể gặp uốn ván đầu kèm theo có rối loạn tâm thần.

### 3.2.3. Phân loại theo hoàn cảnh xảy ra uốn ván

- *Uốn ván sau phá thai*: bệnh thường nặng, tử vong cao và nhanh.

- *Uốn ván rốn*: rất nặng.

- *Uốn ván sau phẫu thuật*: hiếm gặp nhưng thường nặng, hay gặp sau cácphẫu thuật ở ruột, nhổ răng, cắt amydal v.v... bằng các dụng cụ không được tiệt trùng tốt.

- *Uốn ván sau tiêm*: đặc biệt sau tiêm Quinin thường rất nặng.

- *Uốn ván sau bỏng*: cũng rất nặng.

- *Uốn ván không rõ cửa vào*: thường có tiên lượng tốt hơn, cần chú ý tìm cửa vào là một vết rách ở miệng và đường tiêu hóa, có thể là những vết thương rất nhỏ đã liền sẹo mà bệnh nhân đã bỏ qua hoặc quên đi.

## 4. CHẨN ĐOÁN

### 4.1. CHẨN ĐOÁN XÁC ĐỊNH

Chủ yếu dựa vào lâm sàng:

- Có vết thương nghi ngờ là cửa vào.

- Khởi bệnh đầu tiên là cứng hàm, sau đó co cứng các cơ theo thứ tự: đầu,mặt, thân mình và tứ chi.

- Cơn giật cứng kịch phát trên nền các cơ co cứng.

- Chưa được tiêm phòng vacxin phòng uốn ván.

### 4.2. CHẨN ĐOÁN PHÂN BIỆT

#### 4.2.1. Khi chỉ có dấu hiệu cứng hàm (ở giai đoạn khởi phát)

Cần phải chẩn đoán phân biệt với các ổ nhiễm khuẩn khu vực như: viêm tấy Amydal, viêm tấy nền miệng, viêm quanh răng, tai biến răng khôn mọc lệch, viêm khớp thái dương hàm... Các bệnh này có đặc điểm: thường đau ở một bên rõ rệt, có sưng hạch bạch huyết khu vực kế cận. Không kèm co cứng cơ mặt, cơ gáy, cổ. Cứng hàm nhưng vẫn có thể cố gắng há ra được, không gây cứng thêm. Xét nghiệm: Bạch cầu ở máu tăng cao.

#### 4.2.2. Khi đã có cơn giật cứng, cần phải phân biệt với

- *Viêm màng não*: Khác uốn ván là tuy có cứng gáy và cơ lưng, nhưng không cứng hàm. Dịch não tuỷ thay đổi theo bệnh lý.

- *Ngộ độc Strychnin*: co cứng cơ toàn thân cùng một lúc không qua giai đoạn cứng hàm, không sốt, có tiền sử dùng Strychnin.

- *Cơn Tetani (do giảm canxi máu):* thường gặp ở trẻ nhỏ và phụ nữ có thai, thường co cứng và co giật ở đầu chi, ít co cứng cơ lưng, không có cứng hàm, khám thấy các dấu hiệu Chvostek và Trousseau dương tính.

- *Cơn Hysterie*: cơn giật xảy ra đột ngột, trương lực cơ sau cơn trở lại bình thường, không sốt, không có vết thương.

- *Bệnh dại:* với uốn ván thể sợ nước phải phân biệt với bệnh dại. Trong bệnh dại, chỉ co cứng cơ nhất thời, còn uốn ván cứng hàm và co cứng cơ liên tục. Bệnh dại có tiền sử chó cắn.

## 5. ĐIỀU TRỊ

### 5.1. NGUYÊN TẮC ĐIỀU TRỊ

- Chống co cứng và giật cứng.

- Xử trí vết thương cửa vào của vi khuẩn.

- Trung hòa độc tố uốn ván.

- Đảm bảo thông khí, chống suy hô hấp.

- Điều trị các triệu chứng khác: Cân bằng nước điện giải, năng lượng, chống nhiễm toan, trợ tim mạch, chống rối loạn thần kinh thực vậtv.v...

- Săn sóc, hộ lý, dinh dưỡng... tốt thường xuyên.

## 5.2. ĐIỀU TRỊ CỤ THỂ

### 5.2.1. Chống co giật và co cứng cơ

- Là biện pháp quan trọng nhất. Có nhiều loại thuốc có thể được dùng

- Mục đích điều trị lý tưởng nhất là: khống chế được cơn co giật mà không gây giảm thông khí, quá liều thuốc dẫn đến hôn mê.

- Liều lượng thuốc chống co giật co cứng không có liều chung cho tất cả mọi bệnh nhân mà phải theo mức độ nặng của bệnh, độ nhậy cảm với thuốc của từng bệnh nhân và điều chỉnh hàng giờ theo tiến triển của bệnh.

Chiến thuật điều trị:

- Thuốc nền: được rải đều trong 24 giờ, ưa chuộng nhất là Diazepam (Valium, Seduxen) dùng đường uống (qua xông dạ dầy) hoặc đường tĩnh mạch. Mỗi lần từ 10mg - 20mg, cách 1 đến 4 giờ dùng 1 lần. Liều 24 giờ từ 1- 5mg/kg; tối đa có thể tới 8 - 10mg/kg/24giờ. Liều 1 lần, khoảng cách giữa các lần dùng thuốc, liều 24 giờ phụ thuộc mức độ co giật, co cứng và độ nhậy cảm với thuốc của từng bệnh nhân. Do vậy, để cho thuốc hợp lý phải theo dõi số cơn giật và tính chất cơn giật trong 24 giờ.

- Thuốc kết hợp: được dùng xen kẽ khi nhiều cơn giật mạnh, kéo dài, liên tục theo chỉ định của bác sĩ. Thường dùng hỗn hợp liệt thần kinh (cocktail lytic), theo công thức:

+ Aminazin : 25 - 50 mg.
+ Thiantan : 25 - 50 mg (hoặc thay Dimedrol 1% -1ml)
+ Scopolamin : 0,05% x 0,5 ml - 1ml.
+ Natri clorua $9^0/_{00}$ : vừa đủ 10ml.

Mỗi lần tiêm từ 2-4ml để cắt cơn.

- Một số thuốc khác có thể được dùng trong điều trị chống co giật trong uốn ván nhưng cần thận trọng như: Gardenal, Dolargan, Cloral hydral, Penthotal...

### 5.2.2. Xử trí vết thương cửa vào và thuốc kháng khuẩn

Mục đích: diệt trực khuẩn uốn ván và các vi khuẩn sinh mủ phối hợp, loại trừ nguồn độc tố uốn ván và loại trừ một trong những nguồn quan trọng kích thích gây co giật...

Cụ thể:

- Mở rộng miệng vết thương, cắt lọc tổ chức hoại tử, phá bỏ các ngóc ngách, lấy dị vật. Không khâu kín miệng vết thương (chú ý trước khi xử trí vết thương nên dùng huyết thanh kháng độc tố uốn ván và thuốc an thần chống co giật).

- Nhỏ giọt liên tục dung dịch thuốc tím 1/4000 hoặc nước ô xy già vào vết thương.

- Kháng sinh: Thường dùng Penicilin từ 2 triệu đến 4 triệu UI/ngày cho người lớn, dùng khoảng 7 ngày đến 10 ngày.

Các kháng sinh khác có thể dùng thay thế là: Ampicillin, Clindamycin, Erythromycin, Metronidazol...

- Nếu vết thương ở chi bị gãy xương, dập nát, hoại tử nhiều khó bảo tồn mà cơn co giật đe doạ tính mạng bệnh nhân, cần có chỉ định cắt cụt.

### 5.2.3. Trung hòa độc tố uốn ván

Mục đích: Trung hòa các độc tố đang lưu hành ở trong máu và các độc tố từ vết thương tiếp tục đột nhập vào máu (không có tác dụng với các độc tố đã gắn vào tổ chức thần kinh).

