

BỆNH ĐẠI

ThS. Phạm Kim Oanh

MỤC TIÊU HỌC TẬP

1. Khai thác các yếu tố dịch tễ, biểu hiện lâm sàng điển hình để chẩn đoán.
2. Trình bày và biện luận chẩn đoán sơ bộ và chẩn đoán phân biệt của bệnh nhân.
3. Đề nghị và giải thích các xét nghiệm cần làm để chẩn đoán bệnh.
4. Áp dụng thích hợp các biện pháp phòng ngừa bệnh khi bị động vật máu nóng cắn.

1. ĐẠI CƯƠNG

Bệnh đại là bệnh nhiễm trùng của hệ thần kinh trung ương gây ra bởi các siêu vi thuộc họ *Rhabdoviridae*. Bệnh thường gặp ở động vật máu nóng, ngẫu nhiên truyền qua người, hầu hết là do súc vật đại cắn. Bệnh đại rất nguy hiểm vì khi phát bệnh gần như bệnh nhân tử vong, không có thuốc đặc trị. Tuy nhiên, bệnh đại có thể phòng ngừa khá hiệu quả bằng vắc xin và huyết thanh kháng đại.

2. TÁC NHÂN GÂY BỆNH

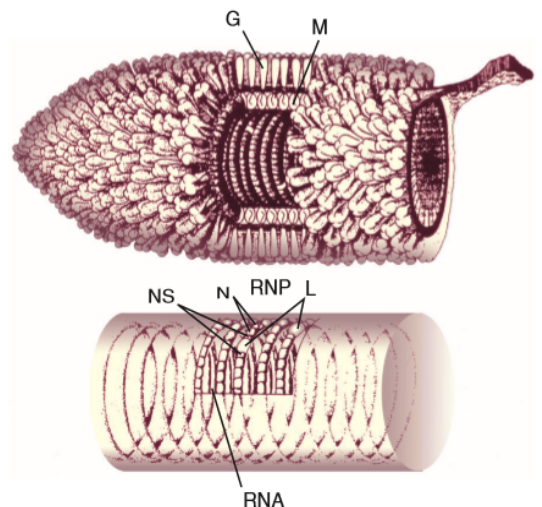
Siêu vi đại có cấu trúc di truyền là chuỗi đơn ARN không phân nhánh, thuộc họ *Rhabdoviridae* và giống *Lyssavirus*.

Lyssavirus có dạng hình viên đạn, kích thước trung bình dài 180 nm và rộng 75nm. Cấu trúc virion hoàn chỉnh bao gồm một chuỗi nucleocapsid xoắn ốc có từ 30-35 cuộn, dài 4,2-4,6 nm. Chúng được bao bọc bởi lớp vỏ lipoprotein dày từ 7,5-10 nm. Các gai glycoprotein (protein G) dài 10 nm gắn ở lớp vỏ này. Những gai này bao phủ bề mặt của siêu vi ngoại trừ phần đầu cùn của chúng. Bộ gen *Lyssavirus* mã hóa 5 gen: N, P (NS), M (hay M2), G và L.

Siêu vi đại không chịu được pH dưới 3 hoặc trên 11 và bị bất hoạt bởi ánh sáng mặt trời, tia cực tím, tia X, sự khô ráo, sức nóng 56°C trong một giờ. Hầu hết các dung môi lipid hữu cơ (formalin, phenol, ether...), chất tẩy rửa, các chất oxide hóa, xà phòng đặc 20% đều có khả năng bất hoạt siêu vi.

3. ĐẶC ĐIỂM DỊCH TỄ

Bệnh đại đã được biết đến từ thời xa. Mọi lứa tuổi đều có nguy cơ mắc bệnh đại nhưng bệnh thường gặp nhất ở trẻ em dưới 15 tuổi. Bệnh đại là bệnh của động vật máu nóng ngẫu nhiên truyền sang người, đa số các trường hợp lây truyền qua vết cắn. Dịch tễ bệnh đại ở người phản ánh bệnh đại của động vật ở địa phương. Ở những quốc gia



Hình 1: Cấu trúc siêu vi đại
Nguồn: Mandell (2020).

đang phát triển như châu Phi, châu Á kể cả Việt Nam đa số các trường hợp người mắc bệnh dại là do chó và mèo cắn chiếm 90%, nhất là ở vùng thành thị, chó nhà là nguồn lây bệnh chính yếu. Còn ở những khu vực chó đã được tiêm chủng, hầu hết người mắc bệnh liên quan phơi nhiễm với động vật hoang dã.

