

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

**THÁI QUANG HÙNG**

**NGHIÊN CỨU ĐẶC ĐIỂM DỊCH TỄ HỌC  
BỆNH TAY CHÂN MIỆNG TẠI TỈNH ĐẮK LẮK  
VÀ CÁC YẾU TỐ LIÊN QUAN ĐẾN  
TÌNH TRẠNG NẶNG CỦA BỆNH**

**LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC**

**HUẾ - 2017**

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

**THÁI QUANG HÙNG**

**NGHIÊN CỨU ĐẶC ĐIỂM DỊCH TỄ HỌC  
BỆNH TAY CHÂN MIỆNG TẠI TỈNH ĐẮK LẮK  
VÀ CÁC YẾU TỐ LIÊN QUAN ĐẾN  
TÌNH TRẠNG NẶNG CỦA BỆNH**

**Chuyên ngành: Y TẾ CÔNG CỘNG**

**Mã số: 62 72 76 01**

**LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC**

**Người hướng dẫn khoa học:**

**PGS.TS. ĐINH THANH HUỀ**

**PGS.TS. TRẦN ĐÌNH BÌNH**

**HUẾ - 2017**

## *Lời Cảm Ơn*

*Hoàn thành được luận án này, tôi xin bày tỏ lòng biết ơn chân thành đến:*

- *Quý Thầy trong Ban Giám đốc Đại học Huế*
- *Quý Thầy trong Ban đào tạo sau đại học Đại học Huế*
- *Quý Thầy trong Ban Giám hiệu Trường Đại học Y Dược Huế*
- *Phòng đào tạo sau đại học Trường Đại học Y Dược Huế*
- *Quý Thầy trong Ban lãnh đạo và cán bộ của Khoa Y tế công cộng Trường Đại học Y Dược Huế.*

*Về sự quan tâm và giúp đỡ tận tình cho tôi trong thời gian học tập và thực hiện luận án này.*

*Đặc biệt, xin bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc đến PGS.TS. Đinh Thanh Huế, PGS.TS. Trần Đình Bình đã tận tình hướng dẫn, giúp đỡ cho tôi để luận án này được hoàn thành.*

*Xin chân thành cảm ơn*

- *Ban Giám hiệu Trường Đại học Tây Nguyên*
- *Ban Chủ nhiệm Khoa Y Dược*
- *Viện Vệ sinh dịch tễ Tây Nguyên*
- *Trung tâm y tế dự phòng tỉnh Đắk Lắk*
- *Khoa Nhi, Bệnh viện đa khoa tỉnh Đắk Lắk*
- *Trung tâm y tế dự phòng tỉnh Đồng Nai*
- *Bệnh viện Nhi đồng Đồng Nai*
- *Các đồng nghiệp trong ngành y tế*

*Đã chia sẻ kinh nghiệm và giúp đỡ tôi trong quá trình thực hiện luận án.*

*Xin được cảm ơn tất cả các bệnh nhân cùng gia đình đã đồng ý hợp tác trong quá trình thực hiện luận án.*

*Xin tỏ lòng biết ơn đến gia đình và bạn bè thân thuộc đã động viên và chia sẻ những khó khăn để tôi có thể hoàn thành luận án này*

**Thái Quang Hùng**

## **LỜI CAM ĐOAN**

Tôi xin cam đoan đây là công trình nghiên cứu của riêng tôi. Các kết quả trong luận án trung thực và chưa từng được ai công bố trong bất kỳ công trình nào khác.

Nếu có gì sai sót tôi xin chịu hoàn toàn trách nhiệm.

**Tác giả**

**Thái Quang Hùng**

# MỤC LỤC

|                                                                      |           |
|----------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>ĐẶT VẤN ĐỀ .....</b>                                              | <b>1</b>  |
| <b>Chương 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU .....</b>                            | <b>4</b>  |
| <b>1. 1. GIỚI THIỆU VỀ BỆNH TAY CHÂN MIỆNG .....</b>                 | <b>4</b>  |
| 1.1.1. Tác nhân gây bệnh .....                                       | 4         |
| 1.1.2. Chuỗi lan truyền bệnh .....                                   | 6         |
| 1.1.3. Triệu chứng lâm sàng .....                                    | 12        |
| 1.1.4. Chẩn đoán .....                                               | 17        |
| <b>1. 2. PHÂN BỐ BỆNH TAY CHÂN MIỆNG .....</b>                       | <b>20</b> |
| 1.2.1. Phân bố bệnh tay chân miệng theo đặc trưng về con người ..... | 21        |
| 1.2.2. Phân bố bệnh tay chân miệng theo thời gian .....              | 22        |
| 1.2.3. Phân bố bệnh tay chân miệng theo không gian .....             | 23        |
| <b>1. 3. YẾU TỐ TIỀN LƯỢNG BỆNH TAY CHÂN MIỆNG .....</b>             | <b>31</b> |
| 1.3.1. Tác nhân gây bệnh .....                                       | 31        |
| 1.3.2. Yếu tố khác .....                                             | 34        |
| <b>Chương 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU .....</b>           | <b>38</b> |
| <b>2. 1. NGHIÊN CỨU CẮT NGANG .....</b>                              | <b>38</b> |
| 2.1.1. Đối tượng nghiên cứu .....                                    | 38        |
| 2.1.2. Thời gian nghiên cứu .....                                    | 38        |
| 2.1.3. Địa điểm nghiên cứu .....                                     | 38        |
| 2.1.4. Cỡ mẫu và chọn mẫu .....                                      | 38        |
| 2.1.5. Định nghĩa ca bệnh .....                                      | 39        |
| 2.1.6. Thu thập số liệu .....                                        | 39        |
| 2.1.7. Phân tích số liệu .....                                       | 40        |
| <b>2. 2. NGHIÊN CỨU BỆNH CHỨNG BẮT CẬP .....</b>                     | <b>41</b> |
| 2.2.1. Đối tượng nghiên cứu .....                                    | 41        |
| 2.2.2. Thời gian nghiên cứu .....                                    | 42        |
| 2.2.3. Địa điểm nghiên cứu .....                                     | 42        |

|                       |                                                                                                                   |            |
|-----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 2.2.4.                | Định nghĩa ca bệnh và ca chứng .....                                                                              | 42         |
| 2.2.5.                | Cỡ mẫu nghiên cứu .....                                                                                           | 43         |
| 2.2.6.                | Tiến hành chọn đối tượng nghiên cứu .....                                                                         | 43         |
| 2.2.7.                | Cách thu thập thông tin và phân loại đối tượng nghiên cứu .....                                                   | 44         |
| 2.2.8.                | Các biến số chính trong nghiên cứu.....                                                                           | 48         |
| 2.2.9.                | Phân tích số liệu .....                                                                                           | 53         |
| 2.2.10.               | Sai số và cách kiểm soát sai số .....                                                                             | 54         |
| <b>2. 3.</b>          | <b>ĐẠO ĐỨC TRONG NGHIÊN CỨU.....</b>                                                                              | <b>56</b>  |
| <b>2. 4.</b>          | <b>HẠN CHẾ CỦA NGHIÊN CỨU .....</b>                                                                               | <b>56</b>  |
| <b>Chương 3:</b>      | <b>KẾT QUẢ .....</b>                                                                                              | <b>58</b>  |
| <b>3. 1.</b>          | <b>ĐẶC ĐIỂM DỊCH TỄ BỆNH TAY CHÂN MIỆNG TẠI TỈNH ĐẮK LẮK TỪ NĂM 2012 ĐẾN NĂM 2015 .....</b>                       | <b>58</b>  |
| 3.1.1.                | Phân bố tần số và tỷ lệ mới mắc bệnh tay chân miệng theo tuổi tại tỉnh Đắk Lắk trong 4 năm từ 2012 đến 2015 ..... | 58         |
| 3.1.2.                | Phân bố bệnh tay chân miệng theo giới .....                                                                       | 60         |
| 3.1.3.                | Phân bố bệnh tay chân miệng theo dân tộc.....                                                                     | 61         |
| 3.1.4.                | Phân bố bệnh tay chân miệng theo thời gian .....                                                                  | 62         |
| 3.1.5.                | Phân bố bệnh tay chân miệng theo khu vực .....                                                                    | 64         |
| <b>3. 2.</b>          | <b>CÁC YẾU TỐ LIÊN QUAN ĐẾN TÌNH TRẠNG NẶNG CỦA BỆNH TAY CHÂN MIỆNG .....</b>                                     | <b>66</b>  |
| 3.2.1.                | Đặc điểm các yếu tố bắt cặp của nhóm bệnh và nhóm chứng .....                                                     | 66         |
| 3.2.2.                | Phân tích đơn biến.....                                                                                           | 66         |
| 3.2.3.                | Phân tích đa biến .....                                                                                           | 84         |
| <b>Chương 4:</b>      | <b>BÀN LUẬN.....</b>                                                                                              | <b>86</b>  |
| <b>4. 1.</b>          | <b>MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM DỊCH TỄ HỌC BỆNH TAY CHÂN MIỆNG...86</b>                                                       |            |
| <b>4. 2.</b>          | <b>NHỮNG YẾU TỐ LIÊN QUAN ĐẾN TÌNH TRẠNG NẶNG.....91</b>                                                          |            |
| 4.2.1.                | Phân tích đơn biến.....                                                                                           | 92         |
| 4.2.2.                | Phân tích đa biến .....                                                                                           | 107        |
| <b>KẾT LUẬN .....</b> |                                                                                                                   | <b>112</b> |

## DANH MỤC CÁC CHỮ VIẾT TẮT

| <b>Viết tắt</b> | <b>Viết đầy đủ tiếng Việt</b>          | <b>Viết đầy đủ tiếng Anh</b>                             |
|-----------------|----------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| CSTO            | Chăm sóc trẻ ốm                        |                                                          |
| CV A            | Virus Coxsackie nhóm A                 | <i>Coxsackievirus A</i>                                  |
| CV A16          | Virus Coxsackie A16                    | <i>Coxsackievirus A16</i>                                |
| CV B            | Virus Coxsackie nhóm B                 | <i>Coxsackievirus B</i>                                  |
| EV              | Virus đường ruột                       | <i>Enterovirus</i>                                       |
| EV71            |                                        | <i>Enterovirus 71</i>                                    |
| GD-ĐT           | Giáo dục-Đào tạo                       |                                                          |
| GDSK            | Giáo dục sức khỏe                      |                                                          |
| HAZ             |                                        | <i>Height-for-Age Z Score</i>                            |
| HEV-A           |                                        | <i>Human Enterovirus - A</i>                             |
| HLA             | Kháng nguyên bạch cầu người            | <i>Human Leucocyte Antigen</i>                           |
| RT-PCR          | Phản ứng chuỗi tổng hợp thời gian thực | <i>Reverse transcription - Polymerase Chain Reaction</i> |
| SDD-GC          | Suy dinh dưỡng gầy còm                 |                                                          |
| SDD-NC          | Suy dinh dưỡng nhẹ cân                 |                                                          |
| SDD-TC          | Suy dinh dưỡng thấp còi                |                                                          |
| SE              | Sai số chuẩn                           | <i>Standard Error</i>                                    |
| TCM             | Tay chân miệng                         | <i>Hand foot mouth disease</i>                           |
| THCS            | Trung học cơ sở                        |                                                          |
| TLSS            | Trọng lượng sơ sinh                    |                                                          |
| TTYT            | Trung tâm y tế                         |                                                          |
| TTYTDP          | Trung tâm y tế dự phòng                |                                                          |
| TCYTTG          | Tổ chức Y tế thế giới                  |                                                          |
| VHMN            | Viêm họng mụn nước                     | <i>Herpangina</i>                                        |
| VSDTTU          | Vệ sinh dịch tễ trung ương             |                                                          |
| WAZ             |                                        | <i>Weight-for-Age Z Score</i>                            |

## DANH MỤC CÁC BẢNG

|            |                                                                                                |    |
|------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Bảng 1.1.  | Týp huyết thanh (serotype) enterovirus phân theo loài (species) ..                             | 5  |
| Bảng 1.2.  | Tỷ lệ lây nhiễm EV71 trong các thành viên hộ gia đình .....                                    | 9  |
| Bảng 1.3.  | Các hội chứng thần kinh do nhiễm EV71 .....                                                    | 14 |
| Bảng 1.4.  | Tình hình bệnh TCM ở khu vực phía nam từ 2005-2011.....                                        | 27 |
| Bảng 1.5.  | Mười bệnh có số mắc và chết cao nhất tại Việt Nam năm 2012....                                 | 27 |
| Bảng 1.6.  | Typ virus gây bệnh năm 2011 .....                                                              | 28 |
| Bảng 1.7.  | Typ virus gây bệnh năm 2012.....                                                               | 28 |
| Bảng 1.8.  | Số mắc TCM ở một số nước Châu Á Thái Bình Dương .....                                          | 30 |
| Bảng 3.1.  | Phân bố nhóm tuổi ở những trường hợp bệnh TCM tại tỉnh Đắk Lắk giai đoạn 2012-2015 .....       | 58 |
| Bảng 3.2.  | Phân bố nhóm tuổi dưới 5 ở những trường hợp bệnh TCM tại tỉnh Đắk Lắk giai đoạn 2012-2015..... | 59 |
| Bảng 3.3.  | Tỷ lệ mới mắc TCM (/100.000) theo tháng tuổi của trẻ dưới 5 tuổi giai đoạn 2012 - 2015.....    | 60 |
| Bảng 3.4.  | Tỷ lệ mới mắc TCM (/100.000) theo giới giai đoạn 2012 - 2015                                   | 61 |
| Bảng 3.5.  | Tỷ lệ mới mắc TCM (/100.000) theo dân tộc giai đoạn 2012 - 2015 .....                          | 61 |
| Bảng 3.6.  | Số mắc TCM theo tháng giai đoạn 2012-2015 .....                                                | 63 |
| Bảng 3.7.  | Tỷ lệ mới mắc TCM /100.000 theo khu vực ở Đắk Lắk từ 2012 đến 2015 .....                       | 64 |
| Bảng 3.8.  | Đặc điểm bắt gặp giữa nhóm bệnh và nhóm chứng.....                                             | 66 |
| Bảng 3.9.  | Liên quan giữa diện tích nhà ở bình quân thấp và mắc TCM nặng .....                            | 67 |
| Bảng 3.10. | Liên quan giữa loại nền/sàn nhà và mắc TCM nặng .....                                          | 67 |
| Bảng 3.11. | Liên quan giữa loại nước sinh hoạt và mắc TCM nặng.....                                        | 68 |



|                                                                                                            |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Bảng 3.12. Liên quan giữa loại hồ xỉ sử dụng và mắc TCM nặng.....                                          | 68 |
| Bảng 3.13. Liên quan giữa sinh non (dưới 37 tuần) và mắc TCM nặng.....                                     | 69 |
| Bảng 3.14. Liên quan giữa trọng lượng sơ sinh thấp và mắc TCM nặng .....                                   | 69 |
| Bảng 3.15. Liên quan giữa thứ tự sinh và mắc TCM nặng .....                                                | 70 |
| Bảng 3.16. Liên quan giữa số con trong gia đình và mắc TCM nặng.....                                       | 70 |
| Bảng 3.17. Liên quan giữa không bú mẹ hoàn toàn (< 6 tháng) và mắc TCM<br>nặng .....                       | 71 |
| Bảng 3.18. Liên quan giữa suy dinh dưỡng thể nhẹ cân và bệnh TCM nặng                                      | 71 |
| Bảng 3.19. Liên quan giữa suy dinh dưỡng thể thấp còi và bệnh TCM nặng                                     | 72 |
| Bảng 3.20. Liên quan giữa suy dinh dưỡng thể gầy còm và bệnh TCM nặng<br>.....                             | 72 |
| Bảng 3.21. Liên quan giữa tình trạng viêm chủng và mắc TCM nặng.....                                       | 73 |
| Bảng 3.22. Liên quan giữa tiếp xúc nhóm và mắc TCM nặng của con .....                                      | 73 |
| Bảng 3.23. Liên quan giữa học vắn của mẹ và mắc TCM nặng của con .....                                     | 74 |
| Bảng 3.24. Liên quan giữa nghề nghiệp của mẹ và mắc TCM nặng của con                                       | 74 |
| Bảng 3.25. Hiểu biết của người mẹ về bệnh tay chân miệng.....                                              | 75 |
| Bảng 3.26. Liên quan giữa mức hiểu biết đúng về bệnh tay chân miệng của<br>người mẹ và bệnh TCM nặng ..... | 76 |
| Bảng 3.27. Thực hành chăm sóc trẻ ốm của người mẹ .....                                                    | 76 |
| Bảng 3.28. Liên quan giữa mức thực hành chăm sóc trẻ ốm của mẹ và bệnh<br>TCM nặng của con.....            | 77 |
| Bảng 3.29. Liên quan giữa không tới khám ban đầu tại cơ sở y tế và bệnh<br>TCM nặng .....                  | 77 |
| Bảng 3.30. Đặc điểm lâm sàng nhóm bệnh và nhóm chứng.....                                                  | 78 |
| Bảng 3.31. Liên quan giữa sốt trên 39oC và mắc TCM nặng.....                                               | 79 |
| Bảng 3.32. Liên quan giữa sốt trên 38,5oC và kéo dài và mắc TCM nặng ...                                   | 79 |
| Bảng 3.33. Liên quan giữa bệnh sử giật mình và mắc TCM nặng.....                                           | 80 |
| Bảng 3.34. Liên quan giữa không loét miệng và mắc TCM nặng .....                                           | 80 |

|                                                                          |    |
|--------------------------------------------------------------------------|----|
| Bảng 3.35. Liên quan giữa dấu hiệu tiêu chảy và mức TCM nặng .....       | 81 |
| Bảng 3.36. Liên quan giữa dấu hiệu nôn ói và mức TCM nặng.....           | 81 |
| Bảng 3.37. Liên quan giữa tăng số lượng hồng cầu và mức TCM nặng.....    | 82 |
| Bảng 3.38. Liên quan giữa tăng bạch cầu và mức TCM nặng .....            | 82 |
| Bảng 3.39. Liên quan giữa tăng tiểu cầu và mức TCM nặng.....             | 83 |
| Bảng 3.40. Phân bố tác nhân gây bệnh ở nhóm bệnh và nhóm chứng.....      | 83 |
| Bảng 3.41. Liên quan giữa tác nhân gây bệnh là EV71 và mức TCM nặng..    | 84 |
| Bảng 3.42. Phân tích đa biến các yếu tố lâm sàng và bệnh TCM nặng .....  | 85 |
| Bảng 3.43. Phân tích đa biến các yếu tố cận lâm sàng và bệnh TCM nặng... | 85 |

## **DANH MỤC CÁC SƠ ĐỒ / HÌNH**

|                                                               |    |
|---------------------------------------------------------------|----|
| Sơ đồ 1.1. Sơ đồ chuỗi lan truyền của bệnh truyền nhiễm ..... | 6  |
| Hình 1.1. Yếu tố nguy cơ của bệnh tay chân miệng nặng .....   | 37 |
| Sơ đồ 2.1. Hệ thống giám sát bệnh TCM ở tỉnh Đắk Lắk .....    | 40 |
| Sơ đồ 2.2. Thời gian, địa điểm và quy trình lấy mẫu.....      | 44 |

## **DANH MỤC CÁC BIỂU ĐỒ**

|                                                                                                  |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Biểu đồ 3.1. Phân bố nhóm tuổi dưới 5 ở những trường hợp bệnh TCM tại tỉnh Đắk Lắk theo năm..... | 59 |
| Biểu đồ 3.2. Phân bố giới tính ở những trường hợp mắc TCM tại tỉnh Đắk Lắk theo năm.....         | 60 |
| Biểu đồ 3.3. Phân bố dân tộc ở những trường hợp mắc bệnh TCM tại Đắk Lắk theo năm.....           | 61 |
| Biểu đồ 3.4. Số mắc TCM theo tháng trong giai đoạn 2012-2015 .....                               | 62 |
| Biểu đồ 3.5. Tháng dịch TCM trong giai đoạn 2012-2014 .....                                      | 63 |
| Biểu đồ 3.6. Tỷ lệ mới mắc TCM /100.000 khu vực ở Đắk Lắk từ 2012-2015 .....                     | 65 |

## **ĐẶT VẤN ĐỀ**

### **1. Tính cấp thiết của đề tài**

Bệnh tay chân miệng là một trong những bệnh truyền nhiễm cấp tính mới nổi ở Việt Nam trong hơn một thập niên trở lại đây. Trẻ dưới 5 tuổi và đặc biệt trẻ dưới 3 tuổi có tính cảm nhiễm cao đối với bệnh. Dấu hiệu đặc trưng của bệnh là sốt, tổn thương niêm mạc miệng và da dưới dạng phỏng nước thường thấy ở lòng bàn tay, bàn chân, đầu gối, mông. Hầu hết các trường hợp bệnh đều diễn biến nhẹ. Tuy nhiên, trong một số trường hợp, bệnh có thể diễn biến nặng và gây ra những biến chứng nguy hiểm như viêm não-màng não, viêm cơ tim, phù phổi cấp dẫn đến tử vong nếu không được phát hiện sớm và điều trị kịp thời [55],[102],[113].

Tác nhân gây bệnh tay chân miệng thuộc nhóm virus đường ruột (enterovirus), trong đó thường gặp nhất là Coxsackievirus A16 (CV A16) và Enterovirus 71 (EV71). Trong khi CV A16 gây nên bệnh cảnh nhẹ ở trẻ em thì EV 71 có thể gây nên bệnh cảnh thần kinh trầm trọng, và có thể dẫn đến tử vong trong các vụ dịch tay chân miệng lớn ở vùng Châu Á - Thái Bình Dương trong thập niên vừa qua [44],[55],[108],[114].

Bệnh tay chân miệng lây truyền qua đường tiêu hóa thông qua thức ăn, nước uống, bàn tay của trẻ hoặc của người chăm sóc trẻ, các đồ dùng đặc biệt là đồ chơi và vật dụng sinh hoạt hàng ngày như chén đĩa, ly cốc bị nhiễm virus từ phân hoặc dịch nốt phỏng, vết loét hoặc dịch tiết từ đường hô hấp, nước bọt. Ngoài ra, bệnh cũng có thể lây truyền do tiếp xúc trực tiếp người-người qua các dịch tiết đường hô hấp, hạt nước bọt. [112].

Theo Cục Y tế dự phòng, năm 2011, cả nước có 110.890 ca mắc tay chân miệng ở 63 tỉnh thành và có 169 trường hợp tử vong. Năm 2012, bệnh tay chân miệng có số mắc đứng thứ hai và số chết đứng thứ ba trong số 10 bệnh truyền nhiễm có số mắc và chết cao ở Việt Nam. So với các nước khác

trong khu vực, Việt Nam có tỷ lệ mắc bệnh tay chân miệng là 123,9 ca/100.000 dân, đứng thứ tư sau Nhật, Singapore và Macau.

Trong số những trường hợp mắc bệnh tay chân miệng, chỉ có một tỷ lệ rất nhỏ là có biến chứng và một số ít hơn nữa có thể tử vong. Điều mọi người lo lắng là diễn biến bất thường của bệnh tay chân miệng khó dự đoán trước, hơn nữa cho đến nay vẫn chưa có loại thuốc được chứng minh là có thể phòng ngừa hoặc điều trị bệnh tay chân miệng trên toàn thế giới. Các biện pháp phòng ngừa và điều trị hiện đang được ngành y tế sử dụng chủ yếu là các biện pháp không dùng thuốc với mục đích làm gián đoạn chuỗi lây truyền của virus, ngăn ngừa bệnh nặng và tử vong.

Đắk Lắk là một trong số những tỉnh thành có số mắc tay chân miệng cao ở Việt Nam và có số mắc cao nhất trong các tỉnh ở Tây Nguyên. Riêng tại bệnh viện đa khoa tỉnh Đắk Lắk, số mắc trong năm 2011 là 745 trong đó có 2 trường hợp tử vong.

Rõ ràng là hiện nay, bệnh tay chân miệng đang là vấn đề sức khỏe cộng đồng ở Việt Nam cũng như ở tỉnh Đắk Lắk. Thứ nhất, đây là bệnh truyền nhiễm mới nổi trong một khoảng thời gian gần đây với số mắc cao, trong đó có một số trường hợp xuất hiện biến chứng và một số ít trường hợp gây tử vong, gây lo lắng cho người dân và gây quá tải cho các bệnh viện vốn đã quá đông. Thứ hai là các thông tin về bệnh tay chân miệng ở Việt Nam cũng như ở Đắk Lắk còn quá ít, đặc biệt là những yếu tố ảnh hưởng đến mức độ nặng nhẹ của bệnh tay chân miệng. Trong bối cảnh như vậy, chúng tôi thực hiện đề tài này với hai mục tiêu nghiên cứu dưới đây.

## **2. Mục tiêu nghiên cứu**

**2.1.** Mô tả một số đặc điểm dịch tễ học bệnh tay chân miệng tại tỉnh Đắk Lắk giai đoạn 2012-2015

**2.2.** Xác định những yếu tố liên quan đến tình trạng nặng của bệnh tay chân miệng ở bệnh viện đa khoa tỉnh Đắk Lắk và bệnh viện Nhi Đồng Nai

### **3. Ý nghĩa khoa học và thực tiễn**

#### **3.1. Ý nghĩa khoa học**

Bổ sung những yếu tố liên quan đến tình trạng nặng của bệnh tay chân miệng thông qua nghiên cứu bệnh chứng.

#### **3.2. Ý nghĩa thực tiễn**

Nhận ra một số yếu tố liên quan đến bệnh tay chân miệng nặng là rất quan trọng. Dựa vào các yếu tố liên quan này, các bác sĩ ở tuyến y tế cơ sở có thể nhanh chóng phân loại bệnh nhân tay chân miệng và có thái độ xử lý thích hợp: chuyển bệnh nhân tay chân miệng có nguy cơ cao xuất hiện biến chứng vào bệnh viện sớm để theo dõi chặt chẽ và xử lý tiếp theo, trong khi những người có nguy cơ thấp có thể được chăm sóc ngoại trú sau khi giáo dục và tư vấn cho cha mẹ bệnh nhi.

### **4. Đóng góp của luận án**

Mô tả dịch tay chân miệng theo các đặc trưng về con người, thời gian và địa phương tại tỉnh Đắk Lắk.

Là một trong những nghiên cứu đầu tiên ở vùng Tây Nguyên sử dụng phương pháp nghiên cứu bệnh chứng để tìm hiểu các yếu tố liên quan đến bệnh tay chân miệng nặng.

## Chương 1

### TỔNG QUAN TÀI LIỆU

#### 1. 1. GIỚI THIỆU VỀ BỆNH TAY CHÂN MIỆNG

Theo định nghĩa của Tổ chức y tế thế giới: bệnh tay chân miệng (TCM) là bệnh thường gặp ở trẻ em với đặc trưng là sốt nhẹ kèm phát ban điển hình ở da, có hoặc không có loét miệng. Thông thường, phát ban điển hình dạng sẩn mụn nước ở lòng bàn tay hoặc lòng bàn chân, hoặc cả lòng bàn tay, bàn chân. Trong một số trường hợp, đặc biệt là ở trẻ nhỏ và trẻ sơ sinh, chỉ biểu hiện phát ban dát sẩn không có mụn nước ở mông, đầu gối khuỷu tay [114].

##### 1.1.1. Tác nhân gây bệnh

Những virus gây ra bệnh TCM thuộc nhóm *Enterovirus*, họ *Picornaviridae* (tên gọi này xuất phát từ pico: rất nhỏ và chứa RNA), họ này gồm 2 giống: *Enterovirus* và *Rhinovirus*. Đặc điểm chung của các virus trong họ *Picornaviridae* là nhỏ, chứa RNA một sợi dương, capsid có đối xứng hình khối, không có bao ngoài [3].

- Giống *Enterovirus* gồm 4 loài:
  - *Poliovirus*: gồm có 3 typ, gây bệnh bại liệt, viêm màng não.
  - *Coxsackievirus*: gồm có 29 typ, gây viêm màng não vô khuẩn, viêm cơ tim, viêm họng áp-tơ (aphthe ulcer), phát ban ngoài da...
  - *Echovirus*: gồm có 32 typ, gây viêm màng não vô khuẩn, viêm đường hô hấp, viêm não, viêm ruột, viêm cơ tim,...
  - *Enterovirus* typ 68-71 gây viêm kết mạc chảy máu, viêm tiêu phế quản, bệnh TCM; typ 72 của *Enterovirus* gây viêm gan cấp tính (Hepatitis A virus).
- Giống *Rhinovirus*: gây nhiễm trùng đường hô hấp trên.

Lịch sử nghiên cứu về enteroviruses là lịch sử nghiên cứu poliovirus

(virus gây bệnh bại liệt). Vào năm 1947, trong khi nghiên cứu poliovirus gây bệnh bại liệt trong một vụ dịch ở New York (Hoa Kỳ), các nhà nghiên cứu đã phát hiện một virus có kháng nguyên liên hệ xa với virus gây bại liệt trong phân của một đứa trẻ bị bại liệt ở thành phố Cocksackie. Nó được đặt tên Cocksackievirus. Về sau, một virus thứ hai khác được tìm thấy cũng tại thành phố Cocksackie từ những trường hợp viêm màng não vô khuẩn. Người ta đặt tên virus được khám phá đầu tiên ở thành phố Cocksackie là Cocksackievirus nhóm A và tên của virus được khám phá sau là Cocksackievirus nhóm B. Đến năm 1951, người ta tìm thấy nhiều virus có kháng nguyên độc lập với hai loại virus vừa kể, từ phân người không có triệu chứng bệnh. Họ đặt tên là echoviruses, tương ứng với chữ đường ruột (enteric), gây bệnh cho những tế bào cây trong môi trường (cytopathogenic), được phân lập ở người (humans), và không gây bệnh (orphans). Từ năm 1969, những loài enteroviruses mới đã được đặt tên theo số, khởi đầu từ số 68 và ngày nay đã đến số 109.

**Bảng 1.1. *Týp huyết thanh (serotype) enterovirus phân theo loài (species)***

|                      | <b>A</b>              | <b>B</b>                                       | <b>C</b>                           | <b>D</b>   |
|----------------------|-----------------------|------------------------------------------------|------------------------------------|------------|
| Polioviruses         |                       |                                                | 1-3                                |            |
| Cocksackie A viruses | 2-8, 10, 12,<br>14,16 | 9                                              | 1, 11, 13, 15,<br>17-22, 24        |            |
| Cocksackie B viruses |                       | 1-6                                            |                                    |            |
| Echoviruses          |                       | 1-9, 11-21,<br>24-27, 29-34                    |                                    |            |
| Enteroviruses        | 71, 76, 89-92         | 69, 73-75, 77-<br>88,93, 97-98,<br>101,106-107 | 95-96, 99,<br>102, 104-105,<br>109 | 68, 70, 94 |

Dựa theo giải trình tự gen, enterovirus được chia thành bốn loài: A, B, C và D. Enterovirus 71 (EV71) được xếp vào loài A, sau đó có thể được phân chia nhỏ hơn thành 11 phân nhóm gen (subgenotypes): A, B (B1 ~ B5) và C (C1 ~ C5) [105].



Trong phòng thí nghiệm, enterovirus đề kháng với hầu hết các loại thuốc khử trùng và các chất hòa tan lipid (ví dụ, ether), nhưng chúng nhanh chóng bị bất hoạt khi sử dụng formaldehyde 0,3%, HCl 0,1N, hoặc clo dư tự do ở nồng độ 0,3-0,5 ppm. Tuy nhiên, trên thực tế sự hiện diện của các chất hữu cơ (có trong phân hoặc nước thải) giúp bảo vệ virus, vì vậy sự đề kháng của virus có thể cao hơn kết quả nghiên cứu trong phòng thí nghiệm. Các virus mất khả năng lây nhiễm khi đun nóng đến 50°C. Enterovirus có thể bền vững ở nhiệt độ đông lạnh trong nhiều thập kỷ, ở 4°C trong nhiều tuần, và ở nhiệt độ phòng trong vài ngày. Virus trong phân ổn định ở nhiệt độ phòng trong ít nhất 4 tuần. Khi bị làm khô, enterovirus mất khả năng nhiễm trùng. Chúng cũng bị bất hoạt khi được xử lý với tia cực tím, thuốc nhuộm màu nhằm phát hiện chúng dưới kính hiển vi [45],[62].

### 1.1.2. Chuỗi lan truyền bệnh

Trong dịch tễ học, mô hình bộ ba dịch tễ học được xây dựng nhằm mô tả các bệnh truyền nhiễm là kết quả của sự tương tác giữa tác nhân gây bệnh, vật chủ và môi trường. Cụ thể hơn, sự lây truyền xảy ra khi các tác nhân gây bệnh rời khỏi nguồn truyền nhiễm (vật chủ) của chúng thông qua đường bài xuất, được lan truyền bằng một số kiểu lây nhiễm, và thông qua một đường xâm nhập thích hợp để lây nhiễm cho đối tượng cảm nhiễm. Trình tự này được gọi là chuỗi lan truyền bệnh truyền nhiễm (Sơ đồ 1). Mô tả chuỗi lan truyền có ý nghĩa quan trọng về mặt lý thuyết cũng như thực hành trong việc kiểm soát và loại trừ bệnh truyền nhiễm trong cộng đồng.



*Sơ đồ 1.1. Sơ đồ chuỗi lan truyền của bệnh truyền nhiễm*

### **1.1.2.1. Nguồn truyền nhiễm**

Người là vật chủ tự nhiên và duy nhất trong bệnh TCM, do vậy nguồn truyền nhiễm của bệnh TCM là những người nhiễm enterovirus: người bệnh, người vừa khỏi bệnh, người lành mang trùng ...

- Người bệnh và người vừa khỏi bệnh: Sau khi xâm nhập vào cơ thể, các enterovirus nhân lên trong các mô bạch huyết của khoang hầu họng (amidan) và ruột non (mảng Peyer), sau đó đến các hạch bạch huyết khu vực (hạch mạc treo ruột), gây tình trạng virus máu nhẹ. Đa phần nhiễm virus được giới hạn ở đây và không gây ra triệu chứng gì. Với EV71, tình trạng nhiễm trùng lan rộng khi virus lan ra hệ võng nội mô (gan, lách, tủy xương, và các hạch bạch huyết), lan đến tim, phổi, tuyến tụy, da, niêm mạc, thần kinh trung ương và trùng hợp thời kỳ khởi phát lâm sàng [105]. Trong giai đoạn này, có thể phát hiện được tác nhân gây bệnh ở phân, chất dịch ngoáy họng, dịch mụn nước của bệnh nhân. Theo một nghiên cứu, tỷ lệ phân lập được enterovirus ở bệnh phẩm là dịch ngoáy họng là 49% (288/592); ở dịch mụn nước là 48% (169/333); ở bệnh nhân không có biểu hiện bóng nước, bệnh phẩm ngoáy họng và phân cho kết quả dương tính với enterovirus là 53% (138/259) [93]. Như vậy, thời kỳ lây truyền bệnh TCM bắt đầu một vài ngày trước khi phát bệnh, mạnh nhất trong tuần đầu của bệnh. Virus có thể tiếp tục được bài tiết từ dịch hầu họng hoặc phân đến sau 2 tuần, cá biệt có thể tới 11 tuần kể từ khi khỏi bệnh [50].

- Người lành mang trùng: ngoài người bệnh, một số lớn các cá nhân khác trong cộng đồng có thể nhiễm enterovirus nhưng không có bất kỳ triệu chứng nào.

Trong một nghiên cứu hồi cứu tiến hành tại Đài Loan vào năm 1999, Chang và cộng sự cho thấy rằng trong tổng số 484 trẻ < 6 tuổi có huyết thanh dương tính với EV71 thì có 29% phát triển bệnh TCM/VHMN và 71% không

có triệu chứng [41]. Đến năm 2008-2009, trong nghiên cứu thuần tập tiến cứu, Lee và cộng sự cho một kết quả khác: trong số những trẻ nhiễm EV71, 39% trẻ phát triển bệnh TCM/VHMN và 61% trẻ không có triệu chứng hoặc có những triệu chứng không điển hình [71]. Hoặc một nghiên cứu khác tại Phụ Dương (Trung Quốc) khảo sát những người lớn khỏe mạnh chăm sóc trẻ mắc TCM ghi nhận 16/32 (chiếm 50%) những người lớn tiếp xúc gần với trẻ nhiễm EV71 cũng có mẫu phết họng dương tính với EV71, trong khi đó người lớn chăm sóc những trẻ có xét nghiệm âm tính với EV71 cũng có kết quả âm tính với EV71 [56].

Ở Việt Nam, theo Trần Như Dương và cộng sự [11], tỷ lệ người tiếp xúc gần nhiễm virus không triệu chứng trong ổ dịch là 48,5% (trong đó tỷ lệ nhiễm virus không triệu chứng ở hộ gia đình là 45,9%, ở trường học là 64,3%). Trong những người nhiễm virus không triệu chứng, người lớn > 15 tuổi chiếm 66,7%, trẻ em < 5 tuổi chiếm 20,8%.

Mặc dù kết quả từ những nghiên cứu có thể khác nhau (do khác nhau về phương pháp, đối tượng, chọn mẫu) nhưng điều cho thấy trong dân số có một tỷ lệ những người nhiễm EV71 không có triệu chứng hoặc có những biểu hiện không điển hình. Những người nhiễm virus không có triệu chứng này là nguồn lây nhiễm EV71 tiềm năng.

#### **1.1.2.2. Đường bài xuất**

Mầm bệnh thoát ra khỏi cơ thể người nhiễm bằng 3 đường: chất tiết hầu họng, dịch mụn nước sang thương ở da niêm, phân và thời gian bài xuất kéo dài đến 11 tuần kể từ ngày khởi phát [50],[93].

Ở môi trường bên ngoài, EV71 và các enterovirus khác đã được phát hiện trong nước bề mặt, nước ngầm [45],[62] hoặc tại các vật dụng trong gia đình (như giường, nắm cửa, các vật dụng khác) của trẻ mắc bệnh [56].

Trong các đường bài xuất virus: chất tiết hầu họng, dịch mụn nước sang thương ở da niêm, phân thì đường bài xuất nào là quan trọng, quyết định đến sự lây lan hay bùng nổ dịch TCM vẫn còn chưa được biết.

#### **1.1.2.3. Phương thức lây nhiễm**

Phương thức lây nhiễm là cách thức tác nhân gây bệnh lây truyền từ người này sang người khác. Có hai phương thức lây nhiễm chính là kiểu trực tiếp và gián tiếp.

- Phương thức lây truyền trực tiếp: là sự chuyển tức khắc tác nhân gây bệnh từ nguồn bệnh hay ổ chứa đến ngõ vào thích hợp làm quá trình nhiễm trùng ở người có thể xảy ra. Kiểu lây truyền trực tiếp như hôn hít, giao hợp, giọt nhỏ do ho, hắt hơi.

- Phương thức lây truyền gián tiếp: là kiểu lây truyền thông qua các yếu tố chuyên chở như thực phẩm, nước, các vật dụng lây nhiễm hoặc qua côn trùng.

Xác định phương thức lây nhiễm có ý nghĩa quan trọng trong việc lựa chọn phương pháp kiểm soát bệnh truyền nhiễm. Phương thức lây truyền trực tiếp có thể được chặn đứng bằng các biện pháp xử lý nguồn bệnh, phương thức lây truyền gián tiếp đòi hỏi các biện pháp khác như: ăn sạch, uống sạch, vệ sinh cá nhân và hoàn cảnh.

**Bảng 1.2. Tỷ lệ lây nhiễm EV71 trong các thành viên hộ gia đình**

| <b>Đối tượng lây nhiễm</b> | <b>Tỷ lệ %</b> |
|----------------------------|----------------|
| Anh chị em ruột            | 84,0           |
| Anh chị em họ              | 83,0           |
| Bố mẹ                      | 41,0           |
| Ông bà                     | 28,0           |
| Cô, chú (cậu, dì)          | 26,0           |
| Tỷ lệ nhiễm chung          | 52,0           |

*Nguồn: Chan và cs [43]*

Nghiên cứu theo dõi dọc trong vòng 6 tháng trên 94 hộ gia đình (bao gồm 433 thành viên) có ít nhất 1 thành viên gia đình có bằng chứng của nhiễm enterovirus 71. Tỷ lệ lây nhiễm enterovirus 71 với những người tiếp xúc trong hộ gia đình là 52% (176/339). Tỷ lệ lây nhiễm EV71 ở anh chị em ruột là 84% (70/83); ở anh chị em họ là 83% (9/23), ở bố mẹ là 41% (72/175); ở ông bà là 28% (10/36) và ở cô chú là 26% (5/19) [43]

Như vậy, có thể thấy kiểu lây truyền bệnh TCM là qua cả đường trực tiếp (tiếp xúc gần) và lẫn đường gián tiếp (qua vật dụng, đồ chơi nhiễm bẩn). Biện pháp kiểm soát bệnh TCM do đó cũng phải đa dạng và khó khăn hơn so với một số bệnh truyền nhiễm chỉ có một kiểu lây truyền duy nhất, ví dụ cách ly người ốm, rửa tay thường xuyên với xà phòng, tẩy rửa các vật dụng sinh hoạt, đồ chơi của trẻ, tránh đến những nơi tập trung đông người ...

#### **1.1.2.4. Đường xâm nhập**

Sự xâm nhập của virus vào tế bào vật chủ phụ thuộc vào các thụ thể đặc hiệu. Có ít nhất là bảy thụ thể đặc hiệu cho các enterovirus khác nhau đã được xác định ở người như: thụ thể poliovirus (CD155), 3 integrins ( $\alpha 2\beta 1$ ,  $\alpha \nu \beta 3$ , và  $\alpha \nu \beta 6$ ), yếu tố gây tăng phân rã (decay accelerating factor - CD55), thụ thể coxsackievirus-adenovirus, và phân tử kết dính gian bào. Một số enterovirus có thể sử dụng nhiều hơn một thụ thể để gây nhiễm tế bào vật chủ. Tuy có nhiều thụ thể đối với EV71 đã được xác định, nhưng một thụ thể tế bào có ở khắp nơi trong cơ thể, gọi là thụ thể “lao công” B2 (scavenger receptor B2), và một thụ thể chức năng, glycoprotein P-selectin ligand-1, được tìm thấy ở bạch cầu, là đặc hiệu cho EV71. Polisacarit có nối với acid sialic, có nhiều trong đường hô hấp và đường tiêu hóa, tế bào tua, phân tử kết dính gian bào-3-grabbing không integrin (CD209), được tìm thấy duy nhất trong tế bào tua ở các mô bạch huyết, cũng đã được xác định [89],[117],[118]. Như vậy, ngõ

vào hay đường xâm nhập của enterovirus là đường tiêu hóa, đường hô hấp nơi có nhiều thụ thể đặc hiệu với virus.