Cách dùng:

- Huyết thanh kháng độc tố uốn ván (SAT: serum anti tetanus). SAT được chiết xuất từ huyết thanh ngựa đã được gây miễn dịch chống uốn ván. Liều SAT là 10.000 - 15.000 UI (có tác dụng như những liều cao hơn), tiêm 3.000 đến 5.000 UI quanh vết thương. Số còn lại tiêm bắp, ở vị trí khác (chỉ dùng 1 liều duy nhất). SAT có ưu điểm là rẻ tiền, nhưng có thể gây dị ứng và bệnh huyết thanh (khi tiêm nhiều lần). Do vậy phải thử phản ứng trước khi tiêm và khi cần thiết thì tiêm theo phương pháp giải mẫn cảm Besredka.

- Hoặc dùng globulin miễn dịch chống uốn ván của người (TIG: tetanus immune globuline) liều dùng 500 đơn vị, tiêm bắp, dùng 1 lần duy nhất. Có tác dụng như liều lượng cao hơn. TIG sử dụng an toàn, không có phản ứng, nhưng rất đắt.

- Giải độc tố uốn ván (AT: Anatoxin) để tạo miễn dịch chủ động, tiêm ở một chi khác xa nơi tiêm huyết thanh kháng độc tố uốn ván.

### 5.2.4. Đảm bảo thông khí, chống suy hô hấp

- Hút đờm dãi.
- Thở ô xy ngắt quãng.
- Giảm chướng bụng (đặt xông dạ dầy, xông hậu môn), chống táo bón và bí đái.
- Chống co giật, co cứng cơ.
- Kháng sinh chống bội nhiễm đường hô hấp.
- Chỉ định mở khí quản khi:

+ Khò khè và tắc đờm dãi nhiều.

+ Nuốt khó, nuốt sặc.

+ Cơn giật cứng mạnh, liên tiếp, dài, sau cơn co có tím tái.

+ Lồng ngực gần như không di động, thở nông, tím tái.

+ Có co thắt thanh quản.

- Thông khí nhân tạo (bằng máy hoặc bóp tay) qua lỗ mở khí quản khi:

+ *Có biểu hiện tổn thương hô hấp như:* ngừng thở, thậm chí ngay cả khi cơn giật vừa phải hoặc tình trạng suy thở kéo dài.

+ *Cơn giật mạnh, mau, đáp ứng kém với các thuốc chống co giật.* Trường hợp này dùng máy hô hấp hỗ trợ kết hợp với các thuốc dãn cơ (Curare).

### 5.2.5. Điều trị một số triệu chứng khác

- Bảo đảm năng lượng: Từ 3.000 - 4.000 calo/ngày (bằng đường ăn qua xông và truyền tĩnh mạch), tăng cường truyền đạm.

- Cân bằng nước điện giải: Dựa vào áp lực tĩnh mạch trung ương và điện giải đồ để điều chỉnh. Tối thiểu lượng nước đưa vào là từ 2-3 lít/24 giờ bằng các loại dịch Glucose 5%, 10%, 30%, Ringer lactat...

- Chống nhiễm toan: bằng dung dịch Natri bicarbonat 1,4%, dùng từ 300 - 500 ml/ngày.

- Trợ tim mạch: Uabain, Spactein.

- Vitamin B1, B6 và C.

- Chống rối loạn thần kinh thực vật: khi mạch quá nhanh dùng :

Propranolol viên: 40 mg x 1-2v/24 giờ, chia làm 2-4 lần uống (mỗi lần từ 1/2 đến 1 viên). Dùng khoảng 5-7 ngày.

- *Có thể dùng Heparin* phòng và chống rối loạn đông máu nội mạch, nhất là mao mạch phổi.

### 5.2.6. Hộ lý săn sóc

- Đặt xông dạ dầy (tốt nhất sau khi đã mở khí quản và đã dùng một liều thuốc chống co giật để phòng co thắt thanh quản), xông bàng quang khi bí đái.

- Để ở buồng riêng, yên tĩnh, tránh các kích thích như tiếng động, ánh sáng, hạn chế khám xét, tiêm chích...

- Chống loét: Nằm đệm, xoa bột tal, trở mình và vệ sinh thân thể v.v...

- Theo dõi các tình trạng: Mạch, huyết áp, nhiệt độ, hô hấp, cơn giật, vã mồ hôi, nước tiểu...

## 6. DỰ PHÒNG

### 6.1. TIÊM VACXIN AT

- Vacxin uốn ván được chế từ độc tố uốn ván đã được làm mất tính độc (giải độc tố).

- Loại vacxin phòng uốn ván của viện Pasteur (Pháp) mỗi liều chứa 40 UI trong 0,5ml; Liều 1 và liều 2 tiêm cách nhau khoảng 4 - 6 tuần. Liều thứ 3 tiêm sau liều thứ 2 từ 6 - 12 tháng (tiêm bắp hoặc dưới da) sau đó cứ 10 năm tiêm nhắc lại 1 mũi.

- Đối với trẻ nhỏ, vacxin uốn ván thường phối hợp với vacxin ho gà, bạch hầu, bại liệt để tiêm phòng.

### 6.2. PHÒNG BỆNH SAU KHI BỊ THƯƠNG

- Cắt lọc, rửa, sát trùng vết thương.

- Tiêm Globulin miễn dịch đặc hiệu của người; Liều 250 UI (2ml) đến 500 UI (4 ml), tiêm bắp bảo vệ được 30 ngày.

- Nếu không có loại này thì dùng SAT : liều từ 1.500UI đếsn 3.000 UI, tiêm bắp.

# BỆNH DO LEPTOSPIRA
## (Leptospirosis)

## 1. DỊCH TỄ HỌC

Leptospirosis là bệnh truyền nhiễm cấp tính, do xoắn khuẩn Leptospira gây ra. Lây truyền chủ yếu qua đường da, niêm mạc. Đặc điểm lâm sàng là hội chứng nhiễm khuẩn nhiễm độc toàn thân và hội chứng tổn thương gan, thận.

Là bệnh của động vật lan truyền sang người, có ổ bệnh thiên nhiên.

### 1.1. MẦM BỆNH

- *Là xoắn khuẩn họ Leptospiraceae*, soi tươi dưới kinh hiển vi nền đen thấy xoắn khuẩn hình sợi dài, mảnh có 15-30 vòng xoắn nhỏ rất sát nhau, 2 đầu thường cong hình chữ C. Kích thước: 4-30 × 0,1-0,2μ, di động mạnh theo kiểu xoáy và bật thẳng như lò xo. Xoắn khuẩn có khả năng xuyên qua da và niêm mạc, nhất là da bị xây xước. Bắt mầu Gram âm, ưa khí, mọc chậm ở các môi trường nuôi cấy, pH thích hợp 7,2-7,5, nhiệt độ 28-30°C.

- *Xoắn khuẩn có sức dề kháng yếu*, bị diệt ở nhiệt độ 50°C/10 phút. Ánh sáng và các thuốc khử trùng thông thường dễ diệt được Leptospira. Tuy vậy Leptospira chịu được lạnh, và sống được lâu ở nước tới 3 tuần. Sống dai dẳng trong bùn lầy, nước đọng với pH bazơ (pH = 7,7), tốt nhất là nước cống rãnh ruộng đồng, khe suối.

- *Leptospira gây bệnh cho người và động vật* đến nay được biết chia thành khoảng 23 nhóm, bao gồm 240 typ huyết thanh, mỗi typ huyết thanh có các kháng nguyên đặc hiệu riêng. Giữa các typ, có ngưng kết chéo một phần, gây khó khăn cho chẩn đoán. Ở Việt Nam đã phát hiện được 10 typ chủ yếu sau:

| | |
|---|---|
| 1. L. ictero-hemorragiae | 2. L. australis |
| 3. L. grippotyphosa | 4. L. bataviae |
| 5. L. hebdomadis | 6. L. pyogenes |
| 7. L. canicola | 8. L. ponoma |
| 9. L. autumnalis | 10. L. mitis |

Xoắn khuẩn có nội động tố, không có ngoại độc tố.