Một số ít trường hợp, siêu vi dại có thể lây qua đường hô hấp do hít phải không khí bị ô nhiễm bởi siêu vi dại như trong các hang động có nhiều dơi trú ẩn hoặc trong phòng thí nghiệm nuôi cấy siêu vi dại.

Ngoài ra, siêu vi dại còn có thể lây truyền qua ghép mô và tạng. Có một số bệnh nhân chết vì bệnh dại sau khi ghép giác mạc, ghép động mạch, ghép tạng (thận, gan, lách, phổi) của người cho tạng bị bệnh dại mà vô tình không phát hiện được từ trước. Vì thế, không được dùng các mô tế bào của người chết vì những bệnh về thần kinh chưa chẩn đoán được để ghép cho người khác.

4. LÂM SÀNG

4.1. Bệnh dại ở động vật

Siêu vi dại có thể hiện diện ở nước bọt súc vật bị dại mà chưa xuất hiện triệu chứng lâm sàng, thời kỳ này thay đổi tùy theo các loài động vật và các dòng siêu vi khác nhau. Ví dụ như ở chó khoảng 4-12 ngày, ở mèo khoảng 1 ngày, ở dơi khoảng 10 ngày.

Bệnh dại ở chó: thời kỳ ủ bệnh trung bình từ 3-12 tuần nhưng có thể kéo dài từ 5 ngày đến 14 tháng. Bệnh biểu hiện dưới hai thể: thể hung dữ và thể bại liệt.

Thể hung dữ chỉ chiếm 25%. Triệu chứng đầu tiên là thay đổi tính cách, sau đó khó nuốt, thè lưỡi thở, tiếng sủa thay đổi. Các phản xạ vận động bị kích thích mạnh, cắn sủa người lạ dữ dội, quá vô vấp khi chủ gọi, chỉ cần có tiếng động nhẹ cũng nhảy lên sủa từng hồi dài, dữ tợn, điên cuồng (2-3 ngày sau khi phát bệnh). Con vật bỏ nhà ra đi và thường không trở về; trên đường đi, gặp vật gì lạ nó cũng cắn gặm, ăn bừa bãi, tấn công chó khác, kể cả người. Chó chết do liệt cơ hô hấp và do kiệt sức vì không ăn uống được.

Thể bại liệt: liệt hàm dưới gây há mồm, chảy nước dãi, liệt hai chân sau, hai chân trước, liệt hành tủy, không sủa, rời tử vong.

Mèo ít bị mắc dại hơn chó. Bệnh dại ở mèo cũng tiến triển như ở chó; mèo hay núp mình vào chỗ vắng hoặc hay kêu, bồn chồn như khi động dục, cắn khi có người chạm vào.

4.2. Bệnh dại ở người

Thời kỳ ủ bệnh: trung bình từ 20-60 ngày nhưng có thể kéo dài từ 4 ngày đến nhiều năm sau (có thể đến hơn 19 năm). Thời gian ủ bệnh phụ thuộc vào tình trạng nặng nhẹ của vết cắn, vị trí của vết cắn ở nơi có nhiều dây thần kinh, khoảng cách từ vết cắn đến não, số lượng siêu vi xâm nhập. Vết cắn càng nặng và gần thần kinh trung ương (đầu, mặt, cổ) thì thời gian ủ bệnh càng ngắn.

Thời kỳ khởi phát, giai đoạn tiền triệu: mệt mỏi, chán ăn, nhức đầu, bải hoải, sốt, đau cơ... Cảm giác ngứa, đau hay dị cảm tại vết cắn hầu như đã lành. Bệnh nhân thay đổi tính tình: bệnh nhân cảm thấy hồi hộp, lo lắng, dễ bị kích thích, mất ngủ, bứt rứt hoặc trầm cảm. Các triệu chứng ít gặp hơn như ho, ớn lạnh, đau họng, đau bụng, buồn nôn, nôn mửa, tiêu chảy, tiểu khó, ...

Thời kỳ toàn phát: biểu hiện dưới hai thể: thể hung dữ và thể bại liệt

Thể hung dữ: thường gặp trên lâm sàng. Hầu hết bệnh nhân đều sợ nước là do tình trạng co thắt cơ hô hấp có thể kết hợp với cơn co thắt thanh quản xảy ra trong một cơn hốt hoảng tăng kích thích. Tình trạng sợ nước có thể xảy ra khi bệnh nhân thử uống nước, hoặc nghe tiếng nước chảy, thấy ly nước hoặc thậm chí chỉ cần nghe nói đến nước cũng đủ lên cơn.