#### **1.1.2.5. Khối cảm nhiễm**

Mắc xích cuối cùng trong dây chuyền lây là vật chủ cảm thụ. Tính cảm thụ của một vật chủ tùy thuộc và yếu tố di truyền, tính miễn dịch mắc phải đặc hiệu và những yếu tố chung khác.

- Tính di truyền: tại sao những vụ bùng phát dịch TCM trong vài thập niên gần đây chủ yếu xảy ra ở Châu Á hơn những vùng lãnh thổ khác trên thế giới. Ở khía cạnh di truyền, người ta cho rằng người có kháng nguyên bạch cầu HLA-A33 có cảm thụ cao với EV71. Tỷ lệ HLA-A33 phổ biến hơn ở người châu Á so với người da trắng, do vậy phần lớn các vụ dịch do EV71 xảy ra ở châu Á [38].

- Tính miễn dịch mắc phải đặc hiệu có liên quan đến những kháng thể bảo vệ trực tiếp chống lại tác nhân gây bệnh là enterovirus.

Miễn dịch chủ động: cho đến nay chúng ta chưa có vacxin để bảo trẻ chống lại bệnh TCM, vì vậy miễn dịch chủ động ở đây chủ yếu là đáp ứng của cơ thể khi nhiễm enterovirus.

Kết quả từ một nghiên cứu trên 696 đối tượng > 1 tuổi, không mắc TCM, cho thấy tỷ lệ huyết thanh có kháng thể kháng CV A16 là 62,9%, kháng EV71 là 42,8%, không có sự khác biệt về tỷ lệ này ở nam và nữ. Đặc biệt khi phân tích theo nhóm tuổi, chỉ 12,0% và 27,0% trẻ tuổi từ 1 đến 4 năm có kháng thể kháng EV71 và CV A16, điều này có nghĩa là 88% và 73% trẻ ở lứa tuổi này có khả năng cảm nhiễm EV71 và CV A16 [59].

Miễn dịch thụ động: có được từ mẹ truyền sang con. Một số nghiên cứu cho thấy có sự tương quan giữa hiệu giá kháng thể kháng EV71 và CV A16 giữa phụ nữ mang thai và trẻ sơ sinh của họ ( $r_{EV71} = 0.67$ ,  $r_{CoxA16} = 0.56$ , với

$p < 0.05$ ). Tuy nhiên, kháng thể này giảm dần cho đến mức thấp nhất khi trẻ được 6 đến 11 tháng tuổi [60], sau đó kháng thể kháng enterovirus tăng dần để đạt mức ổn định ở trẻ trên 5 tuổi.

Qua một số nghiên cứu đã trình bày, có thể thấy mọi người đều có cảm thụ với enterovirus và phần nào có thể giải thích trẻ nhỏ là đối tượng hay mắc bệnh và dễ mắc bệnh trầm trọng [43],[79],[107],[108].

- Giới tính: trong rất nhiều các vụ bùng phát dịch được ghi nhận ở Việt Nam cũng như một số nước trên thế giới, số mắc TCM ở nam luôn chiếm ưu thế hơn ở nữ, tỉ số mắc bệnh giữa nam và nữ từ 1,4 đến 1,9 tùy theo mỗi nghiên cứu [28],[103],[120]. Tuy nhiên, kết quả huyết thanh học không cho thấy có sự khác biệt giữa nam và nữ về mức độ cảm nhiễm với bệnh [59]. Ngoài nghiên cứu về huyết thanh học, chưa có nghiên cứu nào lý giải tại sao nam mắc bệnh tay chân miệng nhiều hơn nữ. Những giả thuyết đặt ra để giải thích nam mắc bệnh nhiều hơn nữ là, (i) có lẽ là do đặc tính của nam là hiếu động, dễ tiếp xúc với nhiều nguồn lây hơn và do đó dễ mắc bệnh hơn; (ii) ở một số nước tại châu Á, trẻ trai được coi trọng hơn trẻ gái, nên khi mắc bệnh được gia đình đưa đến cơ sở y tế khám và điều trị nhiều hơn; (iii) số trẻ trai/trẻ gái theo số lần sinh là cao hơn.

### **1.1.3. Triệu chứng lâm sàng**

Nhiễm Enterovirus gây ra nhiều triệu chứng lâm sàng, nhưng hai biểu hiện thường gặp nhất là ở da niêm và nhiễm trùng thần kinh trung ương.

#### **1.1.2.1. Triệu chứng ở da niêm**

Dấu hiệu điển hình của bệnh tay chân miệng là sốt nhẹ và phát ban dạng sẩn-mụn nước trên lòng bàn tay, bàn chân và nhiều sang thương loét ở miệng. Ở trẻ lớn, biểu hiện của bệnh thường điển hình. Ở trẻ dưới 2 tuổi, hình ảnh

phát ban thường lan rộng hơn và không điển hình. Trong vụ dịch một số trẻ có thể chỉ có viêm họng mụn nước (VHMN) với dấu hiệu đặc trưng là sốt và sự hiện diện của san thương loét chủ yếu ảnh ở thành sau khoang miệng, lưỡi gà, amidan, và vòm miệng [43].

Cả bệnh TCM và VHMN là đều do enterovirus A (HEV-A), bao gồm CA (týp huyết thanh 2-8, 10, 12, 14, 16) và EV71. Các týp enterovirus thường cùng lưu hành trong các vụ dịch TCM / VHMN và trên lâm sàng không thể phân biệt tổn thương da và niêm mạc là do typ virus nào. Trong hầu hết các trường hợp, nhiễm enterovirus cấp tính là lành tính, tự giới hạn. Các tổn thương ở da khỏi một cách tự nhiên, không để lại sẹo. Vấn đề lâm sàng thường gặp nhất của bệnh TCM / VHMN là đau do loét miệng, ăn uống kém và có thể dẫn đến mất nước. Tuy nhiên, những năm gần đây các vụ dịch TCM do EV71 tại Châu Á đã ghi nhận những trường hợp bệnh nghiêm trọng kèm theo triệu chứng thần kinh trung ương, suy tuần hoàn hô hấp và đôi khi gây tử vong [33],[46],[95].

Ngoài ra, nhiễm enterovirus còn có các biểu hiện khác như nhiễm trùng đường hô hấp trên, viêm dạ dày ruột, phát ban không điển hình do virus, và ở trẻ nhỏ là hen phế quản trầm trọng, viêm tiểu phế quản và viêm phổi. Hơn 20% người lớn tiếp xúc trong vụ dịch ở Đài Loan có các triệu chứng của nhiễm trùng đường hô hấp trên, và hơn 50% bị nhiễm bệnh nhưng không có triệu chứng [43].

#### ***1.1.2.2. Triệu chứng ở thần kinh trung ương và toàn thân***

- **Triệu chứng thần kinh trung ương:** khoảng 10-30% các trường hợp bệnh TCM do EV71 nhập viện tại châu Á xuất hiện các biến chứng thần kinh trung ương.



**Bảng 1.3. Các hội chứng thần kinh do nhiễm EV71**

| <b>Bệnh cảnh thần kinh đơn thuần</b>         |                |
|----------------------------------------------|----------------|
| Viêm thân não                                | Thường gặp     |
| Liệt mềm cấp                                 | Thường gặp     |
| Viêm não tủy                                 | Thường gặp     |
| Viêm màng não vô khuẩn                       | Rất thường gặp |
| Mất thăng bằng do tiêu não                   | Ít gặp         |
| Viêm tủy cắt ngang                           | Hiếm gặp       |
| <b>Bệnh cảnh thần kinh và toàn thân</b>      |                |
| Viêm thân/cuống não kèm suy tuần hoàn hô hấp | Thường gặp     |
| <b>Bệnh cảnh biểu thị cơ chế miễn dịch</b>   |                |
| Hội chứng Guillain Barré                     | Ít gặp         |
| Hội chứng giật cơ mất-giật cơ                | Hiếm gặp       |
| Tăng áp lực nội sọ lạnh tính                 | Hiếm gặp       |

Nguồn: Ooi, M. H & cs [94]

Trong số các biến chứng này, viêm thân não thường gặp nhất (chiếm 58%), tiếp theo là viêm màng não vô khuẩn (36%), viêm thân não kèm rối loạn chức năng tim mạch (4%). Hầu hết trẻ em có biểu hiện triệu chứng thần kinh trung ương kèm với triệu chứng bệnh TCM [95],[96]. Viêm thân não, một dạng đặc biệt của viêm não với các dấu hiệu thần kinh điển hình [91],[111], đã trở thành một tiêu chuẩn của bệnh TCM nghiêm trọng do EV71 trong những vụ dịch EV71 tái phát gần đây ở châu Á, bắt đầu vào cuối những năm 1990. Triệu chứng rung giật cơ là dấu hiệu thần kinh phổ biến nhất, sau đó là các triệu chứng khác như run, thất điều và liệt dây thần kinh sọ não. Viêm thân não do EV71, nếu kèm theo suy tuần hoàn hô hấp kịch phát, có tiên lượng rất xấu, thường gây tử vong hoặc để lại di chứng rối loạn tâm thần kinh, mặc dù trẻ được hỗ trợ chăm sóc đặc biệt [63].

Giống như các enterovirus khác, EV71 có thể gây viêm màng não vô khuẩn, liệt mềm cấp, viêm não, và các biểu hiện hiếm gặp khác (bảng 1.3) [85]. Viêm não do EV71 thường là viêm thân não, và khác với hầu hết các enterovirus khác, thường kèm theo triệu chứng tim mạch nghiêm trọng. Những triệu chứng này được cho do phù phổi thần kinh, mặc dù cơ chế này vẫn còn gây tranh cãi.

Một nghiên cứu ở Việt Nam cho thấy, tỉ lệ biến chứng là 47,7% (bệnh nhân có ít nhất một biểu hiện biến chứng từ nhẹ đến nặng). Các biến chứng thường gặp là viêm màng não vô khuẩn (36,8%), viêm não (9,1%), liệt mềm cấp (8,4%), co giật (6%), sốt (2,1%), phù phổi cấp (2,1%), liệt thần kinh sọ (0,7%), viêm cơ tim (0,2%). Biến chứng có thể xuất hiện rất sớm trong ngày đầu tiên, nhưng thường từ ngày thứ 2-5, một vài trường hợp muộn hơn vào ngày 6-8. Nhóm bệnh TCM do EV71 thường có biến chứng nhiều hơn nhóm EV với tỉ suất chênh là 1,57 (1,06-2,33) [26].

Trong số 27 trẻ TCM nặng được điều trị immunoglobulin tại khoa Nhiễm Bệnh viện Nhi Đồng II cho thấy trẻ < 3 tuổi là lứa tuổi gặp nhiều nhất (85,2%). Triệu chứng được ghi nhận đầu tiên của bệnh là sốt (88,9%); giật mình (96,2%), rung giật cơ (76,9%), sang thương da dạng hồng ban (88,9%) là những dấu hiệu gặp nhiều nhất. Biến chứng thường xảy ra trong vòng 5 ngày đầu của bệnh (92,6%) nhất là ngày 2 - 3; Các dấu hiệu mạch nhanh (96,3%), thở nhanh (77,8%), HA tăng (70,4%) cũng được ghi nhận [21].

Nhận xét trên 538 trẻ bệnh TCM nhập viện cho thấy có đến 91% các trẻ này chưa đến 36 tháng tuổi. Số trẻ có triệu chứng thần kinh là 448 (83,3%). Trong số trẻ có triệu chứng thần kinh, 189 trẻ (35,1%) có biến chứng nặng (viêm màng não, viêm não thân não, viêm não tủy và liệt mềm cấp). Số trẻ có biến chứng hô hấp tuần hoàn là 90 (16,7%), trong đó 22 trẻ (4,1%) phù phổi và sốc. Có 16 trẻ tử vong, chiếm tỉ lệ 3%. Sốt là mốc thời gian đáng tin cậy để

theo dõi diễn tiến bệnh. Trẻ bệnh thường bị biến chứng thần kinh vào ngày 2, biến chứng hô hấp- tuần hoàn vào ngày 3 của sốt. Có 14/16 trẻ tử vong trong vòng 24 giờ sau khi xuất hiện biến chứng hô hấp- tuần hoàn, vào ngày 3 hoặc 4 kể từ lúc sốt [18].

Ở Việt Nam, biến chứng thần kinh thường gặp là viêm màng não vô khuẩn chiếm tỷ lệ 36,8%. Các biến chứng thần kinh khác như viêm não, liệt mềm cấp, liệt thần kinh sọ não chiếm tỷ lệ thấp dưới 10%. Bệnh nhân TCM chỉ có biểu hiện viêm màng não vô khuẩn thì tiên lượng là tốt nhất vì hầu như tất cả mọi bệnh nhân đều bình phục hoàn toàn. Trong khi đó, biến chứng viêm não, viêm não tủy có tiên lượng xấu hơn với 20% có di chứng như yếu hoặc teo chân, hoặc liệt dây thần kinh sọ não [40].

Tóm lại, biểu hiện tổn thương thần kinh trung ương trong bệnh TCM là thường gặp trong số những bệnh nhân nhập viện nhưng hiếm gặp khi tính chung cho toàn bộ những bệnh nhân mắc TCM. Tỷ lệ xuất hiện biến chứng thần kinh trung ương (có ít nhất một triệu chứng do tổn thương thần kinh) ở những bệnh nhân TCM nhập viện điều trị dao động khá lớn, từ 10% [69] đến 48% [26], tùy theo báo cáo của các bệnh viện. Tỷ lệ xuất hiện biến chứng là rất cao ở Việt Nam (48%) do số liệu được lấy từ bệnh viện tuyến cuối nơi tập trung những bệnh nhân nặng. Tuy vậy, tỷ lệ xuất hiện biến chứng là không đáng kể (dưới 1%), nếu số liệu được thu thập từ hệ thống giám sát quốc gia [9],[10].

- **Triệu chứng toàn thân:** trẻ có thể có các dấu hiệu rối loạn thần kinh thực vật như vã mồ hôi lạnh, đốm da, nhịp tim nhanh, thở nhanh, tăng huyết áp và tăng đường huyết, có nguy cơ tiến triển nhanh chóng đến suy tim [52]. Bất thường về biến thiên nhịp tim [76] (là một phương pháp không xâm lấn đánh giá nguy cơ suy tim) và Troponin I cao [65] là những xét nghiệm hữu ích, có thể giúp các bác sĩ xác định liệu bệnh nhân có nguy cơ biến chứng toàn thân nghiêm trọng trước một vài giờ.

Nhận xét về 17 bệnh nhi được chẩn đoán bệnh tay chân miệng tử vong tại Khoa Hồi sức và Khoa Nhiễm Thần Kinh Bệnh Viện Nhi Đồng I cho thấy bệnh nhi TCM tử vong trong bệnh cảnh kịch phát với sốt cao, mạch nhanh, tổn thương thần kinh, suy hô hấp và suy tuần hoàn. Biến chứng thần kinh thường xảy ra vào ngày thứ 2 - 3 của bệnh. Khoảng 10 giờ sau nhập viện thì có biến chứng hô hấp và khoảng 1 giờ sau khi xảy ra suy hô hấp thì có biến chứng suy tuần hoàn. Thời gian trung bình từ lúc nhập viện đến lúc tử vong là 25 giờ [8].

#### **1.1.4. Chẩn đoán**

Theo hướng dẫn của Bộ Y tế [5], chẩn đoán bệnh TCM dựa vào triệu chứng lâm sàng, xét nghiệm tác nhân (nếu có điều kiện) và các yếu tố dịch tễ.

##### ***Lâm sàng***

- a) Giai đoạn ủ bệnh: 3-7 ngày.
- b) Giai đoạn khởi phát: Từ 1-2 ngày với các triệu chứng như sốt nhẹ, mệt mỏi, đau họng, biếng ăn, tiêu chảy vài lần trong ngày.
- c) Giai đoạn toàn phát: Có thể kéo dài 3-10 ngày với các triệu chứng điển hình của bệnh:
  - Loét miệng: vết loét đỏ hay phỏng nước đường kính 2-3 mm ở niêm mạc miệng, lợi, lưỡi, gây đau miệng, bỏ ăn, bỏ bú, tăng tiết nước bọt.
  - Phát ban dạng phỏng nước: Ở lòng bàn tay, lòng bàn chân, gối, mông; tồn tại trong thời gian ngắn (dưới 7 ngày) sau đó có thể để lại vết thâm, rất hiếm khi loét hay bội nhiễm.
  - Sốt nhẹ.
  - Nôn.
  - Nếu trẻ sốt cao và nôn nhiều dễ có nguy cơ biến chứng.
  - Biến chứng thần kinh, tim mạch, hô hấp thường xuất hiện sớm từ ngày 2 đến ngày 5 của bệnh.

d) Giai đoạn lui bệnh: Thường từ 3-5 ngày sau, trẻ hồi phục hoàn toàn nếu không có biến chứng.

### ***Cận lâm sàng***

a) Các xét nghiệm cơ bản

- Công thức máu: Bạch cầu thường trong giới hạn bình thường. Bạch cầu tăng trên  $16.000/\text{mm}^3$  thường liên quan đến biến chứng
- Protein C phản ứng (CRP) trong giới hạn bình thường ( $< 10 \text{ mg/L}$ ).
- Glucose máu, điện giải đồ, X quang phổi đối với các trường hợp có biến chứng từ độ 2b.

b) Các xét nghiệm theo dõi phát hiện biến chứng

- Khí máu khi có suy hô hấp
- Troponin I, siêu âm tim khi nhịp tim nhanh  $\geq 150$  lần/phút, nghi ngờ viêm cơ tim hoặc sốc.
- Dịch não tủy: chỉ định chọc dò tủy sống khi có biến chứng thần kinh hoặc nghi ngờ viêm màng não; xét nghiệm protein bình thường hoặc tăng, số lượng tế bào trong giới hạn bình thường hoặc tăng, có thể là bạch cầu đơn nhân hay bạch cầu đa nhân ưu thế.

c) Xét nghiệm phát hiện virus (nếu có điều kiện). Tại Việt Nam chỉ làm xét nghiệm phát hiện virus ở những bệnh nhân từ độ 2b trở lên hoặc cần chẩn đoán phân biệt. Lấy bệnh phẩm là chất ngoáy hầu họng, dịch mụn nước, trực tràng, dịch não tủy để thực hiện xét nghiệm bằng kỹ thuật RT-PCR hoặc phân lập virus.

d) Chụp cộng hưởng từ não. Chỉ thực hiện khi có điều kiện và khi cần chẩn đoán phân biệt với các bệnh lý ngoại thần kinh.

### ***Chẩn đoán***

a) *Chẩn đoán ca lâm sàng*: Dựa vào triệu chứng lâm sàng và dịch tễ học.

- Yếu tố dịch tễ: Căn cứ vào tuổi, mùa, vùng lưu hành bệnh, số trẻ mắc bệnh trong cùng một thời gian.

- Lâm sàng: Phồng nước điển hình ở miệng, lòng bàn tay, lòng bàn chân, gối, mông, kèm sốt hoặc không.

b) *Chẩn đoán xác định*: Xét nghiệm RT-PCR hoặc phân lập có virus gây bệnh.

### ***Phân độ lâm sàng***

Ngoài việc chẩn đoán ca bệnh TCM, việc xác định ca bệnh hiện đang ở mức độ nào, có trầm trọng hay không là vô cùng quan trọng. Từ những mô tả ca bệnh TCM ở phần trên, chúng ta biết rằng hầu hết các ca TCM là lành tính (tỷ lệ biến chứng dưới 1%), vì vậy xác định mức độ nặng của bệnh sẽ giúp cán bộ y tế có thái độ xử trí thích hợp như phân tuyến theo dõi và điều trị, giảm tải cho các bệnh viện và giảm tỷ lệ tử vong. Bộ Y tế đã đưa ra các tiêu chí để phân độ lâm sàng [5] bệnh TCM như sau:

**a) Độ 1: Chỉ loét miệng và/hoặc tổn thương da.**

**b) Độ 2: chia thành 2a và 2b**

- Độ 2a: có một trong các dấu hiệu sau:
  - Bệnh sử có giật mình dưới 2 lần/30 phút và không ghi nhận lúc khám.
  - Sốt trên 2 ngày, hay sốt trên  $39^{\circ}\text{C}$ , nôn, lì dừ, khó ngủ, quấy khóc vô cớ.
- Độ 2b: có dấu hiệu thuộc nhóm 1 hoặc nhóm 2:
  - *Nhóm 1: Có một trong các biểu hiện sau:*
    - Giật mình ghi nhận lúc khám.
    - Bệnh sử có giật mình  $\geq 2$  lần / 30 phút.
    - Bệnh sử có giật mình kèm theo một dấu hiệu sau:
      - + Ngủ gà
      - + Mạch nhanh  $> 150$  lần /phút (khi trẻ nằm yên, không sốt)
      - + Sốt cao  $\geq 39^{\circ}\text{C}$  không đáp ứng với thuốc hạ sốt

• *Nhóm 2: Có một trong các biểu hiện sau:*

- Thất điều: run chi, run người, ngồi không vững, đi loạng choạng.
- Rung giật nhãn cầu, lác mắt.
- Yếu chi hoặc liệt chi.
- Liệt thần kinh sọ: nuốt sặc, thay đổi giọng nói...

**c) Độ 3: có các dấu hiệu sau:**

- Mạch nhanh > 170 lần/phút (khi trẻ nằm yên, không sốt).
- Một số trường hợp có thể mạch chậm (dấu hiệu rất nặng).
- Vã mồ hôi, lạnh toàn thân hoặc khu trú.
- Huyết áp tăng.
- Thở nhanh, thở bất thường: Con ngưng thở, thở bụng, thở nông, rút lõm ngực, khò khè, thở rít thanh quản.
- Rối loạn tri giác (Glasgow < 10 điểm).
- Tăng trương lực cơ.

**d) Độ 4: có một trong các dấu hiệu sau:**

- Sốc.
- Phù phổi cấp.
- Tím tái,  $SpO_2 < 92\%$ .
- Ngưng thở, thở nấc.

Dựa theo hướng dẫn chẩn đoán, phân độ lâm sàng bệnh TCM của Bộ Y tế, cán bộ y tế các cấp sẽ đưa ra những quyết định phù hợp.

## **1. 2. PHÂN BỐ BỆNH TAY CHÂN MIỆNG**

Những vụ dịch TCM xảy ra từ những năm 1970 đến giữa những năm 1990 có thể được phân loại hoặc là "lành tính" hoặc là "nghiêm trọng" dựa theo biểu hiện lâm sàng [58]. Ở nhóm "lành tính", chẳng hạn như vụ dịch ở Nhật Bản vào năm 1973 với 3.269 trường hợp mắc và năm 1978 với 36.301 trường hợp mắc, trong đó có một số trường hợp biểu hiện triệu chứng thần

kinh trung ương, thậm chí có trường hợp tử vong nhưng biểu hiện lâm sàng của hầu hết các trường hợp là điển hình của bệnh TCM [66]. Biểu hiện lâm sàng của các ca bệnh cũng tương tự như vậy ở vụ dịch xảy ra tại Úc vào năm 1986 dù trong vụ dịch này không có trường hợp nào tử vong [54]. Tuy nhiên, tại một số quốc gia khác, biểu hiện lâm sàng không còn “lành tính” như vậy, mà các biểu hiện của bệnh lý thần kinh trung ương đã chiếm một phần đáng kể. Chẳng hạn như vụ dịch TCM tại Bulgaria vào năm 1975, ghi nhận 705 trường hợp mắc và một số lượng lớn các trường hợp tử vong, ban đầu được cho là do bệnh bại liệt hoặc viêm não do các ca bệnh không có biểu hiện điển hình của TCM [104]. Tương tự, trong vụ dịch bệnh với biểu hiện thần kinh trung ương cấp tính ở Hungary vào năm 1978, chỉ có bốn trường hợp được chẩn đoán là bệnh TCM trong số 323 trường hợp nhiễm EV71 [88].

Vào cuối những năm 1990, hai vụ bùng phát dịch do EV71 xảy ra ở Sarawak (Malaysia), với 2.628 ca mắc vào năm 1997, và tại Đài Loan (Trung Quốc) với 129.106 ca mắc vào năm 1998 [37],[87]. Mặc dù biểu hiện lâm sàng của các ca bệnh trong những vụ dịch này là điển hình của bệnh TCM, người ta cũng đã ghi nhận một số các ca tử vong ở trẻ em. Các ca bệnh tiến triển nhanh dẫn đến tử vong do phù phổi / xuất huyết cũng được ghi nhận lần đầu tiên ở những vụ dịch này.

Nhiều nước thành viên trong khu vực Tây Thái Bình Dương cũng đã báo cáo những vụ dịch TCM liên quan đến nhiễm EV71 trong đó có một số lớn các ca tử vong. Phần sau đây trình bày về dịch tễ học mô tả một số những vụ dịch này.

### **1.2.1. Phân bố bệnh tay chân miệng theo đặc trưng về con người**

Trong các vụ dịch TCM xảy ra trên thế giới, những đặc tính liên quan đến con người sau đây được chú ý:



- **Tuổi mắc bệnh:** mọi người đều có thể mắc bệnh TCM, tuy nhiên lứa tuổi thường gặp là trẻ dưới 5 tuổi, chiếm tỷ lệ từ 85% đến 96% trong các vụ dịch. Một trong những lý do cắt nghĩa cho nhóm tuổi dễ mắc bệnh TCM là các bằng chứng có được từ các nghiên cứu huyết thanh học. Trong những nghiên cứu này, người ta nhận thấy tỷ lệ kháng thể kháng EV71 trong huyết thanh tăng trung bình 12% ở nhóm từ 2-5 tuổi và đạt mức ổn định trên 50% ở nhóm trẻ từ 5 tuổi trở lên [79],[92],[107].

- **Giới tính:** trong số những trẻ mắc bệnh TCM, trẻ trai thường chiếm ưu thế. Theo kết quả của một số nghiên cứu, tỉ suất mắc bệnh giữa nam và nữ từ 1,4 đến 1,9 [28],[103],[120]. Chưa có nghiên cứu nào kiểm chứng vì sao trẻ nam lại dễ mắc bệnh hơn trẻ nữ. Có lẽ, trẻ nam thường năng động hơn, đi lại nhiều hơn do vậy dễ tiếp xúc với các nguồn bệnh hơn trẻ nữ. Đây chỉ là một giả thuyết, cần nhiều nghiên cứu hơn để có thể làm sáng tỏ vấn đề.

- **Tính di truyền:** từ một số vụ dịch TCM xảy ra trước đây, người ta nhận thấy các vụ dịch TCM do EV71, thường xảy ra ở các nước thuộc châu Á-Thái Bình Dương hơn các khu vực khác trên thế giới. HLA-A33 (kháng nguyên bạch cầu người A33) được cho rằng có liên quan đến tính cảm nhiễm EV71, bởi vì ở người châu Á nơi mà tỷ lệ HLA (17% -35%) cao hơn hẳn so với người da trắng. Ngoài ra, HLA-A2 có thể liên quan tới gia tăng nguy cơ biến chứng tim phổi [38].

### 1.2.2. Phân bố bệnh tay chân miệng theo thời gian

Giống virus thuộc nhóm enterovirus có mô hình gây bệnh theo mùa rõ rệt và thay đổi theo khu vực địa lý. Những nghiên cứu về các vụ dịch TCM do EV71 cho thấy, ở Na Uy số ca mắc bệnh cao hơn trong những tháng mùa hè [115], nhưng ở Việt Nam và Thái Lan bệnh xảy ra nhiều vào mùa thu [44],[108]. Một số quốc gia lại thấy có hai đỉnh dịch EV71 trong thời gian nghiên cứu. Năm 1998, trong các vụ bùng phát dịch EV71 tại Đài Loan có hai

đỉnh dịch EV71 (tháng sáu và tháng mười) [78],[111]. Ở miền Nam Việt Nam, một đỉnh dịch thấp hơn (tháng 3-5) và đỉnh dịch cao hơn (tháng 10-12) đã được báo cáo vào năm 2005 [108]. Tại Hong Kong, cũng có hai đỉnh dịch, một đỉnh cao hơn (tháng 4-6) và một đỉnh thấp hơn (tháng 10-12) đã được ghi nhận trong năm 2008 [81]. Tại Hà Lan, một đỉnh cao hơn (tháng bảy) và một đỉnh thấp hơn (tháng mười) đã được quan sát trong thời gian 1963-2008 [109]. Mùa cao điểm gây dịch cũng thay đổi giữa các năm khác nhau ở một số quốc gia như ở Úc, đỉnh dịch EV71 chuyển từ mùa hè năm 1973 sang mùa đông năm 1986 [54],[68]; ở Nhật Bản, đỉnh dịch EV71 chuyển từ những tháng mùa hè năm 1998-1999 sang mùa thu năm 2001-2002 [86]; ở Malaysia, dịch EV71 chiếm ưu thế vào mùa hè năm 2000 và chuyển sang mùa xuân năm 2003 [96].

Sự thay đổi đỉnh dịch theo mùa cũng như theo các khu vực khác nhau có thể là do yếu tố khí hậu có lợi cho sự tồn tại của virus, sự thay đổi đáp ứng miễn dịch trong cơ thể vật chủ và các hành vi liên quan đến sự tiếp xúc giữa các vật chủ.

### **1.2.3. Phân bố bệnh tay chân miệng theo không gian**

#### **1.2.3.1. Tại các nước thuộc châu Á Thái Bình Dương**

##### **Úc**

Năm 1999, có 14 trường hợp nhiễm EV71 với biểu hiện triệu chứng thần kinh được xác định tại một bệnh viện trong vụ dịch TCM tại Perth, Tây Úc. Phân nhóm gen được xác định là B3, C2 [84]. Mùa hè năm 2000-2001, một đợt bùng phát dịch TCM do EV71 (phân nhóm C1) xảy ra tại Sydney, với 200 trẻ em nhập viện, trong đó có 9 bệnh nhân có biểu hiện bệnh lý thần kinh trung ương và 5 bệnh nhân phù phổi. EV71 đã được xác định là tác nhân gây bệnh trong tất cả các bệnh nhân bị phù phổi [90].

## Trung Quốc

Khoảng thời gian từ tháng ba đến tháng năm năm 2007, một đợt bùng phát bệnh TCM xảy ra tại thành phố Lâm Nghi, tỉnh Sơn Đông, Trung Quốc. Đến ngày 22 tháng năm 2007, hệ thống giám sát đã ghi nhận được 1.149 trường hợp mắc. Mười một (0,9%) bệnh nhân TCM có biểu hiện biến chứng thần kinh. Ba (0,3%) bệnh nhân (dưới 3 tuổi) đã tử vong trong vụ dịch. Có 55 bệnh nhân trong số 105 bệnh nhân được lấy mẫu bệnh phẩm dương tính với EV71 (chiếm 52,4%), trong đó có 6 trường hợp nghiêm trọng [120].

Từ 1 tháng một đến 9 tháng năm 2008, hệ thống báo cáo dịch bệnh của Trung Quốc ghi nhận 61.459 trường hợp bệnh TCM, trong đó có 36 trường hợp tử vong. Tuy nhiên, trước ngày 02 tháng 5 năm 2008, bệnh TCM không phải là bệnh bắt buộc phải khai báo, cho nên các báo cáo về bệnh TCM trước thời điểm này phụ thuộc vào sự tự giác khai báo của các bác sĩ lâm sàng. Số mắc bệnh được báo cáo tăng mạnh sau khi bệnh TCM được xếp vào loại bệnh “C” cần phải khai báo, và gần như tất cả các tỉnh đều báo cáo có bệnh TCM. Năm tỉnh có số mắc cao nhất là Quảng Đông (11.374), An Huy (9.235), Chiết Giang (6.134), Sơn Đông (4.566) và Hà Nam (3.230). EV71 chiếm 54,5% trong số 582 mẫu bệnh phẩm được kiểm tra [113].

Năm 2008 được báo cáo từ thành phố Phụ Dương, tỉnh An Huy, nơi 6.049 trường hợp mắc được báo cáo từ ngày 01 tháng 3 đến 9 tháng năm 2008. Trong số đó, 353 (5,8%) trường hợp nặng và 22 bệnh nhân đã tử vong (tỷ suất tử vong trên số ca mắc là 0,4%) [113].

Trong năm 2009, số mắc bệnh TCM ở Trung Quốc lên tới 1.155.525 trường hợp, trong đó có 13.810 (1,2%) trường hợp nghiêm trọng và 353 (0,03%) tử vong. Các ca mắc (chẩn đoán lâm sàng và chẩn đoán bằng xét nghiệm) phân bố rộng khắp Trung Quốc. Trong số những trường hợp được xét nghiệm, EV71 chiếm 41% các trường hợp, chiếm 81% các trường hợp nghiêm trọng và chiếm 93% số ca tử vong.

## Malaysia

Vào đầu tháng tám năm 1997, tại Sarawak (Malaysia), đã xảy ra một vụ bùng phát dịch TCM mà tác nhân chủ yếu là EV71. Từ 1 tháng sáu-30 Tháng Tám năm 1997, có 2.628 trường hợp mắc được báo cáo về Sở Y tế Sarawak. Trong thời gian xảy ra dịch, 889 bệnh nhân phải nhập viện, trong đó có 39 bệnh nhân biểu hiện viêm màng não vô trùng hoặc liệt mềm cấp tính. Có 29 trẻ em dưới 6 tuổi (trung bình 1,5 tuổi, giao động từ 6 tháng đến dưới 6 tuổi, tỷ số nam: nữ là 1,9: 1) trước đó hoàn toàn khỏe mạnh đã tử vong do suy tuần hoàn hô hấp kịch phát. EV71 đã được phân lập từ 6 trong 29 ca tử vong [37]. Cuối năm 1997, một vụ bùng phát dịch xảy ra ở bán đảo Malaysia, với 4.625 bệnh nhân nhập viện và 11 bệnh nhân tử vong [103].

Từ tháng ba năm 1998, Sarawak đã thiết lập một chương trình giám sát trọng điểm cho bệnh TCM. Từ tháng ba năm 1998 đến tháng sáu năm 2005 chương trình giám sát đã thu thập 4.290 mẫu bệnh phẩm từ 2.950 trẻ em, với tỷ lệ nam và nữ của 1.4:1. Trong thời gian đó, hai vụ bùng phát dịch lớn đã xảy ra vào năm 2000 và 2003. EV71 là typ huyết thanh được phân lập chủ yếu của cả 2 vụ dịch này [99]. Chương trình giám sát trọng điểm ở Sarawak tiếp tục xác định thêm 2 vụ bùng phát dịch: một trong năm 2006 và một vụ khác trong năm 2008/2009.

## Việt Nam

Ở miền Nam Việt Nam, dịch viêm não cấp liên quan đến bệnh TCM đã được báo cáo lần đầu tiên tại thành phố Hồ Chí Minh vào năm 2003. Đến năm 2005, hệ thống giám sát trọng điểm tại bệnh viện nhi thành phố Hồ Chí Minh ghi nhận được 764 trẻ em mắc bệnh TCM, với hầu hết các trường hợp (96,2%) là trẻ dưới năm tuổi. Tất cả các bệnh nhân đều được lấy mẫu bệnh phẩm và HEV được phân lập từ 411 bệnh nhân. Trong số đó, 173 (42,1%) là EV71, và 214 (52,1%) là CV A16. Trong số những bệnh nhân nhiễm EV71,

51 (29,3%) có biến chứng thần kinh cấp và 3 (chiếm 1,7%) trường hợp tử vong (45).

Ở miền Bắc Việt Nam, EV71/C4 đã được xác định ở một bệnh nhân viêm não cấp vào năm 2003. Từ năm 2005 đến năm 2007, EV71/C5 được xác định ở 7 bệnh nhân liệt mềm cấp tính. Tất cả các trường hợp mắc đều dưới 5 tuổi. Trong năm 2008, 88 trường hợp bệnh TCM được báo cáo từ 13 tỉnh. Kết quả phân lập virus từ 88 trường hợp này xác nhận rằng 33 trường hợp (37,5%) có enterovirus dương tính, trong đó có 9 (27,3%) là EV71, 23 (69,7%) là CV A16, và 1 là CVA10. Không xảy ra trường hợp nghiêm trọng hoặc tử vong nào. Phần lớn các trường hợp bệnh dưới 5 tuổi.

Trong giai đoạn từ 2008 đến 2010-giai đoạn giám sát trọng điểm-số ca mắc bệnh TCM trung bình tại khu vực phía Nam là 10.000 ca/năm với tỉ suất chết/mắc là 0,2%. Bệnh tăng cao vào các tháng cuối năm (từ tháng 9 đến tháng 11) và lưu hành phổ biến tại các tỉnh miền Đông Nam Bộ. Bệnh xuất hiện nhiều ở trẻ dưới 2 tuổi (78,29%) và nam có tỉ lệ mắc bệnh nhiều hơn nữ (61,43%). Trong số 350 bệnh nhân được lấy mẫu xét nghiệm, 216 (61,71%) trường hợp xác định dương tính với các tác nhân virus đường ruột bao gồm EV71 (22%, 77/216) và các EV khác như Coxackie A16, Echo... (chiếm 39,71%, 139/216) [28]

Từ năm 2011, bệnh TCM chính thức được đưa vào hệ thống báo cáo thường quy theo quy định tại Thông tư số 48/2010/TT-BYT, ngày 31/12/2010 của Bộ trưởng Bộ Y tế [4]. Ngay trong năm này, hệ thống giám sát bệnh TCM ở khu vực phía Nam ghi nhận có sự gia tăng đột biến về ca mắc và tử vong, với số ca mắc gấp 6 lần, số ca tử vong gấp 6 - 24 lần so với giai đoạn 2008 - 2010. Tỉ lệ chết/mắc là 0,2%. Tỷ lệ mắc bệnh cao nhất ở nhóm trẻ dưới 3 tuổi (chiếm 80%). Trước đây bệnh TCM có hai đỉnh dịch trong năm. Năm 2011 dịch chỉ có 1 đỉnh vào tháng 9-10. [13]

**Bảng 1.4. Tình hình bệnh TCM ở khu vực phía nam từ 2005-2011**

| Năm  | Số mắc | Số chết | Tỷ suất chết/mắc |
|------|--------|---------|------------------|
| 2005 | 441    | 13      | 2,95             |
| 2006 | 2.284  | 13      | 0,57             |
| 2007 | 2.988  | 14      | 0,47             |
| 2008 | 10.958 | 25      | 0,23             |
| 2009 | 10.640 | 23      | 0,22             |
| 2010 | 10.128 | 6       | 0,06             |
| 2011 | 67.396 | 145     | 0,20             |

Nguồn: Trần Ngọc Hữu [13]

Do không có số liệu về tỷ suất mới mắc bệnh (số mới mắc trên dân số nguy cơ) hoặc gánh nặng bệnh tật của bệnh TCM trong dân số vì hệ thống giám sát chỉ ghi nhận những ca mắc bệnh TCM (không có mẫu số) nhưng chỉ với số mắc và chết do bệnh TCM năm 2012 cũng phần nào nói lên tác động của bệnh lên dân số so với các bệnh truyền nhiễm khác.

Năm 2012, bệnh TCM có số mắc đứng thứ 2 và số chết đứng thứ 3 trong 10 bệnh truyền nhiễm có số mắc và chết cao nhất ở Việt Nam (Bảng 1.5).

**Bảng 1.5. Mười bệnh có số mắc và chết cao nhất tại Việt Nam năm 2012**

| TT | Bệnh             | Số mắc  | TT | Bệnh            | Số chết |
|----|------------------|---------|----|-----------------|---------|
| 1  | Tiêu chảy        | 725.810 | 1  | Dại             | 98      |
| 2  | Tay chân miệng   | 157.654 | 2  | Sốt xuất huyết  | 80      |
| 3  | Sốt xuất huyết   | 86.026  | 3  | Tay chân miệng  | 45      |
| 4  | Sốt rét          | 43.717  | 4  | Viêm não virus  | 16      |
| 5  | Lỵ trực trùng    | 42.524  | 5  | Uốn ván sơ sinh | 15      |
| 6  | Quai bị          | 30.650  | 6  | Sốt rét         | 8       |
| 7  | Thủy đậu         | 27.380  | 7  | Não mô cầu      | 7       |
| 8  | Lỵ amíp          | 23.211  | 8  | Liên cầu lợn    | 6       |
| 9  | Bệnh do VR adeno | 14.710  | 9  | Tiêu chảy       | 6       |
| 10 | Viêm gan virus   | 10.047  | 10 | Cúm A(H5N1)     | 2       |

Nguồn: Cục Y tế Dự Phòng

**Bảng 1.6. Typ virus gây bệnh năm 2011**

| Khu vực    | Tổng số mẫu xét nghiệm | Dương tính |         | EV71   |         | EV khác |         |
|------------|------------------------|------------|---------|--------|---------|---------|---------|
|            |                        | Số mẫu     | Tỷ lệ % | Số mẫu | Tỷ lệ % | Số mẫu  | Tỷ lệ % |
| Cả nước    | 3.703                  | 2.736      | 73,9    | 1.613  | 59,0    | 1.123   | 41,0    |
| Miền Bắc   | 634                    | 383        | 60,4    | 119    | 31,1    | 264     | 68,9    |
| Miền Trung | 474                    | 329        | 69,4    | 157    | 47,7    | 172     | 52,3    |
| Miền Nam   | 2.192                  | 1.859      | 84,8    | 1.322  | 71,1    | 537     | 28,9    |
| Tây Nguyên | 403                    | 165        | 40,9    | 15     | 9,1     | 150     | 90,9    |

*Nguồn: Cục Y tế Dự Phòng*

**Bảng 1.7. Typ virus gây bệnh năm 2012**

| Khu vực    | Tổng số mẫu xét nghiệm | Dương tính |         | EV71   |         | EV khác |         |
|------------|------------------------|------------|---------|--------|---------|---------|---------|
|            |                        | Số mẫu     | Tỷ lệ % | Số mẫu | Tỷ lệ % | Số mẫu  | Tỷ lệ % |
| Cả nước    | 2.911                  | 1.996      | 68,6    | 1.288  | 64,5    | 708     | 35,5    |
| Miền Bắc   | 730                    | 443        | 60,7    | 252    | 56,9    | 191     | 43,1    |
| Miền Trung | 752                    | 487        | 64,8    | 196    | 40,2    | 291     | 59,8    |
| Miền Nam   | 1.127                  | 937        | 83,1    | 744    | 79,4    | 193     | 20,6    |
| Tây Nguyên | 302                    | 129        | 42,7    | 96     | 74,4    | 33      | 25,6    |

*Nguồn: Cục Y tế Dự Phòng*

Trong 2 năm giám sát (2011-2012), trong số các mẫu bệnh phẩm dương tính với enterovirus, EV71 chiếm từ 59% đến 65%. Tỷ lệ nhiễm EV71 cao làm gia tăng mối lo ngại về nguy cơ bùng nổ dịch, đe dọa đến sức khỏe và tính mạng của người dân, bởi vì EV71 là một chỉ số quan trọng liên quan đến các ca bệnh TCM trầm trọng và tử vong.