### 1.2. NGUỒN BỆNH

- *Là động vật*, trong đó chủ yếu là chuột (chuột cống, chuột đồng, chuột nhà v.v..) ngoài ra còn ở gia súc như lợn, chó, mèo, trâu, bò và dã thú như gấu, báo, lạc đà v.v..

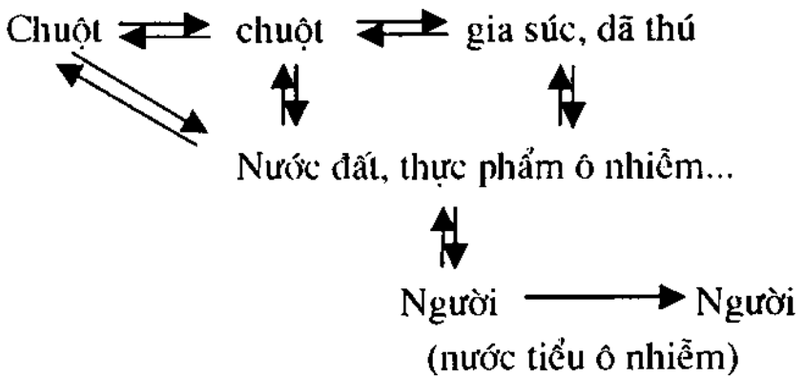
- *Người mắc bệnh ngẫu nhiên* chứ không phải là nguồn bệnh. Tuy nhiên một số tác giả cho rằng, có sự lây truyền từ người sang người do thải xoắn khuẩn qua đường n .ớc tiểu của người bệnh.

### 1.3. ĐƯỜNG LÂY

- *Đường da, niêm mạc*: do tiếp xúc *tiếp* với nước, bùn, đất có ô nhiễm xoắn khuẩn hoặc tiếp xúc *trực tiếp* với nước tiểu, phủ tạng, súc vật bị bệnh. Đây là đường lây chủ yếu.

- Đường tiêu hoá: qua thức ăn, nước uống (không đun sôi, nấu chín) bị ô nhiễm. Cá biệt là đường hô hấp do hít phải các giọt nước nhiễm khuẩn ở dạng khí dung.

Sơ đồ đường lây trong tự nhiên:




### 1.4. CƠ THỂ CẢM THỤ VÀ MIỄN DỊCH

- *Mọi lứa tuổi, mọi giới đều có thể bị mắc bệnh.* Tuy nhiên, bệnh mang tính chất nghề nghiệp hay gặp ở nông dân lội ruộng, người chăn nuôi súc vật, bộ đội luyện tập nơi bùn lầy nước đọng v.v... Hiện nay, Leptospirosis được xếp vào nhóm bệnh nghề nghiệp được bảo hiểm.

- *Miễn dịch:* sau khi bị bệnh để lại miễn dịch bền vững nhưng chỉ với typ huyết thanh mắc bệnh. Do vậy vẫn có thể bị lại với typ khác.

- *Dịch thường tản phát ở vùng có ổ dịch lưu hành*, có khi gây dịch lớn. Hay xảy ra vào mùa hè thu. Ở nước ta có nhiều ổ dịch ở Lương Sơn - Hoà Bình, Hà Bắc, Tây Bắc, Tây Nguyên v.v..

## 2. CƠ CHẾ BỆNH SINH VÀ GIẢI PHẪU BỆNH LÝ

### 2.1. CƠ CHẾ BỆNH SINH

- *Sau khi qua da và niêm mạc*, Leptospira vào máu gây nhiễm khuẩn huyết, kéo dài khoảng 5-7 ngày, tương ứng với giai đoạn khởi phát. Sau đó Leptospira khu trú vào các tạng: gan, thận, màng não, tim, phổi, thượng thận và gây tổn thương các tạng này. Giai đoạn này kéo dài 7-8 ngày, tương ứng với thời kỳ toàn phát. Thường từ ngày thứ 8 của bệnh, xoắn khuẩn thải ra ngoài qua đường nước tiểu, tương ứng giai đoạn lui bệnh.

- *Tổn thương gan* trong leptospirosis gây triệu chứng vàng da. Nguyên nhân do viêm tổ chức liên kết của gan và do độc tố xoắn khuẩn gây huỷ hồng cầu.

- *Tổn thương thận*: Chủ yếu là tổn thương ống thận gây thiểu-vô niệu, ure và creatinin máu tăng và là nguyên nhân chính gây tử vong. Nguyên nhân gây tổn thương ống thận là do thiếu oxy máu và do tác động trực tiếp của nội độc tố Leptospira.

- *Xuất huyết:* Nguyên nhân là do độc tố làm tổn thương thành mạch và một phần do đông máu nội mạch.

### 2.2. GIẢI PHẪU BỆNH

Bệnh gây tổn thương nhiều cơ quan, chủ yếu là:

- *Gan*: gan to ra, xung huyết, xuất huyết vi thể: các bè gan đảo lộn. Tế bào Kupffer tăng sinh. Có thể có ổ hoại tử và xuất huyết rải rác. Vi quản mật có nhiều cục mật nhỏ.

- *Thận*: to ra, đôi khi có xuất huyết nhỏ. Vi thể: tổn thương nhiều ở ống thận, các tế bào phình lên, tách ra và hoại tử gây bít tắc. Khe thận bị phù và xâm nhiễm tế bào đơn nhân.

- *Các tạng khác*: màng não, tim, lách, tuy, hạch lympho v.v.. phù nề, xuất huyết, và thâm nhiễm tế bào lympho.

## 3. LÂM SÀNG

### 3.1. THỂ THÔNG THƯỜNG ĐIỂN HÌNH (THỂ VÀNG DA XUẤT HUYẾT):

#### 3.1.1. Nung bệnh

7-12 ngày. Có thể thay đổi từ 2-26 ngày. Không có biểu hiện lâm sàng.

#### 3.1.2. Khởi phát

Là giai đoạn nhiễm khuẩn huyết, thường kéo dài 4-9 ngày biểu hiện:

- *Sốt cao* đột ngột 39-40°C, rét run, sốt liên tục hoặc dao động kèm theo mạch nhanh, huyết áp dao động.

- *Mệt nhiều*, đau đầu, nhức mắt, buồn nôn, nôn. Những trường hợp nặng có biểu hiện li bì, vật vã mê sảng.

- *Da niêm mạc xung huyết* dãn mạch rõ, mắt đỏ, nhiều tia máu giống như mắt cá chầy, có thể có xuất huyết dưới kết mạc. Niêm mạc mũi xung huyết hay chảy máu cam. Có thể xuất hiện ban dát sẩn cuối tuần đầu của bệnh.

- *Đau cơ* thường dữ dội, tự nhiên và tăng khi sờ nắn, nhất là cơ bắp chân, cơ đùi, cơ thẳng bụng, cơ gáy v.v.. đau làm cho bệnh nhân đi lại khó khăn, không dám thở sâu v.v..

#### 3.1.3. Toàn phát

Tương ứng giai đoạn xoắn khuẩn khu trú gây tổn thương phủ tạng.

- Hội chứng nhiễm khuẩn nhiễm độc nặng hơn:

+ Sốt cao hơn, dao động mạnh hơn.

+ Triệu chứng nhiễm độc thần kinh nặng hơn: mê sảng, vật vã.

+ Mạch nhanh, huyết áp dao động, thấp.

+ Đau cơ tăng lên.

+ Xét nghiệm máu: bạch cầu tăng cao, bạch cầu đa nhân trung tính tăng, tốc độ máu lắng tăng.

- Hội chứng gan mật

+ Vàng da, vàng niêm mạc xuất hiện ngày 5-7 của bệnh. Vàng da, vàng mắt trên nền da niêm mạc xung huyết nên giống mầu hoa phượng hoặc vàng da cam. Nước tiểu vàng, gan to, mềm, đau.

+ Bilirubin máu tăng, tăng cả bilirubin trực tiếp và gián tiếp nhưng bilirubin gián tiếp tăng nhiều hơn.

+ Phản ứng lên bông (Gros, Maclagan dương tính).

+ Men gan Transaminase (SGOT, SGPT) tăng nhẹ.

+ Nước tiểu: Urobilinogen, Bilirubin (+).