Cơn co thắt thanh quản và cơ hô hấp thường đột ngột và dữ dội, cổ và lưng bệnh nhân ưỡn ra, cánh tay vùng vẫy giơ cao lên. Cơn co thắt có thể trở thành cơn co giật toàn thân kèm theo ngừng tim, ngừng thở. Ngoài ra, bệnh nhân còn sợ gió, sợ ánh sáng bóng láng hoặc khi ngủ phải mùì lạ bệnh nhân có thể lên cơn co thắt ngay vì tình trạng tăng kích thích của ngũ giác cực điểm.

Vì tình trạng tăng kích thích quá độ nên bệnh nhân thường lên cơn với biểu hiện ảo giác mất định hướng, hành vi kỳ quái, trốn chạy hoặc gây hấn với người xung quanh. Bệnh nhân lên cơn trong vài phút vùng vẫy cắn xé từng lúc, rú lên như chó sủa, thở dồn dập, đứt hơi và có thể tử vong trong cơn.

Bệnh nhân xuất hiện rối loạn thần kinh thực vật nên sốt cao 40°C, đồng tử giãn, hai bên không đều, tăng tiết nước bọt, nước mắt, vã mồ hôi, hạ huyết áp tư thế đứng. Tình trạng tăng tiết nước bọt đi kèm với tình trạng khó nuốt làm bệnh nhân khạc nhổ lung tung và sùi bọt mép.

Giữa hai cơn, bệnh nhân vẫn tỉnh táo, hợp tác tương đối tốt. Nhưng bệnh tiến triển nhanh chóng đến hôn mê hoặc ngưng tim, ngưng thở đột ngột. Tử vong trong vòng 2-4 ngày sau khi lên cơn đại.

Thể bại liệt: chiếm tỉ lệ 20%, thường gặp trên bệnh nhân đã được tiêm ngừa vắc xin sau khi bị súc vật dại cắn. Lúc đầu có thể dị cảm ngay vết cắn, đau cột sống, đau chi bị cắn, tình trạng liệt tiến triển lan tỏa lên chi trên, mất phản xạ gân xương. Bệnh nhân bị bí tiểu đại tiện, sau đó liệt cả cơ cổ, mặt, lưỡi gây sặc, liệt các cơ hô hấp, tử vong chậm hơn thể hung dữ, có thể kéo dài từ 2-20 ngày.

5. CẬN LÂM SÀNG

5.1. Xét nghiệm thường qui: đa số không có giá trị đặc hiệu chẩn đoán bệnh.

Công thức máu: bạch cầu tăng từ 12.000-17.000/mm³ nhưng cũng có thể trong giới hạn bình thường đến tăng khá cao (30.000/mm³), tỉ lệ đa nhân cao.

Dịch não tủy: biến đổi tương tự như một trường hợp viêm não-màng não.

Điện não đồ, CT Scan, MRI não: thường cho kết quả bình thường hoặc những biến đổi không đặc hiệu.

5.2. Xét nghiệm chẩn đoán bệnh dại

Kháng thể miễn dịch huỳnh quang (DFA - direct fluorescent antibody test): Cần sinh thiết một miếng da dài 6-8 mm ở vùng gáy ngay trên đường viền chân tóc. Xét nghiệm này dương tính 50% trong tuần đầu và tăng dần sau đó. Ngoài mẫu thử sinh thiết da vùng gáy, người ta còn tìm các kháng nguyên siêu vi dại bằng phương pháp miễn dịch huỳnh quang từ các mô bị nhiễm trùng như phết giác mạc mắt, mô não...

Tìm kháng thể trung hòa RFFIT (*Rapid fluorescent focus inhibition test*): đo nồng độ kháng thể trung hòa, cho kết quả trong vòng 48 giờ. Ở những bệnh nhân chưa tiêm ngừa, xét nghiệm bắt đầu dương tính vào ngày thứ 6 của bệnh, 50% dương tính vào ngày thứ 8, và 100% vào ngày thứ 15. Xét nghiệm thường âm tính ở những bệnh nhân dùng corticoides hoặc interferon trước đó.