### **Tỉnh Đắk Lắk, Việt Nam**

Tỉnh Đắk Lắk, là một trong những tỉnh có số mắc TCM cao nhất ở khu vực Tây Nguyên. Tỉnh Đắk Lắk có 15 thành phố, thị xã và huyện với dân số là 1,7 triệu.

Năm 2008 đã ghi nhận những ca TCM đầu tiên tại bệnh viện đa khoa tỉnh Đắk Lắk. Đến tháng 6 năm 2011, bắt đầu triển khai hoạt động giám sát bệnh TCM như là bệnh bắt buộc phải khai báo thường quy. Từ dữ liệu của hệ thống giám sát cho thấy bệnh TCM xuất hiện ở tất cả các địa phương trong tỉnh. Bệnh TCM xuất hiện rải rác quanh năm, và số mắc tăng đột biến vào những tháng 9 đến tháng 11.

Cũng như các nghiên cứu khác, bệnh TCM xảy ra chủ yếu ở trẻ em. Kết quả cho thấy 75% bệnh xảy ra ở trẻ dưới 3 tuổi, 95% xảy ra ở trẻ dưới 5 tuổi. Nhóm tuổi từ 12 đến 23 tháng là mắc cao nhất [30].

#### ***1.2.3.2. Tại các nước ngoài khu vực châu Á Thái Bình Dương***

Dịch tễ học mô tả về bệnh TCM hoặc nhiễm EV71 ở các nước bên ngoài khu vực Tây Thái Bình Dương ít được ghi nhận. Ở Hà Lan, chỉ những ca nhiễm EV71 nặng, nhập viện mới được báo cáo trong hệ thống giám sát quốc gia. Từ năm 1963 đến 2008 không có trường hợp nhiễm EV71 nào tử vong, và năm 2007 sau một khoảng thời gian dài 21 năm bệnh lưu hành ở mức thấp, có 58 trường hợp nhiễm EV71 cần nhập viện đã được báo cáo [109].

Ở Vương quốc Anh, EV71 được phân lập hàng năm từ 1998 đến 2006 (trừ năm 2003) là bằng chứng cho thấy EV71 lưu hành liên tục tại quốc gia này. Trong khoảng thời gian 8 năm, có 32 bệnh nhân nhiễm EV71 kèm theo biến chứng thần kinh và/hoặc có biểu hiện ở da, và 1 ca viêm não tử vong [35].

Ở Na Uy, một nghiên cứu dọc được thực hiện từ tháng chín năm 2001 đến tháng mười một năm 2003, cho thấy có lưu hành những trường hợp nhiễm EV71 không triệu chứng. Đối tượng nghiên cứu là 113 trẻ 3 tháng tuổi khỏe mạnh được theo dõi hàng tháng bằng cách ghi nhận các dữ liệu lâm sàng và xét nghiệm phân cho đến khi trẻ được 28 tháng tuổi. Tỷ lệ EV71 trong các mẫu phân cho thấy EV71 lưu hành rải rác từ tháng mười năm 2002 đến tháng mười năm 2003. Tuy nhiên, trong cùng thời gian này, dữ liệu từ một hệ thống



giám sát khác cho thấy không có sự gia tăng tương ứng về số lượng bệnh nhân cùng độ tuổi mắc viêm não, bệnh TCM hoặc VHMN nhập viện [115].

### **Tóm lại:**

Bệnh TCM do enterovirus gây ra phân bố khắp toàn cầu, nhưng khu vực bị ảnh hưởng nhiều nhất là khu vực Đông Á (Nhật Bản, Hàn Quốc, Trung Quốc...) và Đông Nam Á (Việt Nam, Malayxia, Singapore...)

Bệnh có xu hướng gia tăng và duy trì ở mức cao trong những năm gần đây.

Bệnh TCM xảy ra chủ yếu ở trẻ em < 5 tuổi, chiếm tỷ lệ từ 85% đến 96% trong các vụ dịch [33],[108],[113],[120]. Trong số những trẻ mắc bệnh TCM, trẻ trai thường chiếm ưu thế. Theo kết quả của một số nghiên cứu, tỉ số mắc bệnh giữa nam và nữ từ 1,4 đến 1,9 [28],[103],[120].

Giống như các enterovirus khác, mô hình gây bệnh của EV71 theo mùa rõ rệt và thay đổi theo khu vực địa lý.

**Bảng 1.8. Số mắc TCM ở một số nước Châu Á Thái Bình Dương**

| <b>Quốc gia</b> | <b>Năm 2010</b> | <b>Năm 2011</b> | <b>Năm 2012</b> | <b>Năm 2013</b> |
|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| Trung Quốc      | 1.734.457       | 1.512.064       | 2.071.237       | 1.651.959       |
| Hồng Kông       | 883             | 423             | 480             | 1.595           |
| Ma Cao          | 1.023           | 1.171           | 1.777           | 2.078           |
| Nhật Bản        | 148.717         | 339.647         | 67.981          | 281.149         |
| Hàn Quốc        | 3.7             | 11,1            | 4,3             | 6.3             |
| Singapore       | 30.286          | 19.190          | 36.518          | 26.473          |
| Việt Nam        |                 | 106.508         | 148.366         | 63.109          |

*Nguồn: Tổ chức Y tế thế giới khu vực Châu Á Thái Bình Dương (WPRO)*

Mặc dù chưa tính được tỷ lệ mắc và gánh nặng bệnh tật của bệnh TCM, tuy nhiên số liệu từ Việt Nam cho thấy bệnh TCM hiện đang là vấn đề y tế công cộng trong những năm gần đây (Số mắc đứng thứ 2, số chết đứng thứ 3 trong số 10 bệnh truyền nhiễm ở Việt Nam).

### **1. 3. YẾU TỐ TIỀN LƯỢNG BỆNH TAY CHÂN MIỆNG**

Các enterovirus gây một loạt các bệnh cảnh lâm sàng, từ không triệu chứng, rối loạn tiêu hóa, phát ban sẩn nước và đến các biểu hiện nặng nhất là tổn thương thần kinh trung ương, suy tuần hoàn hô hấp. Câu hỏi đặt ra là yếu tố hoặc nhóm yếu tố nào quyết định mức độ nặng (có tổn thương thần kinh trung ương) của bệnh TCM. Câu hỏi này rất quan trọng và có ý nghĩa thực tiễn trong công tác phòng ngừa và điều trị bệnh TCM nặng. Nhằm tìm câu trả lời, chúng tôi điếm qua những nghiên cứu ở trên thế giới cũng như ở Việt Nam liên quan đến vấn đề này.

#### **1.3.1. Tác nhân gây bệnh**

##### **1.3.1.1. *Enterovirus 71***

Trong số các enterovirus gây bệnh TCM, EV71 là tác nhân thường gây ra bệnh cảnh trầm trọng hơn. Nghiên cứu đặc điểm dịch tễ và di truyền học những trường hợp TCM nặng (độ 4) và tử vong ở khu vực nam Việt Nam năm 2011-2013 cho thấy EV71 chiếm đến 95% trong số những mẫu dương tính với enterovirus [22]. Một nghiên cứu khác tại tỉnh Hồ Nam của Trung Quốc từ 2010 đến 2012 về mối liên quan giữa các trường hợp TCM nhẹ và nặng cho thấy có sự tương quan tuyến tính giữa tỷ lệ phát hiện EV71, khả năng phát hiện EV71 tăng tương ứng với bệnh TCM nhẹ, TCM nặng và TCM tử vong (25,78%, 52,20% và 84,18%) [72].

Tuy nhiên, EV71 có nhiều phân nhóm gen khác nhau như A, B1 đến B5, C1 đến C5. Liệu có một phân nhóm gen nào của EV71 quyết định cho mức độ trầm trọng của bệnh hay không vẫn cần phải có thêm những bằng chứng.

##### **1.3.1.2. *Phân nhóm gen của EV71***

Các biểu hiện lâm sàng trong các đợt bùng phát dịch TCM do EV71 thay đổi trong suốt những thập kỷ vừa qua. Ban đầu, dịch xảy ra ở châu Âu với tỷ lệ bệnh nhân biểu hiện bại liệt cao nhất (21%) và một số ít biểu hiện ở da

niêm [49],[88]. Ngược lại, những vụ dịch được báo cáo ở khu vực châu Á-Thái Bình Dương sau những năm 1980 có cả những biểu hiện bệnh lý ở da niêm lẫn biểu hiện thần kinh [36],[63],[121]. Điều đó gợi ý rằng phân nhóm khác nhau của EV71 gây ra những biểu hiện bệnh lý khác nhau.

Qua so sánh biểu hiện lâm sàng ở các bệnh nhân TCM có biến chứng thần kinh với các phân nhóm gen thu được từ các vụ dịch ở một số quốc gia, gợi ý rằng đặc tính sinh học của các phân nhóm gen khác nhau liên quan đến độc lực thần kinh. Ở Perth, năm 1999, cả hai phân nhóm B3 và C2 đều lưu hành [84]. Phân nhóm C2 có liên quan đến dịch bệnh năm 1998 tại Đài Loan (Trung Quốc) và gần như được phân lập từ hầu hết các trẻ có dấu hiệu thần kinh trầm trọng [83],[85]. Ngược lại, phân nhóm B3 được phân lập chủ yếu là từ trẻ em bị bệnh TCM không biến chứng [84]. Trong một nghiên cứu tiến cứu khác ở Sarawak, phân nhóm B4 hoặc B5 chiếm ưu thế trong số những bệnh nhân TCM có EV71 dương tính, tuy nhiên phân nhóm B4 ít có khả năng gây nhiễm trùng thần kinh trung ương hơn so với phân nhóm B5 [96].

Một bằng chứng khác cho thấy những chủng EV71 khác nhau có thể gây ra bệnh lý khác nhau qua một nghiên cứu trên khỉ. Hashimoto và Hagiwara (1983) đã tiến hành thí nghiệm tiêm dưới da cho khỉ virus EV71 phân lập từ bệnh nhân đã gây ra bệnh bại liệt ở khỉ đuôi dài [57]. Trong nghiên cứu này, các nhà nghiên cứu phát hiện sự hiện diện của hai chủng virus EV71: chủng có khả năng chịu nhiệt và chủng nhạy cảm với nhiệt. Trên khỉ đuôi dài cho thấy các chủng chịu nhiệt có độc lực với thần kinh hơn chủng nhạy cảm với nhiệt. Một nghiên cứu sau đó cho thấy một số yếu tố quyết định cấu trúc phân tử tại khu vực VP1, VP2 và 2C trao đổi chủng nhạy cảm với nhiệt và kiểu hình ít độc lực của EV71, chỉ ra rằng biến đổi di truyền trong bộ gen của virus có thể góp phần gây ra độc lực thần kinh và bệnh sinh của EV71 [34]. Các mô hình trên động vật hiện nay có thể được sử dụng để nghiên cứu sâu hơn về bệnh sinh của bệnh, thuốc kháng virus và thử nghiệm vacxin phòng bệnh.

Từ kết quả của những nghiên cứu trên cho thấy, mối liên quan giữa các phân nhóm gen của EV71 và mức độ trầm trọng của bệnh cho những kết quả không thống nhất, hiện vẫn chưa có bằng chứng về mối liên quan giữa kiểu gen EV71 và độ trầm trọng của bệnh và rất cần có thêm những phân tích hệ thống cẩn thận hơn để phân định mối liên quan này.

Như vậy, tác nhân gây bệnh TCM nặng thường do EV71, trong đó có một số phân nhóm gen có độc lực cao. Tuy nhiên, vẫn còn một tỷ lệ những bệnh nhân nhiễm EV71 không có biểu hiện của biến chứng nặng, hoặc bệnh nhân nhiễm enterovirus (không phải EV71) vẫn có thể xuất hiện những biến chứng nặng. Có nghĩa là ngoài tác nhân gây bệnh là EV71, phải có những yếu tố khác làm gia tăng hoặc thúc đẩy diễn tiến lâm sàng của bệnh TCM thông thường sang bệnh TCM nặng, gây tử vong nếu không được theo dõi và chăm sóc kịp thời.

Trong khi chưa có vacxin để phòng bệnh TCM, việc nghiên cứu những yếu tố khác làm gia tăng nguy cơ bệnh TCM nặng có ý nghĩa thiết thực trong việc phòng ngừa tử vong do bệnh TCM. Đặc biệt khi hầu hết các cơ sở y tế không đủ điều kiện để xác định tác nhân gây bệnh là EV71 hay các enterovirus khác, thì các yếu tố nguy cơ khác sẽ giúp cho các bác sỹ lâm sàng nhanh chóng phân loại bệnh nhân TCM, đưa ra những quyết định kịp thời trong quá trình theo dõi, chăm sóc và điều trị bệnh nhân TCM.

#### **1.3.1.3. Liều lây nhiễm ban đầu**

Một yếu tố có khả năng gây nên bệnh TCM biến chứng thần kinh là liều lây nhiễm virus ban đầu. Liều lây nhiễm ban đầu càng cao, càng dễ gây ra những biến chứng thần kinh, tuần hoàn và hô hấp. Tuy nhiên, hiện chưa có những bằng chứng cho điều này.

### **1.3.2. Yếu tố khác**

#### **1.3.2.1. Yếu tố di truyền**

HLA-A33 (kháng nguyên bạch cầu người A33) được cho rằng có liên quan đến tính cảm nhiễm EV71, đặc biệt ở người châu Á nơi mà tỉ lệ HLA-A (17% -35%) cao hơn so với người da trắng. Ngoài ra, HLA-A2 có thể liên quan tới gia tăng nguy cơ biến chứng tim phổi [38].

#### **1.3.2.2. Tính miễn dịch**

Nhiều nghiên cứu cho thấy bệnh TCM nặng có liên quan đến tuổi của bệnh nhân. Trẻ có độ tuổi từ 1-5 thì mắc bệnh TCM nặng, có nhiều biến chứng thần kinh hơn so với trẻ trên 5 tuổi [51],[79],[107],[108]. Có lẽ vì khả năng miễn dịch ở trẻ em dưới 5 là thấp so với trẻ trên 5 tuổi [102].

#### **1.3.2.3. Giới tính**

Nam có nhiều khả năng mắc bệnh TCM hơn so với nữ [28],[103],[120]; Tuy nhiên, kết quả từ một nghiên cứu gộp không cho thấy có liên quan đáng kể giữa giới và bệnh TCM nặng [51].

#### **1.3.2.4. Các dấu hiệu lâm sàng và cận lâm sàng**

- Sốt: trong bệnh TCM bệnh nhân thường chỉ sốt nhẹ kèm theo những mụn nước ở tay chân miệng. Ở những bệnh nhân TCM có biến chứng, thường có sốt cao hơn với đỉnh nhiệt từ  $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$  hoặc  $\geq 39,0^{\circ}\text{C}$  tùy theo nghiên cứu [27],[119].

- Thời gian kéo dài của sốt cũng là một yếu tố cảnh báo bệnh TCM biến chứng. Các nghiên cứu chỉ ra rằng sốt kéo dài từ 3 ngày trở lên thường gặp ở trẻ TCM nặng [17],[119].

- Không loét miệng: bệnh tay chân miệng có biểu hiện chính là sốt và nổi bóng nước ở tay chân và miệng. Ngoài ra, một số bệnh nhân có kèm theo loét miệng. Nghiên cứu của Chong và cs [48] cho thấy không có triệu chứng loét miệng là một yếu tố dự đoán bệnh TCM nặng hoặc tử vong. Nghiên cứu ở Bệnh viện Nhi đồng 1, Việt Nam cũng cho kết quả tương tự [27], dấu hiệu

loét miệng có nguy cơ mắc TCM nặng giảm xuống với  $OR=0,6$  (KTC95% 0,4 - 0,9). Nhận xét 71 trường hợp TCM nặng ở Bệnh viện An Giang [17], các tác giả cũng nhận thấy nguy cơ tử vong ở trẻ TCM nặng không có dấu hiệu loét miệng cũng cao hơn so với trẻ TCM có loét miệng với  $p < 0,045$ . Yang và cộng sự [119] trong một nghiên cứu bệnh chứng cho thấy ở bệnh nhân TCM có dấu hiệu loét miệng thì nguy cơ mắc TCM nặng giảm xuống với  $OR = 0,001$  (KTC 95% = 0,000-0,009). Chưa thấy các tác giả giải thích tại sao dấu hiệu loét miệng lại gặp nhiều hơn ở nhóm TCM nhẹ.

- Tiền sử ngủ gà/ngủ lịm: một biểu hiện sớm của bệnh tay chân miệng có biến chứng là ngủ gà/ngủ lịm. Chang et al. cho rằng một tiền sử ngủ gà có thể là một dấu hiệu lâm sàng đặc biệt hữu ích cho thấy có tổn thương thần kinh trong 2 ngày đầu tiên của bệnh, bởi vì lúc này các biểu hiện của TCM nặng thường mơ hồ khó nhận biết kể cả đối với các bác sĩ có nhiều kinh nghiệm [42].

- Giật mình (rung giật cơ: myoclonic jerk): từng cơn ngắn 1-2 giây, chủ yếu ở tay và chân, dễ xuất hiện khi bắt đầu giấc ngủ hay khi cho trẻ nằm ngửa. Nếu biểu hiện giật mình xảy ra thường xuyên hơn ( $\geq 2$  lần trong 30 phút), hoặc trẻ giật mình khi được thăm khám là biểu hiện của bệnh lý tổn thương thần kinh trung ương [5].

- Thở nhanh, mạch nhanh: khi thân não bị tổn thương, dấu hiệu rối loạn hệ thống thần kinh thực vật trở nên rõ ràng, chẳng hạn như ra mồ hôi và rối loạn hô hấp. Ở giai đoạn này, xuất hiện các dấu hiệu thở nhanh, nhịp tim nhanh kéo dài và tăng huyết áp [17],[27], hình ảnh siêu âm tim hàng loạt cho thấy chức năng tim suy giảm nhanh chóng [52],[53]. Những bệnh nhân này cần được chăm sóc tích cực với sự theo dõi liên tục tình trạng huyết động.

- Số lượng bạch cầu tăng là một dấu hiệu cận lâm sàng cho thấy bệnh TCM đang ở tình trạng nặng. Theo Tăng Chí Thượng [27], khi chọn ngưỡng BC tăng trên 10.000/ $\mu$ l; trên 13.000/ $\mu$ l; trên 16.000/ $\mu$ l thì nguy cơ mắc TCM

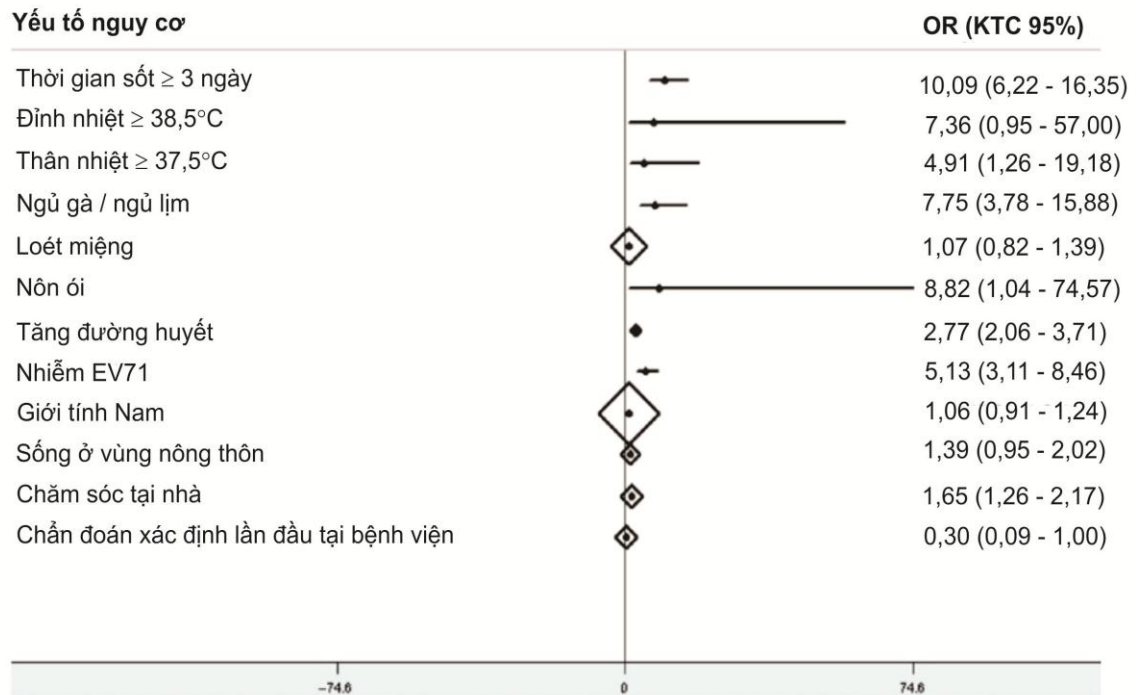
nặng tăng theo tương ứng là 1,8 (1,1-2,8); 1,9 (1,2-2,9); 2,8 (1,6-4,9). Nghiên cứu ở Bệnh viện An Giang cũng thấy có tăng BC ở nhóm TCM tử vong ( $17.900/\mu\text{l} \pm 5.300$ ) so với nhóm TCM không tử vong ( $15.200/\mu\text{l} \pm 5.400$ ) nhưng do cỡ mẫu còn quá nhỏ nên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ). Tăng kích thích hệ thống thần kinh giao cảm được cho là nguyên nhân gây nên tăng BC ở những trường hợp TCM nặng [77].

- Đường huyết: tăng đường huyết gặp trong những trường hợp TCM nặng [17]. Tăng đường huyết có thể là kết quả của sự mất cân bằng nội môi glucose máu trong đó hệ thống thần kinh tự động đóng một vai trò thiết yếu. Hệ thống thần kinh giao cảm bị kích thích làm cho tăng adrenaline, tăng glucagon và giảm insulin máu [42]. Tác giả Yuyun Li và cộng sự [74] trong một nghiên cứu hệ thống từ 37 nghiên cứu ở Trung Quốc, Đài Loan cho thấy có tăng đường huyết, tăng bạch cầu trong nhóm TCM nặng.

Nhiều nghiên cứu riêng lẻ khác nhau, đôi khi cho những kết quả không thống nhất. Đó là do thiết kế nghiên cứu khác nhau, cách chọn và phân loại các đối tượng cũng khác nhau. Để có thêm những bằng chứng về các triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng dự đoán cho bệnh tay chân miệng nặng, một nghiên cứu tổng quan hệ thống (systematic review) hoặc nghiên cứu gộp (meta analysis) là rất cần thiết.

Một nghiên cứu gộp [51] bao gồm 7 nghiên cứu bệnh chứng, 12 nghiên cứu hồi cứu nhằm đánh giá những yếu tố nguy cơ của bệnh tay chân miệng nặng cho kết quả ở hình 1.2.

- Những triệu chứng tiên lượng bệnh tay chân miệng nặng: thời gian sốt  $\geq 3$  ngày, đỉnh nhiệt  $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ , ngủ gà/ngủ lịm, nôn ói nhiều, tăng đường huyết, nhiễm EV71, chăm sóc tại nhà.
- Những triệu chứng/yếu tố không có ý nghĩa trong tiên lượng bệnh tay chân miệng nặng: loét miệng, giới tính nam, sống ở vùng nông thôn, chẩn đoán xác định lần đầu tại bệnh viện.



Nguồn Fang Y.C và cs [51]

**Hình 1.1. Yếu tố nguy cơ của bệnh tay chân miệng nặng**



## Chương 2

### ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Trong nghiên cứu này, chúng tôi sử dụng hai thiết kế nghiên cứu: nghiên cứu cắt ngang và nghiên cứu bệnh chứng.

**Nghiên cứu cắt ngang:** để mô tả đặc điểm dịch tễ của bệnh TCM, chúng tôi thu thập thông tin về tất cả các trường hợp mắc bệnh TCM được báo cáo từ các bệnh viện, các trung tâm y tế dự phòng về Trung tâm y tế dự phòng tỉnh Đắk Lắk trong bốn năm 2012 - 2015, đồng thời sử dụng số liệu dân số của tỉnh Đắk Lắk tương ứng theo từng năm để tính tỷ lệ mới mắc bệnh TCM.

**Nghiên cứu bệnh chứng bắt cặp:** để xác định các yếu tố liên quan đến tình trạng nặng của bệnh TCM. Các ca bệnh là những trường hợp mắc TCM nặng, các ca chứng là những trường hợp mắc TCM nhẹ. Các trường hợp mắc TCM nặng và nhẹ đều nhập viện điều trị tại bệnh viện đa khoa tỉnh Đắk Lắk và bệnh viện Nhi Đồng Nai.

#### 2. 1. NGHIÊN CỨU CẮT NGANG

##### 2.1.1. Đối tượng nghiên cứu

Báo cáo ca bệnh TCM tại trung tâm Y tế dự phòng tỉnh Đắk Lắk, số liệu dân số tại tỉnh Đắk Lắk.

##### 2.1.2. Thời gian nghiên cứu

Trong thời gian bốn năm 2012-2015.

##### 2.1.3. Địa điểm nghiên cứu

Tỉnh Đắk Lắk

##### 2.1.4. Cỡ mẫu và chọn mẫu

Toàn bộ các trường hợp mắc bệnh TCM được ghi nhận qua hệ thống giám sát ở Trung tâm y tế dự phòng tỉnh Đắk Lắk trong bốn năm 2012-2015, kèm theo dân số tương ứng theo từng năm.

### 2.1.5. Định nghĩa ca bệnh

Ca bệnh TCM được xác định dựa theo hướng dẫn của Bộ Y tế [4],[6]:

#### ***Ca bệnh giám sát:***

- Bệnh nhân có sốt, kèm theo phát ban mụn nước ở tay, chân, miệng (có loét hoặc không).
- Phân độ lâm sàng: 1, 2a, 2b, 3, 4

#### ***Ca bệnh xác định:***

- Ca bệnh nghi ngờ được xác định dương tính với virus đường ruột (EV71 hoặc enterovirus khác)

Trong nghiên cứu này, tất cả các ca bệnh TCM giám sát hoặc xác định đều được ghi nhận.

### 2.1.6. Thu thập số liệu

Dựa vào hệ thống giám sát bệnh TCM ở tỉnh Đắk Lắk, chúng tôi thu thập số liệu thứ cấp từ Trung tâm y tế dự phòng tỉnh Đắk Lắk trong khoảng thời gian từ 2012-2015.

Hệ thống giám sát bệnh TCM ở tỉnh Đắk Lắk được thực hiện dựa theo hướng dẫn của Bộ Y tế [4],[6]. Bệnh nhân TCM được thu thập dựa vào 2 nguồn: từ cộng đồng và từ bệnh viện.

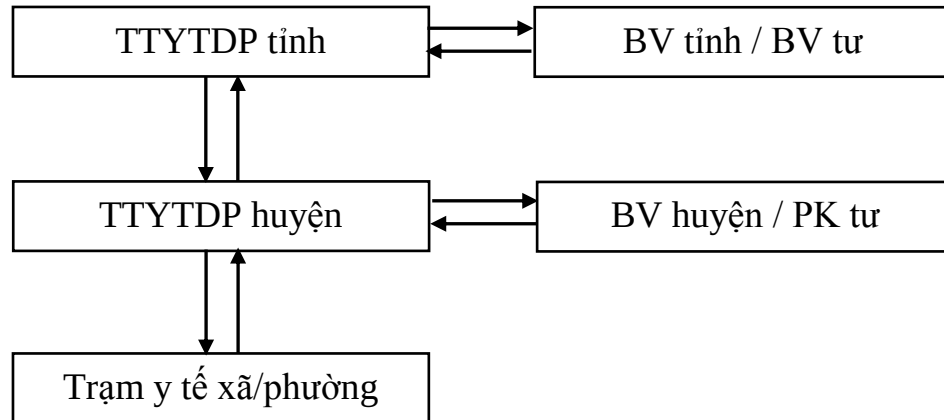
#### ***Báo cáo dựa vào cộng đồng:***

- Y tế xã phường thu thập thông tin ca bệnh TCM trong xã/phường và báo cáo cho TTYT huyện (hàng tuần).
- TTYT huyện xác minh, tổng hợp, phân tích và báo cáo TTYTDP tỉnh hàng tuần.
- TTYTDP tỉnh xác minh, tổng hợp, phân tích và báo cáo Viện VSDTTU/Pasteur và Bộ Y tế hàng tuần.

#### ***Báo cáo dựa vào bệnh viện:***

- Tất cả các bệnh viện và phòng khám báo cáo ca bệnh cho TTYT cùng cấp hàng tuần

- TTYTDP tỉnh xác minh, tổng hợp, phân tích và báo cáo Viện VSDTTU hoặc Viện Pasteur và Bộ Y tế hàng tuần.



**Sơ đồ 2.1. Hệ thống giám sát bệnh TCM ở tỉnh Đắk Lắk**

Các biến số cần thu thập là: tuổi (tính bằng tháng), giới, dân tộc, ngày/tháng / năm khởi phát, địa chỉ cư trú.

Ngoài ra, các số liệu khác về dân số trong các năm 2012-2015 cũng được thu thập từ Trung tâm y tế dự phòng tỉnh Đắk Lắk (phụ lục).

### 2.1.7. Phân tích số liệu

Mô tả sự phân bố các ca bệnh TCM theo các đặc điểm cá nhân, theo thời gian và khu vực (huyện).

Tỷ lệ mới mắc bệnh TCM toàn bộ được tính bằng cách lấy số ca mới mắc bệnh tay chân miệng từ ngày 1 tháng 1 đến 31 tháng 12 của năm, chia cho dân số Đắk Lắk trong cùng năm.

Tỷ lệ mới mắc TCM theo nhóm tuổi, theo giới, theo dân tộc và theo địa bàn cư trú được tính bằng cách lấy số mới mắc TCM theo những đặc trưng trên trong một năm chia cho dân số từng nhóm tuổi, giới tính, dân tộc và địa bàn cư trú của năm đó.

Tháng dịch trong năm: dựa theo ngưỡng cảnh báo dịch của Jenicek [67], những tháng trong cùng một năm có số mắc vượt quá ngưỡng  $\bar{x} + 1,96 \times SE$  được xem là tháng dịch. Khi có  $\geq 3$  tháng dịch kế tiếp nhau thì coi là mùa dịch.

Trong đó:  $\bar{x}$  là trung bình số ca mắc trong một năm

$SE$  là sai số chuẩn

Số liệu được xử lý trên máy vi tính bằng phần mềm STATA 10.0.

## **2. 2. NGHIÊN CỨU BỆNH CHỨNG BẮT CẬP**

Thiết kế nghiên cứu được sử dụng nhằm xác định các yếu tố nguy cơ đối với bệnh TCM nặng là thiết kế nghiên cứu bệnh chứng bắt cặp dựa vào bệnh viện, với tỉ số bệnh chứng là 1:1.

Ca bệnh là những trường hợp mắc TCM nặng nhập viện khám và điều trị tại bệnh viện đa khoa tỉnh Đắk Lắk và bệnh viện đa khoa tỉnh Đồng Nai. Ca chứng là những trường hợp mắc bệnh TCM nhẹ nhập viện khám và điều trị tại cùng một bệnh viện. Nhóm bệnh và nhóm chứng được so sánh với nhau về các yếu tố có thể ảnh hưởng đến mức độ nặng của bệnh. Các yếu tố ảnh hưởng đến mức độ nặng bệnh có thể chia thành bốn nhóm: (i) nhóm các yếu tố thuộc về gia đình, môi trường; (ii) nhóm các yếu tố thuộc bản thân trẻ mắc bệnh; (iii) nhóm các yếu tố thuộc về người mẹ; (iii) nhóm các yếu tố lâm sàng và cận lâm sàng.

Tất cả các ca bệnh TCM (theo tiêu chí chọn ca bệnh và ca chứng) được xác định bởi bác sĩ chuyên khoa Nhi, bệnh viện đa khoa tỉnh Đắk Lắk và Đồng Nai và có kết quả xét nghiệm PCR dương tính với tác nhân gây bệnh. Thông tin phơi nhiễm bao gồm thông tin về bản thân trẻ và gia đình trước khi mắc bệnh TCM và ngay khi mắc bệnh TCM được thu thập bởi nhân viên điều dưỡng làm việc tại khoa Nhi cùng bệnh viện. Giám sát viên sẽ theo dõi tiến độ của điều tra viên và kiểm tra tất cả các câu hỏi trong bộ câu hỏi nhằm phát hiện những mâu thuẫn trong các câu trả lời cũng như các dữ liệu chưa được hoàn tất vào cuối mỗi ngày.

### **2.2.1. Đối tượng nghiên cứu**

Trẻ dưới 5 tuổi mắc bệnh TCM nhập viện khám và điều trị tại bệnh đa khoa tỉnh Đắk Lắk và bệnh viện Nhi Đồng Nai.

### 2.2.2. Thời gian nghiên cứu

Thời gian nghiên cứu được bắt đầu vào năm 2012 và kéo dài cho đến khi thu thập đủ cỡ mẫu cho nghiên cứu. Trên thực tế, thời gian kéo dài bốn năm từ 2012 đến 2015.

Từ năm 2012 đến 2014 chúng tôi đã thu thập được 240 ca bệnh TCM nhập viện điều trị tại bệnh viện đa khoa tỉnh Đắk Lắk. Năm 2015, thu thập thêm 60 ca bệnh TCM nhập viện điều trị tại bệnh viện Nhi Đồng Nai.

### 2.2.3. Địa điểm nghiên cứu

Bệnh viện đa khoa tỉnh Đắk Lắk và bệnh viện Nhi Đồng Nai

### 2.2.4. Định nghĩa ca bệnh và ca chứng

#### Định nghĩa ca bệnh TCM

- (i) có sang thương điển hình ở miệng: vết loét đỏ hay bóng nước đường kính 2-3 mm ở vòm khẩu cái, niêm mạc má, lưỡi, lưỡi;
- (ii) hoặc bóng nước có kích thước 2-10 mm ở lòng bàn tay, bàn chân, gối, mông có tính chất: hình bầu dục, nổi cộm hay ẩn dưới da, trên nền hồng ban, không đau, khi bóng nước khô để lại vết thâm, không loét.
- (iii) và có bệnh phẩm dương tính với EV hoặc EV71 bằng kỹ thuật xét nghiệm RT-PCR.

#### Định nghĩa ca bệnh (TCM nặng)

- Định nghĩa ca bệnh TCM [6]: dựa vào dấu hiệu lâm sàng và xét nghiệm RT-PCR dương tính với EV71 hoặc EV khác.
- Phân độ lâm sàng từ độ 2b trở lên (Bộ Y tế [5])

#### Định nghĩa ca chứng (TCM nhẹ)

- Định nghĩa ca bệnh TCM [6]: dựa vào dấu hiệu lâm sàng và xét nghiệm RT-PCR dương tính với EV71 hoặc EV khác..
- Phân độ lâm sàng từ độ 1 đến 2a (Bộ Y tế [5])

### 2.2.5. Cỡ mẫu nghiên cứu

Dựa vào công thức tính cỡ mẫu cho nghiên cứu bệnh chứng bắt cặp được cho dưới đây [82]

$$n = \frac{\left( Z_{1-\alpha/2} (OR+1) + Z_{1-\beta} \sqrt{[(OR+1)^2 - (OR-1)^2 \pi]} \right)^2}{(OR-1)^2 \pi}$$

Độ lớn của OR ít nhất bằng 2

Giả định sự khác biệt về phơi nhiễm giữa ca bệnh và ca chứng là  $\pi = 0,3$

Sai lầm loại I:  $\alpha = 0,05$ , giá trị  $Z_{1-\alpha/2} = 1,96$

Sai lầm loại II  $\beta = 0,20$ , giá trị  $Z_{1-\beta} = 0,84$

$n = 137$  cặp

Thêm 10% số mẫu đề phòng mất thông tin chúng tôi được cỡ mẫu cần thiết cho nghiên cứu là  $n = 150$  cặp (150 bệnh và 150 chứng)

### 2.2.6. Tiến hành chọn đối tượng nghiên cứu

**Chọn ca bệnh:** tất cả những trẻ mắc bệnh TCM nhập viện điều trị, thỏa mãn tiêu chuẩn ca bệnh đều được đưa vào mẫu nghiên cứu. Chọn các đối tượng nghiên cứu tuân tự theo thời gian nhập viện cho đến khi đủ cỡ mẫu.

- *Tiêu chí chọn:* trẻ dưới 5 tuổi, cư trú tại Đắk Lắk hoặc Đồng Nai.
- *Tiêu chí loại trừ:* bệnh nhân TCM nặng trong vòng 24 giờ kể từ lúc nhập viện, gia đình từ chối tham gia nghiên cứu; trẻ không có bố/mẹ hoặc người chăm sóc trong gia đình; trẻ có bệnh kèm theo: dị tật bẩm sinh (tim bẩm sinh, hở hàm ếch ...)

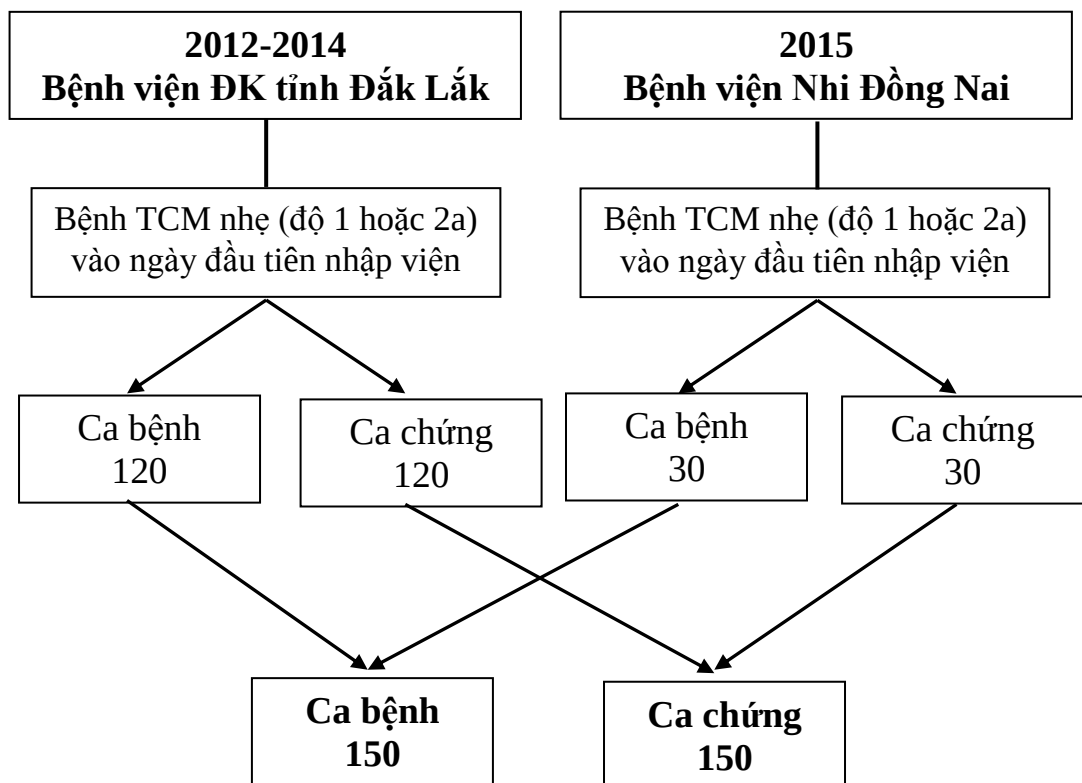
**Chọn ca chứng:** khi xuất hiện ca bệnh nặng, nghiên cứu viên lập danh sách tất cả các ca bệnh TCM nhẹ trong cùng thời gian và chọn theo tiêu chí:

- *Tiêu chí chọn:*
  - Nhập viện điều trị tại cùng bệnh viện với ca TCM nặng.
  - Có tuổi (tháng) cùng với khoảng tuổi của ca bệnh TCM nặng: nhóm dưới 12 tháng; từ 12 đến 35 tháng và từ 36-59 tháng.

- Có cùng giới tính với trẻ bệnh TCM nặng.
- Có cùng dân tộc với trẻ bệnh TCM nặng: dân tộc Kinh và dân tộc thiểu số
- Sống tại địa phương nơi xuất hiện trẻ mắc bệnh TCM nặng.

- *Tiêu chí loại trừ:* gia đình từ chối tham gia nghiên cứu; trẻ không có bố/mẹ hoặc người chăm sóc trong gia đình; trẻ có bệnh kèm theo: dị tật bẩm sinh (tim bẩm sinh, hở hàm ếch ...)