+ Phân: Stercobilin (+)

- Hội chứng thận

+ Thường có thiểu, vô niệu ở giai đoạn toàn phát.

+ Xét nghiệm: Ure và Creatinin máu tăng

+ Nước tiểu có Albumin, hồng cầu, bạch cầu, trụ hình.

- Hội chứng màng não

Có trường hợp kèm theo viêm màng não thanh dịch.

- Hội chứng xuất huyết

Chảy máy cam, xuất huyết dưới da hoặc nội tạng (chảy máu đường tiêu hoá, tuyến thượng thận v.v..). Hồng cầu giảm khi chảy máu nhiều.

- Hội chứng hô hấp

Ho, có thể có máu, khó thở, viêm phổi.

### 3.1.4. Lui bệnh

Thường được đánh dấu bằng cơn đa niệu, nhiệt độ giảm dần. Các triệu chứng toàn thân giảm, bệnh nhân hồi phục. Một số trường hợp tái phát, sốt lại nhưng nhẹ hơn.

## 3.2. CÁC THỂ LÂM SÀNG

Leptospirosis gây ra 2 loại thể bệnh: thể vàng da xuất huyết và thể không vàng da. Ngày nay y học đã xác định rõ týp xoắn trùng nào cũng có thể gây ra hoặc thể vàng da xuất huyết hoặc thể không vàng da.

### 3.2.1. Thể vàng da xuất huyết

- Như đã mô tả ở trên (thể thông thường điển hình)

- Trong loại này có một số trường hợp vàng da nhưng không xuất huyết.

### 3.2.2. Thể không vàng da

Tuỳ theo tổn thương nổi bật ở cơ quan nào chia ra:

- Thể giả cúm

- Thể não, màng não

- Thể màng não

- Thể thận
- Thể phổi
- Thể tim mạch...

### 3.3. BIẾN CHỨNG

- *Thận*: Suy thận cấp, là biến chứng nặng dễ gây tử vong: biểu hiện vô niệu, ure máu, creatinin máu tăng cao, bệnh nhân hôn mê do ure máu cao.

- *Tim mạch*: viêm cơ tim, choáng truỵ tim mạch.

- *Xuất huyết*: xuất huyết ồ ạt các phủ tạng gây thiếu máu cấp, có thể có đông máu rải rác nội mạch.

- *Phổi:* phù phổi cấp.

Ngoài ra còn có thể gặp: liệt, viêm mống mắt thể mi, viêm thị thần kinh, gây mù.

## 4. CHẨN ĐOÁN

### 4.1. CHẨN ĐOÁN XÁC ĐỊNH THỂ THÔNG THƯỜNG ĐIỂN HÌNH

Căn cứ vào 3 yếu tố

#### 4.1.1. Lâm sàng

- Hội chứng nhiễm khuẩn nhiễm độc
- Đau cơ
- Xung huyết da, niêm mạc
- Thiếu máu huyết tán, vàng da
- Hội chứng tổn thương gan, thận v.v..
- Bạch cầu tăng, tốc độ lắng máu cao.

#### 4.1.2. Xét nghiệm đặc hiệu

- Soi trực tiếp: soi tươi dưới kính hiển vi nền đen, bệnh phẩm lấy từ máu (trong 5 ngày đầu của bệnh), dịch não tuỷ, nước tiểu ly tâm v.v.. thấy xoắn khuẩn di động.

- Nuôi cấy ở môi trường đặc hiệu (Terkich) hoặc tiêm truyền cho chuột lang.

- Chẩn đoán huyết thanh: phản ứng ngưng kết tan Martin - Pettit, làm hai lần cách nhau 7 ngày. Phản ứng dương tính khi huyết thanh lần hai có hiệu giá tăng gấp 4 lần huyết thanh lần 1 hoặc làm 1 lần hiệu giá kháng thể cao trên 1/1000.

- Phản ứng miễn dịch huỳnh quang cho kết quả nhanh.

- Phản ứng ELISA nhậy, đặc hiệu.

Chú ý: Có phản ứng chéo giữa các typ huyết thanh.

#### 4.1.3. Dịch tễ

Vùng có ổ bệnh thiên nhiên, người có tiếp xúc với ruộng, bùn, lội suối, chăn nuôi lợn và gia súc v.v..

## 4.2. CHẨN ĐOÁN PHÂN BIỆT

### 4.2.1. Viêm gan virut

Đều có sốt, vàng da nhưng trong viêm gan virut diễn biến có hai giai đoạn tiền hoàng đản và hoàng đản rõ rệt, khi vàng da thì hết sốt. Triệu chứng xuất huyết và suy thận chỉ gặp ở trường hợp nặng không có triệu chứng đau cơ và hội chứng màng não.

Xét nghiệm men SGOT, SGPT tăng cao, ure máu bình thường hoặc giảm. Bạch cầu bình thường, tốc độ máu lắng không tăng.

### 4.2.2. Dengue xuất huyết

Đều có sốt, da niêm mạc xung huyết, đau cơ, nhưng trong Dengue xuất huyết không có vàng da, đau cơ nhưng khi bóp vào cơ thì đỡ đau. Xét nghiệm: bạch cầu bình thường hoặc giảm, máu lắng bình thường, ure không tăng, tiểu cầu giảm, Hematocrit tăng, phản ứng HI(+).

### 4.2.3. Nhiễm khuẩn huyết

Đều có sốt, tổn thương gan, thận, bạch cầu tăng, tốc độ máu lắng tăng, nhưng khác: có ổ nguyên phát, thứ phát, da niêm mạc thường xanh tái - cấy máu có vi khuẩn gây bệnh.

## 5. ĐIỀU TRỊ

## 5.1. ĐIỀU TRỊ ĐẶC HIỆU

Kháng sinh đặc hiệu thường dùng là

Penicillin 50.000-100.000 UI/kg/ngày tuỳ theo mức độ bệnh. Dùng trong 5-7 ngày.

Thể nặng: 3 - 5 triệu / ngày

Thể vừa: 2 - 3 triệu / ngày

Thể nhẹ: 1 - 2 triệu / ngày hoặc không cần dùng kháng sinh.

Xoắn khuẩn nhạy cảm tốt với kháng sinh Penicillin. Có thể cắt sốt 4 - 6 giờ sau khi dùng thuốc.

Các kháng sinh có thể thay thế là: Ampicillin, Amoxicillin, Tetracyclin, Doxycyclin, Erythromyxin, Streptomycin và Cephalosporin v.v..

## 5.2. ĐIỀU TRỊ CƠ CHẾ TRIỆU CHỨNG

### 5.2.1. Đề phòng và điều trị suy thận cấp

Tổn thương thận có ý nghĩa tiên lượng bệnh, do đó cần điều trị sớm đề phòng suy thận cấp theo nguyên tắc sau:

- *Truyền dịch, bổ sung nước điện giải* theo Hematocrit và điện giải đồ, chống nhiễm toan.

- *Lợi niệu sớm* khi bắt đầu có hiện tượng thiểu niệu bằng lợi niệu đông y: râu ngô, nước chanh. Thuốc: Lasix, Manitol v.v..

- *Khi vô niệu kéo dài, ure cao...* cần thẩm phân phúc mạc, thận nhân tạo (theo chỉ định).

### 5.2.2. Trợ tim mạch

### 5.2.3. Nếu có xuất huyết

Cho thuốc cầm máu, bền vững thành mạch, truyền máu (khi xuất huyết nặng).

### 5.2.4. Chế độ dinh dưỡng

Đầy đủ và nâng sức đề kháng cơ thể.

## 6. DỰ PHÒNG

Tác động trên cả 3 mắt xích của quá trình miễn dịch:

### 6.1. ĐỐI VỚI NGUỒN BỆNH

+ Diệt chuột

+ Phát hiện sớm và điều trị những động vật nuôi mắc bệnh hoặc mang mầm bệnh.

+ Điều trị bệnh nhân và khử trùng ổ dịch.

### 6.2. ĐỐI VỚI YẾU TỐ TRUYỀN BỆNH

+ Bảo vệ tốt nguồn nước, thực phẩm.