RT- PCR (reverse transcription –polymerase chain reaction): Kỹ thuật này phát hiện ARN của siêu vi đại trong nước bọt, mẫu sinh thiết da, dịch não tủy, được lựa chọn khi nghi ngờ người mắc bệnh dại.

6. CHẨN ĐOÁN

6.1. Chẩn đoán sơ bộ và chẩn đoán phân biệt

Chẩn đoán bệnh dại trên người chủ yếu dựa vào tiền sử phơi nhiễm với siêu vi đại và các triệu chứng lâm sàng đặc trưng của bệnh như hội chứng viêm não tủy cấp tính nổi trội bởi các triệu chứng kích động như: sợ nước, sợ gió, sợ ánh sáng (thể dại hung dữ) hoặc các triệu chứng liệt (thể dại liệt), tiến triển tới hôn mê và thường tử vong sau 7-10 ngày. Chẩn đoán xác định bệnh dại bằng các kỹ thuật xét nghiệm: phát hiện kháng nguyên (DFA), phân lập siêu vi, kỹ thuật sinh học phân tử (RT-PCR), phát hiện kháng thể trung hòa (RFFIT). Tuy nhiên, trên thực tế do tính nguy hiểm của bệnh dại, nên khi bị động vật nghi dại cắn, người bệnh phải được giám sát và điều trị dự phòng khẩn cấp mà không chờ kết quả xét nghiệm chẩn đoán xác định bệnh dại ở động vật.

Tuy nhiên, bệnh dại cũng cần phải chẩn đoán phân biệt với viêm não do các siêu vi khác, Hysteria sau khi bị súc vật cắn (Pseudo hydrophobia), hội chứng Guillain-Barré, sốt bại liệt, viêm não dị ứng do tiêm ngừa dại. Bệnh viêm não do tiêm ngừa dại có thể gặp trước đây xảy ra khi dùng loại vắc xin chế từ các tế bào thần kinh và có thể gặp từ 1-4 tuần sau tiêm ngừa dại.

6.2. Biến chứng

Đường hô hấp

- Ngạt thở thiếu oxy và ngừng thở thường do những cơn co thắt vì sợ nước hay do tình trạng co giật toàn thân cũng như do liệt cơ hô hấp, liệt hành tủy ở thể dại bại liệt.
- Viêm phổi, phế quản phế viêm.
- Tràn khí màng phổi.

Hệ tuần hoàn: Nhiều rối loạn nhịp tim đe dọa tử vong như cơn nhịp nhanh trên thất, nhịp chậm xoang, block nhĩ thất, bệnh nút xoang cũng thường gặp. Ngoài ra, các biến chứng hạ huyết áp, phù phổi cấp, suy tim ứ huyết là do viêm cơ tim.

Hệ thần kinh: Tăng áp lực nội sọ do phù não hoặc do đầu nước (hydrocephalus) nhưng không phát hiện được, phù gai thị và bệnh nhân thường có áp lực mở của dịch não tủy trong giới hạn bình thường.

Hệ tiêu hóa: Loét đường tiêu hóa do stress gây xuất huyết.

7. ĐIỀU TRỊ

Tất cả bệnh nhân dại lên cơn hầu như nhanh chóng tử vong trong vòng vài ngày. Dù đã có nhiều nỗ lực nhằm tìm kiếm phương pháp điều trị tốt hơn nhưng đều thu được kết quả đáng thất vọng.

8. PHÒNG NGỪA

Phòng bệnh dại gồm những vấn đề chính: Cảnh giác với súc vật nghi dại, kiểm soát súc vật nghi dại, xử trí vết thương và miễn dịch phòng ngừa.

8.1. Cảnh giác với động vật có nguy cơ lây bệnh dại

Nhắc nhở mọi người, nhất là trẻ em không bao giờ thử tiếp xúc, vuốt ve, ôm các con vật nuôi xa lạ không quen biết với mình hoặc các động vật hoang dại. Ngăn ngừa dơi có thể bay vào nhà, phòng ngủ, trường học, nhà thờ, chùa...

8.2. Kiểm soát súc vật nghi dại

Đề phòng chó dại: cấm thả chó rong ngoài đường phố. Tiêm ngừa dại cho chó trên ba tháng tuổi bằng một trong hai loại vắc xin sau: vắc xin siêu vi chết hoặc siêu vi sống giảm độc lực.

Diệt động vật, gia súc bị súc vật dại cắn.