Thời gian, địa điểm và số đối tượng nghiên cứu đã được chọn như sơ đồ dưới đây:



*Sơ đồ 2.2. Thời gian, địa điểm và quy trình lấy mẫu*

### 2.2.7. Cách thu thập thông tin và phân loại đối tượng nghiên cứu

#### *Phân loại và đánh giá bệnh tay chân miệng*

Các bác sĩ chuyên khoa Nhi của bệnh viện đa khoa tỉnh Đắk Lắk và Đồng Nai chịu trách nhiệm xác định bệnh TCM dựa vào các triệu chứng lâm sàng, phân độ lâm sàng theo tiêu chí của Bộ Y tế [5].

### ***Phân loại và đánh giá các phơi nhiễm***

Cả nhóm bệnh (TCM nặng) và nhóm chứng (TCM nhẹ) đều được ghi nhận về tiền sử phơi nhiễm với các yếu tố được cho là có thể ảnh hưởng đến mức độ nặng của bệnh thông qua một bộ câu hỏi phỏng vấn (phụ lục 1). Nhân viên điều dưỡng Nhi khoa chịu trách nhiệm phỏng vấn mặt đối mặt với bố/mẹ hoặc người chăm sóc chính của trẻ. Giám sát viên chịu trách nhiệm kiểm soát các bộ câu hỏi đã ghi nhận thông tin sau mỗi ngày để đảm bảo tính hoàn chỉnh, đầy đủ và chính xác của bộ câu hỏi.

### ***Đánh giá tình trạng suy dinh dưỡng của trẻ dưới 5 tuổi***

#### ***\* Cách tính tuổi:***

Tuổi (tháng) = (ngày nhập viện - ngày sinh)/30,25

Theo WHO tháng tuổi của trẻ được qui ước như sau:

- Trẻ đẻ ra sống 1 ngày đến trẻ 29 ngày: < 1 tháng tuổi.
- Trẻ 1 tháng 1 ngày đến trẻ 1 tháng 29 ngày: 1 tháng tuổi.
- .....
- Trẻ từ 59 tháng 1 ngày đến trẻ 59 tháng 29 ngày: < 60 tháng tuổi

#### ***\* Kỹ thuật xác định cân nặng của trẻ***

- Trước khi cân trẻ phải kiểm tra độ chính xác của cân. Trẻ em được cởi bỏ hết quần áo dài, tã lót.
- Kết quả: cân nặng của trẻ được tính bằng Kilôgam (kg) và ghi tới một chữ số thập phân.

#### ***\* Kỹ thuật xác định chiều cao của trẻ***

- Đối với trẻ dưới 2 tuổi: đo chiều dài nằm. Để thước trên mặt phẳng nằm ngang. Đặt trẻ nằm ngửa, mảnh gỗ chỉ số 0 của thước áp sát đỉnh đầu. Một người ấn thẳng đầu gối và đưa mảnh gỗ ngang thứ hai áp sát gót ngón chân.
- Đối với trẻ trên 2 tuổi: đo chiều cao đứng. Trẻ bỏ dép, đi chân không,



đứng quay lưng vào thước đo sao cho gót chân, mông, vai và đầu theo một đường thẳng áp sát vào thước đo đứng. Dùng thước vuông áp sát đỉnh đầu thẳng góc với thước đo.

- Kết quả: chiều cao của trẻ được tính bằng cm và ghi tới một chữ số thập phân.

**\* Phân loại trẻ em SDD theo WHO 2006**

Sử dụng các số đo nhân trắc dinh dưỡng và đánh giá tình trạng suy dinh dưỡng trẻ em dựa vào Z-Score của các chỉ số: Cân nặng theo tuổi (nhẹ cân); Chiều cao theo tuổi (thấp còi); Cân nặng theo chiều cao (gầy còm).

Theo quần thể tham chiếu do WHO 2006 đề nghị và sử dụng phần mềm WHO Anthro, trẻ có các giá trị dưới đây được xếp loại là suy dinh dưỡng:

- Trẻ nhẹ cân (cân nặng theo tuổi): Z-Score < - 2SD
- Trẻ thấp còi (chiều cao theo tuổi): Z-Score < - 2SD
- Trẻ gầy còm (cân nặng theo chiều cao): Z-Score < - 2SD

***Đánh giá hiểu biết về bệnh TCM ở bà mẹ***

| Hiểu biết của bà mẹ                     | Đúng     | Sai      |
|-----------------------------------------|----------|----------|
| <i>Lây qua đường tiêu hóa</i>           | <i>1</i> | <i>0</i> |
| <i>Lây qua đường hô hấp</i>             | <i>1</i> | <i>0</i> |
| <i>Lây qua đường tiếp xúc trực tiếp</i> | <i>1</i> | <i>0</i> |
| <i>Không lây qua đường máu</i>          | <i>1</i> | <i>0</i> |
| <i>Chưa có vacxin phòng bệnh</i>        | <i>1</i> | <i>0</i> |
| <i>Rửa tay trước khi ăn</i>             | <i>1</i> | <i>0</i> |
| <i>Rửa tay sau khi đi vệ sinh</i>       | <i>1</i> | <i>0</i> |
| <i>Rửa tay sau khi chơi</i>             | <i>1</i> | <i>0</i> |
| <i>Không tiếp xúc với bệnh nhân TCM</i> | <i>1</i> | <i>0</i> |
| <b>Tổng điểm</b>                        | <b>9</b> | <b>0</b> |

Mức kiến thức của bà mẹ sẽ từ 0 đến 9 điểm.

***Đánh giá thực hành chăm sóc trẻ ốm mắc bệnh TCM***

| Điểm chăm sóc trẻ ốm tại nhà       | Đúng     | Sai      |
|------------------------------------|----------|----------|
| <i>Không kiêng tắm</i>             | <i>1</i> | <i>0</i> |
| <i>Không kiêng gió</i>             | <i>1</i> | <i>0</i> |
| <i>Không ủ trẻ trong chăn</i>      | <i>1</i> | <i>0</i> |
| <i>Không kiêng ăn</i>              | <i>1</i> | <i>0</i> |
| <i>Không kiêng uống</i>            | <i>1</i> | <i>0</i> |
| <i>Ăn nhiều bữa</i>                | <i>1</i> | <i>0</i> |
| <i>Thức ăn được làm mát</i>        | <i>1</i> | <i>0</i> |
| <i>Thức ăn được nấu nhuyễn/mềm</i> | <i>1</i> | <i>0</i> |
| Tổng điểm                          | 8        | 0        |

Mức thực hành chăm sóc trẻ ốm theo thứ tự từ thấp nhất đến cao nhất nhận giá trị tương ứng từ 0 đến 8 điểm

***Thu thập mẫu bệnh phẩm***

Điều dưỡng khoa Nhi bệnh viện tỉnh Đắk Lắk và Đồng Nai là người chịu trách nhiệm thu thập các mẫu bệnh phẩm từ bệnh nhi TCM.

Nhân viên lấy mẫu bệnh phẩm (phân và dịch ngoáy họng) được tập huấn về cách lấy mẫu, bảo quản và vận chuyển mẫu bệnh phẩm theo đúng qui trình lấy mẫu bệnh phẩm. Thời gian lấy mẫu bệnh phẩm trong vòng 3 ngày kể từ khi nhập viện. Theo Chung và cộng sự [50], thời gian bài xuất virus kéo dài 2 tuần kể từ ngày khởi phát nên thời điểm lấy mẫu bệnh phẩm trong nghiên cứu này là chấp nhận được.

Sau khi lấy, mẫu được bảo quản trong môi trường chuyên chở virus MEM, giữ lạnh và chuyển ngay về phòng xét nghiệm của Viện Vệ sinh Dịch Tễ Tây Nguyên và Trung tâm Y tế dự phòng tỉnh Đồng Nai. Qui trình phát hiện Enterovirus và Enterovirus 71 được tiến hành như sơ đồ dưới đây.

### **Nguyên lý của xét nghiệm PCR:**

Phản ứng RT-PCR được thực hiện với mục đích khuếch đại một đoạn RNA có trong mẫu bệnh phẩm của bệnh nhân TCM. Đoạn RNA mong muốn được khuếch đại nhờ quá trình luân nhiệt, tạo ra hàng triệu bản sao RNA. Sản phẩm RNA sau phản ứng PCR được đọc bằng tia cực tím nhờ điện di trên thạch có nhuộm ethidium bromide.

RNA tổng số được tách từ mẫu bệnh phẩm lâm sàng nghi nhiễm Enterovirus. Sau đó RNA được cho vào hỗn hợp RT-PCR với môi đặc hiệu trên gen 5'UTR (xác định Enterovirus) và cặp môi đặc hiệu trên gen VP1 (xác định type EV71).

### **2.2.8. Các biến số chính trong nghiên cứu**

#### ***Biến số phụ thuộc:***

- Độ nặng của bệnh TCM: có hai giá trị là TCM nặng (độ lâm sàng 2b+) và TCM nhẹ (độ lâm sàng 1, 2a).

#### ***Biến số độc lập:*** các biến số được chia thành các nhóm sau:

##### *Các yếu tố thuộc về gia đình, môi trường*

- Diện tích nhà ở bình quân: nhận 2 giá trị thấp và không thấp. Diện tích nhà ở bình quân được tính bằng cách lấy diện tích nhà ở chia cho số người trong hộ gia đình ( $\text{m}^2/\text{người}$ ). Diện tích nhà ở bình quân thấp khi ở thành phố: diện tích sàn nhà bình quân đầu người  $< 20 \text{ m}^2/\text{người}$ , ở nông thôn: diện tích sàn nhà bình quân đầu người  $< 14 \text{ m}^2/\text{người}$  [31]
- Loại nền/sàn nhà: nhận 2 giá trị là gạch men và xi măng/đất.
- Loại nước sử dụng cho sinh hoạt: nhận 2 giá trị là nước máy và không phải nước máy (giếng, sông, suối, ao hồ).
- Loại hố xí sử dụng: nhận 2 giá trị là hố xí hợp vệ sinh (hố xí dội nước) và không hợp vệ sinh (hố xí đào).

##### *Các yếu tố thuộc bản thân trẻ*

- Sinh non: nhận 2 giá trị là có và không. Sinh non khi tuổi thai khi sinh

- < 37 tuần và không sinh non khi tuổi thai khi sinh  $\geq 37$  tuần.
- Trọng lượng sơ sinh: nhận 2 giá trị là nhẹ cân và không nhẹ cân. Sinh nhẹ cân khi TLSS < 2.500 gr; không nhẹ cân khi TLSS  $\geq 2.500$  gr.
  - Thứ tự sinh của trẻ: nhận 2 giá trị là con đầu và con thứ.
  - Số con trong gia đình: nhận 2 giá trị là  $\leq 2$  con và  $\geq 3$  con
  - Bú sữa mẹ hoàn toàn trong 6 tháng đầu: nhận 2 giá trị là có và không. Bú sữa mẹ hoàn toàn khi trẻ đến 6 tháng tuổi mới được bổ sung thêm thức ăn hoặc thức uống khác ngoài sữa mẹ. Bú sữa mẹ không hoàn toàn khi trẻ được bổ sung thêm thức ăn, thức uống khi trẻ chưa được 6 tháng tuổi.
  - Suy dinh dưỡng thể nhẹ cân (SDD-NC): nhận 2 giá trị: có và không. SDD-NC có WAZ < - 2SD, không SDD-NC có WAZ  $\geq - 2SD$  (cân nặng theo tuổi dựa trên quần thể tham chiếu của WHO 2006).
  - Suy dinh dưỡng thể thấp còi (SDD-TC): nhận 2 giá trị: có và không. SDD-TC có HAZ < - 2SD, không SDD-TC có HAZ  $\geq - 2SD$  (chiều cao theo tuổi dựa trên quần thể tham chiếu của WHO 2006)
  - Suy dinh dưỡng gầy còm (SDD-GC): nhận 2 giá trị: có và không. SDD-GC có WHZ < -2SD, không SDD-GC có WHZ  $\geq - 2SD$  (cân nặng theo chiều cao dựa trên quần thể tham chiếu của WHO 2006).
  - Tiêm chủng đầy đủ: nhận 2 giá trị là tiêm chủng đầy đủ và tiêm chủng không đầy đủ. Tiêm chủng đầy đủ được xác định là trẻ được tiêm chủng đầy đủ theo độ tuổi các loại vắc-xin trong chương trình tiêm chủng mở rộng (bao gồm lao, bại liệt, bạch hầu, uốn ván, ho gà, sởi, viêm gan siêu vi B, Hemophilus Influenza B). Tiêm chủng không đầy đủ được xác định khi trẻ tiêm thiếu một trong các loại vắc-xin kể trên
  - Tiếp xúc nhóm: nhận 2 giá trị có và không. Có tiếp xúc nhóm khi trẻ đã đi học tại nhà trẻ, mẫu giáo. Không tiếp xúc nhóm khi trẻ ở nhà, chưa đi học.

*Các yếu tố thuộc về bà mẹ*

- Học vấn của mẹ: nhận 2 giá trị: có học vấn ở cấp tiểu học/mù chữ và có học vấn ở cấp THCS trở lên.
- Nghề nghiệp của mẹ: nhận 2 giá trị là làm nông và không làm nông.
- Mức hiểu biết của bà mẹ về bệnh TCM: nhận các giá trị từ 0 đến 9, tương ứng với mức hiểu biết của bà mẹ về bệnh TCM thấp nhất đến cao nhất.
- Mức chăm sóc trẻ ốm (CSTO): nhận các giá trị từ 0 đến 8, tương ứng với mức chăm sóc trẻ ốm của bà mẹ từ thấp nhất đến cao nhất.
- Khám và điều trị ban đầu tại cơ sở y tế: nhận 2 giá trị: có và không. Có: trước khi nhập viện điều trị, trẻ mắc bệnh được khám và điều trị ở cơ sở y tế công hoặc tư. Không: trẻ không được đưa đi khám và điều trị hoặc tự mua thuốc tại các hiệu thuốc tây để sử dụng.

*Các triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng*

- Sốt cao: nhận 2 giá trị có hoặc không. Sốt cao khi bệnh nhân có thân nhiệt trong ngày đầu tiên nhập viện ít nhất  $\geq 39^{\circ}\text{C}$ . Sốt không cao khi bệnh nhân có thân nhiệt đo được khi nằm viện  $< 39^{\circ}\text{C}$ . Thân nhiệt được đo tại nách và kết quả được cộng thêm  $0,5^{\circ}\text{C}$
- Sốt kéo dài: nhận 2 giá trị có hoặc không. Sốt kéo dài khi bệnh nhân có sốt trên  $38,5^{\circ}\text{C}$  và kéo dài trên 3 ngày đầu tiên nằm viện. Không sốt kéo dài khi thiếu 1 trong 2 điều kiện trên.
- Loét miệng: nhận 2 giá trị có hoặc không. Loét miệng được xác định khi bệnh nhân có vết loét đỏ hay bóng nước đường kính 2-3 mm ở vòm khẩu cái, niêm mạc má, nướu, lưỡi [5].
- Giật mình: có 2 giá trị có hoặc không. Giật mình được xác định là hiện tượng rung giật cơ từng cơn ngắn 1-2 giây, chủ yếu ở tay và chân, dễ xuất hiện khi bắt đầu giấc ngủ hay khi cho trẻ nằm ngửa [5]. Dấu hiệu này phải được bác sĩ điều trị quan sát trực tiếp.

- Bệnh sử giật mình: nhận 2 giá trị có hoặc không. Bệnh sử giật mình được mẹ hoặc người chăm sóc mô tả lại, chứ không được bác sĩ điều trị quan sát trực tiếp. Đó là tình trạng chới với, hốt hoảng xảy ra trước lúc trẻ đi vào giấc ngủ. Bệnh sử giật mình khi có ít nhất 2 lần giật mình được người mẹ thuật lại.
- Đau họng: nhận 2 giá trị có hoặc không. Họng đau khi nuốt thức ăn, hoặc nói, ho khan. Do chưa có khả năng diễn đạt bằng ngôn ngữ nên trẻ sẽ diễn giải những triệu chứng trên bằng hành vi quấy khóc, bỏ bú, mệt mỏi.
- Nôn ói: nhận 2 giá trị có hoặc không. Nôn ói khi bệnh nhân có nôn/ói trên 3 lần /ngày hoặc tăng bất thường so với trước đây.
- Tiêu chảy: nhận 2 giá trị có hoặc không. Tiêu chảy khi bệnh nhân đi cầu phân lỏng hay toàn nước trên 3 lần /ngày hoặc tăng bất thường so với trước đây.
- Run chi: nhận 2 giá trị có hoặc không.
- Rung giật nhãn cầu: nhận 2 giá trị có hoặc không. Rung giật nhãn cầu biểu hiện cử động mắt nhanh không bình thường.
- Li bì: nhận 2 giá trị có hoặc không. Li bì khi bệnh nhân ngủ nhiều hơn bình thường, đánh thức không tỉnh giấc hoặc không thức dậy để ăn.
- Yếu hoặc liệt chi: nhận 2 giá trị có hoặc không. Yếu, liệt chi khi bệnh nhân có sức cơ 2 chi dưới giảm hoặc mất, trương lực cơ giảm, phản xạ gân xương giảm hay mất. Dấu hiệu này được bác sĩ chuyên khoa Nhi khám và xác nhận.
- Co giật: nhận 2 giá trị có hoặc không. Co giật khi bệnh nhân biểu hiện những cơn co cứng hoặc những cơn co giật hay co cứng-co giật kịch phát hoặc nhịp điệu và từng hồi [1].
- Liệt mặt: nhận 2 giá trị có hoặc không. Liệt mặt khi bệnh nhân có nhân trung lệch về phía bên lành, nếp nhăn góc mũi, má mất đi ở bên liệt.

- Dấu hiệu màng não: nhận 2 giá trị có hoặc không. Dấu hiệu màng não khi bệnh nhân xuất hiện một trong những dấu hiệu sau: thóp phồng ở trẻ nhỏ, cổ cứng, Kernig, Brudzinsky ở trẻ lớn [1].
- Dấu hiệu mất nước: nhận 2 giá trị có hoặc không. Mất nước khi bệnh nhân khát, môi khô, tiểu ít hơn bình thường.
- Mạch nhanh: nhận 2 giá trị có hoặc không. Mạch nhanh khi mạch quay có tần số so với tuổi lớn hơn trị số bình thường dưới đây [2]:
  - + Trẻ < 1 tuổi: mạch lớn hơn 160 lần/phút
  - + Trẻ 1 tuổi: mạch lớn hơn 120 lần/phút
  - + Trẻ > 1 tuổi: mạch lớn hơn 100 lần/phút
- Thở nhanh: nhận 2 giá trị có hoặc không. Thở nhanh khi nhịp thở của bệnh nhân có tần số trong 1 phút so với tuổi [19]:
  - + < 2 tháng: nhịp thở lớn hơn 60 lần/phút
  - + 2 - 12 tháng: nhịp thở lớn hơn 45 lần/phút
  - + 12 - 59 tháng: nhịp thở lớn hơn 35 lần/phút
- Số lượng hồng cầu: nhận 2 giá trị: bình thường và tăng hồng cầu. Số lượng hồng cầu được xem là tăng khi vượt quá ngưỡng sau đây (tùy thuộc vào độ tuổi) [15]:
  - + Mới sinh đến trên 7 ngày: 3,9 - 5,5 (M/  $\mu$ l)
  - + 3 đến 6 tháng: 2,9 - 5,5 (M/  $\mu$ l)
  - + 12 đến 18 tháng: 3,5 - 4,0 (M/  $\mu$ l)
  - + 18 đến 24 tháng: 3,1 - 4,7 (M/  $\mu$ l)
  - + 24 đến 30 tháng: 3,3 - 4,8 (M/  $\mu$ l)
  - + 30 đến 60 tháng: 3,0 - 5,1 (M/  $\mu$ l)
- Số lượng bạch cầu: nhận 2 giá trị: bình thường và tăng bạch cầu. Số lượng bạch cầu được xem là tăng khi vượt quá ngưỡng sau đây (tùy thuộc vào độ tuổi) [15]:
  - + Mới sinh: từ 9 - 30 (K/ $\mu$ l)
  - + 2 tuần: từ 5 - 21 (K/ $\mu$ l)

+ 3 tháng: từ 6 - 18 (K/ $\mu$ l)

+ 6 tháng đến 6 tuổi: từ 6 - 15 (K/ $\mu$ l)

Trong mẫu nghiên cứu của chúng tôi, độ tuổi từ 6 đến 59 tháng, nên tăng bạch cầu khi số lượng bạch cầu > 15,0 (K/ $\mu$ l)

- Số lượng tiểu cầu: nhận 2 giá trị: bình thường và tăng tiểu cầu. Số lượng tiểu cầu được xem là tăng khi vượt quá ngưỡng 300 K/ $\mu$ l [15].

- Tác nhân gây bệnh: nhận 2 giá trị là EV71 (+) và EV khác

### 2.2.9. Phân tích số liệu

Số liệu được nhập vào máy bằng phần mềm EPI DATA, sau đó sử dụng phần mềm STATA để phân tích số liệu

#### Thống kê mô tả

- Với biến số định tính: tính tỷ lệ % và khoảng tin cậy 95% của tỷ lệ
- Với biến số định lượng: tính giá trị trung bình, độ lệch chuẩn, giá trị nhỏ nhất, giá trị lớn nhất, khoảng tin cậy 95% của trung bình

#### Thống kê phân tích

Phân tích theo OR bất cặp và hồi quy logistic có điều kiện [98]

- *Đo lường mối liên quan giữa yếu tố phơi nhiễm và bệnh qua số đo kết hợp OR Mc Nemar (phân tích đơn biến)*

Xây dựng bảng tiếp liên và tính các chỉ số sau [16]

| Yếu tố phơi nhiễm |       | Nhóm chứng |       | Tổng         |
|-------------------|-------|------------|-------|--------------|
|                   |       | Có         | Không |              |
| Nhóm bệnh         | Có    | a          | b     | a + b        |
|                   | Không | c          | d     | c + d        |
| Tổng              |       | a + c      | b + d | a+b+c+d =150 |

$$\chi^2 (\text{McNemar}) = \quad , \quad p =$$

$$\text{OR (Mc Nemar)} = \quad (\text{KTC 95\%: } \quad )$$

OR, KTC 95% của OR, kiểm định  $\chi^2$  của Mc Nemar được tính từ phần mềm STATA.



- **Đo lường mối liên quan giữa nhiều yếu tố phơi nhiễm và bệnh qua số đo kết hợp OR (phân tích hồi quy logistics có điều kiện, tính từ STATA)**

#### 2.2.10. Sai số và cách kiểm soát sai số

- **Sai số ngẫu nhiên:** sử dụng các test kiểm định thống kê để đánh giá vai trò của sai số ngẫu nhiên, với ngưỡng bác bỏ  $p < 0,05$ . Trong nghiên cứu này, các biến phụ thuộc và biến độc lập đều thuộc biến phân loại, nên kiểm định  $\chi^2$  của Mc Nemar và KTC 95% của OR được sử dụng.

- **Yếu tố gây nhiễu:** là yếu tố làm thay đổi số đo liên quan giữa một yếu tố được cho là nguyên nhân và bệnh (TCM nặng). Trong nghiên cứu này, chúng tôi sử dụng các phương pháp sau để kiểm soát yếu tố nhiễu.

Phương pháp hạn chế: chỉ giới hạn vào nghiên cứu những đối tượng có tuổi dưới 5 (60 tháng).

Phương pháp bắt cặp: mỗi một bệnh (TCM nặng) sẽ được bắt cặp với một chứng (TCM nhẹ) theo độ tuổi, giới tính, dân tộc (kinh hoặc thiểu số), nơi cư trú (thành phố hoặc nông thôn) và theo bệnh viện điều trị.

Phương pháp phân tích hồi quy logistic có điều kiện: để ước tính mức độ kết hợp giữa 2 hoặc nhiều yếu tố nguy cơ với bệnh TCM nặng. Nguyên tắc để xây dựng mô hình hồi quy đa biến là [61]:

(i) Bước 1: Trong phân tích mối liên quan đơn biến, những mối liên quan giữa các biến số nghiên cứu với TCM có giá trị  $p < 0,2$  hoặc/và những biến số đã được chứng minh là có liên quan có ý nghĩa lâm sàng với TCM sẽ được đưa vào mô hình đa biến.

(ii) Bước 2: Sau khi tất cả những biến số được đưa vào mô hình đa biến đầu tiên, chúng tôi sẽ loại dần những biến số có giá trị  $p$  lớn hơn 0,05 theo thứ tự giá trị  $p$  lớn nhất sẽ được loại ra đầu tiên cho đến khi mô hình chỉ còn những biến số có liên quan với TCM. Tuy nhiên, nếu khi loại 1 biến số

ra khỏi mô hình mà độ lớn mức độ kết hợp OR của các biến số còn lại trong mô hình thay đổi quá 10% thì biến số đó cần phải được giữ lại trong mô hình đa biến.

- Sai số hệ thống (sai lệch): vì là nghiên cứu bệnh chứng nên có thể có những sai lệch xảy ra. Những sai lệch và biện pháp khắc phục:

Sai lệch do lựa chọn: có thể xảy ra khi các đối tượng được lựa chọn vào nhóm bệnh (TCM nặng) và nhóm chứng (TCM nhẹ) có những đặc điểm khác nhau dẫn đến sự lựa chọn bệnh viện để khám và điều trị khác nhau. Trong nghiên cứu của chúng tôi, các ca bệnh và ca chứng được thu thập từ cùng một bệnh viện tuyến tỉnh (Đắk Lắk hoặc Đồng Nai). Nói cách khác, khi chọn bệnh và chứng cùng một cơ sở điều trị, hơn nữa các ca chứng cũng xuất phát từ nơi ca bệnh xuất phát (cùng nơi cư trú), cùng độ tuổi, giới tính và dân tộc với ca bệnh, nên nhóm chứng trong nghiên cứu này có khả năng so sánh được với nhóm bệnh, và vì vậy sai lệch do lựa chọn sẽ giảm thiểu tối đa.

Sai lệch do quan sát có thể xảy ra khi điều tra viên hiểu biết về tình trạng bệnh và chứng của các đối tượng nghiên cứu và có thể dẫn đến việc đánh giá phơi nhiễm trong hai nhóm bệnh và chứng khác nhau. Trong nghiên cứu của chúng tôi, các thông tin về phơi nhiễm được thu thập bởi các điều dưỡng viên của bệnh viện-những người không biết giả thuyết nghiên cứu. Ngoài ra, nhiều thông tin được thu thập một cách khách quan từ bệnh án nên hạn chế sai số do quan sát.

Sai lệch do nhớ lại: xảy ra khi nhóm bệnh nhớ về những phơi nhiễm trong quá khứ khác với nhóm chứng là người khỏe mạnh trong cộng đồng. Trong nghiên cứu của chúng tôi, nhóm bệnh và nhóm chứng đều là bệnh nhân mắc bệnh TCM nhập viện điều trị, nên sẽ giảm thiểu khả năng nhớ lại phơi nhiễm của các đối tượng nghiên cứu.

### 2. 3. ĐẠO ĐỨC TRONG NGHIÊN CỨU

**Nghiên cứu mô tả:** TTYTDP tỉnh Đắk Lắk đã đồng ý và chấp thuận cho sử dụng số liệu giám sát với mục đích nghiên cứu.

**Nghiên cứu bệnh chứng:**

- Đối tượng nghiên cứu được biết rõ về mục đích, yêu cầu và lợi ích của nghiên cứu. Bệnh nhân và người nhà bệnh nhân có quyền từ chối hoặc chấm dứt nghiên cứu vào bất cứ thời điểm nào.

- Thông tin thu thập từ cá nhân các bệnh nhân đều được mã hóa để đảm bảo bí mật. Kết quả nghiên cứu ở dưới dạng tổng hợp nên không có đối tượng nghiên cứu nào bị lộ thông tin về nhân thân.

- Nghiên cứu bệnh chứng thuộc loại nghiên cứu quan sát nên không tác động đến quá trình chăm sóc và điều trị bệnh nhân của cơ sở y tế sở tại.

- Kinh phí cho xét nghiệm RT-PCR của bệnh nhân được nghiên cứu chi trả.

- Nghiên cứu được sự chấp thuận của trường Đại học Y Dược Huế và của địa phương.

### 2. 4. HẠN CHẾ CỦA NGHIÊN CỨU

- **Nghiên cứu mô tả:** do sử dụng số liệu giám sát từ Trung tâm Y tế dự phòng tỉnh Đắk Lắk, nên một số vấn đề gặp phải là:

- (i) Ước lượng non số ca bệnh TCM: do bỏ sót những ca bệnh nhẹ không được nhân viên y tế ghi nhận, do một số phòng khám tư nhân không báo cáo ca bệnh theo quy định;

- (ii) Vì lý do kinh phí cho xét nghiệm xác định tác nhân gây bệnh, các ca bệnh TCM được xác định chủ yếu dựa vào triệu chứng lâm sàng và dịch tễ;

- (iii) Trùng lặp các ca bệnh: bệnh nhân TCM miệng có thể được ghi nhận 2 lần (hoặc hơn) vào danh sách, mặc dù TTYTDP tỉnh Đắk Lắk đã có những biện pháp khắc phục vấn đề này bằng cách dò tên, tuổi, giới, dân tộc, địa chỉ cư trú, ngày khởi phát bệnh. Nếu phát hiện có sự trùng lặp bệnh nhân TCM trong danh sách, bệnh nhân đó chỉ được tính 1 lần.

(iv) có thể có sai lệch thông tin: do không có điều kiện kiểm tra ca bệnh giám sát và ca bệnh xác định từ hệ thống giám sát của TTYT Dự Phòng tỉnh Đắk Lắk.

**- Nghiên cứu bệnh chứng:**

(i) nghiên cứu chấm dứt khi bệnh nhân xuất viện nên chúng tôi không tiếp tục theo dõi tình trạng bệnh nhân sau khi xuất viện;

(ii) Tuổi được ghép đôi theo nhóm: dưới 12 tháng, từ 12 đến 35 tháng, từ 36 đến 59 tháng có thể chưa được chặt chẽ;

(iii) Do bắt cặp các yếu tố: tuổi, giới, dân tộc, địa chỉ cư trú nên không thể xem xét vai trò của các yếu tố này như một yếu tố nguy cơ.

(iv) Để đảm bảo tính giá trị (phân loại đúng bệnh), nên chỉ những ca bệnh có PCR (+) với enterovirus mới được đưa vào nghiên cứu. Điều này ảnh hưởng đến tính khái quát hóa (hoặc tính ứng dụng) của nghiên cứu.

## Chương 3

### KẾT QUẢ

#### 3.1. ĐẶC ĐIỂM DỊCH TỄ BỆNH TAY CHÂN MIỆNG TẠI TỈNH ĐẮK LẮK TỪ NĂM 2012 ĐẾN NĂM 2015

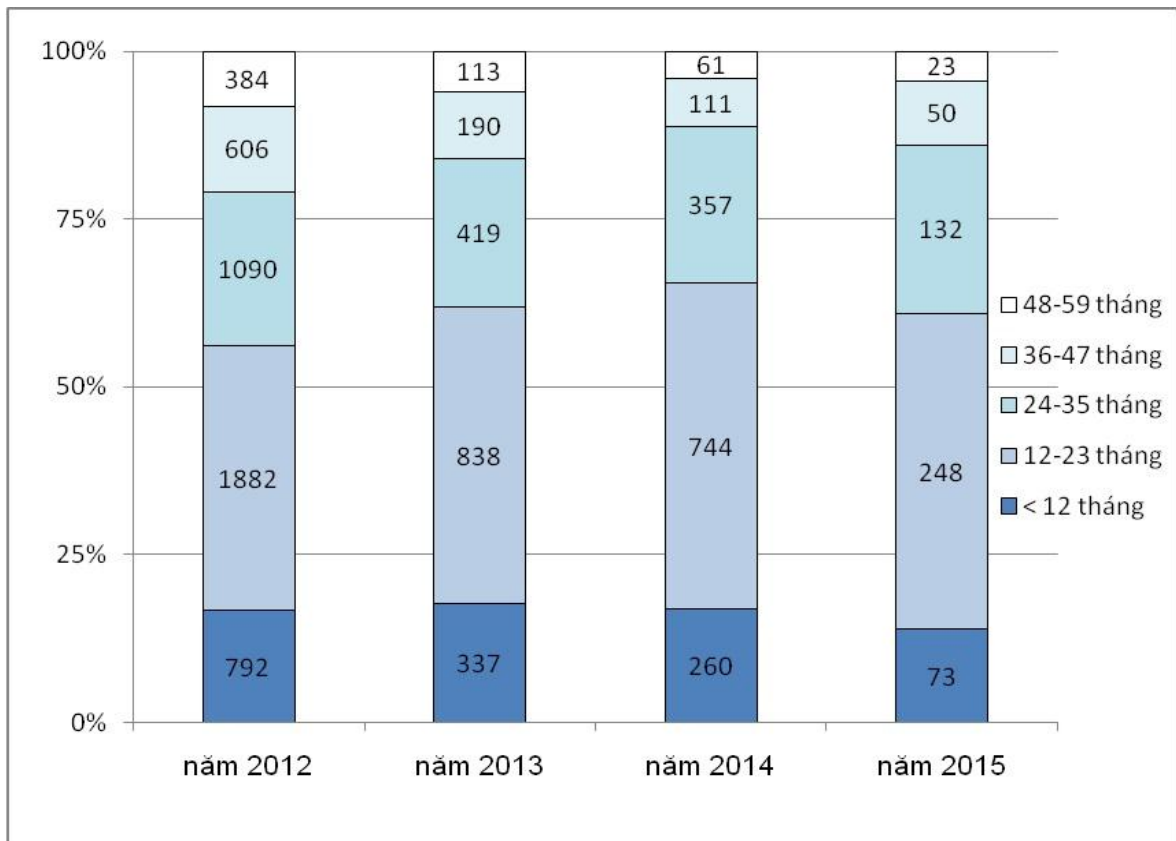
Hệ thống giám sát bệnh tay chân miệng tỉnh Đắk Lắk từ ngày 1 tháng 1 năm 2012 đến ngày 31 tháng 12 năm 2015 đã ghi nhận 9.010 trường hợp mắc bệnh. Dưới đây là phân bố tần số và tỷ lệ mới mắc theo một số đặc trưng về con người, thời gian và không gian.

##### 3.1.1. Phân bố tần số và tỷ lệ mới mắc bệnh tay chân miệng theo tuổi tại tỉnh Đắk Lắk trong 4 năm từ 2012 đến 2015

**Bảng 3.1. Phân bố nhóm tuổi ở những trường hợp bệnh TCM tại tỉnh Đắk Lắk giai đoạn 2012-2015**

| Tuổi (năm)                                    | Số mắc | Tỷ lệ % | Tỷ lệ % dồn |
|-----------------------------------------------|--------|---------|-------------|
| 0 - 4                                         | 8.710  | 96,67   | 96,67       |
| 5 - 9                                         | 272    | 3,02    | 99,69       |
| 10 - 14                                       | 26     | 0,29    | 99,98       |
| 15 - 19                                       | 2      | 0,02    | 1,0         |
| ≥ 20                                          | -      | -       | -           |
| Tổng                                          | 9.010  | 100,00  |             |
| Tuổi nhỏ nhất: 1 tháng, tuổi lớn nhất 17 tuổi |        |         |             |

Bệnh tay chân miệng xảy ra ở độ tuổi từ 1 tháng đến 17 tuổi. Trong số đó, trẻ dưới 5 tuổi chiếm 96,67%; trên 5 tuổi gặp rất ít (chiếm 3,33%).



**Biểu đồ 3.1. Phân bố nhóm tuổi dưới 5 ở những trường hợp bệnh TCM tại tỉnh Đắk Lắk theo năm**

**Bảng 3.2. Phân bố nhóm tuổi dưới 5 ở những trường hợp bệnh TCM tại tỉnh Đắk Lắk giai đoạn 2012-2015**

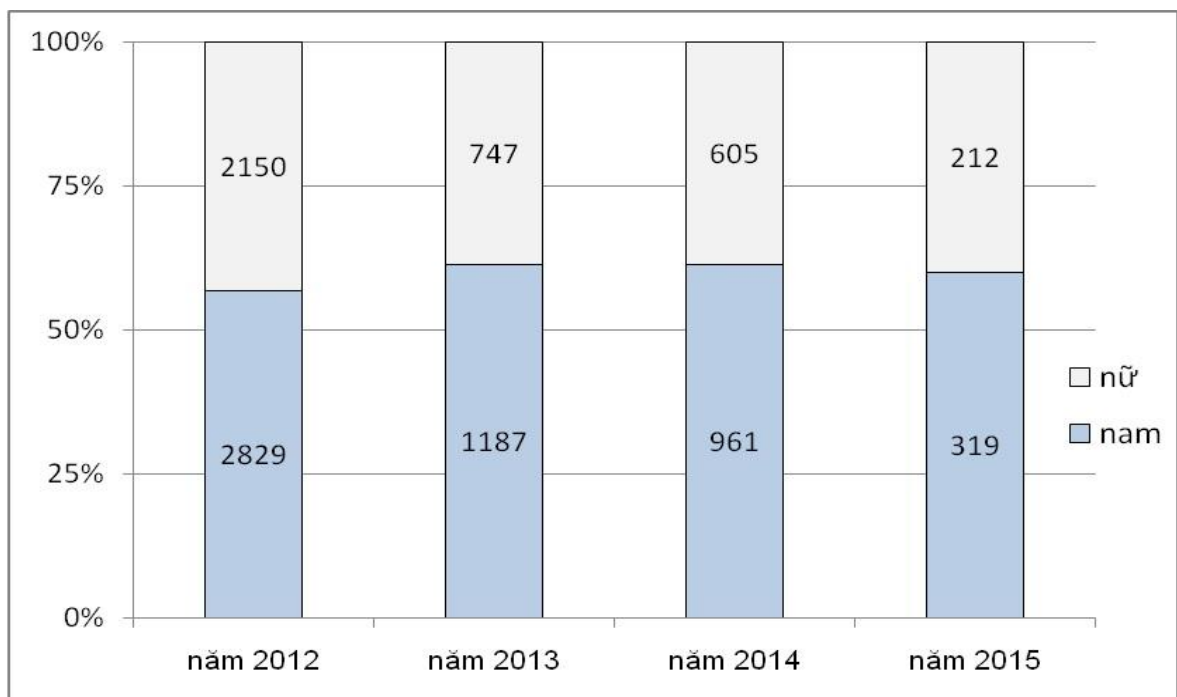
| Tuổi (tháng) | Số mắc | Tỷ lệ % | Tỷ lệ % dồn |
|--------------|--------|---------|-------------|
| < 12         | 1.462  | 16,8    | 16,8        |
| 12-23        | 3.712  | 42,6    | 59,4        |
| 24-35        | 1.998  | 22,9    | 82,3        |
| 36-47        | 957    | 11,0    | 93,3        |
| 48-59        | 581    | 6,7     | 100,0       |
| Tổng         | 8.710  | 100,0   |             |

**Bảng 3.3. Tỷ lệ mới mắc TCM (/100.000) theo tháng tuổi của trẻ dưới 5 tuổi giai đoạn 2012 - 2015**

| Tuổi (tháng) | Năm 2012 | Năm 2013 | Năm 2014 | Năm 2015 |
|--------------|----------|----------|----------|----------|
| < 12         | 2.124,6  | 887,5    | 700,8    | 197,8    |
| 12-23        | 5.254,0  | 2.275,4  | 1959,4   | 668,5    |
| 24-35        | 3.055,8  | 1.180,3  | 957,7    | 347,6    |
| 36-47        | 1.704,2  | 539,0    | 316,8    | 134,1    |
| 48-59        | 1.084,1  | 321,9    | 171,0    | 65,7     |

Từ bảng 3.3 và biểu đồ 3.1 cho thấy tỷ lệ mới mắc bệnh TCM xảy ra cao nhất ở nhóm tuổi 12 đến 23 tháng, sau đó giảm dần cho đến 48 đến 59 tháng. So với năm 2012, tỷ lệ mới mắc TCM theo tuổi giảm xuống vào năm 2013, 2014, 2015.

### 3.1.2. Phân bố bệnh tay chân miệng theo giới



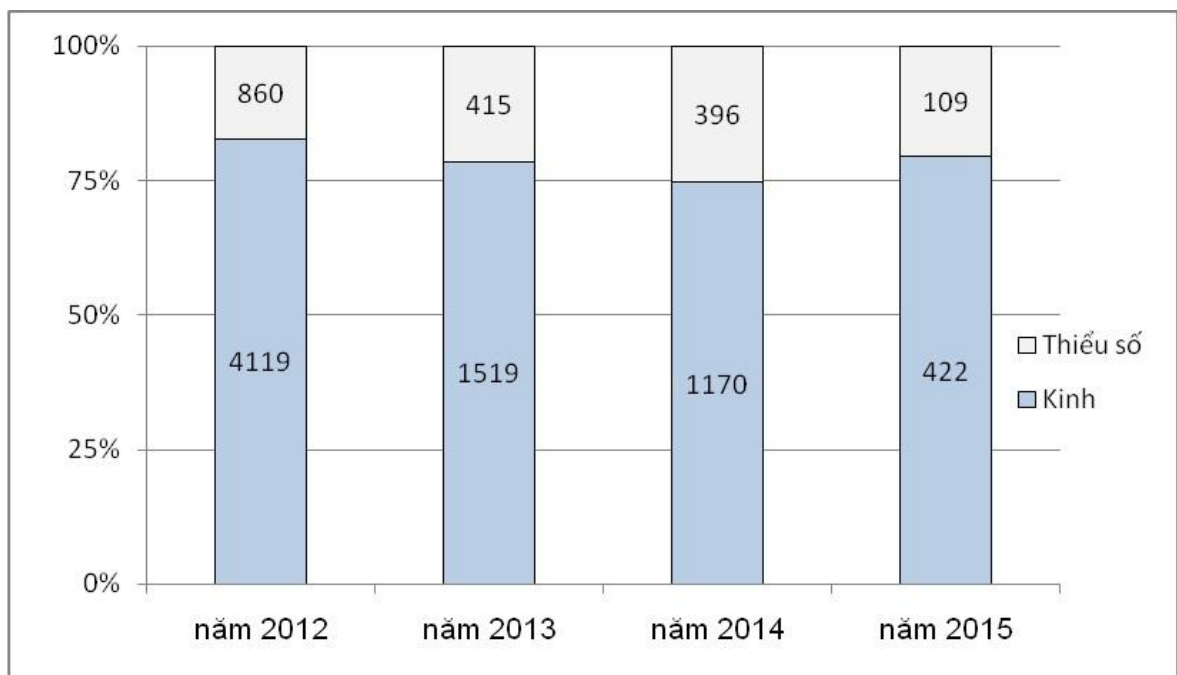
**Biểu đồ 3.2. Phân bố giới tính ở những trường hợp mắc TCM tại tỉnh Đắk Lắk theo năm**

**Bảng 3.4. Tỷ lệ mới mắc TCM (/100.000) theo giới giai đoạn 2012 - 2015**

| <b>Giới</b>  | <b>Năm 2012</b> | <b>Năm 2013</b> | <b>Năm 2014</b> | <b>Năm 2015</b> |
|--------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| Nam          | 312,0           | 127,3           | 104,2           | 34,2            |
| Nữ           | 241,6           | 83,4            | 66,4            | 23,0            |
| Tỷ số nam/nữ | 1,29            | 1,53            | 1,57            | 1,49            |

Từ bảng 3.4 và biểu đồ 3.2 cho thấy so với năm 2012, tỷ lệ mới mắc tay chân miệng (trên 100.000) ở Nam và Nữ đều giảm xuống; tỷ số mắc giữa nam và nữ đều lớn hơn 1 ở tất cả các năm.