+ Những vùng đầm lầy phải khai thông cống rãnh.

+ Những người làm việc liên quan đến ổ dịch cần được trang bị quần áo bảo hộ (găng, ủng), tránh xây sát da chân tay.

### 6.3. ĐỐI VỚI CƠ THỂ CẢM THỤ

Dùng vacxin sống giảm độc lực. Tuy vậy chưa áp dụng rộng rãi và phải biết rõ typ huyết thanh gây bệnh, và thường chỉ dùng cho những đối tượng dễ mắc như: nhân viên thú y, bộ đội đi vào ổ dịch v.v..

# BỆNH DẠI
## (Rabies)

## 1. DỊCH TỄ HỌC

Bệnh dại là bệnh truyền nhiễm cấp tính do virut dại gây ra, bệnh chủ yếu của súc vật (chó, mèo...) lây sang người qua đường da và niêm mạc. Biểu hiện lâm sàng của bệnh chủ yếu là trạng thái kích thích tâm thần vận động hoặc một hội chứng liệt kiểu Landry. Khi phát bệnh gây tử vong 100%.

### 1.1. MẦM BỆNH

- Là virut dại, thuộc họ Rhabdovirus, có cấu tạo ARN và có bao ngoài.
- Pasteur chia vi rut dại ra làm 2 loại:

+ Virut dại đường phố: có độc lực mạnh, gây bệnh dại ở súc vật và người.

+ Virut dại cố định: là virut dại được nuôi cấy và thích ứng trong phòng thí nghiệm, đã giảm, mất độc lực và không gây bệnh dại. Được dùng để điều chế vacxin vì có cùng kháng nguyên với virut dại đường phố.

- Sức đề kháng:

+ Có sức đề kháng kém: Bị bất hoạt nhanh chóng bởi xà phòng, Ether, cồn Iôt, ở $60^0C$ chết trong 5 phút, ở $100^0C$ chết trong 1 phút.

+ Tuy vậy, ở nhiệt độ phòng: virut có thể sống được từ 1 - 2 tuần. Vì vậy, đồ vật dính nước bọt chó dại, người bị dại được coi là nguy hiểm.

### 1.2. NGUỒN BỆNH

- Là các loài dã thú bị dại như: Chó sói, chồn, cáo... và cả loại dơi Vampire hút máu bò ở Nam Mỹ.

- Là gia súc bị dại: Phổ biến nhất là chó, mèo và có thể là lừa, ngựa, bò, cừu, lợn...

### 1.3. ĐƯỜNG LÂY

- *Qua da và niêm mạc*: Virút dại có trong nước bọt của súc vật bị dại không bao giờ qua được da lành nhưng virut dại lây từ động vật này sang động vật khác và sang người qua da và niêm mạc bị tổn thương (dù rất nhỏ) do bị súc vật dại cắn, cào, liếm hoặc khi làm thịt súc vật bị dại. Rất hiếm gặp mắc bệnh dại qua đồ vật trung gian bị dính nước bọt chó dại, người bị dại... mà trên người lành sẵn có vết thương...

- *Qua đường hô hấp*: Gặp ở Nam Mỹ, khi người vào hang động có loài dơi mang virut dại cư trú.

### 1.4. SỨC THỤ BỆNH VÀ MIỄN DỊCH

- *Sức thụ bệnh*: tất cả các loài động vật máu nóng như người, gia súc, dã thú (đặc biệt động vật ăn thịt) đều có thể bị bệnh dại.

- *Chưa biết rõ là có miễn dịch tự nhiên ở người và động vật không*, nhưng một số loài dơi ở Nam Mỹ mang virut dại lành tính nhưng truyền bệnh.

- Sau khi phát bệnh ở người tử vong 100%.

- *Người chỉ thu được miễn dịch sau khi tiêm vacxin đủ liều*. Kháng thể trung hòa tồn tại trong nước 3 tháng. Nếu tiêm nhắc lại lần 2 thì kháng thể tồn tại nhiều năm.

## 2. CƠ CHẾ BỆNH SINH VÀ GIẢI PHẪU BỆNH LÝ

### 2.1. CƠ CHẾ BỆNH SINH

Từ vết thương (do bị cắn, cào, liếm) virut theo đường dây thần kinh ngoại vi lên não gây tổn thương các tế bào thần kinh trung ương, đặc biệt là vùng sừng Amon, hành não. Rồi từ đây virut cũng theo đường dây thần kinh tới tuyến nước bọt và tản ra khắp hệ thống thần kinh. Virut có trong nước bọt chó dại, 10 ngày trước khi phát bệnh.

Bệnh cảnh lâm sàng là do tình trạng não viêm (encephalitis) do virut dại gây nên. Thời gian từ khi đột nhập đến khi phát bệnh phụ thuộc vào vị trí, số lượng, tính chất vết cắn và vào sức đề kháng của người bệnh.

## 2.2. GIẢI PHẪU BỆNH

- *Cơ quan tổn thương chính* trong bệnh dại là não, tuỷ. Với tính chất não viêm từng chỗ, tổn thương cả chất xám lẫn chất trắng. Vùng não hay bị tổn thương là: sừng Amon, vỏ não, hành não.

- *Tổn thương vi thể*: Giống như các virut hướng thần kinh khác, não viêm do virut dại có hiện tượng thâm nhiễm bạch cầu, hiện tượng thực bào và viêm quanh mạch máu. Nhưng tổn thương đặc biệt của bệnh dại là các tiểu thể Negri nằm trong bào tương của các tế bào não (vùng sừng Anoon, hành tuỷ). Tiểu thể Negri chính là phản ứng của tế bào quanh virut dại, là những vi thể tròn hoặc bầu dục với sắc mầu hồng khi nhuộm bằng Giêmsa.

# 3. LÂM SÀNG

## 3.1. THỜI KỲ Ủ BỆNH

Từ 10 ngày đến trên 1 năm. Trung bình từ 20 ngày đến 60 ngày. Nếu số vết cắn nhiều, sâu và vị trí cắn ở gần thần kinh trung ương và giầu mạng lưới thần kinh (đầu, mặt, cổ, bàn tay) thì thời kỳ ủ bệnh sẽ ngắn.

Trước khi phát bệnh có thể có tiền triệu: lo lắng, thay đổi tính tình, có cảm giác ngứa, đau ở nơi bị cắn.

## 3.2. THỜI KỲ TOÀN PHÁT

Có 2 thể bệnh sau:

### 3.2.1. Thể hung dữ hoặc co cứng

Biểu hiện bệnh là một tình trạng kích thích tâm thần vận động là chủ yếu.

- *Khi thì bệnh nhân trở nên hung tợn*, điên khùng, gây gổ, đập phá lung tung và nhanh chóng tiến tới hôn mê và tử vong.

- *Khi thì ở trạng thái kích thích vận động là chủ yếu với biểu hiện*: co cứng, run rẩy tứ chi, co giật, co thắt họng và thanh khí quản gây triệu chứng sợ nước. Khát không dám uống, chỉ nhìn thấy hoặc nghe thấy tiếng nước chảy cũng gây tăng co thắt họng và rất đau. Tình trạng co thắt này tăng lên mỗi khi có kích thích dù rất nhỏ vào các giác quan như: luồng gió nhẹ, mùi vị, ánh sáng.v.v.. Nét mặt luôn căng thẳng, hoảng hốt, mắt sáng và đỏ, tai thính, có thể có tình trạng kích thích sinh dục. Sốt tăng dần, vã mồ hôi, tăng tiết đờm dãi, rối loạn tim mạch và hô hấp, xuất hiện nhiều ảo giác. Tất cả các triệu chứng trên xuất hiện thành từng cơn, ngày càng dầy hơn, mạnh hơn. Bệnh nhân có thể có lúc tỉnh táo. Các triệu chứng nặng dần lên và tử vong trung bình sau 3 đến 5 ngày do ngừng hô hấp và ngừng tim.

### 3.2.2. Thể liệt

Ít gặp hơn thể trên. Thường gặp ở người bị chó dại cắn đã tiêm vacxin nhưng muộn. Thường không có triệu chứng sợ nước, sợ gió.