Đối với súc vật nghi dại cắn người

- Bắt nhốt 10 ngày theo dõi (chó, mèo có vẻ khỏe mạnh) nếu thấy triệu chứng dại phải xét nghiệm tìm bằng chứng bệnh dại.
- Nếu súc vật bị giết, đập chết, hoặc đã có triệu chứng dại, cần xét nghiệm súc vật để xác định bệnh dại.
- Khi nghi ngờ dơi có triệu chứng bất thường bay vào nhà và nghi dơi đã cắn người, chúng ta phải mang găng tay bằng da dày để an toàn khi bắt dơi đem đi xét nghiệm.

Điều trị dự phòng nên được tiến hành càng sớm càng tốt sau khi bị phơi nhiễm, bao gồm: rửa vết thương, tiêm vắc xin phòng dại và sử dụng huyết thanh kháng dại nếu có chỉ định.

8.3. Xử trí vết thương

- Xối rửa kỹ tất cả các vết cắn/cào trong 15 phút với nước và xà phòng, hoặc nước sạch, sau đó sát khuẩn bằng cồn 70⁰ hoặc cồn iốt.
- Không làm dập nát thêm vết thương hoặc làm tổn thương rộng hơn, tránh khâu kín ngay vết thương.
- Dùng kháng sinh phòng ngừa nhiễm trùng vết cắn.
- Dùng huyết thanh kháng độc tố uốn ván, nếu cần.

8.4. Miễn dịch phòng ngừa cho người bị cắn

Có hai loại thuốc tiêm ngừa được dùng phối hợp hoặc đơn độc như sau: Vắc xin phòng dại và huyết thanh kháng dại. Chỉ định dùng vắc xin và huyết thanh kháng dại trong điều trị dự phòng bệnh dại tùy theo tình trạng động vật, hoàn cảnh bị cắn hoặc tiếp xúc với nguồn bệnh, vị trí bị cắn, số lượng, tình trạng vết cắn và tình hình bệnh dại trong vùng.

Bảng 1: Tóm tắt chỉ định điều trị dự phòng bệnh dại

Phân độ	Tình trạng vết thương	Tình trạng động vật		Điều trị dự phòng
		Tại thời điểm cắn người	Trong vòng 10 ngày	
Độ I	Sờ, cho động vật ăn, liếm trên da lành			Không điều trị

Phân độ	Tình trạng vết thương	Tình trạng động vật		Điều trị dự phòng
		Tại thời điểm cắn người	Trong vòng 10 ngày	
Độ II	Vết xước, vết cào, liếm trên da bị tổn thương, niêm mạc	Bình thường	Bình thường	Tiêm vắc xin dại ngay, dừng tiêm sau ngày thứ 10
			Ốm, có triệu chứng dại, mất tích	Tiêm vắc xin dại ngay và đủ liều
		Có triệu chứng dại, hoặc không theo dõi được		Tiêm vắc xin dại ngay và đủ liều
Độ III	Vết cắn/cào chảy máu ở vùng xa thần kinh trung ương	Bình thường	Bình thường	Tiêm vắc xin dại ngay, dừng tiêm sau ngày thứ 10
			Ốm, có triệu chứng dại, mất tích	Tiêm vắc xin dại ngay và đủ liều
		Có triệu chứng dại, hoặc không theo dõi được		Tiêm huyết thanh kháng dại và vắc xin dại ngay
	<ul style="list-style-type: none"> - Vết cắn/cào sâu, nhiều vết - Vết cắn/cào gần thần kinh trung ương như đầu, mặt, cổ - Vết cắn/cào ở vùng có nhiều dây thần kinh như đầu chi, bộ phận sinh dục 	Bình thường Có triệu chứng dại Không theo dõi được con vật		Tiêm huyết thanh kháng dại và vắc xin phòng dại ngay

Nguồn: Bộ Y tế (2014). Hướng dẫn giám sát, phòng chống bệnh dại trên người.

8.4.1. Vắc xin phòng dại

HDCV hoặc Verorab

Phác đồ tiêm bắp: tiêm 5 lần, tiêm bắp vào các ngày 0, 3, 7, 14 và 28. Ngay ngày 0, tiêm cùng lúc huyết thanh kháng dại nhưng phải tiêm vị trí khác.

Phác đồ tiêm trong da: tiêm trong da 0,1 ml vắc xin Verorab x 2 lần, mỗi lần ở 1 tay khác nhau vào những ngày 0-3-7-28.