### 3.1.3. Phân bố bệnh tay chân miệng theo dân tộc



**Biểu đồ 3.3. Phân bố dân tộc ở những trường hợp mắc bệnh TCM tại Đắk Lắk theo năm**

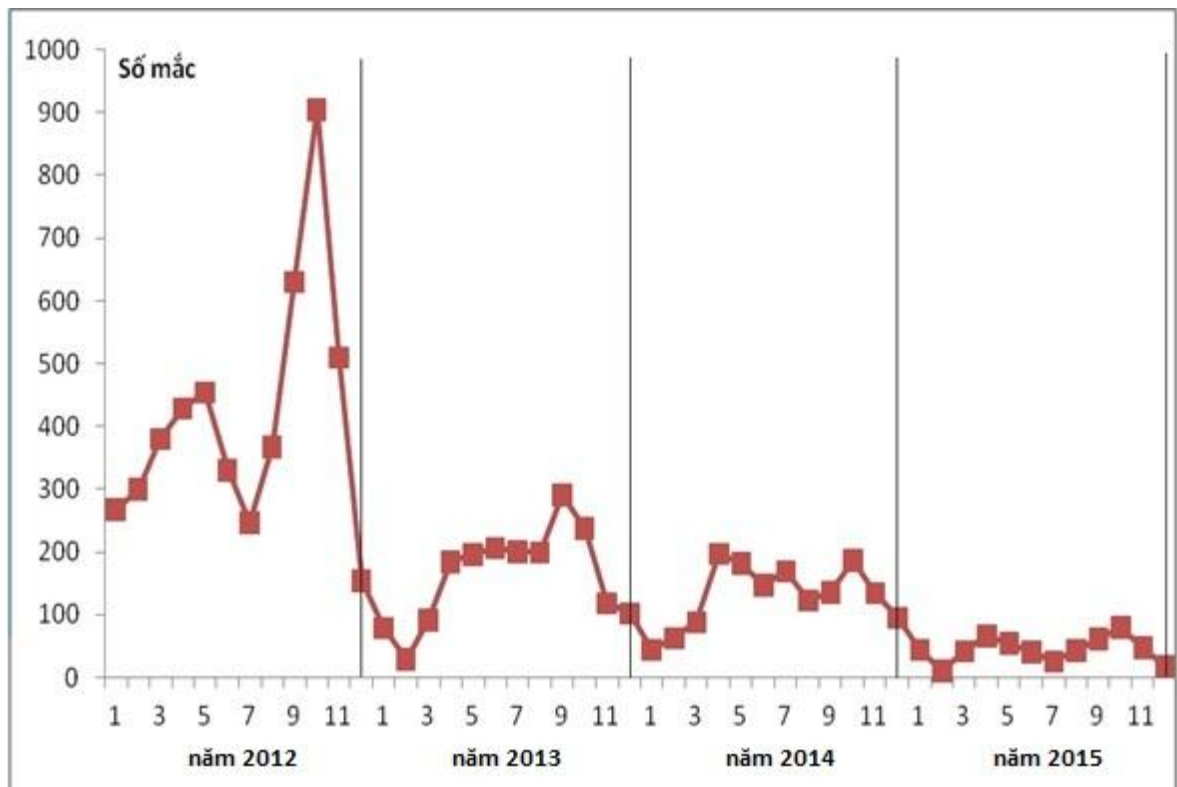


**Bảng 3.5. Tỷ lệ mới mắc TCM (/100.000) theo dân tộc giai đoạn 2012 - 2015**

| Dân tộc             | Năm 2012 | Năm 2013 | Năm 2014 | Năm 2015 |
|---------------------|----------|----------|----------|----------|
| Kinh                | 318,4    | 115,4    | 88,6     | 31,7     |
| Thiểu số            | 171,0    | 81,1     | 77,1     | 21,0     |
| Tỷ số kinh/thiểu số | 1,86     | 1,42     | 1,15     | 1,51     |

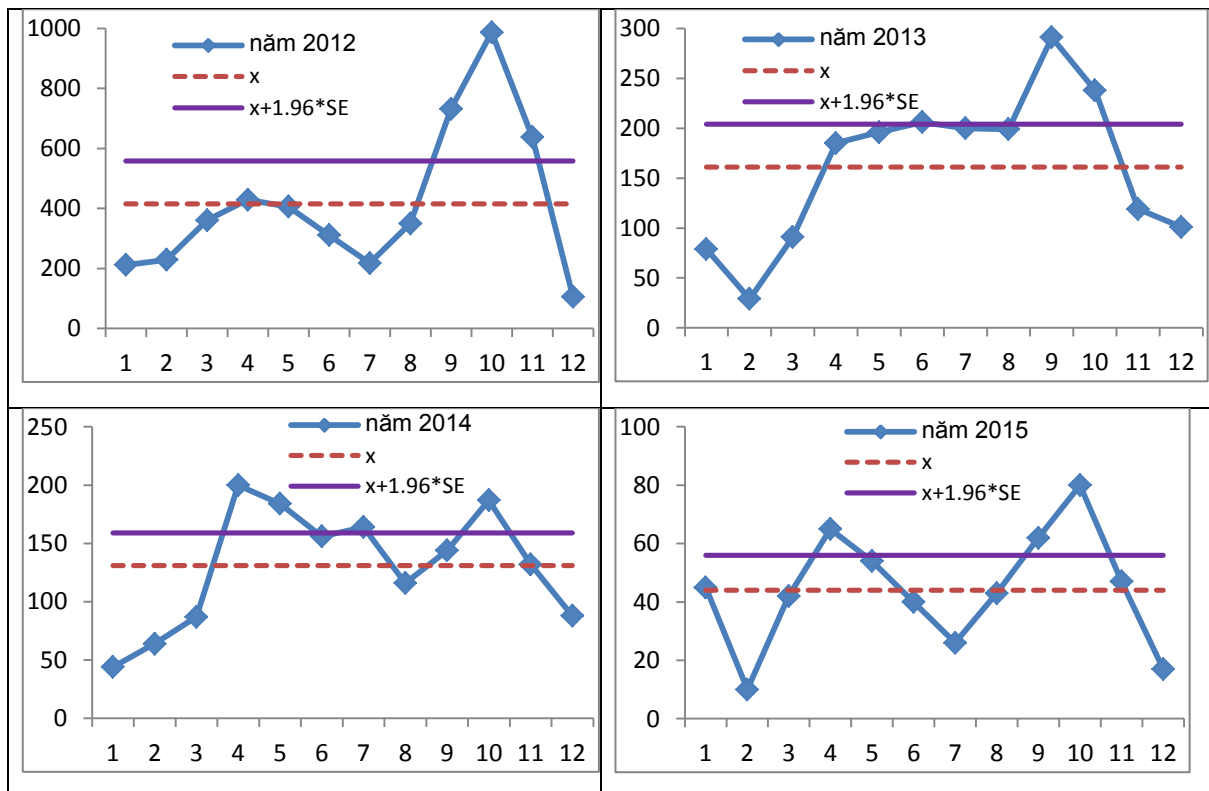
So với năm 2012, tỷ lệ mới mắc tay chân miệng (trên 100.000) ở dân tộc Kinh và ở dân tộc thiểu số đều giảm xuống vào các năm 2013, 2014, 2015. Tỷ số mắc bệnh giữa người Kinh và người dân tộc thiểu số đều lớn hơn 1 trong tất cả 4 năm nghiên cứu.

#### 3.1.4. Phân bố bệnh tay chân miệng theo thời gian

**Biểu đồ 3.4. Số mắc TCM theo tháng trong giai đoạn 2012-2015**

**Bảng 3.6. Số mắc TCM theo tháng giai đoạn 2012-2015**

| Tháng                      | Năm 2012     | Năm 2013     | Năm 2014     | Năm 2015   |
|----------------------------|--------------|--------------|--------------|------------|
| 1                          | 212          | 79           | 44           | 45         |
| 2                          | 229          | 29           | 64           | 10         |
| 3                          | 361          | 91           | 87           | 42         |
| 4                          | 429          | 185          | 200          | 65         |
| 5                          | 406          | 196          | 184          | 54         |
| 6                          | 311          | 206          | 156          | 40         |
| 7                          | 218          | 200          | 164          | 26         |
| 8                          | 350          | 199          | 116          | 43         |
| 9                          | 732          | 291          | 144          | 62         |
| 10                         | 987          | 238          | 187          | 80         |
| 11                         | 638          | 119          | 132          | 47         |
| 12                         | 106          | 101          | 88           | 17         |
| <b>Tổng</b>                | <b>4.979</b> | <b>1.934</b> | <b>1.566</b> | <b>531</b> |
| $\bar{x}$                  | <b>415</b>   | <b>161</b>   | <b>131</b>   | <b>44</b>  |
| $\bar{x} + 1,96 \times SE$ | <b>558</b>   | <b>204</b>   | <b>159</b>   | <b>56</b>  |

**Biểu đồ 3.5. Tháng dịch TCM trong giai đoạn 2012-2014**

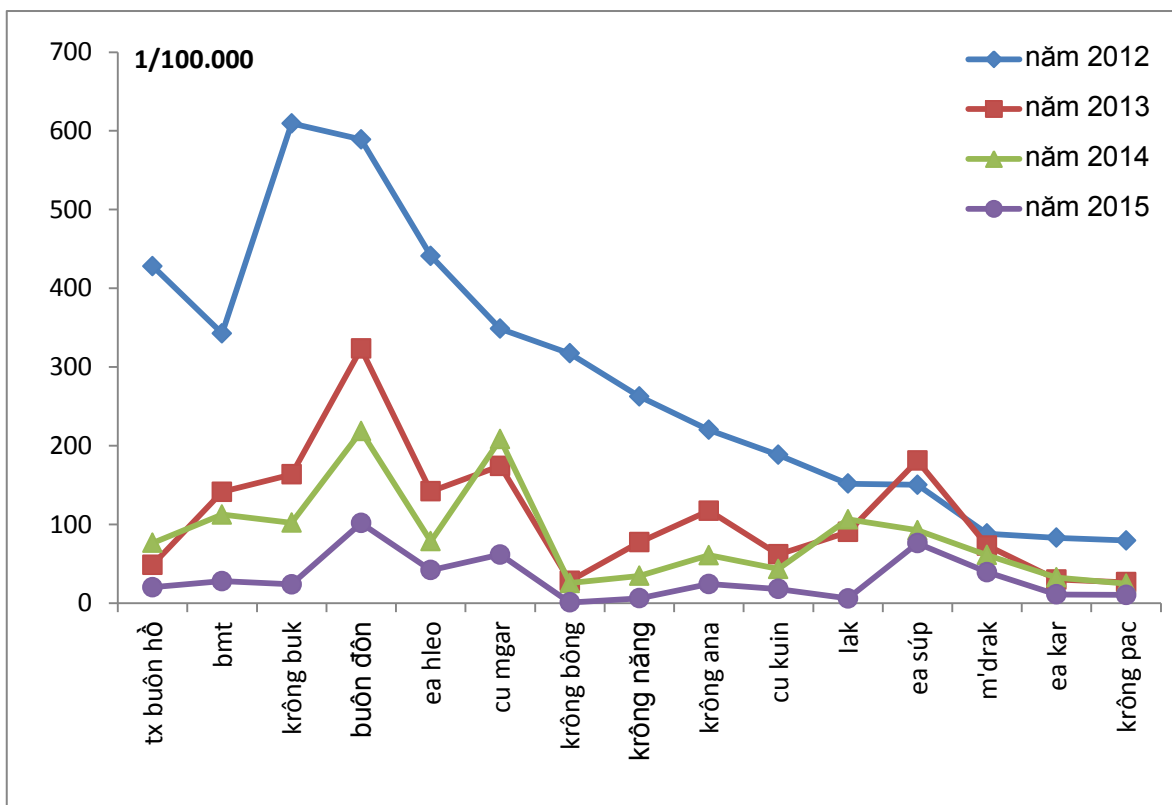
Từ biểu đồ 3.4 và đồ 3.5, bảng 3.6 cho thấy bệnh TCM xuất hiện ở tất cả các tháng trong năm. Số mắc tăng cao vào những tháng cuối năm (tháng 9, 10, 11).

### 3.1.5. Phân bố bệnh tay chân miệng theo khu vực

**Bảng 3.7. Tỷ lệ mới mắc TCM /100.000 theo khu vực ở Đắk Lắk từ 2012 đến 2015**

| Huyện/<br>Thành phố | Năm 2012     | Năm 2013     | Năm 2014    | Năm 2015    |
|---------------------|--------------|--------------|-------------|-------------|
| Krông Pắc           | 79,8         | 26,6         | 24,8        | 10,6        |
| Ea Kar              | 83,1         | 30,2         | 32,9        | 11,3        |
| M' Đrăk             | 88,4         | 73,2         | 61,3        | 39,5        |
| Ea Súp              | 150,4        | 181,1        | 92,8        | 76,3        |
| Lắk                 | 151,8        | 90,4         | 106,5       | 6,2         |
| Cu Kuin             | 188,5        | 62,0         | 43,7        | 18,2        |
| Krông Ana           | 220,1        | 117,6        | 61,0        | 24,4        |
| Krông Năng          | 262,7        | 77,4         | 34,8        | 6,4         |
| Krông Bông          | 317,3        | 28,3         | 25,7        | 1,1         |
| TP BMT              | 342,8        | 141,6        | 112,8       | 28,2        |
| Cư Mgar             | 348,6        | 174,5        | 208,3       | 61,8        |
| TX Buôn Hồ          | 428,2        | 48,8         | 76,8        | 20,5        |
| Ea Hleo             | 441,2        | 142,2        | 78,7        | 42,1        |
| Buôn Đôn            | 589,1        | 323,5        | 218,6       | 101,9       |
| Krông Buk           | 609,4        | 163,8        | 102,3       | 24,1        |
| <b>Toàn tỉnh</b>    | <b>277,1</b> | <b>105,8</b> | <b>85,4</b> | <b>28,7</b> |

Bảng 3.7 cho thấy trong 4 năm từ 2012 đến 2015, tất cả các huyện, thị và thành phố của tỉnh Đắk Lắk đều có ca mắc TCM. Tỷ lệ mới mắc TCM (trên 100.000 dân) ở các huyện, thị xã và thành phố dao động từ 1,1 đến 609,4. Có hai địa phương là Cư Mgar và Buôn Đôn có tỷ lệ mới mắc TCM trong 4 năm liên tục đều cao hơn tỷ lệ mới mắc TCM trung bình trong toàn tỉnh. Có 3 địa phương là TP. Buôn Ma Thuột, Ea Súp, Krông Búk có tỷ lệ mới mắc TCM trong 3 năm liên tục đều cao hơn tỷ lệ mới mắc TCM trung bình trong toàn tỉnh.



**Biểu đồ 3.6. Tỷ lệ mới mắc TCM /100.000 khu vực ở Đắk Lắk từ 2012-2015**

Biểu đồ 3.5 cho thấy so với năm 2012, năm 2013, 2014, 2015 có tỷ lệ mới mắc TCM giảm xuống ở hầu hết các địa phương trong tỉnh.

### 3. 2. CÁC YẾU TỐ LIÊN QUAN ĐẾN TÌNH TRẠNG NẶNG CỦA BỆNH TAY CHÂN MIỆNG

#### 3.2.1. Đặc điểm các yếu tố bắt cặp của nhóm bệnh và nhóm chứng

Trong nghiên cứu này, có 150 ca TCM nặng (nhóm bệnh) và 150 ca TCM nhẹ (nhóm chứng) được đưa vào nghiên cứu. Các đối tượng được bắt cặp theo nhóm tuổi, giới, dân tộc và địa bàn cư trú ở bảng 3.8.

**Bảng 3.8. Đặc điểm bắt cặp giữa nhóm bệnh và nhóm chứng**

| Đặc điểm     |           | Nhóm bệnh |      | Nhóm chứng |      |
|--------------|-----------|-----------|------|------------|------|
|              |           | Tần số    | %    | Tần số     | %    |
| Tuổi (tháng) | <12       | 22        | 14,7 | 22         | 14,7 |
|              | 12-35     | 110       | 73,3 | 110        | 73,3 |
|              | 36-59     | 18        | 12,0 | 18         | 12,0 |
| Giới tính    | Nam       | 101       | 67,3 | 101        | 67,3 |
|              | Nữ        | 49        | 32,7 | 49         | 33,7 |
| Dân tộc      | Kinh      | 136       | 90,7 | 136        | 90,7 |
|              | Dân tộc   | 14        | 9,3  | 14         | 9,3  |
| Nơi cư trú   | Thành phố | 58        | 38,7 | 58         | 38,7 |
|              | Nông thôn | 92        | 61,3 | 92         | 61,3 |

#### Các yếu tố liên quan đến tình trạng nặng của bệnh tay chân miệng

Để tìm hiểu các mối liên quan giữa các yếu tố và bệnh nghiên cứu, chúng tôi xếp các yếu tố nghiên cứu thành các nhóm:

- (1) Các yếu tố thuộc về môi trường gia đình
- (2) Các yếu tố thuộc về bản thân trẻ và quá trình nuôi dưỡng trẻ
- (3) Các yếu tố thuộc về bà mẹ
- (4) Các dấu hiệu lâm sàng và cận lâm sàng khi trẻ mắc bệnh TCM.

Và dưới đây là các mối liên quan theo các nhóm yếu tố nghiên cứu

### 3.2.2. Phân tích đơn biến

#### 3.2.2.1. Một số yếu tố thuộc về môi trường gia đình

**Bảng 3.9. Liên quan giữa diện tích nhà ở bình quân thấp và mắc TCM nặng**

| Diện tích nhà ở<br>bình quân thấp |       | Nhóm chứng |       | Tổng |
|-----------------------------------|-------|------------|-------|------|
|                                   |       | Có         | Không |      |
| Nhóm bệnh                         | Có    | 2          | 29    | 31   |
|                                   | Không | 18         | 101   | 119  |
| Tổng                              |       | 20         | 130   | 150  |

$$\chi^2 (\text{McNemar}) = 2,57, \quad p = 0,109$$

$$\text{OR (Mc Nemar)} = 1,61 \text{ (KTC 95\%: } 0,86 - 3,08)$$

Từ bảng 3.9 cho thấy không có mối liên quan giữa diện tích nhà ở thấp với bệnh TCM nặng.

**Bảng 3.10. Liên quan giữa loại nền/sàn nhà và mắc TCM nặng**

| Nền/sàn nhà<br>xi măng hoặc đất |       | Nhóm chứng |       | Tổng |
|---------------------------------|-------|------------|-------|------|
|                                 |       | Có         | Không |      |
| Nhóm bệnh                       | Có    | 3          | 11    | 14   |
|                                 | Không | 8          | 128   | 136  |
| Tổng                            |       | 11         | 139   | 150  |

$$\chi^2 (\text{McNemar}) = 0,47, \quad p = 0,648$$

$$\text{OR (Mc Nemar)} = 1,38 \text{ (KTC 95\%: } 0,50 - 3,94)$$

Từ bảng 3.10 cho thấy không có mối liên quan giữa loại sàn/nền nhà với bệnh tay chân miệng nặng.

**Bảng 3.11. Liên quan giữa loại nước sinh hoạt và mắc TCM nặng**

| Nước sinh hoạt<br>(nước giếng/ao/hồ) |       | Nhóm chứng |       | Tổng |
|--------------------------------------|-------|------------|-------|------|
|                                      |       | Có         | Không |      |
| Nhóm bệnh                            | Có    | 17         | 28    | 45   |
|                                      | Không | 19         | 86    | 105  |
| Tổng                                 |       | 36         | 114   | 150  |

$$\chi^2 (\text{McNemar}) = 1,72, \quad p = 0,243$$

$$\text{OR (McNemar)} = 1,47 \text{ (KTC 95\%: } 0,79 - 2,79)$$

Từ bảng 3.11 cho thấy không có mối liên quan giữa loại nước sử dụng trong sinh hoạt (nước giếng/ao/hồ) với bệnh tay chân miệng nặng.

**Bảng 3.12. Liên quan giữa loại hồ xí sử dụng và mắc TCM nặng**

| Hồ xí sử dụng<br>không hợp vệ sinh |       | Nhóm chứng |       | Tổng |
|------------------------------------|-------|------------|-------|------|
|                                    |       | Có         | Không |      |
| Nhóm bệnh                          | Có    | 0          | 10    | 10   |
|                                    | Không | 12         | 128   | 140  |
| Tổng                               |       | 12         | 138   | 150  |

$$\chi^2 (\text{McNemar}) = 0,18, \quad p = 0,832$$

$$\text{OR (McNemar)} = 0,83 \text{ (KTC 95\%: } 0,32 - 2,10)$$

Từ bảng 3.12 cho thấy không có mối liên quan giữa loại hồ xí sử dụng (hồ xí không hợp vệ sinh) với bệnh tay chân miệng nặng.

### 3.2.2.2. Một số yếu tố thuộc bản thân trẻ - quá trình nuôi dưỡng trẻ

**Bảng 3.13. Liên quan giữa sinh non (dưới 37 tuần) và mắc TCM nặng**

| Sinh non<br>dưới 37 tuần |       | Nhóm chứng |       | Tổng |
|--------------------------|-------|------------|-------|------|
|                          |       | Có         | Không |      |
| Nhóm bệnh                | Có    | 1          | 13    | 14   |
|                          | Không | 10         | 126   | 136  |
| Tổng                     |       | 11         | 139   | 150  |

$$\chi^2 (\text{McNemar}) = 0,39, \quad p = 0,678$$

$$\text{OR (McNemar)} = 1,30 \text{ (KTC 95\%: } 0,53 - 3,31)$$

Từ bảng 3.13 cho thấy không có mối liên quan giữa trẻ sinh non (tuổi thai khi sinh dưới 37 tuần) với bệnh tay chân miệng nặng.

**Bảng 3.14. Liên quan giữa trọng lượng sơ sinh thấp và mắc TCM nặng**

| Trọng lượng sơ sinh thấp<br>< 2500 g |       | Nhóm chứng |       | Tổng |
|--------------------------------------|-------|------------|-------|------|
|                                      |       | Có         | Không |      |
| Nhóm bệnh                            | Có    | 1          | 10    | 11   |
|                                      | Không | 8          | 131   | 139  |
| Tổng                                 |       | 9          | 141   | 150  |

$$\chi^2 (\text{McNemar}) = 0,22, \quad p = 0,815$$

$$\text{OR (McNemar)} = 1,25 \text{ (KTC 95\%: } 0,44 - 3,64)$$

Từ bảng 3.14 cho thấy không có mối liên quan giữa trọng lượng sơ sinh thấp và bệnh tay chân miệng nặng.



**Bảng 3.15. Liên quan giữa thứ tự sinh và mắc TCM nặng**

| Thứ tự sinh của trẻ<br>(con thứ) |       | Nhóm chứng |       | Tổng |
|----------------------------------|-------|------------|-------|------|
|                                  |       | Có         | Không |      |
| Nhóm bệnh                        | Có    | 26         | 39    | 65   |
|                                  | Không | 45         | 40    | 85   |
| Tổng                             |       | 71         | 79    | 150  |

$$\chi^2 (\text{McNemar}) = 0,43, \quad p = 0,586$$

$$\text{OR (McNemar)} = 0,87 \text{ (KTC 95\%: } 0,55 - 1,36)$$

Từ bảng 3.15 cho thấy không có mối liên quan giữa thứ tự sinh của trẻ (con thứ) với bệnh tay chân miệng nặng.

**Bảng 3.16. Liên quan giữa số con trong gia đình và mắc TCM nặng**

| Số con trong gia đình<br>(3 con trở lên) |       | Nhóm chứng |       | Tổng |
|------------------------------------------|-------|------------|-------|------|
|                                          |       | Có         | Không |      |
| Nhóm bệnh                                | Có    | 2          | 18    | 20   |
|                                          | Không | 12         | 118   | 130  |
| Tổng                                     |       | 14         | 136   | 150  |

$$\chi^2 (\text{McNemar}) = 1,20, \quad p = 0,362$$

$$\text{OR (McNemar)} = 1,50 \text{ (KTC 95\%: } 0,68 - 3,41)$$

Từ bảng 3.16 cho thấy không có mối liên quan giữa số con trong gia đình (từ 3 con trở lên) với bệnh tay chân miệng nặng.

**Bảng 3.17. Liên quan giữa không bú mẹ hoàn toàn (< 6 tháng) và mắc TCM nặng**

| Trẻ không được bú mẹ hoàn toàn trong 6 tháng đầu |       | Nhóm chứng |       | Tổng |
|--------------------------------------------------|-------|------------|-------|------|
|                                                  |       | Có         | Không |      |
| Nhóm bệnh                                        | Có    | 93         | 33    | 126  |
|                                                  | Không | 18         | 6     | 24   |
| Tổng                                             |       | 111        | 39    | 150  |

$$\chi^2 (\text{McNemar}) = 4,41, \quad p = 0,049$$

$$\text{OR (Mc Nemar)} = 1,83 (\text{KTC } 95\%: 1,01 - 3,46)$$

Từ bảng 3.17 cho thấy có mối liên quan giữa trẻ được bú mẹ hoàn toàn trong 6 tháng đầu và bệnh TCM nặng. Trẻ không được bú mẹ hoàn toàn trong 6 tháng đầu có nguy cơ mắc TCM nặng cao hơn so với trẻ được bú mẹ hoàn toàn trong 6 tháng đầu.

**Bảng 3.18. Liên quan giữa suy dinh dưỡng thể nhẹ cân và bệnh TCM nặng**

| Suy dinh dưỡng thể nhẹ cân |       | Nhóm chứng |       | Tổng |
|----------------------------|-------|------------|-------|------|
|                            |       | Có         | Không |      |
| Nhóm bệnh                  | Có    | 6          | 33    | 39   |
|                            | Không | 16         | 95    | 111  |
| Tổng                       |       | 22         | 128   | 150  |

$$\chi^2 (\text{McNemar}) = 5,90, \quad p = 0,021$$

$$\text{OR (Mc Nemar)} = 2,06 (\text{KTC } 95\%: 1,10 - 4,01)$$

Từ bảng 3.18 cho thấy có mối liên quan giữa trẻ suy dinh dưỡng thể nhẹ cân và bệnh tay chân miệng nặng. Trẻ suy dinh dưỡng thể nhẹ cân làm gia tăng nguy cơ mắc TCM nặng.

**Bảng 3.19. Liên quan giữa suy dinh dưỡng thể thấp còi và bệnh TCM nặng**

| Suy dinh dưỡng |       | Nhóm chứng |       | Tổng |
|----------------|-------|------------|-------|------|
| thể thấp còi   |       | Có         | Không |      |
| Nhóm bệnh      | Có    | 12         | 43    | 55   |
|                | Không | 19         | 76    | 95   |
| Tổng           |       | 31         | 119   | 150  |

$$\chi^2 (\text{McNemar}) = 9,29, \quad p = 0,003$$

$$\text{OR (Mc Nemar)} = 2,26 \text{ (KTC 95\%: } 1,29 - 4,11)$$

Từ bảng 3.19 cho thấy có mối liên quan giữa trẻ suy dinh dưỡng thể thấp còi và bệnh TCM nặng. Trẻ suy dinh dưỡng thể thấp còi làm gia tăng nguy cơ mắc bệnh TCM nặng.

**Bảng 3.20. Liên quan giữa suy dinh dưỡng thể gầy còm và bệnh TCM nặng**

| Suy dinh dưỡng |       | Nhóm chứng |       | Tổng |
|----------------|-------|------------|-------|------|
| thể gầy còm    |       | Có         | Không |      |
| Nhóm bệnh      | Có    | 0          | 17    | 17   |
|                | Không | 8          | 125   | 133  |
| Tổng           |       | 8          | 142   | 150  |

$$\chi^2 (\text{McNemar}) = 3,24, \quad p = 0,07$$

$$\text{OR (Mc Nemar)} = 2,13 \text{ (KTC 95\%: } 0,87 - 5,69)$$

Từ bảng 3.20 cho thấy không có mối liên quan giữa trẻ suy dinh dưỡng thể gầy còm và bệnh TCM nặng. Trẻ suy dinh dưỡng thể gầy còm có nguy cơ mắc bệnh TCM nặng tương tự như trẻ không suy dinh dưỡng thể gầy còm.

**Bảng 3.21. Liên quan giữa tình trạng tiêm chủng và mắc TCM nặng**

| Tình trạng tiêm chủng |       | Nhóm chứng |       | Tổng |
|-----------------------|-------|------------|-------|------|
| không đầy đủ          |       | Có         | Không |      |
| Nhóm bệnh             | Có    | 7          | 34    | 41   |
|                       | Không | 26         | 83    | 109  |
| Tổng                  |       | 33         | 117   | 150  |

$$\chi^2 (\text{McNemar}) = 1,07, \quad p = 0,366$$

$$\text{OR (McNemar)} = 1,31 \text{ (KTC 95\%: 0,76 - 2,27)}$$

Từ bảng 3.21 cho thấy không có mối liên quan giữa tình trạng tiêm chủng (không đầy đủ các loại vaccine trong CTTCMR) với bệnh TCM nặng.

**Bảng 3.22. Liên quan giữa tiếp xúc nhóm và mắc TCM nặng của con**

| Tiếp xúc nhóm       |       | Nhóm chứng |       | Tổng |
|---------------------|-------|------------|-------|------|
| (nhà trẻ, mẫu giáo) |       | Có         | Không |      |
| Nhóm bệnh           | Có    | 39         | 30    | 69   |
|                     | Không | 28         | 53    | 81   |
| Tổng                |       | 67         | 83    | 150  |

$$\chi^2 (\text{McNemar}) = 0,07, \quad p = 0,896$$

$$\text{OR (McNemar)} = 1,07 \text{ (KTC 95\%: 0,62 - 1,86)}$$

Từ bảng 3.22 cho thấy không có mối liên quan giữa tình trạng đi học của trẻ (nhà trẻ hoặc mẫu giáo) với bệnh TCM nặng.

### 3.2.2.3. Một số yếu tố thuộc về bà mẹ

**Bảng 3.23. Liên quan giữa học vấn của mẹ và mắc TCM nặng của con**

| Học vấn của mẹ thấp<br>(mù chữ / tiểu học) |       | Nhóm chứng |       | Tổng |
|--------------------------------------------|-------|------------|-------|------|
|                                            |       | Có         | Không |      |
| Nhóm bệnh                                  | Có    | 2          | 17    | 19   |
|                                            | Không | 5          | 126   | 131  |
| Tổng                                       |       | 7          | 143   | 150  |

$$\chi^2 (\text{McNemar}) = 6,55, \quad p = 0,017$$

$$\text{OR (McNemar)} = 3,40 \text{ (KTC 95\%: 1,20 - 11,79)}$$

Từ bảng 3.23 cho thấy có mối liên quan giữa tình trạng học vấn của mẹ (mù chữ hoặc tiểu học) và bệnh TCM nặng. Trẻ có mẹ học vấn thấp làm gia tăng nguy cơ mắc bệnh TCM nặng.

**Bảng 3.24. Liên quan giữa nghề nghiệp của mẹ và mắc TCM nặng của con**

| Nghề nghiệp của mẹ<br>làm nông |       | Nhóm chứng |       | Tổng |
|--------------------------------|-------|------------|-------|------|
|                                |       | Có         | Không |      |
| Nhóm bệnh                      | Có    | 26         | 35    | 61   |
|                                | Không | 36         | 53    | 89   |
| Tổng                           |       | 62         | 88    | 150  |

$$\chi^2 (\text{McNemar}) = 0,01, \quad p = 1,000$$

$$\text{OR (McNemar)} = 0,97 \text{ (KTC 95\%: 0,59 - 1,59)}$$

Từ bảng 3.24 cho thấy không có mối liên quan giữa nghề nghiệp của mẹ (làm nông) với bệnh TCM nặng.

**Bảng 3.25. Hiểu biết của người mẹ về bệnh tay chân miệng**

| Hiểu biết của mẹ về bệnh tay chân miệng | Nhóm bệnh (150) |      | Nhóm chứng (150) |      | Tổng (300) |      | Giá trị p |
|-----------------------------------------|-----------------|------|------------------|------|------------|------|-----------|
|                                         | n               | (%)  | n                | (%)  | n          | (%)  |           |
| Đường lây của bệnh tay chân miệng       |                 |      |                  |      |            |      |           |
| Đường tiêu hóa                          | 87              | 58,0 | 97               | 64,7 | 184        | 61,3 | 0,236     |
| Đường hô hấp                            | 57              | 38,0 | 66               | 44,0 | 123        | 41,0 | 0,291     |
| Tiếp xúc trực tiếp                      | 102             | 68,0 | 114              | 76,0 | 216        | 72,0 | 0,123     |
| Đường máu                               | 0               |      | 0                |      | 0          |      | -         |
| Phòng bệnh tay chân miệng               |                 |      |                  |      |            |      |           |
| Tiêm vắc xin                            | 10              | 6,7  | 7                | 4,6  | 17         | 5,7  | 0,454     |
| Rửa tay trước khi ăn                    | 102             | 68,0 | 107              | 71,3 | 209        | 69,7 | 0,530     |
| Rửa tay sau khi đi vệ sinh              | 112             | 74,7 | 121              | 80,7 | 233        | 77,7 | 0,212     |
| Rửa tay sau khi chơi                    | 69              | 46,0 | 71               | 47,3 | 140        | 46,7 | 0,817     |
| Không tiếp xúc với bệnh                 | 102             | 68,0 | 116              | 77,3 | 218        | 72,7 | 0,070     |

Từ bảng 3.25 cho thấy hiểu biết của bà mẹ về đường lây và cách phòng bệnh TCM là tương tự nhau ở 2 nhóm TCM nặng và nhẹ.

**Bảng 3.26. Liên quan giữa mức hiểu biết đúng về bệnh tay chân miệng của người mẹ và bệnh TCM nặng**

| Số vấn đề hiểu biết đúng                    | Tần số | Tỷ lệ % |
|---------------------------------------------|--------|---------|
| 1                                           | 2      | 0,67    |
| 2                                           | 11     | 3,67    |
| 3                                           | 24     | 8,00    |
| 4                                           | 29     | 9,67    |
| 5                                           | 49     | 16,33   |
| 6                                           | 33     | 11,00   |
| 7                                           | 33     | 11,00   |
| 8                                           | 51     | 17,00   |
| 9                                           | 68     | 22,67   |
| Tổng                                        | 300    | 100,00  |
| Trung bình: 6,35; độ lệch chuẩn: 2,18       |        |         |
| OR = 0,91 (KTC 95%: 0,82 - 1,01); p = 0,087 |        |         |

Từ bảng 3.26 cho thấy, không có liên quan giữa mức hiểu biết đúng của mẹ về bệnh TCM và bệnh TCM nặng của con.

**Bảng 3.27. Thực hành chăm sóc trẻ ốm của người mẹ**

| Chăm sóc trẻ ốm của người mẹ | Nhóm bệnh (150) |      | Nhóm chứng (150) |      | Tổng cộng (306) |      | Giá trị P |
|------------------------------|-----------------|------|------------------|------|-----------------|------|-----------|
|                              | n               | (%)  | n                | (%)  | N               | (%)  |           |
| Kiêng gió                    | 88              | 58,7 | 48               | 32,0 | 136             | 45,3 | < 0,001   |
| Ăn nhiều bữa                 | 36              | 24,0 | 78               | 52,0 | 114             | 38,0 | < 0,001   |
| Làm mát thức ăn              | 36              | 24,0 | 68               | 45,3 | 104             | 34,7 | < 0,001   |
| Kiêng ăn                     | 70              | 46,7 | 33               | 22,0 | 103             | 34,3 | < 0,001   |
| Nấu nhuyễn thức ăn           | 47              | 31,3 | 49               | 32,7 | 96              | 32,0 | 0,804     |
| U trẻ trong chăn             | 41              | 27,3 | 32               | 21,3 | 73              | 24,3 | 0,226     |
| Kiêng tắm                    | 35              | 23,3 | 27               | 18,0 | 62              | 20,7 | 0,254     |
| Kiêng uống                   | 39              | 26,0 | 18               | 12,0 | 57              | 19,0 | 0,002     |

Từ bảng 3.27 cho thấy thực hành chăm sóc khi trẻ ốm của bà mẹ ở nhóm bệnh và nhóm chứng có những điểm khác nhau như: kiêng gió, cho trẻ ăn nhiều bữa, làm mát/nguội thức ăn khi cho trẻ ăn, kiêng ăn, uống.

**Bảng 3.28. Liên quan giữa mức thực hành chăm sóc trẻ ốm của mẹ và bệnh TCM nặng của con**

| Số thực hành đúng                           | Tần số | Tỷ lệ % |
|---------------------------------------------|--------|---------|
| 1                                           | 3      | 1.00    |
| 2                                           | 23     | 7.67    |
| 3                                           | 71     | 23.67   |
| 4                                           | 52     | 17.33   |
| 5                                           | 55     | 18.33   |
| 6                                           | 49     | 16.33   |
| 7                                           | 32     | 10.67   |
| 8                                           | 15     | 5.00    |
| Tổng                                        | 300    | 100,00  |
| Trung bình: 4,61; độ lệch chuẩn: 1,69       |        |         |
| OR = 0,60 (KTC 95%: 0,50 - 0,73); p < 0,001 |        |         |

Từ bảng 3.28 cho thấy mẹ có điểm thực hành chăm sóc trẻ ốm đúng càng cao thì nguy cơ mắc TCM nặng của con càng thấp.

**Bảng 3.29. Liên quan giữa không tới khám ban đầu tại cơ sở y tế và bệnh TCM nặng**

| Khám ban đầu cho trẻ |       | Nhóm chứng |    | Tổng |
|----------------------|-------|------------|----|------|
|                      |       | Không      | Có |      |
| Nhóm bệnh            | Không | 52         | 50 | 102  |
|                      | Có    | 33         | 15 | 48   |
| Tổng                 |       | 85         | 65 | 150  |

$$\chi^2 (\text{McNemar}) = 3,48, \quad p = 0,078$$

$$\text{OR (McNemar)} = 1,51 (\text{KTC } 95\%: 0,96 - 2,42)$$

Từ bảng 3.29 cho thấy có không mối liên quan giữa hành vi đưa trẻ đi khám tại cơ sở y tế và bệnh tay chân miệng nặng.



### 3.2.2.4. Một số yếu tố lâm sàng và cận lâm sàng

#### 3.2.2.4.1. Các dấu hiệu lâm sàng

**Bảng 3.30. Đặc điểm lâm sàng nhóm bệnh và nhóm chứng**

| Dấu hiệu lâm sàng                                          | Nhóm bệnh |      | Nhóm chứng |      |
|------------------------------------------------------------|-----------|------|------------|------|
|                                                            | Tần số    | %    | Tần số     | %    |
| (1) Sốt cao ( $\geq 39^{\circ}\text{C}$ )                  | 123       | 82,0 | 62         | 41,3 |
| (2) Sốt kéo dài ( $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$ & $>3$ ngày) | 105       | 70,0 | 28         | 18,7 |
| (3) Loét miệng                                             | 74        | 49,3 | 119        | 79,3 |
| (4) Nôn ói                                                 | 19        | 12,7 | 9          | 6,0  |
| (5) Tiêu chảy                                              | 20        | 13,3 | 23         | 15,3 |
| (6) Bệnh sử giật mình                                      | 135       | 90,0 | 61         | 40,7 |
| (7) Run chi                                                | 54        | 36,0 | 0          | 0,0  |
| (8) Rung giật nhãn cầu                                     | 0         | 0,0  | 0          | 0,0  |
| (9) Li bì                                                  | 19        | 12,7 | 0          | 0,0  |
| (10) Yếu liệt chi                                          | 1         | 0,7  | 0          | 0,0  |
| (11) Co giật                                               | 8         | 5,3  | 0          | 0,0  |
| (12) Liệt mặt                                              | 1         | 0,7  | 0          | 0,0  |
| (13) Dấu hiệu màng não                                     | 4         | 2,7  | 0          | 0,0  |
| (14) Dấu hiệu mất nước                                     | 3         | 2,0  | 0          | 0,0  |
| (15) Mạch nhanh                                            | 28        | 18,7 | 0          | 0,0  |
| (16) Thở nhanh                                             | 21        | 14,0 | 0          | 0,0  |
| (17) Shock                                                 | 1         | 0,7  | 0          | 0,0  |

Từ bảng 3.30 cho thấy, nhóm chứng có 6 dấu hiệu lâm sàng với tỷ lệ % xuất hiện khác nhau; trong khi đó, nhóm bệnh không những có 6 triệu chứng như nhóm chứng, mà còn có thêm 11 triệu chứng khác, cũng với tỷ lệ % khác nhau.

Các dấu hiệu có ở cả 2 nhóm có thể là những yếu tố nguy cơ và được đưa vào phân tích tìm mối liên quan.