Lúc đầu có thể thấy đau nhiều vùng cột sống, sau đó xuất hiện hội chứng liệt leo kiểu Landry: Đầu tiên liệt chi dưới, sau đó rối loạn cơ vòng, rồi liệt chi trên. Khi tổn thương tới hành não thì xuất hiện liệt thần kinh sọ, ngừng hô hấp và tuần hoàn. Tử vong sau 4 đến 12 ngày.

## 4. CHẨN ĐOÁN

### 4.1. CHẨN ĐOÁN XÁC ĐỊNH

Dựa vào các yếu tố sau:

- *Có tiền sử bị súc vật* (chó, mèo...) cắn, cào, liếm hoặc làm thịt các súc vật có biểu hiện bị dại như: chó, mèo đột ngột trở nên hung dữ không có lý do, cắn xé lung tung, cắn nhiều người hoặc thay đổi tính nết như lấm lét, ủ dột, nằm xó tối.

- *Các triệu chứng lâm sàng của bệnh dại*: chú ý ở trẻ con thường hay bị cắn vào mặt nên thời gian ủ bệnh thường ngắn (9 - 12 ngày). Biểu hiện lâm sàng rất ít cơn co thắt nên có thể không có dấu hiệu sợ nước. Trẻ vẫn bình tĩnh, chỉ thấy khó chịu, nôn oẹ, bần thần, buồn bã, có thể có một giai đoạn kích thích ngắn rồi li bì. Truỵ tim mạch và tử vong.

- Xét nghiệm:

+ Xác định virut dại từ các bệnh phẩm: nước mắt, nước bọt, dịch não tuỷ, mảnh sinh thiết não, da bằng phương pháp miễn dịch huỳnh quang. Trả lời kết quả sau 2 giờ.

+ Phân lập virút dại từ các bệnh phẩm trên bằng phương pháp nuôi cấy tế bào. Trả lời trong 24 giờ. Thực tế, cả hai phương pháp trên ít được áp dụng và khó thực hiện.

+ Nếu bệnh nhân tử vong: tìm tiểu thể Negri trong não ở vùng sừng Amon và các tổn thương viêm não không đặc hiệu bằng kính hiển vi điện tử.

### 4.2. CHẨN ĐOÁN PHÂN BIỆT

#### 4.2.1. Thể hung dữ phải chẩn đoán phân biệt với

- *Chứng ngộ độc rượu cấp*: cũng đột ngột xuất hiện điên cùng với nhiều ảo giác. Nhưng khác dại là không có co thắt họng, không rối loạn hô hấp. Cơn điên cuồng liên tục chứ không từng cơn như bệnh dại. Có tiền sử nghiện rượu. Không có tiền sử bị chó, mèo cắn.

- *Loạn tâm thần cấp*: cũng kích động đập phá, la hét liên tục nhưng không có tiền sử bị chó cắn... Nếu bị chó cắn thì rất khó phân biệt, phải điều trị thử và theo dõi tiến triển để phân biệt.

#### 4.2.2. Thể co cứng có sợ nước cần chẩn đoán phân biệt với

- *Viêm não do các virút khác:* Không có tiền sử bị chó, mèo cắn, cào.

- *Uốn ván thể sợ nước*: Có dấu hiệu cứng hàm đầu tiên sau mới xuất hiện co thắt họng. Co cứng toàn bộ cơ liên tục. Không nhất thời như bệnh dại.

- *Bệnh tưởng bị bệnh dại sau khi bị chó thường cắn*, gặp ở người lo sợ quá mức. Bệnh nhân cũng sợ nước nhưng không sợ gió. Dùng thuốc an thần có thể bớt. Đôi khi cũng phải theo dõi một thời gian mới phân định được.

#### 4.2.3. Dại thể liệt cần chẩn đoán phân biệt với

- *Bệnh bại liệt ở trẻ em*: Thường nhức đầu có sốt cao, viêm đường hô hấp. Rối loạn tiêu hóa và đau cơ. Khi xuất hiện liệt thì có tính chất: không có thứ tự nhất định, liệt nhẽo, không đối xứng, thường liệt ở gốc chi - không có tiền sử bị chó cắn, mèo cào.

- *Viêm não, tuỷ, viêm da rễ và dây thần kinh* sau tiêm vacxin, chế từ tổ chức thần kinh của súc vật đã trưởng thành (cừu, dê...). Xuất hiện liệt từ 1 đến 4 tuần sau tiêm mũi đầu. Điều trị bằng Corticoid có hy vọng khỏi được.

- *Viêm tuỷ leo thể Landry* do các nguyên nhân khác.

## 5. ĐIỀU TRỊ - DỰ PHÒNG

### 5.1. ĐIỀU TRỊ TẠI CHỖ VẾT THƯƠNG SAU KHI BỊ SÚC VẬT CẮN

Sau khi bị súc vật (chó, mèo...) cắn, cào phải rửa, dội thật kỹ vết thương bằng nước xà phòng; sau đó rửa lại vết thương bằng nước lọc và lau khô sát trùng vết thương bằng các thuốc sẵn có như: cồn, cồn iôt, Ete... Tránh khâu vết thương sớm trừ vết thương ở mặt. Có thể tiêm phòng uốn ván và cho kháng sinh.

### 5.2. ĐIỀU TRỊ HUYẾT THANH KHÁNG DẠI (serum anti-rabies)

Chỉ dùng cho các trường hợp bị cắn nặng: như vết cắn rộng, sâu, nhiều vết cắn, bị cắn ở đầu, mặt, cổ, tay bởi một con vật có biểu hiện dại.

*Yêu cầu:* - Tiêm càng sơm sau khi bị cắn càng có hiệu quả tốt.

- Tiêm trước khi tiêm vacxin

*Cách tiêm:* Có 2 loại huyết thanh kháng dại:

- Huyết thanh kháng dại khác chủng lấy từ ngựa đã miễn dịch cao. Tiêm miễn dịch 1 lần duy nhất 40 UI/kg nặng. Có thể tiêm quanh vết cắn.

Để tránh tai biến sốc phản vệ có thể tiêm theo phương pháp Besredka và dùng thuốc kháng Histamin tổng hợp và chỉ tiêm ở các trung tâm chống dại.

- Globulin miễn dịch, đồng chủng, đặc hiệu kháng dại. Tiêm bắp, vị trí ở mông một liều duy nhất là 20 UI/kg nặng. Ưu điểm: Không có tai biến, chịu đựng tốt, nhưng có nhược điểm là giá thuốc cao.

### 5.3. TIÊM VACXIN

#### 5.3.1. Chỉ định

- *Khi bị liếm, trên da có vết thương*, bị cào, cắn bởi súc vật bị dại hoặc nghi ngờ bị dại mà con vật ấy đã bị giết chết (mà không có điều kiện xét nghiệm để khẳng định bị dại hay không), hoặc đã trốn mất hoặc bị động vật hoang dã cắn.

- *Khi bị súc vật có vẻ khỏe mạnh cắn*, phải theo dõi súc vật trong vòng 10 ngày. Nếu thấy có bất kỳ biểu hiện ốm hoặc thay đổi tính tình cần tiêm ngay. Còn nếu vẫn khỏe thì không cần tiêm.

#### 5.3.2. Một số loại vacxin và cách tiêm

- *Vacxin cổ điển của Pasteur*: được chế từ virut cố định, nuôi cấy trong tổ chức thần kinh của súc vật đã trưởng thành được làm giảm độc (như vacxin Fermi hoặc Hemip) hoặc đã bị giết chết (vacxin Semple). Loại này phải tiêm nhiều mũi và hay có tai biến thần kinh, nên ngày nay rất ít được dùng.

- *Vacxin Fuenzalida*: được chế từ virut cố định cấy ở não chuột nhắt trắng mới đẻ được bất hoạt bằng β Propiolacton. Tiêm 6 mũi trong da cách nhau 1 ngày với liều 0,2 ml/mũi cho người lớn và 0,1 ml/1mũi cho trẻ con. Đây là vacxin của Việt Nam. Vacxin này có thể gây ra tai biến:

+ Dị ứng: tại nơi tiêm: sần, quầng, ngứa. Toàn thân: sốt, phát ban. Điều trị bằng thuốc kháng Histamin.