HDCV là loại siêu vi bị bất hoạt nên có thể dùng cho phụ nữ có thai và trẻ em cũng với liều như người lớn.

Tai biến: HDCV chưa ghi nhận được trường hợp nào tử vong. Tai biến tương đối ít gặp, nếu có chỉ bị sốt, nhức đầu, buồn ói (20-50%). Phản ứng tại chỗ sưng, đỏ, đau (50-80%).

Corticoides không nên dùng để điều trị những trường hợp phản ứng thuốc chủng ngừa trừ khi có tình trạng đe dọa tính mạng.

8.4.2. Huyết thanh kháng dại (SAR, serum antirabique)

Huyết thanh kháng dại là một chế phẩm Immunoglobulin (RIG, Rabies immune globulin) được sản xuất từ huyết thanh ngựa hay huyết thanh người. Huyết thanh kháng dại ngay lập tức cung cấp cho người bị súc vật cắn có nguy cơ nhiễm bệnh những Immunoglobulin trong khi chờ đợi hiệu quả của vắc xin. Huyết thanh kháng dại được sử dụng cho những trường hợp có tiếp xúc đặc biệt nguy hiểm như sau

- Vết cắn hoặc cào ở đầu, mặt, cổ, bộ phận sinh dục, vì đó là những nơi có nhiều tổ chức thần kinh là nơi siêu vi dại phát triển.
- Niêm mạc bị súc vật nghi dại liếm.
- Vết cắn sâu hoặc vết thương nhiều chỗ.
- Trẻ em tiếp xúc với siêu vi dại.

Liều dùng huyết thanh chiết xuất từ ngựa 40 đơn vị/kg chia liều tiêm sâu tại vùng vết thương bị động vật cắn để huyết thanh kháng dại thấm sâu vào bên trong và xung quanh vết thương tới mức tối đa. Phần huyết thanh còn lại tiêm bắp sâu ở vị trí cách xa vị trí tiêm vắc xin dại. Tiêm huyết thanh kháng dại càng sớm càng tốt, ngay cùng lúc với liều tiêm vắc xin đầu tiên.

8.5. Phòng ngừa trước khi bị súc vật dại cắn

Đối tượng tiêm ngừa

- Bác sĩ thú y, kỹ thuật viên xét nghiệm các mẫu siêu vi dại.
- Người nuôi dạy hoặc giết mổ súc vật.
- Người thám hiểm các hang động.
- Người đến sống hoặc đi du lịch trên 30 ngày đến các quốc gia có nguy cơ cao về súc vật dại.

Cách dùng

Phác đồ tiêm bắp: Dùng HDCV ở cơ delta 1 ml/lần x 3 lần vào ngày 0, 7 và 21 hoặc 28.

Phác đồ tiêm trong da: Dùng HDCV tiêm trong da ở cơ delta 0,1 ml/lần vào ngày 0, 7 và 28, nhưng khi sử dụng phác đồ này cần phải thực hiện đủ 3 mũi tiêm trước 30 ngày du lịch đến vùng lưu hành bệnh dại. Nếu thời gian không đủ dài, nên tiêm phác đồ tiêm bắp.

Đối với những người có nghề nghiệp có nguy cơ tiếp xúc với siêu vi dại lâu dài, cần phải đo nồng độ kháng thể trong máu mỗi 6 tháng (tiếp xúc liên tục) hoặc mỗi 2 năm (nếu tiếp xúc không liên tục), nếu trị số này dưới giá trị hiệu quả chuẩn theo Tổ chức Y tế Thế giới là 0,5 UI/ml cần phải tiêm nhắc lại.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ Y tế (2014), Hướng dẫn giám sát, phòng chống bệnh dại trên người.
2. Bộ môn Nhiễm - Đại học Y Dược Tp. Hồ Chí Minh (2008), “Bệnh dại”, *Bệnh Truyền Nhiễm*, Nhà xuất bản Y học chi nhánh TP. HCM, tr. 217-228
3. Brett Williams, Charles E. Rupprecht, Thomas P. Bleck (2020), “Rabies (Rhabdoviruses)”, *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*, 9th edition, Churchill Livingstone, Chap 163, pp. 2127-2137.
4. Alan C. Jackson (2018), “Rabies and Other Rhabdovirus Infections”, *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 20th edition, Mc Graw-Hill, Chap 203, pp 1484-1489.