**Bảng 3.31. Liên quan giữa sốt trên 39°C và mắc TCM nặng**

| Sốt cao trên 39°C |       | Nhóm chứng |       | Tổng |
|-------------------|-------|------------|-------|------|
|                   |       | Có         | Không |      |
| Nhóm bệnh         | Có    | 52         | 71    | 123  |
|                   | Không | 10         | 17    | 27   |
| Tổng              |       | 62         | 88    | 150  |

$$\chi^2 (\text{Mc Nemar}) = 45,94, \quad p < 0,001$$

$$\text{OR (Mc Nemar)} = 7,10 \text{ (KTC 95\%: 3,64 - 15,44)}$$

Từ bảng 3.31 cho thấy có mối liên quan giữa triệu chứng sốt cao trên 39°C và bệnh TCM nặng. Sốt  $\geq 39^\circ\text{C}$  làm tăng nguy cơ mắc bệnh TCM nặng.

**Bảng 3.32. Liên quan giữa sốt trên 38,5°C và kéo dài và mắc TCM nặng**

| Sốt kéo dài<br>trên 38,5°C và trên 3 ngày |       | Nhóm chứng |       | Tổng |
|-------------------------------------------|-------|------------|-------|------|
|                                           |       | Có         | Không |      |
| Nhóm bệnh                                 | Có    | 18         | 87    | 105  |
|                                           | Không | 10         | 35    | 45   |
| Tổng                                      |       | 28         | 122   | 150  |

$$\chi^2 (\text{McNemar}) = 61,12, \quad p < 0,001$$

$$\text{OR (Mc Nemar)} = 8,70 \text{ (KTC 95\%: 4,51 - 18,78)}$$

Từ bảng 3.32 cho thấy có mối liên quan giữa triệu chứng sốt kéo dài (trên 38,5°C và kéo dài trên 3 ngày) với bệnh TCM nặng. Sốt kéo dài làm tăng nguy cơ mắc bệnh TCM nặng.

**Bảng 3.33. Liên quan giữa bệnh sử giật mình và mắc TCM nặng**

| <b>Bệnh sử giật mình</b> |              | <b>Nhóm chứng</b> |              | <b>Tổng</b> |
|--------------------------|--------------|-------------------|--------------|-------------|
|                          |              | <b>Có</b>         | <b>Không</b> |             |
| <b>Nhóm bệnh</b>         | <b>Có</b>    | 58                | 77           | 135         |
|                          | <b>Không</b> | 3                 | 12           | 15          |
| <b>Tổng</b>              |              | 61                | 89           | 150         |

$$\chi^2 (\text{McNemar}) = 68,45, \quad p < 0,001$$

$$\text{OR (Mc Nemar)} = 25,67 \text{ (KTC 95\%: } 8,46 - 127,19)$$

Từ bảng 3.33 cho thấy có mối liên quan giữa bệnh sử giật mình của bệnh nhân và bệnh tay chân miệng nặng. Bệnh nhân có bệnh sử giật mình làm tăng nguy cơ mắc bệnh TCM nặng.

**Bảng 3.34. Liên quan giữa không loét miệng và mắc TCM nặng**

| <b>Dấu hiệu loét miệng</b> |              | <b>Nhóm chứng</b> |           | <b>Tổng</b> |
|----------------------------|--------------|-------------------|-----------|-------------|
|                            |              | <b>Không</b>      | <b>Có</b> |             |
| <b>Nhóm bệnh</b>           | <b>Không</b> | 19                | 57        | 76          |
|                            | <b>Có</b>    | 12                | 62        | 74          |
| <b>Tổng</b>                |              | 31                | 119       | 150         |

$$\chi^2 (\text{McNemar}) = 29,35, \quad p < 0,001$$

$$\text{OR (Mc Nemar)} = 4,75 \text{ (KTC 95\%: } 2,52 - 9,73)$$

Từ bảng 3.34 cho thấy có mối liên quan giữa dấu hiệu loét miệng và bệnh tay chân miệng nặng. Bệnh nhân không có dấu hiệu loét miệng làm tăng nguy cơ mắc bệnh TCM nặng.

**Bảng 3.35. Liên quan giữa dấu hiệu tiêu chảy và mắc TCM nặng**

|           |       | Nhóm chứng |       | Tổng |
|-----------|-------|------------|-------|------|
|           |       | Có         | Không |      |
| Nhóm bệnh | Có    | 2          | 18    | 20   |
|           | Không | 21         | 109   | 130  |
| Tổng      |       | 23         | 127   | 150  |

$$\chi^2 (\text{McNemar}) = 0,23, \quad p = 0,749$$

$$\text{OR (Mc Nemar)} = 0,86 \text{ (KTC 95\%: } 0,43 - 1,69)$$

Từ bảng 3.35 cho thấy không có mối liên quan giữa dấu hiệu tiêu chảy và bệnh tay chân miệng nặng.

**Bảng 3.36. Liên quan giữa dấu hiệu nôn ói và mắc TCM nặng**

|           |       | Nhóm chứng |       | Tổng |
|-----------|-------|------------|-------|------|
|           |       | Có         | Không |      |
| Nhóm bệnh | Có    | 1          | 18    | 19   |
|           | Không | 8          | 123   | 131  |
| Tổng      |       | 9          | 141   | 150  |

$$\chi^2 (\text{McNemar}) = 3,85, \quad p = 0,08$$

$$\text{OR (Mc Nemar)} = 2,25 \text{ (KTC 95\%: } 0,93 - 5,98)$$

Từ bảng 3.36 cho thấy không có mối liên quan giữa dấu hiệu nôn ói và bệnh tay chân miệng nặng.

### 3.2.2.4.2. Các dấu hiệu cận lâm sàng

**Bảng 3.37. Liên quan giữa tăng số lượng hồng cầu và mức TCM nặng**

|           |       | Nhóm chứng |       | Tổng |
|-----------|-------|------------|-------|------|
|           |       | Có         | Không |      |
| Nhóm bệnh | Có    | 64         | 33    | 97   |
|           | Không | 23         | 30    | 53   |
| Tổng      |       | 87         | 63    | 150  |

$$\chi^2 (\text{McNemar}) = 1,79, \quad p = 0,229$$

$$\text{OR (McNemar)} = 1,43 \text{ (KTC 95\%: } 0,82 - 2,56)$$

Từ bảng 3.37 cho thấy không có mối liên quan giữa tăng số lượng hồng cầu máu và bệnh TCM.

**Bảng 3.38. Liên quan giữa tăng bạch cầu và mức TCM nặng**

|           |       | Nhóm chứng |       | Tổng |
|-----------|-------|------------|-------|------|
|           |       | Có         | Không |      |
| Nhóm bệnh | Có    | 3          | 29    | 32   |
|           | Không | 6          | 112   | 118  |
| Tổng      |       | 9          | 141   | 150  |

$$\chi^2 (\text{McNemar}) = 15,11, \quad p < 0,001$$

$$\text{OR (McNemar)} = 4,83 \text{ (KTC 95\%: } 1,97 - 14,24)$$

Từ bảng 3.38 cho thấy có mối liên quan giữa số lượng bạch cầu máu và bệnh TCM. Bệnh nhân có số lượng bạch cầu  $\geq 15,0$  (K/ $\mu$ l) làm tăng nguy cơ mắc bệnh TCM nặng.

**Bảng 3.39. Liên quan giữa tăng tiểu cầu và mắc TCM nặng**

| Tăng tiểu cầu |       | Nhóm chứng |       | Tổng |
|---------------|-------|------------|-------|------|
|               |       | Có         | Không |      |
| Nhóm bệnh     | Có    | 44         | 59    | 103  |
|               | Không | 21         | 26    | 47   |
| Tổng          |       | 65         | 85    | 150  |

$$\chi^2 (\text{McNemar}) = 18,05, \quad p < 0,001$$

$$\text{OR (McNemar)} = 2,81 \text{ (KTC 95\%: 1,62 - 4,87)}$$

Từ bảng 3.39 cho thấy có mối liên quan giữa số lượng tiểu cầu máu và bệnh TCM. Bệnh nhân có số lượng tiểu cầu  $\geq 300$  (K/ $\mu$ l) làm tăng nguy cơ mắc bệnh TCM nặng.

**Bảng 3.40. Phân bố tác nhân gây bệnh ở nhóm bệnh và nhóm chứng**

| Tác nhân gây bệnh | Nhóm bệnh  |              | Nhóm chứng |              |
|-------------------|------------|--------------|------------|--------------|
|                   | Tần số     | %            | Tần số     | %            |
| EV71              | 115        | 76,7         | 73         | 48,7         |
| EV khác           | 35         | 23,3         | 77         | 51,3         |
| <b>Tổng</b>       | <b>150</b> | <b>100,0</b> | <b>150</b> | <b>100,0</b> |

Từ bảng 3.40 cho thấy tác nhân gây bệnh là EV71 có mặt cả ở cả nhóm bệnh và nhóm chứng; tỷ lệ nhiễm EV71 ở nhóm bệnh là 76,7%; ở nhóm chứng là 48,7%.

**Bảng 3.41. Liên quan giữa tác nhân gây bệnh là EV71 và mắc TCM nặng**

| Tác nhân gây bệnh |         | Nhóm chứng |         | Tổng |
|-------------------|---------|------------|---------|------|
|                   |         | EV71       | EV khác |      |
| Nhóm bệnh         | EV71    | 58         | 57      | 115  |
|                   | EV khác | 15         | 20      | 35   |
| Tổng              |         | 73         | 77      | 150  |

$$\chi^2 (\text{McNemar}) = 24,50, \quad p < 0,001$$

$$\text{OR (Mc Nemar)} = 3,80 \text{ (KTC 95\%: 2,12 - 7,23)}$$

Từ bảng 3.41 cho thấy có mối liên quan giữa tác nhân gây bệnh và bệnh TCM nặng. Bệnh nhân nhiễm EV71 làm tăng nguy cơ mắc bệnh TCM nặng.

### 3.2.3. Phân tích đa biến

Trong phân tích đơn biến, các yếu tố trước khi nhập viện và yếu tố lâm sàng, cận lâm sàng có liên quan đến nguy cơ mắc TCM nặng với giá trị  $p < 0,20$  là:

Các yếu tố trước khi nhập viện và các dấu hiệu lâm sàng: (1) diện tích nhà ở bình quân, (2) không được bú mẹ hoàn toàn trong 6 tháng đầu; (3) suy dinh dưỡng thể nhẹ cân; (4) suy dinh dưỡng thể thấp còi; (5) suy dinh dưỡng thể gầy còm; (6) học vấn của mẹ thấp; (7) chăm sóc trẻ ốm; (8) không đến khám ban đầu tại cơ sở y tế; (9) sốt cao  $> 39^\circ\text{C}$ ; (10) sốt kéo dài (sốt trên  $38,5^\circ\text{C}$  và kéo dài trên 3 ngày; (11) bệnh sử giật mình; (12) nôn ói.

Các yếu tố cận lâm sàng: (1) tăng bạch cầu; (2) tăng tiểu cầu.

Sau khi phân tích đa biến (hồi quy logistic có điều kiện) các yếu tố này, lựa chọn mô hình tối ưu chúng tôi được mô hình dưới đây.

**Bảng 3.42. Phân tích đa biến các yếu tố lâm sàng và bệnh TCM nặng**

| <b>Yếu tố</b>                  | <b>OR</b> | <b>KTC 95% của OR</b> | <b>p</b> |
|--------------------------------|-----------|-----------------------|----------|
| Mức điểm chăm sóc trẻ ốm đúng  | 0,63      | 0,44 - 0,91           | 0,013    |
| Gầy còm                        | 6,71      | 1,01 - 44,58          | 0,049    |
| Sốt trên 38,5°C và trên 3 ngày | 14,16     | 4,23 - 47,39          | < 0,001  |
| Không loét miệng               | 13,78     | 3,50 - 54,32          | < 0,001  |
| Bệnh sử giật mình              | 33,68     | 6,82 - 166,37         | < 0,001  |

Từ bảng 3.42 cho thấy các yếu tố như mức chăm sóc trẻ ốm đúng, suy dinh dưỡng thể gầy còm, sốt kéo dài (trên 38,5°C và trên 3 ngày), không loét miệng, bệnh sử giật mình, là những yếu tố nguy cơ độc lập đối với tình trạng nặng của bệnh tay chân miệng.

**Bảng 3.43. Phân tích đa biến các yếu tố cận lâm sàng và bệnh TCM nặng**

| <b>Yếu tố</b> | <b>OR</b> | <b>KTC 95% của OR</b> | <b>P</b> |
|---------------|-----------|-----------------------|----------|
| Tăng bạch cầu | 4,15      | 1,67 - 10,33          | 0,002    |
| Tăng tiểu cầu | 2,57      | 1,53 - 4,31           | < 0,001  |

Từ bảng 3.43 cho thấy các dấu hiệu cận lâm sàng như tăng số lượng bạch cầu ( $\geq 15,0$  K/ $\mu$ l), tăng số lượng tiểu cầu ( $\geq 300$  K/ $\mu$ l), là những yếu tố nguy cơ độc lập đối với tình trạng nặng của bệnh tay chân miệng.



## **Chương 4**

### **BÀN LUẬN**

#### **4. 1. MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM DỊCH TỄ HỌC BỆNH TAY CHÂN MIỆNG**

Kể từ khi ghi nhận những bệnh TCM có biến chứng thần kinh (viêm não) ở TP. Hồ Chí Minh vào năm 2003, số ca TCM ở Việt Nam ngày càng có xu hướng gia tăng. Đặc biệt từ năm 2011, bệnh TCM được đưa vào danh sách các bệnh truyền nhiễm bắt buộc phải báo cáo theo quy định của Thông tư số 48/2010/TT-BYT, ngày 31/12/2010 của Bộ trưởng Bộ Y tế [4], số mắc TCM tăng gấp 6-7 lần những năm trước đó và là bệnh có số mắc, số chết cao trong số 10 bệnh truyền nhiễm ở Việt Nam.

##### ***Phân bố bệnh tay chân miệng ở tỉnh Đắk Lắk***

Tỉnh Đắk Lắk, đã triển khai hệ thống giám sát ca bệnh TCM vào giữa năm 2011 cho đến nay. Từ dữ liệu giám sát bệnh TCM trong 4 năm (2012-2015) ở Đắk Lắk, chúng tôi ghi nhận được 9.010 ca mắc: năm 2012 có 4.979 ca; năm 2013 có 1934 ca; năm 2014 có 1.566 ca, năm 2015 có 531 ca. So với dân số của tỉnh Đắk Lắk trong cùng năm, tỷ lệ mới mắc TCM (trên 100.000 dân) từ năm 2012 đến 2015 tương ứng là 277,1; 105,8; 85,7; 29,1.

Kể từ năm 2012, số mắc TCM có xu hướng giảm xuống từng năm ở Đắk Lắk. Kết quả này cũng tương tự như xu hướng giảm số ca mắc TCM ở một số tỉnh thành của Việt Nam. Nghiên cứu của Nguyễn Ngọc Quỳnh và cộng sự [20] cho thấy số mắc TCM ở Hà Nội như sau: năm 2011: 1576 ca; năm 2012: 4.448 ca; năm 2013: 2.726 ca; năm 2014: 1.169 ca. Hoặc số mắc của Việt Nam từ năm 2012 đến 2015 cũng cho thấy số mắc TCM có xu hướng giảm xuống rất đáng kể, năm 2012 có 148.366 ca mắc TCM, năm 2013 giảm xuống còn 71.627 ca, năm 2014 là 79.485 và năm 2015 chỉ còn 58.472 ca (Nguồn Tổ chức Y tế thế giới khu vực Tây Thái Bình Dương).

**Tuổi mắc bệnh:** trong số 9.010 ca TCM, nhóm dưới 3 tuổi chiếm 79,6%, nhóm dưới 5 tuổi chiếm 96,67%. Theo Trần Như Dương và cộng sự [10], năm 2012 tại các tỉnh miền bắc Việt Nam, nhóm tuổi dưới 5 mắc TCM chiếm tỷ lệ 94,2%. Tương tự như vậy, một nghiên cứu ở các tỉnh miền nam Việt Nam [12], bệnh TCM trung chủ yếu ở nhóm dưới 5 tuổi (95,8%), trẻ dưới 3 tuổi có 87,4%. Kết quả nghiên cứu tại Đắk Lắk cũng phù hợp với kết quả nghiên cứu ở các vùng miền khác ở Việt Nam, hầu hết trẻ mắc bệnh TCM dưới 5 tuổi (chiếm tỷ lệ từ 94,2% đến 96,6%) [10],[12],[20] cũng như kết quả từ các nghiên cứu khác ở khu vực [100].

Ở bảng 3.3 khi so với dân số của từng nhóm tuổi trong mỗi năm, cho thấy tỷ lệ mới mắc TCM (trên 100.000) xuất hiện ở nhóm tuổi dưới 12 (tháng), sau đó tăng lên nhanh chóng ở nhóm tuổi 12-23 (tháng) rồi bắt đầu giảm dần cho đến nhóm tuổi 48-59 (tháng).

Một trong những lý do giải thích cho nhóm tuổi dễ mắc bệnh TCM (nhóm dưới 5 tuổi) cũng như tỷ lệ mắc TCM ở các nhóm tuổi là khác nhau là từ các kết quả nghiên cứu huyết thanh học [79],[92],[107]. Trong nghiên cứu của Ooi và cộng sự [92], tác giả nhận thấy 44% trẻ sơ sinh có kháng thể kháng EV71 (huyết thanh được lấy từ cuống rốn của trẻ). Vì mẫu sinh phẩm được lấy từ cuống rốn, nên kháng thể kháng EV71 ở trẻ sơ sinh được cho là từ bà mẹ truyền cho con. Sau 1 tháng tuổi, kháng thể kháng EV71 giảm dần cho đến khi trẻ được 12 tháng tuổi. Từ 2 đến 5 tuổi, tỷ lệ kháng thể kháng EV71 trong huyết thanh tăng trung bình 12% và đạt mức ổn định trên 50% ở nhóm trẻ từ 5 tuổi trở lên. Kết quả này giải thích cho tỷ lệ mắc bệnh ở trẻ sẽ cao nhất trong những giai đoạn trẻ có kháng thể kháng EV71 thấp nhất và ngược lại.

Nhóm tuổi mắc bệnh TCM chủ yếu là dưới 5 tuổi, đặc biệt nhóm tuổi từ 1 đến 3 tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất (chiếm 61,1%). Đây cũng là nhóm tuổi có tỷ lệ kháng thể kháng EV thấp nhất theo nghiên cứu huyết thanh học. Về khía

cạnh dự phòng: đây là lứa tuổi khó triển khai các biện pháp dự phòng nhất. Bởi vì trẻ ở độ tuổi này còn quá nhỏ, chưa có khả năng tự vệ sinh cá nhân cũng như khả năng tự phòng bệnh trong sinh hoạt hàng ngày. Trong khi đó, tỷ lệ nhiễm enterovirus không triệu chứng (người lành mang trùng) trong cộng đồng chiếm tỷ lệ từ 50% đến 70% tùy theo nghiên cứu [11],[56],[71]. Những điều này làm khả năng lây lan của bệnh TCM trong cộng đồng rất lớn và khó kiểm soát.

**Giới mắc bệnh:** tỷ lệ mới mắc TCM (trên 100.000) ở nam cao hơn nữ trong cả 4 năm. Tỷ số mắc TCM ở Nam/Nữ tương ứng theo các năm là 1,29; 1,53; 1,57 và 1,45. Kết quả của chúng tôi cũng tương tự kết quả nghiên cứu bệnh TCM trong giai đoạn 2011 đến 2014 tại Hà Nội của Nguyễn Ngọc Quỳnh và cộng sự [20] với tỷ số mắc bệnh Nam/Nữ tương ứng theo các năm là 1,62; 1,51; 1,66; 1,78. Kết quả này cũng phù hợp với những kết quả nghiên cứu từ các vùng miền khác ở Việt Nam cũng như những nước quanh khu vực châu Á Thái Bình Dương [28],[33],[46],[103]. Tuy nhiên, hiện chưa có bằng chứng cho thấy nam có nguy cơ mắc bệnh TCM cao hơn nữ. Một nghiên cứu của Holger và cộng sự [59] khảo sát tỷ lệ huyết thanh kháng Enterovirus trên 696 đối tượng cho thấy: (i) đối với CA16, tỷ lệ kháng huyết thanh dương tính ở nữ là 62,8%, ở nam là 63,0% ( $p = 0,98$ ), (ii) đối với EV71, tỷ lệ kháng huyết thanh dương tính ở nữ là 44,4%, ở nam là 41,3% ( $p = 0,45$ ). Như vậy, tỷ lệ huyết thanh kháng EV và EV71 là tương tự như nhau ở nam và nữ.

Kết quả của Holger và cộng sự là bằng chứng ngược lại với những dữ liệu quan sát được trên thực tế của chúng tôi cũng như của những tác giả khác. Chúng tôi cho rằng sở dĩ số mắc TCM ở nam nhiều hơn ở nữ là vì: (i) nam có đặc tính hiếu động, dễ tiếp xúc với nhiều nguồn lây hơn, do đó dễ mắc bệnh TCM hơn; (ii) ở những nước châu Á, nam được coi trọng hơn nữ, trong khi đó bệnh TCM đa số là bệnh nhẹ, tự khỏi sau một vài ngày cho nên nam

mắc bệnh TCM thường được gia đình đưa đến cơ sở y tế khám và điều trị nhiều hơn.

**Dân tộc:** tỷ lệ mới mắc TCM (trên 100.000) ở người Kinh cao hơn so với người dân tộc thiểu số. Tỷ số mắc bệnh TCM người Kinh/Thiểu số là 1,86 năm 2012; 1,42 năm 2013; 1,15 năm 2014 và 1,51 năm 2015. Từ kết quả nghiên cứu này, chúng tôi cũng không chắc rằng khả năng mắc bệnh TCM của người Kinh là cao hơn người dân tộc thiểu số, bởi vì còn nhiều lý do khác nhau liên quan đến việc ghi nhận các ca bệnh như: quyết định của bệnh nhân đến khám tại các cơ sở y tế, bệnh nhẹ triệu chứng không rõ ràng cũng như những hạn chế của hệ thống giám sát ca bệnh TCM. Hiện vẫn chưa có nghiên cứu nào báo cáo khả năng mắc bệnh ở người Kinh và ở người dân tộc thiểu số, vì vậy cần có thêm những nghiên cứu để làm sáng tỏ vấn đề này.

**Thời gian mắc trong năm:** trong thời gian 4 năm, tại Đắk Lắk, bệnh TCM xuất hiện rải rác vào các tháng quanh năm. Dựa vào hệ số tháng dịch, chúng ta thấy vào tháng 4, tháng 5 là tháng bắt đầu xuất hiện dịch TCM trong năm. Tháng dịch cũng xuất hiện vào những tháng cuối năm (tháng 9, tháng 10, tháng 11). Như vậy tại Đắk Lắk, bệnh TCM có 2 đỉnh dịch trong năm, với ưu thế là đỉnh dịch vào cuối năm từ tháng 9 đến tháng 11. Theo Trần Như Dương (2012), ở các tỉnh phía bắc có 2 đỉnh dịch TCM trong năm, đỉnh thứ nhất từ tháng 3 đến 5 chiếm ưu thế, đỉnh thứ hai từ tháng 9 đến tháng 11 [10]. Tuy nhiên, ở các tỉnh ở phía nam trong giai đoạn 2010-2012, dịch tay chân miệng chủ yếu có một đỉnh vào những tháng cuối năm [12]. Một số quốc gia khác trong khu vực cũng có 2 đỉnh dịch xảy ra trong năm như năm 1998 tại Đài Loan [78],[111]; năm 2008 tại Hong Kong [81]; giai đoạn 1963-2008 tại Hà Lan [109]. Mùa cao điểm gây dịch cũng thay đổi giữa các năm khác nhau ở một số quốc gia như ở Úc, đỉnh dịch EV71 chuyển từ mùa hè năm 1973 sang mùa đông năm 1986 [54],[68]; ở Nhật Bản, đỉnh dịch EV71 chuyển từ

những tháng mùa hè năm 1998-1999 sang mùa thu năm 2001-2002 [86]; ở Malaysia, dịch EV71 chiếm ưu thế vào mùa hè năm 2000 và chuyển sang mùa xuân năm 2003 [96].

Ở Việt Nam, theo Tổ chức Y tế thế giới khu vực Tây Thái Bình Dương, số mắc TCM trong năm 2014-2105 có đỉnh dịch vào những tháng cuối năm.

Sự thay đổi đỉnh dịch theo mùa cũng như theo các khu vực khác nhau có thể là do yếu tố khí hậu có lợi cho sự tồn tại của virus, sự thay đổi đáp ứng miễn dịch trong cơ thể vật chủ và các hành vi liên quan đến sự tiếp xúc giữa các vật chủ.

Như vậy, tại Đắk Lắk, bệnh TCM xuất hiện rải rác quanh năm, có thể tăng cao vào những tháng cuối năm (tháng 9, 10, 11) nên các biện pháp phòng, chống dịch phải được triển khai một cách thường xuyên và cần chú trọng hơn vào những tháng cuối năm.

Dựa theo biểu đồ 3.4, có thể thấy năm 2012 có số mắc TCM cao nhất trong giai đoạn 2012-2015. Cũng như các bệnh truyền nhiễm gây dịch khác, bệnh TCM cũng có chu kỳ dịch khi thời gian quan sát đủ dài như nghiên cứu của Podin và cộng sự [99] ở Malaysia cho thấy, dịch TCM do EV71 có chu kỳ dịch là 2 đến 3 năm.

Hoặc chu kỳ dịch TCM do EV71 ở Singapore xảy ra vào các năm 2001, 2003, 2005-06 [33].

Nghiên cứu của chúng tôi chưa phát hiện được chu kỳ dịch do thời gian nghiên cứu chưa đủ dài. Vì vậy, cần có nhiều thời gian hơn để có thể xác định năm dịch cũng như chu kỳ dịch TCM.

**Phân bố ca bệnh TCM theo huyện, thị xã, thành phố tại Đắk Lắk:** trong thời gian bốn năm 2012-2015, bệnh TCM đã xuất hiện ở tất cả các huyện, thị của tỉnh Đắk Lắk. Có hai địa phương là Cư Mgar và Buôn Đôn có tỷ lệ mắc TCM trong 4 năm liên tục đều cao hơn tỷ lệ mắc TCM trung bình

trong toàn tỉnh. Có 3 địa phương là TP. Buôn Ma Thuột, Ea Súp, Krông Búk có tỷ lệ mắc TCM trong 3 năm liên tục đều cao hơn tỷ lệ mắc TCM trung bình trong toàn tỉnh.

Một giả thuyết được đưa ra là liệu sự bùng phát của dịch TCM có liên quan đến mật độ dân số của khu vực hay không? Từ dữ liệu về mật độ dân số của các huyện, thị và tỷ lệ mắc TCM trên 100.000 chúng tôi nhận thấy sự xuất hiện và lan truyền của bệnh có lẽ không phụ thuộc vào mật độ dân số của các địa phương [7]. Thành phố Buôn Ma Thuột và thị xã Buôn Hồ có mật độ dân số cao hơn cả, nhưng tỷ lệ mắc trên 100.000 dân lại thấp hơn huyện Buôn Đôn, Ea H'Leo, Krông Buk - nơi có mật độ dân số thấp hơn nhiều.

Có thể thấy rằng mật độ dân số không phải là yếu tố quyết định cho sự phát sinh và lan truyền bệnh TCM ở Đắk Lắk.

Chúng tôi chưa đủ thông tin để xác định yếu tố nào là quyết định cho sự xuất hiện và lan truyền của bệnh TCM theo các địa phương. Giả thuyết được đưa ra là điều kiện vệ sinh và ý thức vệ sinh cá nhân có thể là yếu tố quan trọng cho việc xuất hiện và lan truyền dịch bệnh này.

#### **4. 2. NHỮNG YẾU TỐ LIÊN QUAN ĐẾN TÌNH TRẠNG NẶNG**

Để tìm hiểu các yếu tố liên quan đến tình trạng nặng của bệnh TCM, chúng tôi sử dụng thiết kế nghiên cứu bệnh chứng. Ban đầu, chúng tôi dự định nghiên cứu chỉ tại bệnh viện đa khoa tỉnh Đắk Lắk dựa trên cơ sở số ca bệnh TCM nặng điều trị tại bệnh viện tỉnh Đắk Lắk năm 2011 [30]. Tuy nhiên số ca bệnh TCM nặng tại bệnh viện này giảm dần theo các năm tương ứng với số mắc TCM trong toàn tỉnh Đắk Lắk. Cụ thể là số ca bệnh TCM nặng chúng tôi thu thập được tại bệnh viện này vào các năm 2012, 2013, 2014 tương ứng là 71, 38, 11 (tổng cộng là 120 ca TCM nặng). Để đảm bảo đủ cỡ mẫu cho nghiên cứu (theo tính toán của chúng tôi cần 150 bệnh TCM nặng), chúng tôi phải mở rộng phạm vi nghiên cứu và quyết định chọn tỉnh Đồng Nai-nơi bùng

phát dịch TCM vào năm 2014- 2015, và cũng xuất hiện nhiều ca TCM nặng nhập viện điều trị tại bệnh viện Nhi Đồng Đồng Nai. Năm 2015 chúng tôi thu thập thêm 60 ca bệnh TCM nhập viện điều trị tại bệnh viện Nhi đồng Đồng Nai. Một câu hỏi được đặt ra là với 240 (120 bệnh và 120 chứng) ca bệnh TCM ở Đắc Lắc và 60 (30 bệnh và 30 chứng) ca bệnh TCM ở Đồng Nai, liệu kết quả nghiên cứu có đảm bảo tính giá trị? Theo chúng tôi, mặc dù đối tượng nghiên cứu được thu thập ở 2 địa điểm khác nhau nhưng nghiên cứu này vẫn đảm bảo tính giá trị là vì: mỗi ca bệnh sẽ được bắt cặp với mỗi ca chứng theo tuổi, giới, dân tộc, địa bàn cư trú và bệnh viện điều trị.

Bảng 3.8 trình bày một số đặc điểm của bệnh nhân mắc TCM ở mẫu nghiên cứu, trong đó bao gồm các đặc điểm của nhóm TCM nặng và TCM nhẹ. Có 4 đặc điểm chính là nhóm tuổi, giới, dân tộc và địa chỉ cư trú của bệnh nhân là tương đồng với nhau ở 2 nhóm TCM nặng và nhẹ. Đây là 4 yếu tố được bắt cặp với nhau trong quá trình thu thập và lựa chọn các đối tượng vào nghiên cứu.

Phân tích tìm mối liên quan trong nghiên cứu bệnh chứng bắt cặp: theo Neil Pearce [98], chúng ta có thể lựa chọn một trong hai cách phân tích là phân tích theo truyền thống (tính OR và hồi quy logistic thông thường) hoặc phân tích theo bắt cặp (tính OR của Mac Nemar và hồi quy logistic có điều kiện). Nếu phân tích theo kiểu truyền thống, cần lưu ý phải điều chỉnh các yếu tố bắt cặp khi tính giá trị OR hoặc hồi quy logistic. Trong nghiên cứu này, do nhiều yếu tố bắt cặp (tuổi, giới, dân tộc, nơi cư trú) nên chúng tôi sử dụng cách phân tích theo kiểu bắt cặp.

#### **4.2.1. Phân tích đơn biến**

##### **4.2.1.1. Một số yếu tố thuộc về gia đình môi trường**

Trong nghiên cứu này, một số yếu tố thuộc gia đình môi trường như: diện tích nhà ở bình quân, loại sàn/nền nhà, loại nước sinh hoạt, loại hồ xí sử

dụng được đưa vào khảo sát. Từ bảng 3.9, 3.10, 3.11, 3.12, cho thấy không có mối liên quan giữa các yếu tố trên với tình trạng bệnh tay chân miệng nặng. Những yếu tố được liệt kê phía trên có lẽ liên quan đến khả năng mắc bệnh TCM hơn là khả năng xuất hiện bệnh TCM nặng.

#### **4.2.1.2. Một số yếu tố thuộc bản thân trẻ mắc bệnh TCM**

- **Trọng lượng sơ sinh thấp:** kết quả từ mẫu nghiên cứu của chúng tôi cho thấy trong số 300 bệnh nhân, tỷ lệ TLSS thấp chiếm 6,7% (20/300). Chúng tôi chưa phát hiện được mối liên quan giữa TLSS thấp với bệnh TCM nặng với OR (Mc Nemar) = 1,25 (KTC 95%: từ 0,44 - 3,64). Trong một nghiên khác do Chen và cộng sự [47] tiến hành ở Hải Nam (Trung Quốc) với cỡ mẫu lớn hơn (trong đó nhóm TCM nặng = 980; nhóm TCM nhẹ = 1679) đã phát hiện có mối liên quan giữa TLSS thấp với bệnh TCM nặng với OR=1,63 (1,08-2,45). Trẻ sơ sinh nhẹ cân liên quan đến bệnh TCM nặng theo cơ chế nào? Một nghiên cứu được tiến hành ở Bangladesh [101] cho thấy rằng trẻ em sinh nhẹ cân có nồng độ IL-7 huyết tương thấp hơn, có chiều dài telomere trong các tế bào đơn nhân máu ngoại vi ngắn hơn, và có tỷ lệ các tế bào T CD3 thấp hơn so với trẻ em có cân nặng sơ sinh bình thường lúc 5 tuổi. Do đó, sơ sinh nhẹ cân có thể ảnh hưởng đến khả năng miễn dịch và làm tăng tính dễ tổn thương đối với các bệnh truyền nhiễm mắc phải sau này trong cuộc sống của trẻ. Như vậy, có ít nhất một nghiên cứu cho rằng có sự liên quan giữa sơ sinh nhẹ cân và tình trạng nặng của bệnh TCM và một nghiên cứu giải thích mối liên quan giữa sơ sinh nhẹ cân và khả năng miễn dịch của trẻ. Tuy nhiên, theo chúng tôi mối liên quan giữa trọng lượng sơ sinh nhẹ cân và bệnh TCM nặng là mối liên quan (nếu có) yếu, bằng chứng là cần một cỡ mẫu nghiên cứu rất lớn Chen và cộng sự mới khám phá được mối liên quan này ( $n = 2.659$ , OR = 1,63 (1,08-2,45)).

- **Bú sữa mẹ hoàn toàn trong 6 tháng đầu:** sữa mẹ là nguồn thức ăn tự nhiên tốt nhất cho trẻ. Trong sữa mẹ có đầy đủ các thành phần dinh dưỡng với



tỷ lệ cân đối phù hợp với hệ tiêu hóa và hấp thụ của trẻ. Sữa mẹ còn có kháng thể giúp trẻ tăng cường sức đề kháng chống lại các bệnh nhiễm trùng. Mặc dù sữa mẹ có nhiều lợi ích cho trẻ, nhưng không phải bà mẹ nào cũng biết và thực hiện. Các yếu tố ảnh hưởng đến nuôi con hoàn toàn bằng sữa mẹ trong 6 tháng đầu thường là: mẹ phải đi làm sớm, bà mẹ nghĩ rằng sữa của mình không tốt bằng sữa công thức, chuộng sữa ngoại, muốn giữ gìn vóc dáng ... Những lợi ích sức khỏe trong việc cho con bú được thừa nhận rộng rãi, tuy nhiên vẫn còn các ý kiến và kiến nghị về thời gian tối ưu cho trẻ bú mẹ hoàn toàn. Kể từ năm 2001, Tổ chức Y tế Thế giới đưa khuyến cáo thời gian cho con bú hoàn toàn là sáu tháng.

Tổng hợp từ những nghiên cứu về lợi ích của bú sữa mẹ, một nghiên cứu tổng quan [70] cho thấy trẻ được bú sữa mẹ hoàn toàn trong 6 tháng đầu ít mắc các bệnh lây nhiễm qua đường tiêu hóa hơn những trẻ chỉ sử dụng thêm sữa ngoài hoặc chỉ được bú mẹ hoàn toàn trong 3-4 tháng đầu.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, trẻ không được bú mẹ hoàn toàn trong 6 tháng đầu kể từ khi sinh có khả năng mắc bệnh TCM nặng gấp 1,83 lần (KTC 95% từ 1,01 đến 3,46) so với trẻ được bú sữa mẹ hoàn toàn. Liên quan đến vấn đề này, kết quả nghiên cứu của Li và cộng sự [73] nghiên cứu trên 160 bệnh nhân TCM nặng và 202 bệnh nhân TCM nhẹ cho thấy trẻ được bú mẹ nguy cơ mắc TCM nặng giảm xuống so với trẻ không được bú mẹ (OR = 0,514, KTC 95% = 0,309-0,856). Thêm vào đó, một số nghiên cứu khác đã xác định mối liên quan giữa bú sữa mẹ hoàn toàn và khả năng mắc bệnh TCM như nghiên cứu bệnh chứng dựa vào cộng đồng của Lin và cộng sự [75] cho thấy bú sữa mẹ có khả năng bảo vệ trẻ tránh (giảm) mắc bệnh TCM với OR= 0,63 (KTC 95% = 0,47-0,85); nghiên cứu của Zhu và cộng sự [122] cũng cho kết quả tương tự, trẻ được bú mẹ hoàn toàn giúp giảm nguy cơ mắc bệnh TCM (OR = 0,401, KTC 95% 0,229 - 0,704).

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi và một số nghiên cứu khác cho thấy không được bú mẹ hoàn toàn trong 6 tháng đầu có liên quan đến bệnh tay chân miệng nặng. Ngoài mối liên quan với bệnh TCM, không được bú mẹ hoàn toàn trong 6 tháng đầu còn liên quan đến khả năng mắc các bệnh truyền nhiễm khác. Ở Việt Nam, theo một số nghiên cứu, tỷ lệ trẻ không được bú mẹ hoàn toàn trong 6 tháng đầu dao động tùy theo khu vực nghiên cứu từ 51,6% [29] đến 81,0% [25]. Một nghiên cứu gần đây của Nguyễn Văn Thịnh ở Lâm Đồng [23], tỷ lệ không được bú sữa mẹ hoàn toàn trong 6 tháng đầu là 79,7%.

Tỷ lệ trẻ không được bú mẹ hoàn toàn trong 6 tháng đầu ở khu vực Tây Nguyên còn khá cao. Vấn đề này cần được lưu ý trong các chương trình truyền thông giáo dục sức khỏe về lợi ích của sữa mẹ trong 6 tháng đầu của trẻ trong việc bảo vệ trẻ trước các bệnh truyền nhiễm, trong đó có bệnh tay chân miệng.

- ***Trình trạng suy dinh dưỡng:*** trẻ suy dinh dưỡng làm gia tăng nguy cơ mắc các bệnh nhiễm trùng, truyền nhiễm nặng hơn so với những trẻ không bị suy dinh dưỡng. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy trong phân tích đơn biến, suy dinh dưỡng thể nhẹ cân có nguy cơ mắc bệnh TCM nặng gấp 2,06 lần (KTC 95% từ 1,10 đến 4,01) so với trẻ không bị suy dinh dưỡng. Theo Tăng Chí Thượng và cộng sự [27] trong nghiên cứu tiên lượng bệnh TCM, cho thấy không có sự liên quan giữa tình trạng dinh dưỡng và nguy cơ biến chứng trong nhóm nghiên cứu. Kết quả này khác với kết quả của chúng tôi, có lẽ do tác giả đã phân chia tình trạng dinh dưỡng thành 4 nhóm (bình thường, SDD nhẹ/trung bình, SDD nặng, béo phì) nên khó phát hiện được sự khác biệt về tỷ lệ bệnh TCM biến chứng giữa các nhóm (giá trị  $p = 0,06$ ). Nghiên cứu của Nguyễn Đình Thoại [24] tại bệnh viện Quảng Nam năm 2014 với cỡ mẫu là 577 bệnh nhân TCM (nhóm nặng=224; nhóm nhẹ=353) cho thấy có sự liên quan giữa suy dinh dưỡng thể nhẹ cân với mức độ nặng của

bệnh TCM. Ngoài ra, một báo cáo của Tổ chức y tế thế giới khu vực Tây Thái bình dương cho rằng suy dinh dưỡng là nguyên nhân gây ra 54 ca tử vong trong vụ bùng phát dịch TCM ở Campuchia năm 2012 [116].

Trong nghiên cứu này, chúng tôi muốn tìm hiểu thêm các thể loại suy dinh dưỡng có liên quan như thế nào đến mức độ nặng của bệnh TCM. Đối với suy dinh dưỡng thể thấp còi, kết quả cho thấy trẻ trong tình trạng suy dinh dưỡng thấp còi có nguy cơ mắc TCM nặng gấp 2,26 lần (KTC 95% từ 1,29 đến 4,11) so với trẻ không suy dinh dưỡng thấp còi. Đối với suy dinh dưỡng thể gầy còm: trẻ có tình trạng suy dinh dưỡng thể gầy còm có nguy cơ mắc TCM nặng gấp 2,13 lần (KTC 95% từ 0,87 đến 5,69) so với trẻ không suy dinh dưỡng thể gầy còm. Sự khác biệt này chưa có ý nghĩa thống kê dù mức độ liên quan là khá cao (OR = 2,13).

Theo kết quả nghiên cứu của Viện Dinh dưỡng quốc gia năm 2014 [32], trẻ dưới 5 tuổi ở Đắk Lắk có tỷ lệ suy dinh dưỡng nhẹ cân là 21,5%, suy dinh dưỡng thấp còi là 32,8%, suy dinh dưỡng gầy còm 7,2% và là một trong những tỉnh có tỷ lệ suy dinh dưỡng ở trẻ dưới 5 tuổi cao nhất trong cả nước.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, cả 3 thể loại suy dinh dưỡng: nhẹ cân, thấp còi, gầy còm đều có liên quan với những mức độ khác nhau đến tình trạng nặng của bệnh TCM.

| Loại suy dinh dưỡng | OR Mc Nemar<br>(KTC 95%) | Tỷ lệ SDD ở Đắk Lắk [32] |
|---------------------|--------------------------|--------------------------|
| Nhẹ cân             | 2,06 (1,10-4,01)         | 21,5%                    |
| Thấp còi            | 2,26 (1,29-4,11)         | 32,8%                    |
| Gầy còm             | 2,13 (0,87-5,69)         | 7,2%                     |

Trong số các loại suy dinh dưỡng này, theo chúng tôi cần quan tâm đến suy dinh dưỡng thể thấp còi và thể gầy còm bởi vì: (i) suy dinh dưỡng thể nhẹ cân là một chỉ số dễ thay đổi trước các biến cố cấp tính xảy ra đối với trẻ (trẻ

sốt, tiêu chảy, biếng ăn ...); (ii) suy dinh dưỡng thể thấp còi và gầy còm thuộc loại suy dinh dưỡng mạn tính, xuất hiện từ lâu trước khi xuất hiện bệnh TCM và gần như là một đặc tính nền làm tăng khả năng mắc TCM nặng.