+ Tai biến thần kinh: viêm dây thần kinh, viêm đa rễ và dây thần kinh, viêm tuỷ, viêm não tuỷ. Loại tai biến này nặng nhưng ít gặp; điều trị bằng Corticoid.

- *Vacxin của Viện Merieux* (Pháp): được chế từ virut cấy trên tế bào lưỡng bội của người (tiêm rất an toàn) được bất hoạt bằng β Propiolacton. Mỗi mũi tiêm: 1ml, tiêm dưới da (không được tiêm bắp). Cách tiêm:

+ Khi bị cắn nhẹ và vừa: tiêm 5 mũi vào các ngày (N): $N_0$, $N_3$, $N_7$, $N_{14}$, $N_{30}$ hoặc $N_0$ tiêm 2 mũi (sáng-chiều), $N_7$, $N_{21}$ (4 mũi ngắn hơn).

+ Khi bị cắn nặng: $N_0$ tiêm huyết thanh kháng dại, sau đó tiêm vacxin $N_0$, $N_3$, $N_7$, $N_{14}$ và $N_{30}$; hoặc $N_0$x2, $N_7$, $N_{21}$.

- *Vacxin của Viện Pasteur* (Pháp): được chế từ virut cố định cấy trên tế bào thận của bào thai bò, được bất hoạt bằng β Propiolacton, tiêm rất an toàn. Mỗi mũi tiêm 2 ml dưới da (không tiêm bắp). Ngày tiêm: giống như vacxin của Merieux.

### 5.4. ĐIỀU TRỊ KHI ĐÃ LÊN CƠN DẠI

- Hiện nay chưa có thuốc gì có thể cứu sống bệnh nhân khi đã lên cơn dại. Chỉ điều trị triệu chứng: an thần, để ở nơi yên tĩnh, riêng biệt.

- Bệnh dại được coi là bệnh tối nguy hiểm nên khi săn sóc phải mặc đầy đủ trang bị (mũ, mạng, quần áo, găng tay, ủng), rửa tay xà phòng kỹ sau khi săn sóc rồi sát trùng bằng cồn, Etc.

- Các đồ vật (vải, dụng cụ riêng của bệnh nhân...) cần đốt huỷ. Các đồ sắt, giường, tủ, sàn nhà... cần lau rửa bằng xà phòng và phun thuốc khử trùng.

### 5.5. PHÒNG BỆNH

- Tiêm vacxin phòng dại bắt buộc cho gia súc, đặc biệt là chó, mèo.

- Tiêm vacxin phòng dại cho một số người có nghề nghiệp tiếp xúc nhiều với súc vật như: thú y, chăn nuôi gia súc (chó, mèo...) chuyên nghiệp v.v....

# BỆNH THAN
## (Anthrax)

## 1. DỊCH TỄ HỌC

Bệnh than là bệnh nhiễm khuẩn cấp tính, từ động vật (chủ yếu là động vật ăn cỏ) lây sang người, do trực khuẩn than (Bacillus anthracis) gây ra. Biểu hiện lâm sàng ở người là hội chứng nhiễm khuẩn-nhiễm độc toàn thân nặng; tổn thương thường gặp là ở da; thể toàn thân và thể phủ tạng ít gặp nhưng rất nặng với tỷ lệ tử vong cao.

Bệnh than là một trong những bệnh được xếp vào nhóm bệnh "đặc biệt nguy hiểm", B. anthracis dễ được nghiên cứu sử dụng trong chiến tranh sinh học.

### 1.1. MẦM BỆNH

- *Trực khuẩn than* (Bacillus anthracis), gram (+), thuộc họ Bacillaceae. B. anthracis là trực khuẩn lớn (3 - 10 x 1 - 1,5 μm), có vỏ bọc, không di động. Các trực khuẩn than thường đứng với nhau thành chuỗi, chung một vỏ bọc, như hình "đoạn tre".

- *Ở đất*, trực khuẩn tạo thành nha bào hình bầu dục, kích thước nhỏ hơn và có thể tồn tại hàng chục năm trong điều kiện tự nhiên khắc nghiệt. Nhưng nha bào dễ bị diệt khi đun sôi trong 10 phút hoặc các chất giầu oxy (thuốc tím, $H_2O_2$...).

- *Ở môi trường thạch máu*, B. anthracis mầu trắng xám, khuẩn lạc xù xì, không tan máu hoặc tan máu yếu. Ngược lại, ở môi trường giầu $CO_2$ (Natri bicarbonat), khuẩn lạc nhẵn.

- *Độc tố của B. anthracis* gọi là độc tố anthrax (anthrax-toxin), gồm có 3 protein liên kết lại với nhau. Vỏ (polypeptid) có tác dụng chống thực bào.

### 1.2. NGUỒN BỆNH

- *Là động vật nuôi*, chủ yếu là động vật ăn cỏ: trâu, bò, ngựa, lừa, cừu, dê, lạc đà, hươu... bị bệnh. Khi chết, các động vật này làm lây lan mầm bệnh ra môi trường xung quanh. Nha bào có thể tồn tại lâu dài, nhiều năm ở đất, da súc vật đã thuộc, lông động vật, thịt đóng hộp, xông khói...

- *Các động vật khác như lợn, chuột*... cũng có thể là nguồn bệnh.

### 1.3. ĐƯỜNG LÂY

- *Đường lây chủ yếu là đường da-niêm mạc* (da sây sát và niêm mạc), do tiếp xúc với mầm bệnh từ các động vật bị bệnh, chết hoặc các sản phẩm từ các động vật này (da, lông...) hoặc nha bào ở đất (lây gián tiếp).

- *Thứ yếu*: lây qua đường hô hấp do hít phải bụi có nha bào than (gặp trong xưởng thuộc da, chế biến lông động vật...); hoặc lây theo đường tiêu hoá (ăn phải thịt có mầm bệnh than). Trong chiến tranh sinh học, kẻ địch thường áp dụng đường lây hô hấp (phun nha bào than dạng aerosol).

Có tài liệu đề cập đến lây theo đường máu qua các côn trùng hút máu (ruồi trâu, ruồi vàng...).

### 1.4. SỨC THỤ BỆNH - MIỄN DỊCH - ĐẶC ĐIỂM DỊCH TỄ

- Mọi người, mọi lứa tuổi đề có khả năng bị bệnh như nhau.

- Sau mắc bệnh, có miễn dịch tương đối bền vững ( hầu như không gặp mắc lại).

- Đối tượng dễ mắc bệnh là nông dân, thú y, công nhân các lò sát sinh, các trại chăn nuôi trâu, bò, cừu..., các xưởng thuộc da, chế biến lông động vật...

- Bệnh xảy ra quanh năm, nhưng hay gặp dịch vào mùa hè. Những trường hợp mắc bệnh do lây từ các đồ làm bằng da, lông súc vật... có thể là tản phát.

## 2. CƠ CHẾ BỆNH SINH - GIẢI PHẪU BỆNH LÝ

### 2.1. CƠ CHẾ BỆNH SINH

- *B. anthracis sau khi xâm nhập vào cơ thể* (qua da, niêm mạc), nhờ các yếu tố độc lực (vỏ polypeptid và độc tố anthrax) thoát khỏi thực bào. Độc tố anthrax gồm có 3 protein là: kháng nguyên bảo vệ, yếu tố gây phù nề và yếu tố gây chết. Sau đó, chúng đến cư trú, nhân lên và gây tổn thương (phù nề, hoại tử...) các hạch lympho khu vực.

- *Các vi khuẩn thoát khỏi sự chống đỡ của cơ thể*, từ hạch lympho theo đường bạch huyết và máu đến các cơ quan của cơ thể và gây bệnh. Tuỳ theo cơ quan tổn thương mà có các thể bệnh khác nhau.

### 2.2. GIẢI PHẪU BỆNH LÝ

Đặc điểm tổn thương giải phẫu bệnh lý chung ở các cơ quan là xung huyết gây ứ máu, xuất huyết và hoại tử.

- *Da*: tổn thương da đặc hiệu ở bệnh than là mụn loét do hoại tử, xung huyết, xuất huyết và phù.

- *Phổi:* xung huyết phổi rất mạnh; xuất huyết và hoại tử hạch trung thất; viêm phổi có thể gặp.

- *Tiêu hoá:* xuất huyết và hoại tử hạch lympho ruột và mạc treo. Cũng có thể tổn thương cả hạch lympho hầu, họng (khi mầm bệnh vào qua niêm mạc miệng)

- *Gan, lách, thận*: sưng to (do xung huyết), xuất huyết... Dịch não tuỷ đục, chứa nhiều vi khuẩn...

## 3. LÂM SÀNG

Trên 90% các trường hợp bệnh than là thể da, Thể hô hấp gặp ít (khoảng >5%). Thể tiêu hoá: hiếm gặp. Thể màng não (biểu hiện là một viêm màng não mủ): rất hiếm và chỉ là thứ phát do biến chứng nhiễm khuẩn huyết của các thể khác, nên ít được coi trọng.

Nung bệnh: từ vài giờ đến vài ngày (3-9 ngày), nhưng hầu hết trong 48 giờ sau tiếp xúc.

### 3.1. BỆNH THAN THỂ DA

- *Mụn than*: là nốt loét da, ở vị trí mầm bệnh xâm nhập qua da (thường ở vùng da hở: chân, tay, cổ, mặt...), tiến triển qua các giai đoạn: nốt dát, nốt sần, sau thành mụn phỏng đỏ tím (mụn máu). Ngứa nhiều, bệnh nhân gãi, vỡ ra, hoại tử lan rộng, sau 2-4 ngày tạo thành nốt loét lớn, trên bề mặt phủ một vảy cứng mầu đen. Xung quanh vết loét có nhiều mụn phỏng thứ phát nhỏ (hình ảnh "vòng ngọc"). Tại vết loét, bệnh nhân không có cảm giác đau, kể cả khi châm kim. Sau 3-4 tuần, vết loét bong vảy, tạo thành sẹo trắng.

- *Phù nề xung quanh vết loét* rất mạnh và lan rộng. Phù nề gây chèn ép (phù nề vùng cổ, ngực gây chèn vào khí quản...) và có dấu hiệu "rung thịt đông" (dấu hiệu Stephanski).

- *Hạch lympho khu vực* vết loét thường sưng, nhưng không đau, không hoá mủ.

- *Hội chứng nhiễm khuẩn-nhiễm độc toàn thân nặng*: sốt cao 39-40$^0$C, rét run, mệt lử, đau đầu, mất ngủ... Bạch cầu máu ngoại vi tăng rất cao (≥20 000/mm$^3$).

Nếu không được điều trị, bệnh than thể da tử vong 5-20%; nếu được điều trị, tử vong ít khi xảy ra.

### 3.2. THỂ HÔ HẤP

- Hội chứng nhiễm khuẩn-nhiễm độc nặng (như thể da).

- Đau ngực, khó thở, có biểu hiện viêm phổi hoặc viêm phổi-phế quản, khạc ra đờm mầu rỉ sắt; có khi tràn dịch màng phổi hoặc phù phổi.

- X quang phổi: trung thất rãn rộng do viêm hạch trung thất. Nhu mô phổi có hình ảnh thâm nhiễm đông đặc lan toả...

- Nặng: suy thở, tím tái, sốc...

### 3.3. THỂ TIÊU HOÁ

- Hội chứng nhiễm khuẩn-nhiễm độc nặng.

- Đau bụng, nôn oẹ, ỉa phân lẫn máu và nhày... Bệnh cảnh giống một viêm ruột hoại tử xuất huyết; đôi khi giống như một cấp cứu bụng ngoại khoa (do viêm hạch mạc treo...)

## 4. CHẨN ĐOÁN

### 4.1. CHẨN ĐOÁN XÁC ĐỊNH

Dựa vào lâm sàng (chủ yếu là thể da), dịch tễ, nhưng ý nghĩa quyết định cho chẩn đoán là xét nghiệm đặc hiệu:

- Nhuộm-soi: (kỹ thuật này chỉ có giá trị định hướng). Bệnh phẩm là dịch máu ở nốt phỏng mụn than, đờm, nước tiểu, phân, chất nôn, dịch tổ chức... Nhuộm gram tìm vi khuẩn: gram (+). Nhuộm Zichl - Neelson: phát hiện nha bào.

- Cấy tìm vi khuẩn.

- Chẩn đoán nhanh bằng phương pháp miễn dịch huỳnh quang.

- Phản ứng da với kháng nguyên anthraxcin: tiêm trong da 0,1ml kháng nguyên chiết suất từ màng ngoài của vi khuẩn (anthraxcin). Nếu có miễn dịch với bệnh than thì tại chỗ tiêm nổi quầng đỏ đường kính >3cm.

### 4.2. CHẨN ĐOÁN PHÂN BIỆT

- *Thể da của bệnh than với dịch hạch*: tuy đều có biểu hiện nhiễm khuẩn-nhiễm độc nặng, hạch sưng; nhưng trong dịch hạch, hạch sưng to và rất đau, hoá mủ và vỡ...

- *Loét của bệnh than với loét trong bệnh tularemia hoặc loét do tụ cầu khuẩn*: khác với bệnh than, loét trong bệnh tularemia và tụ cầu không có vảy, phù nề ít và chỉ quanh vết loét, đau ít hơn...

- *Loét của sốt mò:* giống nhau là cùng có vảy đen, nhưng nhỏ hơn, không phù nề xung quanh, không có phổng nước thứ phát, bạch cầu thường không tăng...

## 5. ĐIỀU TRỊ - PHÒNG BỆNH

### 5.1. ĐIỀU TRỊ

- *Cần điều trị thật sớm.* Cách ly bệnh nhân trong buồng riêng, nhân viên phục vụ phải có găng, ủng phòng bệnh.

- *Kháng sinh*: Penicilin 500 000UI x 3giờ tiêm bắp 1 lần x 5-7 ngày.

Hoặc: Tetracyclin 0,4 g/lần (hay Doxycyclin 100 mg) x 4 lần/ngày x 5-7 ngày.

Các kháng sinh thay thế khác: Erythromycin, Chloramphenicol, Ciprofloxacin...

Đối với thể hô hấp, tiêu hoá: cần dùng liều cao hơn và phải kết hợp hồi sức.

- Các thuốc trợ tim mạch, bổ sung nước và điện giải.

- Không được trích rạch các mụn vì dễ gây nhiễm khuẩn huyết.

- Nếu có Gamma globulin đặc hiệu hoặc huyết thanh kháng độc tố than thì dùng tốt.

### 5.2. TIÊU CHUẨN RA VIỆN

- *Khỏi về lâm sàng*: hết sốt, ăn, ngủ, sinh hoạt bình thường, bạch cầu máu ngoại vi bình thường... Đối với thể da: mụn than đã bong vảy, liền sẹo.

- *Xét nghiệm vi khuẩn* (ở đờm, phân, máu) hai lần âm tính, cách nhau 5 ngày.

### 5.3. PHÒNG BỆNH

- Đảm bảo đúng chế độ kiểm dịch động vật. Các động vật ốm không được giết mổ thịt. Động vật ốm chết vì bệnh than phải được chôn sâu, khử trùng tẩy uế đúng quy định...

- Công nhân các lò sát sinh, xưởng chế biến sản phẩm từ động vật (thịt, xương, da, lông...) cần thực hiện đúng các quy định bảo vệ, định kỳ kiểm tra sức khoẻ, các tổn thương da nhiễm khuẩn cần được điều trị tốt...

- Khử trùng, tẩy uế các chất thải của người và động vật ốm.

- Phòng bệnh cho người và động vật có nguy cơ cao bằng vacxin.

- Phòng bệnh khẩn cấp cho người tiếp xúc bằng Tetracyclin hoặc Penicilin.