Suy dinh dưỡng thấp còi và gầy còm là biểu thị tình trạng dinh dưỡng kém trong một thời gian dài (đặc biệt trong thời gian mang thai và trong 2 năm đầu của trẻ). Ngoài việc thiếu năng lượng trường diễn, trẻ còn thiếu hụt một số nguyên tố vi lượng, làm tăng tính cảm nhiễm của trẻ với các bệnh truyền nhiễm, tăng mức độ trầm trọng của bệnh, trong đó có bệnh TCM. Nếu không giải quyết được tình trạng suy dinh dưỡng, thì suy dinh dưỡng và các bệnh nhiễm trùng, nhiễm ký sinh trùng tạo nên vòng xoắn bệnh lý làm vấn đề ngày càng trầm trọng hơn.

- **Số con trong gia đình:** số con trong gia đình là yếu tố được giả định là một yếu tố nguy cơ của bệnh TCM nặng. Tuy nhiên, trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ số bà mẹ có trên 2 con chỉ chiếm 11,4% (34/300) dao động từ 8,1% đến 15,5%, sự khác biệt về tỷ lệ bà mẹ có trên 2 con ở 2 nhóm TCM nặng và TCM nhẹ là không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ).

- **Mối liên quan giữa yếu tố tiếp xúc nhóm (trẻ đi học) và không tiếp xúc nhóm (trẻ chưa đi học):** trong nghiên cứu này, chúng tôi chưa phát hiện thấy mối liên quan giữa yếu tố đi học của trẻ với bệnh TCM nặng ( $p > 0,05$ ).

- **Tình trạng tiêm chủng đầy đủ của trẻ:** trong nghiên cứu này, chúng tôi chưa phát hiện thấy mối liên quan giữa yếu tố tiêm chủng đầy đủ của trẻ với bệnh TCM nặng ( $p > 0,05$ ).

#### 4.2.1.3. Yếu tố thuộc về bà mẹ

- **Trình độ học vấn của người mẹ:** ở bảng 3.23 cho thấy trình độ học vấn của người mẹ có liên quan đến tình trạng nặng của bệnh TCM. Trẻ ở nhóm bà mẹ có học vấn thấp (mù chữ hoặc bậc tiểu học) có nguy cơ mắc TCM nặng cao hơn so với trẻ thuộc nhóm bà mẹ có học vấn từ THCS trở lên (OR Mc Nemar = 3,40, KTC 95%: 1,20 - 11,79).

Bệnh tay chân miệng là bệnh truyền nhiễm do virus. Hầu hết các ca bệnh TCM là nhẹ nên việc chăm sóc trẻ ốm là vô cùng quan trọng ở khía cạnh phòng bệnh cho cộng đồng cũng như giảm thiểu các biến chứng cho bản thân trẻ. Chăm sóc trẻ khi mắc bệnh TCM đúng cách có thể bao gồm các biện pháp sau [6]:

- (i) Cách ly đúng cách: - Trẻ xác định đã mắc bệnh TCM phải được nghỉ học từ 7 - 10 ngày để ngăn chặn sự lây lan. - Người lớn khi tiếp xúc và chăm sóc trẻ bệnh nên mang khẩu trang y tế, sau khi tiếp xúc nên rửa tay bằng xà phòng.
- (ii) Giữ vệ sinh cá nhân: - Tắm rửa sạch sẽ cho trẻ mỗi ngày bằng xà phòng và nước sạch. - Khuyến khích trẻ thường xuyên rửa tay sạch sẽ, đúng cách bằng xà phòng và nước sạch dưới vòi nước chảy để ngăn ngừa sự tái nhiễm bệnh TCM qua đường tay - miệng nhằm loại bỏ sự bám dính của virus gây bệnh TCM trên đôi tay của trẻ. - Quần áo, tã lót của trẻ bệnh nên được ngâm dung dịch sát khuẩn như dung dịch Cloramin B 2% hoặc luộc nước sôi trước khi giặt. - Vật dụng cá nhân ăn uống của trẻ như bình sữa, ly uống nước, chén ăn cơm, muỗng ăn... nên được luộc sôi và sử dụng riêng biệt cho từng trẻ. - Tuyệt đối tránh 3 quan niệm sai lầm thường gặp sau đây: Kiêng tắm, kiêng gió - ủ trẻ quá kỹ - châm chích cho mụn nước mau vỡ ra, đây chính là những nguyên nhân làm cho bệnh của trẻ trầm trọng hơn và là con đường ngắn nhất của tình trạng bội nhiễm vi khuẩn rất nguy hiểm đến tính mạng của trẻ.
- (iii) Tạo môi trường sống trong lành và an toàn: - Người chăm sóc trẻ như cha mẹ, ông bà, người giữ trẻ... cần giữ sạch đôi tay hạn chế gieo rắc virus gây bệnh TCM cho những trẻ lành khác trong gia đình. - Đồ chơi và vật dụng thường dùng của trẻ cần phải được tẩy trùng sạch sẽ bằng những dung dịch sát khuẩn như dung dịch Cloramin B 2%, dung dịch nước Javel hoặc xà phòng sát khuẩn để tạo tính an toàn cho trẻ khi sử dụng. - Phòng ốc nơi trẻ sinh hoạt cần thông thoáng, đủ dưỡng khí nhất là sàn nhà nên được lau chùi

sạch sẽ thường xuyên bằng các dung dịch khử khuẩn nhằm tạo điều kiện sạch sẽ và an toàn cho trẻ khi sinh hoạt và chơi đùa.

Trong nghiên cứu này, chúng tôi chủ định khảo sát kiến thức của người mẹ, cách chăm sóc khi trẻ ốm, nơi trẻ được khám và điều trị ban đầu trước khi nhập bệnh viện tỉnh điều trị.

- ***Hiểu biết của người mẹ về bệnh tay chân miệng.***

Ở bảng 3.25 trình bày hiểu biết chung của người mẹ về bệnh TCM. Kết quả cho thấy, hiểu biết về đường lây truyền của bệnh TCM ở người mẹ là khá tốt. Đường lây truyền qua đường máu đã được loại trừ (không có ai chọn đây là đường lây của bệnh TCM). Số người mẹ cho rằng tiếp xúc trực tiếp với bệnh nhân TCM là đường lây quan trọng (chiếm 72,2%); tiếp đến là đường tiêu hóa (61,8%); sau cùng là đường hô hấp (41,2%). Hiểu biết về đường lây truyền bệnh TCM của người mẹ ở 2 nhóm TCM nặng và nhẹ có khác nhau không đáng kể (với  $p > 0,05$ )

Để phòng bệnh TCM, người mẹ cho rằng không nên cho trẻ tiếp xúc với bệnh nhân TCM (72,0%), giữ gìn vệ sinh bàn tay vào những thời điểm quan trọng như rửa tay trước khi ăn (69,7%); rửa tay sau khi đi vệ sinh (77,7%), rửa tay sau khi chơi (46,7%). Cuối cùng, các bà mẹ cũng biết là bệnh TCM chưa có vacxin phòng bệnh, nên chỉ có 5,6% số người mẹ lựa chọn phương án này. Hiểu biết về phòng bệnh TCM của người mẹ cũng tương tự như nhau ( $p > 0,05$ ) ở 2 nhóm TCM nặng và TCM nhẹ.

Kết quả này cũng tương đồng với kết quả nghiên cứu kiến thức về bệnh TCM tại một tỉnh miền núi phía Bắc Việt Nam của Vũ Thị Huyền và cs [14]. Tuy nhiên, trong nghiên cứu này, tác giả Vũ Thị Huyền tìm hiểu sâu hơn về sự liên quan giữa kiến thức và các đặc điểm của đối tượng như học vấn, nghề nghiệp...

Số điểm kiến thức về bệnh TCM của các bà mẹ dao động từ 1 đến 9, với giá trị trung bình là 6,35 (độ lệch chuẩn: 2,18). Sử dụng phương pháp hồi quy logistic có điều kiện cho biến số điểm kiến thức, chúng tôi nhận thấy những bà mẹ có điểm kiến thức càng cao thì mức độ nặng của bệnh TCM của con càng giảm ( $OR = 0,91$ ). Tuy nhiên, mối liên quan này không có ý nghĩa thống kê.

Điểm hạn chế khi khảo sát về hiểu biết của người mẹ về bệnh TCM trong nghiên cứu của chúng tôi là hiểu biết của người mẹ có thể bị ảnh hưởng bởi yếu tố sau: (i) là mẹ của bệnh nhân TCM nên họ đã phân nào quan tâm, tìm hiểu về bệnh TCM, nên kiến thức của họ về bệnh TCM sẽ tốt hơn những bà mẹ khác trong quần thể (ii) do thời gian nghiên cứu dài, nên hiểu biết của người mẹ về bệnh TCM ở những năm 2014, 2015 sẽ được cải thiện hơn so với những năm đầu xuất hiện dịch 2012, 2013

- ***Thực hành chăm sóc trẻ ốm***

- *Kiêng tắm, kiêng gió và ủ trẻ trong chăn*: trong 300 bệnh nhân tay chân miệng, tỷ lệ trẻ được bố/mẹ chăm sóc không đúng cách như kiêng tắm (20,7%); kiêng gió (45,3%); ủ trẻ trong chăn (24,3%).

- *Kiêng ăn, uống, chế biến thức ăn thích hợp*: trẻ bị bệnh tay chân miệng thường rất biếng ăn, thậm chí có thể bỏ ăn do các vết loét trong niêm mạc miệng gây đau. Vì vậy, thức ăn cho trẻ cần chọn lựa sao cho mềm, mịn, mát lạnh nhằm tạo cảm giác dễ chịu khi thức ăn, thức uống đi ngang qua vết loét. Nếu trẻ ăn kém, nên cho trẻ ăn nhiều lần hơn lúc bình thường để tránh tình trạng hạ đường huyết có thể xảy ra. Cần chú ý muỗng (thìa) dùng để đút cho trẻ nên tránh những loại có cạnh sắc bén, để không đụng vào các vết loét ở đầu lưỡi và môi làm bé đau dẫn đến sợ hãi, không ăn. Khi trẻ giảm bệnh (thường là sau 4 - 5 ngày) nên cho bé ăn trở lại bình thường, không kiêng khem. Tuy nhiên, kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy 34,3% bà mẹ

kiêng cho trẻ ăn, 19,0% kiêng uống. Khi trẻ mắc bệnh TCM, có thể có loét miệng và gây đau khi ăn, nhưng nếu không bổ sung chất dinh dưỡng để nâng cao thể trạng, khả năng thời gian bệnh kéo dài hơn, bệnh có thể tiến triển nặng hơn. Nhằm giúp trẻ có thể ăn, uống tốt hơn trong thời gian bị ốm, bố/mẹ nên cho trẻ ăn nhiều bữa và chế biến thức ăn sao cho mềm nhuyễn. Nhưng kết quả từ nghiên cứu cho thấy, chỉ khoảng 1/3 số trẻ ốm được cho ăn nhiều bữa (chiếm 38,0%); làm mát thức ăn (34,7%); nấu nhuyễn thức ăn (32,0%).

Mối liên quan giữa chăm sóc trẻ ốm chưa đầy đủ và tình trạng bệnh tay chân miệng: tổng hợp những câu hỏi chăm sóc trẻ ốm, chúng tôi cho điểm từng câu hỏi liên quan đến chăm sóc khi trẻ ốm. Các bà mẹ có điểm thực hành giao động từ 0 đến 8. Giá trị trung bình là 4,61 (độ lệch chuẩn: 1,69). Sử dụng phương pháp hồi quy logistic có điều kiện cho biến số điểm thực hành chăm sóc, chúng tôi nhận thấy những bà mẹ có điểm thực hành chăm sóc trẻ ốm càng cao (chăm sóc đầy đủ) thì khả năng xuất hiện mức độ nặng của bệnh TCM của con càng giảm (OR = 0,60, KTC 95%: 0,50-0,73). Do không có tài liệu nào liên quan đến vấn đề chăm sóc trẻ ốm và bệnh TCM nặng, nên chúng tôi không thể bàn luận sâu hơn về vấn đề này.

#### **- Nơi khám bệnh ban đầu**

Trong mẫu nghiên cứu của chúng tôi có 62,3% (187/300) số bệnh nhân TCM không được bố mẹ đưa đi khám và điều trị ban đầu hoặc tự ý mua thuốc điều trị cho trẻ cho đến khi nhập viện điều trị. Tỷ lệ này ở nhóm TCM nặng là 68,0% (102/150) và ở nhóm TCM nhẹ là 56,7% (85/150), sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ . Trẻ ở nhóm lựa chọn nơi khám bệnh ban đầu khi bị ốm không đúng có khả năng mắc TCM nặng gấp 1,51 lần (KTC 95%: 0,96 - 2,42) so với trẻ thuộc nhóm lựa chọn nơi khám bệnh ban đầu khi bị ốm đúng. Mặc dù phát hiện này không có ý nghĩa thống kê, nhưng khoảng tin cậy 95% lệch nhiều về phía lớn hơn 1, và tỷ lệ không đưa trẻ đi khám và điều trị



ban đầu khá lớn nên vấn đề này cũng nên được quan tâm bởi các ngành chức năng nhằm giáo dục, tư vấn cho các bà mẹ có quyết định đúng khi trẻ mắc bệnh. Kết quả nghiên cứu của Nguyễn Đình Thoại và cộng sự (2014) [24] phát hiện thấy có sự liên quan giữa nhóm có khám ban đầu và nhóm không khám ban đầu với bệnh tay chân miệng nặng. Tuy nhiên cách thiết kế nghiên cứu và định nghĩa ca bệnh nặng của Nguyễn Đình Thoại khác với nghiên cứu của chúng tôi.

#### **4.2.1.4. Các triệu chứng lâm sàng, cận lâm sàng**

##### **4.2.1.4.1. Các triệu chứng lâm sàng**

Trong số các triệu chứng lâm sàng của bệnh TCM, chỉ có một số triệu chứng khác biệt rõ giữa 2 nhóm TCM nặng và nhẹ là: sốt trên 39°C, sốt trên 38,5°C và kéo dài trên 3 ngày, nôn ói, loét miệng và bệnh sử giật mình.

Ngoài ra, các triệu chứng thần kinh và tim mạch chỉ chiếm một tỷ lệ nhỏ và chỉ gặp ở nhóm TCM nặng như: li bì (12,7%), co giật (5,3%), mạch nhanh (18,7%), thở nhanh (14,0%), dấu hiệu màng não (2,7%), dấu hiệu mất nước (2,0%), suy tim phổi sau đó tử vong (0,7%).

Những dấu hiệu lâm sàng cho thấy có tổn thương thần kinh trung ương (run chi, co giật, li bì, dấu hiệu màng não) hoặc suy tim mạch (mạch nhanh, thở nhanh, suy tim phổi) chỉ gặp ở nhóm TCM nặng. Những triệu chứng/dấu hiệu này thường xuất hiện muộn khi đã có tổn thương thần kinh, hoặc suy tim phổi nên chúng tôi không chọn để phân tích xem có phải là những yếu tố nguy cơ của bệnh TCM nặng hay không.

**Sốt trên 39°C:** bệnh TCM thường có sốt nhẹ kèm theo nổi mụn nước ở lòng bàn tay, bàn chân. Ở những trường hợp TCM nặng, bệnh nhân có thân nhiệt cao hơn. Trong nghiên cứu của chúng tôi, bệnh nhân TCM có sốt trên 39°C thì khả năng xảy ra biến chứng gấp 7,10 lần (từ 3,64 đến 15,44) so với bệnh nhân TCM có sốt dưới 39°C.

Tỷ lệ sốt trên  $39^{\circ}\text{C}$  ở bệnh nhân TCM trong nghiên cứu của chúng tôi chiếm 61,7% (185/300) là thấp hơn so với kết quả của những nghiên cứu khác [17],[27],[111] có thể do số bệnh nhân nặng ở mức độ 3 hoặc 4 trong nghiên cứu của chúng tôi là ít hơn so với những bệnh viện tuyến trên như bệnh viện Nhi đồng TP. HCM, nơi tiếp nhận những bệnh nhân nặng ở khu vực phía nam. Tuy nhiên, kết quả cho thấy sốt trên  $39^{\circ}\text{C}$  là một tiêu chí quan trọng liên quan đến bệnh TCM nặng và cũng phù hợp với nhiều nghiên cứu của các tác giả khác như Yang và cs [119] ( $n=356$ ;  $\text{OR}=2,7$ ;  $\text{KTC } 95\%=1,5-4,8$ ); Ooi và cs [95] ( $\text{OR}=2,3$ ;  $\text{KTC } 95\%=1,1-4,5$ ); Chang và cs [42] ( $\text{OR}=2,6$ ;  $\text{KTC } 95\%=1,2-5,8$ ); Chen và cs [47] ( $\text{OR}=5,0$ ;  $\text{KTC } 95\%= 4,0-6,3$ ).

**Sốt trên  $38,5^{\circ}\text{C}$  và thời gian sốt trên 3 ngày:** bệnh nhân TCM có sốt trên  $38,5^{\circ}\text{C}$  và thời gian sốt trên 3 ngày thì khả năng xảy ra biến chứng (2b+) gấp 8,70 lần (từ 4,51 đến 18,78) so với bệnh nhân TCM có sốt dưới  $38,5^{\circ}\text{C}$  hoặc thời gian sốt dưới 3 ngày. Như vậy, từ kết quả nghiên cứu, chúng tôi nhận thấy trong bệnh TCM thường chỉ sốt nhẹ và không sốt kéo dài. Nếu xuất hiện dấu hiệu này thì nhiều khả năng là bệnh TCM nặng. Kết quả này phù hợp với một số nghiên cứu khác: Ooi và cs [95] trong một nghiên cứu tại Sarawak (Malaysia) nhận thấy sốt kéo dài trên 3 ngày, bệnh nhân có sốt  $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$  thì nguy cơ xuất hiện biến chứng thần kinh ở bệnh nhân TCM gấp 6,52 lần (2,83 - 14,99), và gấp 2,27 lần (1,14-4,51). Yang và cs [119] trong một nghiên cứu bệnh chứng cũng nhận thấy thời gian sốt trên 3 ngày làm tăng nguy cơ xuất hiện biến chứng ở bệnh nhân TCM gấp 3,66 lần (2,12-6,31). Fang và cs [51] trong một phân tích gộp cho kết quả sốt trên 3 ngày làm tăng nguy cơ xuất hiện biến chứng ở bệnh nhân TCM gấp 10,09 lần (6,22-16,35).

**Dấu hiệu loét ở miệng** cũng là dấu hiệu hay gặp trong bệnh TCM. Trong toàn bộ mẫu nghiên cứu, tỷ lệ bệnh nhân TCM không có dấu hiệu loét miệng chiếm là 35,6% (107/300) (hay có dấu hiệu loét miệng là 64,4%).

Bệnh nhân TCM không kèm loét miệng thì khả năng xảy ra biến chứng tăng lên  $OR=4,75$  (2,52 đến 9,73) so với bệnh nhân TCM có kèm loét miệng.

Liên quan đến dấu hiệu loét miệng và biến chứng của bệnh TCM, một số nghiên cứu khác cũng có ý nghĩa tương tự. Dấu hiệu loét miệng là một trong những yếu tố làm giảm nguy cơ mắc bệnh TCM nặng hoặc tử vong. Nghiên cứu của Tăng Chí Thượng [27] cho thấy ở nhóm có biến chứng ( $n=200$ ) tỷ lệ có loét miệng chiếm 56,5%; ở nhóm không biến chứng ( $n=219$ ) tỷ lệ có loét miệng là 78,5%, tỷ số chênh  $OR = 0,6$  (0,4-0,9). Nghiên cứu của Chong và cộng sự [48] so sánh các dấu hiệu lâm sàng ở nhóm TCM tử vong ( $n=7$ ) và nhóm TCM không tử vong ( $n=131$ ) cho thấy tỷ lệ có loét miệng ở nhóm tử vong do TCM là 57,0%, trong khi đó tỷ lệ này ở nhóm TCM không tử vong là 96,0%, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ ; từ đó, Chong và cộng sự khuyến cáo bệnh nhân TCM không kèm dấu hiệu loét miệng cần được theo dõi chặt chẽ. Nghiên cứu của Yang và cộng sự [119] khi phân tích mối liên quan giữa dấu hiệu loét miệng (có loét) và tình trạng TCM nặng còn cho thấy sự khác biệt này rất rõ. Bệnh nhân TCM có kèm loét miệng làm giảm nguy cơ xuất hiện biến chứng (với  $OR=0,001$ ). Ở trường hợp này, không thể giải thích dấu hiệu loét miệng là yếu tố bảo vệ (vì  $OR < 1$ ) đối với TCM nặng. Có thể dấu hiệu loét miệng trong bệnh cảnh lâm sàng của bệnh TCM là do một phân nhóm gen của enterovirus, mà phân nhóm gen này thường gây ra bệnh TCM có diễn tiến nhẹ hơn so với các phân nhóm khác. Cần có nhiều nghiên cứu hơn để có thể làm sáng tỏ vấn đề này.

**Bệnh sử giật mình** gặp ở 65,3% số trẻ mắc TCM, trong đó nhóm TCM nặng là 90,0%, nhóm TCM nhẹ là 40,7%.

Giật mình (rung giật cơ: myoclonic jerk) là hiện tượng rung giật cơ từng cơn ngắn 1-2 giây, chủ yếu ở tay và chân, dễ xuất hiện khi bắt đầu giấc ngủ hay khi cho trẻ nằm ngửa. Theo hướng dẫn của Bộ Y tế, khi giật mình xảy ra

thường xuyên ( $\geq 2$  lần/30 phút) hoặc trẻ giật mình khi thăm khám là biểu hiện của tổn thương thần kinh và được xếp vào nhóm 2b+.

Trong nghiên cứu này, bệnh sử giật mình được ghi nhận qua người nhà của bệnh nhân kể lại. Kết quả là bệnh nhân TCM có bệnh sử giật mình thì khả năng xảy ra biến chứng (2b+) gấp 25,67 lần (từ 8,46 đến 127,19) so với bệnh nhân TCM không có tiền sử giật mình. Theo Tăng Chí Thượng và cs [27], tỷ lệ giật mình ở nhóm TCM nặng là 90,5%, ở nhóm TCM nhẹ là 59,8% ( $OR=6,3$ ,  $p < 0,05$ ), tỷ lệ giật mình từ nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn, có thể là do số bệnh nhân TCM ở bệnh viện chúng tôi nhẹ hơn so với bệnh viện Nhi đồng 1. Tuy vậy, kết quả chung vẫn cho thấy có mối liên quan giữa triệu chứng giật mình với bệnh TCM nặng. Kết quả này cũng phù hợp với những nghiên cứu khác cho rằng bệnh sử giật mình là một dấu hiệu cảnh báo khả năng bệnh chuyển sang tình trạng nặng, có biến chứng [80],[97].

**Nôn ói:** cũng là dấu hiệu hay gặp ở bệnh nhân TCM. Tỷ lệ bệnh nhân TCM có nôn ói gặp ở 28,4% trong toàn bộ nghiên cứu của chúng tôi. Bệnh nhân TCM có kèm nôn ói làm tăng nguy cơ mắc TCM nặng ( $OR = 2,25$ ) tuy nhiên sự liên quan này không có ý nghĩa thống kê ( $KTC\ 95\% = 0,93-5,98$ ).

Theo Tăng Chí Thượng và cs [27], tỷ lệ bệnh nhân TCM nhập viện Nhi Đồng 1 có nôn ói chiếm 25%, và nôn ói làm tăng nguy cơ mắc TCM có biến chứng là 2,8 lần (1,8 đến 4,5).

Yang và cs [119] với kết quả nôn ói làm tăng nguy cơ xuất hiện bệnh TCM nặng gấp 48,99 lần (16,75-143,26).

Fang và cs trong một nghiên cứu gộp [51] cũng cho kết quả tương tự, bệnh nhân TCM kèm nôn ói làm tăng nguy cơ TCM nặng gấp 8,8 lần (1,1-74,6) so với bệnh nhân TCM không nôn ói.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi khác với kết quả của một số tác giả khác, có lẽ liên quan đến mức độ nặng của bệnh trong mẫu nghiên cứu của các tác giả là khác với của chúng tôi.

#### 4.2.1.4.2. Các triệu chứng cận lâm sàng

**Các chỉ số huyết học:** công thức máu gồm số lượng hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu trong máu ngoại vi là xét nghiệm thường qui được tiến hành cho bệnh nhân ở bất kỳ cơ sở y tế nào. Dựa vào chỉ số hồng cầu, bạch cầu và tiểu cầu theo từng lứa tuổi, chúng tôi [15], chúng tôi nhận thấy số lượng hồng cầu không liên quan đến tình trạng bệnh TCM nặng, nhưng số lượng bạch cầu và tiểu cầu thì có liên quan. Cụ thể, nếu số lượng bạch cầu tăng trên 15,0 (K/ $\mu$ l) thì nguy cơ mắc TCM nặng ở trẻ gấp 4,83 lần (KTC 95%: 1,97-14,24) và số lượng tiểu cầu tăng trên 300 (K/ $\mu$ l) thì nguy cơ mắc TCM nặng ở trẻ tăng lên 2,81 lần (KTC 95%: 1,62 - 4,87). Trong một nghiên cứu tổng quan trên từ 11 nghiên cứu, Li và cộng sự [74] cho thấy có sự liên quan chặt chẽ giữa số lượng bạch cầu tăng và bệnh TCM nặng. Một nghiên cứu khác ở Việt Nam, Tăng Chí Thượng và cộng sự khi chia mức tăng bạch cầu thành các mức cho thấy so với bệnh nhân TCM có bạch cầu dưới 10.000 thì bệnh nhân TCM có bạch cầu trên 10.000, trên 13.000 và trên 16.000 thì nguy cơ xuất hiện bệnh TCM có biến chứng tăng theo tương ứng với các giá trị OR lần lượt là 1,8 (KTC 95% 1,1-2,8); 1,9 (KTC 95% 1,2-2,9); 2,8 (KTC 95% 1,6-4,9). Như vậy có ít nhất hai nghiên cứu: một nghiên cứu tổng quan ở nước ngoài, một nghiên cứu ở Việt Nam cho thấy tăng số lượng BC máu ngoại vi có liên quan đến bệnh TCM nặng. Bạch cầu tăng trong các trường hợp nặng được một số tác giả cho rằng có liên quan đến phản ứng viêm. Bệnh nhân càng nặng, phản ứng viêm càng nhiều và bạch cầu tăng. Ngoài ra, tăng kích thích hệ thống thần kinh giao cảm cũng được cho là nguyên nhân gây nên tăng BC ở những trường hợp TCM nặng [77]. Có lẽ cũng như bạch cầu, cơ chế tăng tiểu cầu trong trường hợp này cũng liên quan đến phản ứng viêm, tuy nhiên hiện có rất ít các nghiên cứu đề cập đến số lượng tiểu cầu nên chúng tôi chỉ nêu ra đây như là một dấu hiệu tham khảo.

**Tác nhân gây bệnh:** tác nhân gây bệnh TCM là nhóm virus đường ruột (Enterovirus) trong đó thường gặp nhất là CV A16 và EV71. Do điều kiện kỹ thuật, trong nghiên cứu này, chúng tôi chỉ xác định EV71 và các EV khác (không phân loại). Kết quả cho thấy, bệnh nhân TCM do EV71 có nguy cơ xuất hiện biến chứng nặng cao hơn gấp 3,80 lần (2,12 đến 7,23) so với bệnh nhân nhiễm các EV khác.

Ở Việt Nam, nghiên cứu của Nguyễn Thị Thanh Thảo và cộng sự [22] về tác nhân gây bệnh TCM nặng ở khu vực phía nam năm 2011-2013 cho thấy EV71 là tác nhân chiếm ưu thế gây bệnh TCM nặng và tử vong so với các EV khác ở khu vực phía nam. Trong 200 mẫu xét nghiệm dương tính với enterovirus, EV71 chiếm 95%, các EV khác như CA6, CA12, CA24, CoxB3 và Rhinovirus chiếm 5% còn lại.

Yang và cộng sự [119] trong nghiên cứu bệnh chứng với 69 ca TCM nặng và 276 ca TCM nhẹ cho kết quả nhiễm EV71 làm tăng nguy cơ TCM nặng và tử vong là 39,2 lần (9,8 đến 156,5)

Fang và cộng sự trong một nghiên cứu gộp [51] từ 10 nghiên cứu riêng lẻ, cho thấy so với các EV khác, EV71 là tác nhân gây bệnh TCM nặng nhiều hơn gấp 5,1 lần (3,1 đến 8,5).

Qua một số nghiên cứu, có thể thấy mức độ liên quan (OR) giữa nhiễm EV71 và bệnh TCM nặng có thể khác nhau tùy nghiên cứu, tùy thời điểm, tuy nhiên điểm chung dễ nhận thấy nhất là nhiễm EV71 làm gia tăng nguy cơ mắc bệnh TCM nặng. Sự khác nhau về mức độ liên quan ở các nghiên cứu còn có thể do sự thay đổi phân nhóm gen của EV71 trong các vụ dịch.

#### **4.2.2. Phân tích đa biến**

Với các yếu tố phơi nhiễm trước khi nhập viện và các yếu tố lâm sàng có liên quan đến tình trạng nặng của bệnh TCM với giá trị  $p < 0,20$ , chúng tôi chọn được mô hình tối ưu (bảng 3.42). Trong mô hình này, có 5 yếu tố liên

quan một cách độc lập với bệnh TCM nặng là: mức điểm chăm sóc trẻ ốm đúng, suy dinh dưỡng thể gầy còm, sốt kéo dài (trên 38,5°C và trên 3 ngày), không có dấu hiệu loét miệng và bệnh sử giật mình.

Ngày nay, khi bệnh TCM diễn tiến nặng hơn so với trước đây, đã có nhiều nghiên cứu về các yếu tố liên quan đến bệnh TCM nặng hơn. Tuy nhiên, kết quả có thể khác nhau tùy nghiên cứu.

Yang và cộng sự [119] trong một nghiên cứu bệnh chứng bắt cặp, cho thấy những yếu tố sau có liên quan đến TCM nặng: phát ban ở lòng bàn tay (OR=0,004, KTC 95% = 0,000-0,039,  $p < 0,001$ ), có loét miệng (OR = 0,001, KTC 95% = 0,000-0,009,  $p < 0,001$ ), sốt cao và kéo dài trên 3 ngày (OR = 2,217, KTC 95% = 1,082-4,541,  $p = 0,030$ ), run chi (OR = 29,008, KTC 95% = 1,535-548,178,  $p = 0,025$ ), phát ban dạng sẩn (OR = 4,622, KTC 95% = 1,110-19,252,  $p = 0,035$ ), tăng bạch cầu trên 10,8 K/ $\mu$ l (OR = 4,495, KTC 95% = 1,311-15,415,  $p = 0,017$ ), nhiễm EV71 (OR = 39,172, KTC 95% = 9,803-156,522,  $p < 0,001$ ).

Song và cộng sự [106] trong một nghiên cứu xác định các yếu tố gây tử vong ở bệnh TCM, ghi nhận ba yếu tố sau liên quan đến tử vong của bệnh TCM là xuất huyết phổi (OR=9,466, KTC 95%: 1,786-21,256), huyết áp bất thường (OR=5,224, KTC 95%: 1,012-28,985), tăng lactate huyết thanh (OR=2,154, KTC 95%: 1,020-8,253).

Tăng Chí Thượng và cộng sự [27], nghiên cứu các yếu tố tiên lượng bệnh TCM do Enterovirus. Trong nghiên cứu này, tác giả chia ra 3 mức độ cho thấy của bệnh TCM nặng và kết quả cho thấy: (i) với các yếu tố liên quan đến biến chứng chung (ít nhất có 1 trong các biến chứng như viêm não, viêm màng não, phù phổi cấp, viêm cơ tim, yếu liệt chi hoặc liệt thần kinh sọ, liệt mặt) bao gồm các yếu tố làm tăng nguy cơ như sốt (OR = 9,3, KTC 95%: 3,2-26,7), sốt trên 38,5°C (OR = 6,1, KTC 95%: 3,7-10,2), phát ban ít (OR = 1,5,

KTC 95%: 1,03-2,39), giật mình (OR = 6,3, KTC 95%: 3,7-11,0), bạch cầu tăng trên 16.000/ $\mu$ l (OR = 2,8, KTC 95%: 1,6-4,9), nhiễm EV71 (OR = 1,57, KTC 95%: 1,05-2,33), và yếu tố có ý nghĩa bảo vệ là loét miệng (OR = 0,6, KTC 95%: 0,4-0,9); (ii) với các yếu tố liên quan đến biến chứng nặng (viêm não, phù phổi cấp, viêm cơ tim) bao gồm các yếu tố làm tăng nguy cơ như phát ban ít (OR=2,36, KTC 95%: 1,24-4,48), thở nhanh (OR=2,0, KTC 95%: 1,01-4,01), mạch trên 150 lần/phút (OR=3,25, KTC 95%: 1,69-6,28), bạch cầu trên 16.000 (OR=2,0, KTC 95%: 1,01-3,90) và yếu tố có ý nghĩa bảo vệ là sốt trên 38,5°C (OR=0,4, KTC 95%: 0,19-0,94), giật mình (OR=0,39, KTC 95%: 0,14-0,98); (iii) với các yếu tố liên quan đến tử vong bao gồm các yếu tố như tim nhanh (OR=1,1, KTC 95%: 1,02-1,19), lactate trên 2,5 (OR=7,3, KTC 95%: 1,14-47,6), viêm não (OR=23,0, KTC 95%: 2,6-207), hôn mê (OR=116, KTC 95%: 12-1114), sốc (OR=75, KTC 95%: 11-513), phù phổi (OR=13,3, KTC 95%: 2,2-85,5)

Hoặc một nghiên cứu gộp [51] gần đây chỉ ra rằng các yếu tố liên quan đến TCM nặng là: thời gian sốt trên 3 ngày, đỉnh nhiệt trên 38,5°C, ngủ gà/ngủ lịm, nôn ói nhiều, tăng đường huyết, nhiễm EV71, chăm sóc tại nhà; trong khi đó các yếu tố không liên quan đến TCM nặng là loét miệng, giới tính nam, sống ở vùng nông thôn, chẩn đoán xác định lần đầu tại bệnh viện.

Từ một số kết quả trên có thể thấy các yếu tố được cho yếu tố nguy cơ của bệnh TCM nặng được tìm thấy từ các nghiên cứu là rất khác nhau. Theo chúng tôi, sở dĩ các kết quả khác nhau là do trong nhóm bệnh TCM nặng lại có nhiều mức độ khác nhau (nặng, rất nặng, tử vong). Ở mức độ tử vong: các yếu tố được xem xét đến là xuất huyết phổi, huyết áp bất thường, lactate huyết thanh; trong khi đó ở mức độ nặng như độ 2b trong nghiên cứu của chúng tôi sẽ khó hoặc rất ít cơ hội gặp các yếu tố như xuất huyết phổi, suy tim phổi. Cũng bởi lý do này mà trong cùng một nghiên cứu, có yếu tố như sốt



trên 38,5°C hoặc giật mình là yếu tố tăng nguy cơ trong trường hợp so sánh với nhóm có biến chứng nói chung, trong khi đó lại là yếu tố bảo vệ khi so sánh với nhóm có biến chứng nặng có khả năng đã có rối loạn thân nhiệt (do viêm não) hoặc không còn dấu hiệu giật mình (do hôn mê).

Một điểm đáng lưu ý khác là trong nhiều nghiên cứu riêng lẻ, dấu hiệu loét miệng được xem là yếu tố tiên lượng bệnh TCM nhẹ nhưng trong nghiên cứu gộp (meta-analysis) thì cho thấy yếu tố này không liên quan. Chúng tôi chưa thể lý giải được điều này tại thời điểm hiện tại, và cần thêm nhiều nghiên cứu khác để làm sáng tỏ vấn đề này.

Qua một số nghiên cứu, chúng ta biết bệnh TCM có biến chứng với biểu hiện tổn thương thần kinh trung ương là thường gặp trong số những bệnh nhân nhập viện nhưng hiếm gặp khi tính chung cho toàn bộ những bệnh nhân mắc TCM. Tỷ lệ xuất hiện biến chứng thần kinh trung ương (có ít nhất một triệu chứng do tổn thương thần kinh) ở những bệnh nhân TCM nhập viện điều trị dao động khá lớn, từ 10% đến 48%, tùy theo báo cáo của các bệnh viện. Tỷ lệ xuất hiện biến chứng là rất cao ở Việt Nam (48%) do số liệu được lấy từ bệnh viện tuyến cuối nơi tập trung những bệnh nhân nặng. Tuy vậy, tỷ lệ xuất hiện biến chứng là không đáng kể (dưới 1%), nếu số liệu được thu thập từ hệ thống giám sát quốc gia [9],[10].

Nhận biết sớm những bệnh nhân TCM có nguy cơ tổn thương thần kinh và tử vong (đặc biệt là những người bị viêm não và viêm não) là rất quan trọng bởi vì tiến triển của bệnh từ khi bắt đầu tổn thương thần kinh đến suy tim phổi tối cấp có thể rất nhanh [42]. Tuy nhiên các biểu hiện lâm sàng của tổn thương thần kinh lại quá mơ hồ, đặc biệt là ở trẻ nhỏ có tổn thương thần kinh trung ương sớm [42],[76]. Trong khi các dấu hiệu suy hô hấp như khó thở, thở nhanh, nhịp tim nhanh, tưới máu kém có thể dễ dàng được các thầy thuốc phát hiện, các dấu hiệu này thường xuất hiện rất muộn và xảy ra trong

thời gian ngắn trước khi trường hợp gây tử vong do suy tuần hoàn hô hấp kịch phát. Nếu bệnh nhân TCM được phát hiện sớm thông qua một số dấu hiệu lâm sàng và can thiệp kịp thời, bao gồm cả việc sử dụng immunoglobulin, có thể làm giảm tỷ lệ tử vong [39],[64],[110]. Do đó các bác sĩ ở tuyến dưới phải đối mặt với một thách thức lâm sàng là làm sao để xác định một phần nhỏ những trẻ có nguy cơ bị biến chứng thần kinh từ một số lượng rất lớn những trẻ mắc bệnh TCM không biến chứng. Vì lý do này, việc tìm ra những dấu hiệu lâm sàng dự đoán có tổn thương thần kinh là rất quan trọng nhằm hướng dẫn các bác sĩ ở tuyến dưới tiến hành phân loại bệnh nhân TCM thích hợp, chuyển bệnh nhân có nguy cơ cao bị tổn thương thần kinh vào bệnh viện sớm để theo dõi chặt chẽ và xử lý tiếp theo, trong khi những người có nguy cơ thấp có thể được chăm sóc ngoại trú sau khi giáo dục và tư vấn cho cha mẹ bệnh nhi.

Tại các cơ sở y tế tuyến dưới, nơi không có điều kiện xét nghiệm xác định tác nhân gây bệnh có phải là EV71 không, những dấu hiệu lâm sàng như: sốt cao trên 38,5°C và kéo dài trên 3 ngày, bệnh sử giật mình, không loét miệng, số lượng bạch cầu có thể giúp ích cho cán bộ y tế có hướng xử lý kịp thời.

## KẾT LUẬN

### 1. Một số đặc điểm dịch tễ học bệnh tay chân miệng tại tỉnh Đắk Lắk

Trong giai đoạn từ năm 2012 đến năm 2015, tỉnh Đắk Lắk đã xảy ra những vụ dịch tay chân miệng với tỷ lệ mắc trên 100.000 dân tương ứng theo từng năm là 277,1; 105,8; 85,4; 28,7.

Bệnh tay chân miệng xảy ra chủ yếu trẻ em, dưới 5 tuổi chiếm 96,7%, dưới 3 tuổi chiếm 79,6% trong tổng số mắc. Tỷ lệ mắc tay chân miệng (trên 100.000) cao nhất ở nhóm 1 tuổi (12-23 tháng), sau đó tỷ lệ mắc giảm dần cho đến 5 tuổi.

Nam mắc bệnh tay chân miệng nhiều hơn nữ. Tỷ số mắc bệnh giữa nam và nữ từ 1,29 đến 1,53 trong bốn năm nghiên cứu.

Thời gian mắc: bệnh xuất hiện rải rác vào các tháng quanh năm, có 2 đỉnh dịch vào tháng 3 đến 5 và tháng 9 đến 11. Năm 2012 được xem là năm dịch trong giai đoạn này.

Địa bàn xuất hiện bệnh: bệnh xuất hiện ở tất cả các địa bàn trong toàn tỉnh Đắk Lắk.

### 2. Những yếu tố liên quan đến tình trạng nặng của bệnh tay chân miệng

Ở cùng độ tuổi, cùng giới tính, cùng dân tộc và cùng nơi cư trú, trẻ mắc bệnh tay chân miệng có những yếu tố sau đây làm tăng khả năng mắc bệnh tay chân miệng nặng:

- Trẻ suy dinh dưỡng thể gầy còm có khả năng mắc bệnh tay chân miệng nặng cao hơn 6,71 lần (KTC 95%: 1,01-44,58) so với trẻ không bị suy dinh dưỡng thể thấp còi.
- Trẻ thuộc bà mẹ có mức điểm chăm sóc trẻ óm càng tốt thì khả năng mắc bệnh tay chân miệng của trẻ càng thấp với OR = 0,63 lần (KTC 95%: 0,44-0,91).

- Trẻ sốt cao trên 38,5°C và kéo dài trên 3 ngày có khả năng mắc bệnh tay chân miệng nặng gấp 14,16 lần (KTC 95%: 4,23-47,39)
- Trẻ không có dấu hiệu loét ở miệng làm tăng nguy cơ mắc tay chân miệng nặng gấp 13,78 lần (KTC 95%: 3,50-54,32).
- Bệnh sử có giật mình làm gia tăng khả năng mắc tay chân miệng nặng gấp 33,68 lần (KTC 95%: 6,82-166,37)

Ngoài ra, có hai xét nghiệm huyết học liên quan đến tình trạng nặng của bệnh tay chân miệng là tăng bạch cầu (OR=4,15; KTC95% 1,67-10,33) và tăng tiểu cầu (OR=2,57; KTC95% 1,53-4,31)

Cuối cùng tác nhân gây bệnh là EV71 cũng tăng khả năng mắc tay chân miệng nặng với OR=3,80; KTC95% 2,12-7,23

## KIẾN NGHỊ

Qua kết quả nghiên cứu, chúng tôi có một số kiến nghị liên quan đến:

- Giáo dục các bà mẹ về lợi ích của bú sữa mẹ trong 6 tháng đầu của trẻ.
- Hướng dẫn các bà mẹ về lợi ích của việc chăm sóc nuôi dưỡng khi trẻ ốm và không nên tự ý mua thuốc điều trị khi trẻ ốm
- Các bác sĩ tuyến cơ sở - nơi không đủ điều kiện để xác định tác nhân gây bệnh, cũng như thiếu các trang thiết bị điều trị hỗ trợ - lưu ý đến những yếu tố, dấu hiệu liên quan đến khả năng mắc TCM nặng như: suy dinh dưỡng, sốt kéo dài trên 3 ngày, không có dấu hiệu loét miệng, bệnh sử giạt mình nhằm có hướng xử trí thích hợp: giữ lại hoặc chuyển tuyến kịp thời.

## **CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU ĐÃ CÔNG BỐ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN**

1. Thái Quang Hùng, Trần Đình Bình & Đinh Thanh Huê (2013), "Nhiễm enterovirus 71 (EV71): Virus học, dịch tễ học, biểu hiện lâm sàng và biện pháp phòng chống", *Tạp chí Y Dược học-Trường Đại học Y Dược Huế*, 18, tr. 5-12.
2. Thái Quang Hùng, Đinh Thanh Huê & Trần Đình Bình (2014), "Phân bố bệnh tay chân miệng và mối liên quan đến một số yếu tố khí hậu ở tỉnh Đắk Lắk năm 2012-2013", *Tạp chí Y Dược học-Trường Đại học Y Dược Huế*, 22+23, tr. 192-198.
3. Thái Quang Hùng, Đinh Thanh Huê & Trần Đình Bình (2017), "Một số yếu tố nguy cơ của bệnh tay chân miệng nặng", *Tạp chí Y học cộng đồng*, 36, tr. 6-11.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

### TIẾNG VIỆT

1. Phạm Nhật An & Nguyễn Văn Thắng (2013), "Bài giảng Nhi khoa tập 2", *Nhà xuất bản y học*, tr. 248-279.
2. Nguyễn Văn Bằng & Lê Ngọc Lan (2013), "Bài giảng Nhi khoa tập 2", *Nhà xuất bản y học*, tr. 13.
3. Trần Đình Bình (2011), "Coxsackievirus và bệnh tay chân miệng", *Bản tin Bệnh viện Đại học Y khoa Huế, tháng 11/2011*, tr. 21-25.
4. Bộ Y Tế (2010), "Thông tư Hướng dẫn chế độ khai báo, thông tin, báo cáo bệnh truyền nhiễm, số 48 /2010/TT-BYT, Hà Nội ngày 31/12/2010".
5. Bộ Y Tế (2011), "Hướng dẫn chẩn đoán, điều trị bệnh tay chân miệng, số 2554/QĐ-BYT, Hà Nội, ngày 19/7/2011".
6. Bộ Y Tế (2012), "Hướng dẫn giám sát và phòng, chống bệnh tay chân miệng, số 581/QĐ-BYT, Hà Nội ngày 24/2/2012".
7. Cục Thống kê tỉnh Đắk Lắk (2015), "Niên giám thống kê tỉnh Đắk Lắk năm 2014".
8. Đoàn Thị Ngọc Diệp, Bạch Văn Cam, Trương Hữu Khanh, & cs. (2008), "Nhận xét đặc điểm bệnh nhi tay chân miệng tử vong bệnh viện Nhi Đồng 1 - TP. Hồ Chí Minh", *Y học TP Hồ Chí Minh*, 12(1), tr. 17-21.
9. Trần Như Dương, Ngô Huy Tú & Vũ Đình Thiêm (2012), "Dịch tay chân miệng ở miền bắc Việt Nam, 2011", *Tạp chí Y học dự phòng*, 22(7), tr. 42-49.
10. Trần Như Dương, Phạm Thị Cẩm Hà, Vũ Đình Thiêm, & cs. (2013), "Đặc điểm dịch tay chân miệng tại miền bắc Việt Nam, năm 2012", *Tạp chí Y học dự phòng*, 23(11), tr. 134-140.
11. Trần Như Dương, Vũ Đình Thiêm, Nguyễn Quang Minh, & cs. (2014), "Tình trạng nhiễm vi rút không triệu chứng trong ổ dịch bệnh tay chân miệng tại tỉnh Hòa Bình, 2011", *Tạp chí Y học dự phòng*, 24(3), tr. 27-31.

12. Phan Công Hùng, Nguyễn Thị Phương Thúy, Đoàn Ngọc Minh Quân, & cs. (2013), "Đặc điểm dịch tễ của dịch tay chân miệng tại khu vực phía nam, năm 2010-2012", *Tạp chí Y học dự phòng, Tập XXIII, 10(146)*, tr. 172-180.
13. Trần Ngọc Hữu (2012), "Đặc điểm dịch tễ học của bệnh tay chân miệng ở 20 tỉnh thành phía nam Việt Nam giai đoạn 2005-2011", *Y học TP Hồ Chí Minh, 16(3)*, tr. 19-25.
14. Vũ Thị Huyền, Lê Thị Thanh Xuân, Hoàng Thị Thu Hà, & cs. (2015), "Kiến thức về bệnh tay chân miệng của người dân tại xã Sơn Thịnh, huyện Văn Chấn, tỉnh Yên Bái năm 2013", *Tạp chí Y học dự phòng, 6(166)*, tr. 366-371.
15. Nguyễn Công Khanh & Đinh Bích Thu (2013), "Bài giảng Nhi khoa tập 2", *Nhà xuất bản y học*, tr. 89-96.
16. Phạm Văn Linh & Đinh Thanh Huệ (2008), "Phương pháp nghiên cứu khoa học sức khỏe", *Nhà xuất bản Đại học Huế*, tr. 96-97.
17. Đinh Thị Bích Loan, Nguyễn Ngọc Rạng, Trương Thị Mỹ Tiên, & cs. (2012), "Đặc điểm bệnh tay chân miệng nặng do enterovirus 71 tại bệnh viện An Giang", *Tạp chí Nhi Khoa, 5(4)*, tr. 58-65.
18. Trương Thị Chiết Ngự, Đoàn Thị Ngọc Diệp & Trương Hữu Khanh. (2009), "Đặc điểm bệnh tay chân miệng tại bệnh viện nhi đồng I năm 2007", *Y Học TP. Hồ Chí Minh, 13(1)*, tr. 219-223.
19. Trần Quy & Trần Thị Hồng Vân (2013), "Bài giảng Nhi khoa tập 1", *Nhà xuất bản y học*, tr. 378.
20. Nguyễn Ngọc Quỳnh, Trần Thị Minh Huệ, Hoàng Đức Hạnh, & cs. (2016), "Một số đặc điểm dịch tễ học bệnh tay chân miệng tại Hà Nội từ năm 2011-2014", *Tạp chí Y học dự phòng, 2(175)*, tr. 31-38.
21. Chế Đan Thanh, Trần Thị Việt, Đỗ Châu Việt, & cs. (2008), "Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả điều trị Immunoglobulin trên bệnh nhân tay chân miệng nặng tại khoa nhiễm bệnh viện nhi đồng 2", *Y Học TP. Hồ Chí Minh, 12(4)*, tr. 24-30.



22. Nguyễn Thị Thanh Thảo, Vũ Thị Huyền Trang, Nguyễn Trung Kiên, & cs. (2013), "Đặc điểm dịch tễ và di truyền của vi rút đường ruột tuýp 71 gây bệnh nặng và tử vong trong vụ dịch tay chân miệng tại khu vực phía nam Việt Nam, 2011-2013", *Tạp chí Y học dự phòng*, 10(146), tr. 149-154.
23. Nguyễn Văn Thịnh & Phạm Văn Phú (2014), "Thực hành chăm sóc dinh dưỡng bà mẹ và trẻ em dưới 5 tuổi tại huyện Di Linh, tỉnh Lâm Đồng, năm 2013", *Tạp chí Y học dự phòng*, 7(156), tr. 163-168.
24. Nguyễn Đình Thoại (2015), "Nghiên cứu đặc điểm dịch tễ học và một số yếu tố liên quan tới độ nặng của bệnh tay chân miệng điều trị tại bệnh viện Nhi tỉnh Quảng Nam trong năm 2014", *Luận án chuyên khoa cấp II, chuyên ngành Quản lý y tế, trường Đại học Y Dược Huế*.
25. Nguyễn Thị Hoài Thương, Lê Hồng Phượng & Lê Thị Hương (2015), "Kiến thức và thực hành chăm sóc trẻ của bà mẹ và tình trạng dinh dưỡng của trẻ em dưới 5 tuổi tại huyện Văn Chấn, tỉnh Yên Bái năm 2013", *Tạp chí Y học dự phòng*, 6(166),
26. Tăng Chí Thượng, Nguyễn Thanh Hùng, Đỗ Văn Niệm, & cs. (2011), "Đặc điểm dân số học và biểu hiện lâm sàng bệnh tay chân miệng do enterovirus", *Tạp chí Y học Thành phố Hồ Chí Minh*, 15(3), tr. 87-93.
27. Tăng Chí Thượng, Nguyễn Thanh Hùng, Đỗ Văn Niệm, & cs. (2011), "Các yếu tố tiên lượng bệnh tay chân miệng do enterovirus", *Tạp chí Y học Thành phố Hồ Chí Minh*, 15(3),
28. Nguyễn Thị Kim Tiến, Đỗ Kiến Quốc & Nguyễn Thị Thanh Thảo (2011), "Đặc điểm dịch tễ học-vi sinh học bệnh tay chân miệng khu vực phía nam, 2008-2010", *Y Học Thực Hành*, 6(767), tr. 3-6.
29. Chu Trọng Trang, Trần Như Dương & Lê Bạch Mai (2013), "Tình trạng dinh dưỡng và một số yếu tố liên quan ở trẻ em dưới 5 tuổi tại vùng đồng bằng và ven biển tỉnh Nghệ An", *Tạp chí Y học dự phòng*, 7(143),

30. Hoàng Ngọc Anh Tuấn & Thái Quang Hùng (2012), "Đặc điểm dịch tễ, lâm sàng bệnh tay chân miệng tại khoa nhi bệnh viện đa khoa tỉnh Đắk Lắk năm 2011", *Tạp chí Y học thực hành*, 847, tr. 15-18.
31. UBND tỉnh Đắk Lắk (2013), "Chương trình phát triển nhà ở tỉnh Đắk Lắk đến năm 2015 và định hướng đến năm 2020".
32. Viện Dinh Dưỡng Quốc gia (2014), "Tỷ lệ suy dinh dưỡng trẻ dưới 5 tuổi theo các mức độ, theo 6 vùng sinh thái-2014", truy cập ngày: 30/09/2015, tại [http://viendinhduong.vn/viewpdf.aspx?n=/TT%20tin%20Dd\\_2014/SDD\\_2014.pdf](http://viendinhduong.vn/viewpdf.aspx?n=/TT%20tin%20Dd_2014/SDD_2014.pdf).

## TIẾNG ANH

33. Ang, L. W., Koh, B. K., Chan, K. P., & et al. (2009), "Epidemiology and control of hand, foot and mouth disease in Singapore, 2001-2007", *Ann Acad Med Singapore*, 38(2), pp. 106-112.
34. Arita, M., Shimizu, H., Nagata, N., & et al. (2005), "Temperature-sensitive mutants of enterovirus 71 show attenuation in cynomolgus monkeys", *J Gen Virol*, 86(Pt 5), pp. 1391-1401.
35. Bible, J. M., Iturriza-Gomara, M., Megson, B., & et al. (2008), "Molecular epidemiology of human enterovirus 71 in the United Kingdom from 1998 to 2006", *J Clin Microbiol*, 46(10), pp. 3192-3200.
36. Cardoso, M. J., Perera, D., Brown, B. A., & et al. (2003), "Molecular epidemiology of human enterovirus 71 strains and recent outbreaks in the Asia-Pacific region: comparative analysis of the VP1 and VP4 genes", *Emerg Infect Dis*, 9(4), pp. 461-468.
37. Chan, L. G., Parashar, U. D., Lye, M. S., & et al. (2000), "Deaths of children during an outbreak of hand, foot, and mouth disease in sarawak, malaysia: clinical and pathological characteristics of the disease. For the Outbreak Study Group", *Clin Infect Dis*, 31(3), pp. 678-683.

38. Chang, L. Y., Chang, I. S., Chen, W. J., & et al. (2008), "HLA-A33 is associated with susceptibility to enterovirus 71 infection", *Pediatrics*, 122(6), pp. 1271-1276.
39. Chang, L. Y., Hsia, S. H., Wu, C. T., & et al. (2004), "Outcome of enterovirus 71 infections with or without stage-based management: 1998 to 2002", *Pediatr Infect Dis J*, 23(4), pp. 327-332.
40. Chang, L. Y., Huang, L. M., Gau, S. S., & et al. (2007), "Neurodevelopment and cognition in children after enterovirus 71 infection", *N Engl J Med*, 356(12), pp. 1226-1234.
41. Chang, L. Y., King, C. C., Hsu, K. H., & et al. (2002), "Risk factors of enterovirus 71 infection and associated hand, foot, and mouth disease/herpangina in children during an epidemic in Taiwan", *Pediatrics*, 109(6), pp. e88.
42. Chang, L. Y., Lin, T. Y., Hsu, K. H., & et al. (1999), "Clinical features and risk factors of pulmonary oedema after enterovirus-71-related hand, foot, and mouth disease", *Lancet*, 354(9191), pp. 1682-1686.
43. Chang, L. Y., Tsao, K. C., Hsia, S. H., & et al. (2004), "Transmission and clinical features of enterovirus 71 infections in household contacts in Taiwan", *JAMA*, 291(2), pp. 222-227.
44. Chatproedprai, S., Theanboonlers, A., Korkong, S., & et al. (2010), "Clinical and molecular characterization of hand, foot and mouth disease in Thailand, 2008-2009", *Jpn. J. Infect. Dis*, 63, pp. 229-233.
45. Chen, C. H., Hsu, B. M. & Wan, M. T. (2008), "Molecular detection and prevalence of enterovirus within environmental water in Taiwan", *J Appl Microbiol*, 104(3), pp. 817-823.
46. Chen, K. T., Chang, H. L., Wang, S. T., & et al. (2007), "Epidemiologic features of hand-foot-mouth disease and herpangina caused by enterovirus 71 in Taiwan, 1998-2005", *Pediatrics*, 120(2), pp. e244-252.

47. Chen, S. M., Du, J. W., Jin, Y. M., & et al. (2015), "Risk Factors for Severe Hand-Foot-Mouth Disease in Children in Hainan, China, 2011-2012", *Asia Pac J Public Health*, 27(7), pp. 715-722.
48. Chong, C. Y., Chan, K. P., Shah, V. A., & et al. (2003), "Hand, foot and mouth disease in Singapore: a comparison of fatal and non-fatal cases", *Acta Paediatr*, 92(10), pp. 1163-1169.
49. Chumakov, M., Voroshilova, M., Shindarov, L., & et al. (1979), "Enterovirus 71 isolated from cases of epidemic poliomyelitis-like disease in Bulgaria", *Arch Virol*, 60(3-4), pp. 329-340.
50. Chung, P. W., Huang, Y. C., Chang, L. Y., & et al. (2001), "Duration of enterovirus shedding in stool", *J Microbiol Immunol Infect*, 34(3), pp. 167-170.
51. Fang, Y., Wang, S., Zhang, L., & et al. (2014), "Risk factors of severe hand, foot and mouth disease: a meta-analysis", *Scand J Infect Dis*, 46(7), pp. 515-522.
52. Fu, Y. C., Chi, C. S., Chiu, Y. T., & et al. (2004), "Cardiac complications of enterovirus rhombencephalitis", *Arch Dis Child*, 89(4), pp. 368-373.
53. Fu, Y. C., Chi, C. S., Lin, N. N., & et al. (2006), "Comparison of heart failure in children with enterovirus 71 rhombencephalitis and cats with norepinephrine cardiotoxicity", *Pediatr Cardiol*, 27(5), pp. 577-584.
54. Gilbert, G. L., Dickson, K. E., Waters, M. J., & et al. (1988), "Outbreak of enterovirus 71 infection in Victoria, Australia, with a high incidence of neurologic involvement", *Pediatr Infect Dis J*, 7(7), pp. 484-488.
55. Goh, K. T., Doraisingham, S., Tan, J. L., & et al. (1982), "An outbreak of hand, foot, and mouth disease in Singapore", *Bulletin of the World Health Organization*, 60(6), pp. 965-969.
56. Han, J., Ma, X. J., Xu, W. B., & et al. (2011), "EV71 viral secretion by symptomatic hand foot and mouth disease patients and their asymptomatic close contacts", *J Infect*, 62(1), pp. 107-108.

57. Hashimoto, I. & Hagiwara, A. (1983), "Comparative studies on the neurovirulence of temperature-sensitive and temperature-resistant viruses of enterovirus 71 in monkeys", *Acta Neuropathol*, 60(3-4), pp. 266-270.
58. Ho, M. (2000), "Enterovirus 71: the virus, its infections and outbreaks", *J Microbiol Immunol Infect*, 33(4), pp. 205-216.
59. Holger F. Rabenau, Matthias Richter & Hans Wilhelm Doerr. (2010), "Hand, foot and mouth disease: seroprevalence of Coxsackie A16 and Enterovirus 71 in Germany", *Med Microbiol Immunol*, 199, pp. 45-51.
60. Hong Ji, Liang Li, YanMing Liu, & et al. (2012), "Seroepidemiology of human enterovirus71 and coxsackievirusA16 in Jiangsu province, China", *Virology Journal*, 9(248), pp. 1-8.
61. Hosmer, D. W. & Lemeshow, S. (2013), *Applied logistic regression* (3rd ed.), Wiley: New York.
62. Hsu, B. M., Chen, C. H. & Wan, M. T. (2008), "Prevalence of enteroviruses in hot spring recreation areas of Taiwan", *FEMS Immunol Med Microbiol*, 52(2), pp. 253-259.
63. Huang, C. C., Liu, C. C., Chang, Y. C., & et al. (1999), "Neurologic complications in children with enterovirus 71 infection", *N Engl J Med*, 341(13), pp. 936-942.
64. Huang, F. L., Jan, S. L., Chen, P. Y., & et al. (2002), "Left ventricular dysfunction in children with fulminant enterovirus 71 infection: an evaluation of the clinical course", *Clin Infect Dis*, 34(7), pp. 1020-1024.
65. Huang, Y. F., Chiu, P. C., Chen, C. C., & et al. (2003), "Cardiac troponin I: a reliable marker and early myocardial involvement with meningoencephalitis after fatal enterovirus-71 infection", *J Infect*, 46(4), pp. 238-243.

66. Ishimaru, Y., Nakano, S., Yamaoka, K., & et al. (1980), "Outbreaks of hand, foot, and mouth disease by enterovirus 71. High incidence of complication disorders of central nervous system", *Arch Dis Child*, 55(8), pp. 583-588.
67. Jénicek M & Cléroux R. (1984), "Epidémiologie: Principes, Techniques, Applications - Mesure de la santé de la collectivité. Indicateurs de santé", *Doin. Paris.*, pp. 52-55.
68. Kennett, M. L., Birch, C. J., Lewis, F. A., & et al. (1974), "Enterovirus type 71 infection in Melbourne", *Bull World Health Organ*, 51(6), pp. 609-615.
69. Khanh, T. H., Sabanathan, S., Thanh, T. T., & et al. (2012), "Enterovirus 71-associated hand, foot, and mouth disease, Southern Vietnam, 2011", *Emerg Infect Dis*, 18(12), pp. 2002-2005.
70. Kramer, M. S. & Kakuma, R. (2012), "Optimal duration of exclusive breastfeeding", *Cochrane Database Syst Rev*, 8, pp. CD003517.
71. Lee, M. S., Chiang, P. S., Luo, S. T., & et al. (2012), "Incidence rates of enterovirus 71 infections in young children during a nationwide epidemic in Taiwan, 2008-09", *PLoS Negl Trop Dis*, 6(2), pp. e1476.
72. Li-Dong Gao, Shi-Xiong Hu, Hong Zhang, & et al. (2014), "Correlation Analysis of EV71 Detection and Case Severity in Hand, Foot, and Mouth Disease in the Hunan Province of China", <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0100003#ack>. Accessed 15 May, 2015
73. Li, Y., Dang, S., Deng, H., & et al. (2013), "Breastfeeding, previous Epstein-Barr virus infection, Enterovirus 71 infection, and rural residence are associated with the severity of hand, foot, and mouth disease", *Eur J Pediatr*, 172(5), pp. 661-666.

74. Li, Y., Zhu, R., Qian, Y., & et al. (2012), "The characteristics of blood glucose and WBC counts in peripheral blood of cases of hand foot and mouth disease in China: a systematic review", *PLoS One*, 7(1), pp. e29003.
75. Lin, H., Sun, L., Lin, J., & et al. (2014), "Protective effect of exclusive breastfeeding against hand, foot and mouth disease", *BMC Infect Dis*, 14, pp. 645.
76. Lin, M. T., Wang, J. K., Lu, F. L., & et al. (2006), "Heart rate variability monitoring in the detection of central nervous system complications in children with enterovirus infection", *J Crit Care*, 21(3), pp. 280-286.
77. Lin, T. Y., Chang, L. Y., Huang, Y. C., & et al. (2002), "Different proinflammatory reactions in fatal and non-fatal enterovirus 71 infections: implications for early recognition and therapy", *Acta Paediatr*, 91(6), pp. 632-635.
78. Liu, C. C., Tseng, H. W., Wang, S. M., & et al. (2000), "An outbreak of enterovirus 71 infection in Taiwan, 1998: epidemiologic and clinical manifestations", *J Clin Virol*, 17(1), pp. 23-30.
79. Lu, C. Y., Lee, C. Y., Kao, C. L., & et al. (2002), "Incidence and case-fatality rates resulting from the 1998 enterovirus 71 outbreak in Taiwan", *J Med Virol*, 67(2), pp. 217-223.
80. Lu, H. K., Lin, T. Y., Hsia, S. H., & et al. (2004), "Prognostic implications of myoclonic jerk in children with enterovirus infection", *J Microbiol Immunol Infect*, 37(2), pp. 82-87.
81. Ma, E., Chan, K. C., Cheng, P., & et al. (2010), "The enterovirus 71 epidemic in 2008--public health implications for Hong Kong", *Int J Infect Dis*, 14(9), pp. e775-780.
82. Machin, D. (2008), *Sample size tables for clinical studies* (3rd ed.), Wiley-Blackwell: Chichester, West Sussex, UK; Hoboken, NJ.

83. McMinn, P., Lindsay, K., Perera, D., & et al. (2001), "Phylogenetic analysis of enterovirus 71 strains isolated during linked epidemics in Malaysia, Singapore, and Western Australia", *J Virol*, 75(16), pp. 7732-7738.
84. McMinn, P., Stratov, I., Nagarajan, L., & et al. (2001), "Neurological manifestations of enterovirus 71 infection in children during an outbreak of hand, foot, and mouth disease in Western Australia", *Clin Infect Dis*, 32(2), pp. 236-242.
85. McMinn, P. C. (2002), "An overview of the evolution of enterovirus 71 and its clinical and public health significance", *FEMS Microbiol Rev*, 26(1), pp. 91-107.
86. Mizuta, K., Abiko, C., Murata, T., & et al. (2005), "Frequent importation of enterovirus 71 from surrounding countries into the local community of Yamagata, Japan, between 1998 and 2003", *J Clin Microbiol*, 43(12), pp. 6171-6175.
87. Monto Ho, Eng-Rin Chen, Kwo-Hsiung Hsu, & et al. (1999), "An Epidemic of Enterovirus 71 Infection in Taiwan", *N Engl J Med* 341(13), pp. 929-935.
88. Nagy, G., Takatsy, S., Kukan, E., & et al. (1982), "Virological diagnosis of enterovirus type 71 infections: experiences gained during an epidemic of acute CNS diseases in Hungary in 1978", *Arch Virol*, 71(3), pp. 217-227.
89. Nishimura, Y., Shimojima, M., Tano, Y., & et al. (2009), "Human P-selectin glycoprotein ligand-1 is a functional receptor for enterovirus 71", *Nat Med*, 15(7), pp. 794-797.
90. Nolan, M. A., Craig, M. E., Lahra, M. M., & et al. (2003), "Survival after pulmonary edema due to enterovirus 71 encephalitis", *Neurology*, 60(10), pp. 1651-1656.



91. Ong, K. C., Badmanathan, M., Devi, S., & et al. (2008), "Pathologic characterization of a murine model of human enterovirus 71 encephalomyelitis", *J Neuropathol Exp Neurol*, 67(6), pp. 532-542.
92. Ooi, E. E., Phoon, M. C., Ishak, B., & et al. (2002), "Seroepidemiology of human enterovirus 71, Singapore", *Emerg Infect Dis*, 8(9), pp. 995-997.
93. Ooi, M. H., Solomon, T., Podin, Y., & et al. (2007), "Evaluation of different clinical sample types in diagnosis of human enterovirus 71-associated hand-foot-and-mouth disease", *J Clin Microbiol*, 45(6), pp. 1858-1866.
94. Ooi, M. H., Wong, S. C., Lewthwaite, P., & et al. (2010), "Clinical features, diagnosis, and management of enterovirus 71", *Lancet Neurol*, 9(11), pp. 1097-1105.
95. Ooi, M. H., Wong, S. C., Mohan, A., & et al. (2009), "Identification and validation of clinical predictors for the risk of neurological involvement in children with hand, foot, and mouth disease in Sarawak", *BMC Infect Dis*, 9, pp. 3.
96. Ooi, M. H., Wong, S. C., Podin, Y., & et al. (2007), "Human enterovirus 71 disease in Sarawak, Malaysia: a prospective clinical, virological, and molecular epidemiological study", *Clin Infect Dis*, 44(5), pp. 646-656.
97. Pan, J., Chen, M., Zhang, X., & et al. (2012), "High risk factors for severe hand, foot and mouth disease: a multicenter retrospective survey in Anhui Province China, 2008-2009", *Indian J Dermatol*, 57(4), pp. 316-321.
98. Pearce, N. (2016), "Analysis of matched case-control studies", *BMJ*, 352, pp. i969.
99. Podin, Y., Gias, E. L., Ong, F., & et al. (2006), "Sentinel surveillance for human enterovirus 71 in Sarawak, Malaysia: lessons from the first 7 years", *BMC Public Health*, 6, pp. 180.

100. Qiaoyun, F., Xiongfei, J., Lihuan, L., & et al. (2013), "Epidemiology and etiological characteristics of hand, foot and mouth disease in Huizhou City between 2008 and 2011", *Arch Virol*, 158(4), pp. 895-899.
101. Raqib, R., Alam, D. S., Sarker, P., & et al. (2007), "Low birth weight is associated with altered immune function in rural Bangladeshi children: a birth cohort study", *Am J Clin Nutr*, 85(3), pp. 845-852.
102. Shah, A. V., Chong, C. Y., Chan, W. P., & et al. (2003), "Clinical characteristics of an outbreak of hand, foot and mouth disease in Singapore", *Ann Acad Med Singapore*, 32(3), pp. 381-387.
103. Shekhar, K., Lye, M. S., Norlijah, O., & et al. (2005), "Deaths in children during an outbreak of hand, foot and mouth disease in Peninsular Malaysia--clinical and pathological characteristics", *Med J Malaysia*, 60(3), pp. 297-304.
104. Shindarov, L. M., Chumakov, M. P., Voroshilova, M. K., & et al. (1979), "Epidemiological, clinical, and pathomorphological characteristics of epidemic poliomyelitis-like disease caused by enterovirus 71", *J Hyg Epidemiol Microbiol Immunol*, 23(3), pp. 284-295.
105. Solomon, T., Lewthwaite, P., Perera, D., & et al. (2010), "Virology, epidemiology, pathogenesis, and control of enterovirus 71", *Lancet Infect Dis*, 10(11), pp. 778-790.
106. Song, C. L., Cheng, Y. B., Chen, D., & et al. (2014), "[Risk factors for death in children with severe hand, foot and mouth disease]", *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*, 16(10), pp. 1033-1036.
107. Tran, C. B., Nguyen, H. T., Phan, H. T., & et al. (2011), "The seroprevalence and seroincidence of enterovirus71 infection in infants and children in Ho Chi Minh City, Viet Nam", *PLoS One*, 6(7), pp. e21116.

108. Tu, P. V., Thao, N. T. T., Perera, D., & et al. (2007), "Epidemiologic and Virologic Investigation of Hand, Foot, and Mouth Disease, Southern Vietnam, 2005 ", *Emerging Infectious Diseases* • [www.cdc.gov/eid](http://www.cdc.gov/eid) • 13(11),
109. van der Sanden, S., Koopmans, M., Uslu, G., & et al. (2009), "Epidemiology of enterovirus 71 in the Netherlands, 1963 to 2008", *J Clin Microbiol*, 47(9), pp. 2826-2833.
110. Wang, J. N., Yao, C. T., Yeh, C. N., & et al. (2006), "Critical management in patients with severe enterovirus 71 infection", *Pediatr Int*, 48(3), pp. 250-256.
111. Wang, S. M., Liu, C. C., Tseng, H. W., & et al. (1999), "Clinical spectrum of enterovirus 71 infection in children in southern Taiwan, with an emphasis on neurological complications", *Clin Infect Dis*, 29(1), pp. 184-190.
112. Wang, Y., Feng, Z., Yang, Y., & et al. (2011), "Hand, foot, and mouth disease in China: patterns of spread and transmissibility", *Epidemiology*, 22(6), pp. 781-792.
113. WHO. (2008), "Report on the hand, foot and mouth disease outbreak in Fuyang city, Anhui province and the prevention and control in China".
114. WHO. (2011), "A Guide to Clinical Management and Public Health Response for Hand, Foot and Mouth Disease (HFMD)".
115. Witso, E., Palacios, G., Ronningen, K. S., & et al. (2007), "Asymptomatic circulation of HEV71 in Norway", *Virus Res*, 123(1), pp. 19-29.
116. WPRO. (2012), "Severe hand, foot and mouth disease killed Cambodian children".
117. Yamayoshi, S., Yamashita, Y., Li, J., & et al. (2009), "Scavenger receptor B2 is a cellular receptor for enterovirus 71", *Nat Med*, 15(7), pp. 798-801.

118. Yang, B., Chuang, H. & Yang, K. D. (2009), "Sialylated glycans as receptor and inhibitor of enterovirus 71 infection to DLD-1 intestinal cells", *Viol J*, 6, pp. 141.
119. Yang, T., Xu, G., Dong, H., & et al. (2012), "A case-control study of risk factors for severe hand-foot-mouth disease among children in Ningbo, China, 2010-2011", *Eur J Pediatr*, 171(9), pp. 1359-1364.
120. Zhang, Y., Tan, X. J., Wang, H. Y., & et al. (2009), "An outbreak of hand, foot, and mouth disease associated with subgenotype C4 of human enterovirus 71 in Shandong, China", *J Clin Virol*, 44(4), pp. 262-267.
121. Zhang, Y., Zhu, Z., Yang, W., & et al. (2010), "An emerging recombinant human enterovirus 71 responsible for the 2008 outbreak of hand foot and mouth disease in Fuyang city of China", *Viol J*, 7, pp. 94.
122. Zhu, Q., Li, Y., Li, N., & et al. (2012), "Prolonged exclusive breastfeeding, autumn birth and increased gestational age are associated with lower risk of fever in children with hand, foot, and mouth disease", *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 31(9), pp. 2197-2202.

# PHỤ LỤC

## BỘ CÂU HỎI PHÒNG VẤN (bệnh nhân tay chân miệng)

| THÔNG TIN CHUNG |                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |  |
|-----------------|------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| 1.              | Họ và tên trẻ                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |  |
| 2.              | Giới tính trẻ                                                                      | Nam      1<br>Nữ        2                                                                                                                                                                                                                                                                                   |  |
| 3.              | Ngày tháng năm sinh của trẻ?                                                       | _ _ _     _ _     _ _ _ _ <br>ngày      tháng      năm                                                                                                                                                                                                                                                      |  |
| 4.              | Trẻ là người dân tộc nào?                                                          | Dân tộc: _____                                                                                                                                                                                                                                                                                              |  |
| 5.              | Họ tên mẹ (người chăm sóc chính)                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |  |
| 6.              | Số điện thoại liên lạc:                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |  |
| 7.              | Nơi cư trú                                                                         | Xã / Phường: _____<br>Huyện / TP: _____                                                                                                                                                                                                                                                                     |  |
| 8.              | Trình độ học vấn của mẹ (hoặc người chăm sóc chính)?                               | Mù chữ        1<br>Bậc tiểu học    2<br>Bậc THCS      3<br>Bậc THPT      4<br>Trung cấp / Cao đẳng / Đại học +    5                                                                                                                                                                                         |  |
| 9.              | Nghề nghiệp chính của mẹ (hoặc người chăm sóc chính) trong 12 tháng vừa qua là gì? | Viên chức (nhà nước hoặc tư nhân)    1<br>Nội trợ                                          2<br>Buôn bán                                        3<br>Nông dân                                        4<br>Hưu                                                5<br>Khác (ghi rõ: _____)                    6 |  |
| 10.             | Có bao nhiêu người sống trong hộ gia đình?                                         | Số người      ____ ____                                                                                                                                                                                                                                                                                     |  |
| 11.             | Ông (bà) có bao nhiêu người con ?                                                  | Số người      ____ ____                                                                                                                                                                                                                                                                                     |  |
| 12.             | Cháu là con thứ mấy trong gia đình?                                                | Con thứ      ____ ____                                                                                                                                                                                                                                                                                      |  |
| 13.             | Diện tích nhà ở                                                                    | Diện tích (m <sup>2</sup> )      _____ m <sup>2</sup>                                                                                                                                                                                                                                                       |  |
| 14.             | Loại sàn nhà                                                                       | Gạch men        1<br>Xi măng          2<br>Nền đất          3                                                                                                                                                                                                                                               |  |
| 15.             | Loại nước sinh hoạt                                                                | Nước máy        1<br>Nước giếng       2<br>Ao/hồ/sông      3                                                                                                                                                                                                                                                |  |
| 16.             | Loại hố xí sử dụng                                                                 | Dội nước        1<br>Hố xí đào        2<br>Khác              3                                                                                                                                                                                                                                              |  |

| THÔNG TIN CHĂM SÓC – NUÔI DƯỠNG TRẺ |                                      |                                                                                                                                                  |  |
|-------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| 17.                                 | Trọng lượng sơ sinh của trẻ (Kg)     | ..... , ..... kg                                                                                                                                 |  |
| 18.                                 | Trẻ sinh thiếu / đủ tháng            | Đủ tháng        1<br>Thiếu tháng      2                                                                                                          |  |
| 19.                                 | Tình hình nuôi trẻ trong 6 tháng đầu | Hoàn toàn bú sữa mẹ                    1<br>Kết hợp sữa mẹ với sữa khác        2    ➔ câu 19<br>Hoàn toàn sữa bò / sữa khác        3    ➔ câu 19 |  |
| 20.                                 | Loại sữa khác trẻ hay dùng           |                                                                                                                                                  |  |

|     |                                                                                            |                                                                                                                                                                       |  |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| 21. | Chị bắt đầu cho trẻ ăn bổ sung (dặm, sam) lúc mấy tháng tuổi ?                             | ..... tháng tuổi                                                                                                                                                      |  |
| 22. | Hiện tại, cân nặng trẻ (Kg, một số lẻ)                                                     | ..... , ..... kg                                                                                                                                                      |  |
| 23. | Hiện tại, chiều cao trẻ (Cm)                                                               | ..... cm                                                                                                                                                              |  |
| 24. | Tiền sử bệnh của trẻ (bẩm sinh, bệnh mạn tính)?                                            | Có 1<br>Không 2                                                                                                                                                       |  |
| 25. | Nếu có, là bệnh gì                                                                         | Ghi rõ tên bệnh<br>_____                                                                                                                                              |  |
| 26. | Tiền sử tiêm chủng                                                                         | Có 1<br>Không 2                                                                                                                                                       |  |
| 27. | Loại vắc xin đã được tiêm chủng<br>(so với tuổi cháu để xác định đã tiêm đầy đủ mũi chưa?) | a Lao có 1 không 0<br>b Bại liệt đủ liều có 1 không 0<br>c BH-HG-UV-VGB-Hib đủ liều có 1 không 0<br>d Sởi đủ liều có 1 không 0<br>e Vắc xin khác: _____               |  |
| 28. | Trẻ có được gửi nhà trẻ / đi học không?                                                    | Có 1<br>Không 2                                                                                                                                                       |  |
| 29. | Nếu có, trẻ được gửi ở đâu                                                                 | Nhà trẻ công 1<br>Nhóm trẻ gia đình 2<br>Mẫu giáo 3                                                                                                                   |  |
| 30. | Mẹ (của bệnh nhân) có nghe nói về bệnh tay chân miệng không?                               | Có 1<br>Không 2                                                                                                                                                       |  |
| 31. | Theo chị, bệnh TCM lây truyền theo đường nào?<br>(có thể nhiều lựa chọn)                   | a Lây theo đường tiêu hóa 1<br>b Lây theo đường hô hấp 2<br>c Lây theo đường tiếp xúc trực tiếp 3<br>d Lây theo đường máu 4<br>e Lây theo đường khác (ghi rõ) 5_____  |  |
| 32. | Chị hãy cho biết để phòng bệnh TCM, cần làm gì?<br>(có thể nhiều lựa chọn)                 | a Tiêm vắc xin 1<br>b Rửa tay trước khi ăn 2<br>c Rửa tay sau khi đại tiện 3<br>d Rửa tay sau khi chơi 4<br>e Không tiếp xúc với người bệnh 5<br>Khác (ghi rõ) 6_____ |  |

## THÔNG TIN VỀ BỆNH TAY CHÂN MIỆNG

| BỆNH SỬ TẠI NHÀ |                                                     |                                                                                                                                                                          |  |
|-----------------|-----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| 33.             | Ngày khởi bệnh                                      | ..... / ..... / .....                                                                                                                                                    |  |
| 34.             | Những triệu chứng lúc khởi bệnh tại nhà             | a Sốt 1<br>b Nôn ói 2<br>c Tiêu chảy 3<br>d Ban dạng phỏng nước ở miệng 4<br>e Ban dạng phỏng nước ở tay 5<br>f Ban dạng phỏng nước ở chân 6<br>g Triệu chứng khác _____ |  |
| 35.             | Trẻ có được điều trị trước khi nhập viện hay không? | Có 1<br>Không 2 → câu 37                                                                                                                                                 |  |
| 36.             | Nếu có, nơi khám ban đầu cho cháu                   | Tự mua thuốc tại nhà thuốc 1<br>Phòng khám tư nhân 2<br>Trạm y tế xã / phường 3                                                                                          |  |

|                               |                                                                                                                                   |                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                    |                                                                                   |                                                                                                                                                       |                                                                                   |  |
|-------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|--|
| 37.                           | <b>Khi mắc bệnh, gia đình chăm sóc cháu tại nhà như thế nào?</b><br><br><i>(có thể nhiều lựa chọn – khoanh tròn số thích hợp)</i> | a<br>b<br>c<br>d<br>e<br>f<br>g<br>h                                                                      | Kiêng tắm<br>Kiêng gió<br>Ủ trẻ trong chăn<br>Kiêng ăn<br>Kiêng uống<br>Ăn nhiều bữa<br>Thức ăn được làm mát cho dễ ăn<br>Thức ăn nấu nhuyễn, mềm                                                                                                                                                 | có<br>có<br>có<br>có<br>có<br>có<br>có<br>có                                                       | 1<br>1<br>1<br>1<br>1<br>1<br>1<br>1                                              | không<br>không<br>không<br>không<br>không<br>không<br>không<br>không                                                                                  | 0<br>0<br>0<br>0<br>0<br>0<br>0<br>0                                              |  |
| <b>LÂM SÀNG TẠI BỆNH VIỆN</b> |                                                                                                                                   |                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                    |                                                                                   |                                                                                                                                                       |                                                                                   |  |
| 38.                           | <b>Ngày / giờ nhập viện</b>                                                                                                       | ..... giờ ..... , ..... / ..... / .....                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                    |                                                                                   |                                                                                                                                                       |                                                                                   |  |
| 39.                           | <b>Những triệu chứng chính lúc nhập viện</b>                                                                                      | a<br>b<br>c<br>d<br>e<br>f<br>g<br>h<br>i<br>k<br>l<br>m<br>n<br>o<br>p<br>q<br>r                         | Sốt<br>Đau họng<br>Mệt mỏi<br>Chán ăn<br>Tiêu chảy<br>Nôn<br>Ban dạng phỏng nước ở miệng<br>Ban dạng phỏng nước ở tay<br>Ban dạng phỏng nước ở chân<br>Ban ở móng / đầu gối<br>Loét miệng<br>Quấy khóc<br>Giật mình khi khám<br>Rối loạn tri giác<br>Co giật<br>Dấu hiệu màng não<br>Liệt mềm cấp | có<br>có<br>có<br>có<br>có<br>có<br>có<br>có<br>có<br>có<br>có<br>có<br>có<br>có<br>có<br>có<br>có | 1<br>1<br>1<br>1<br>1<br>1<br>1<br>1<br>1<br>1<br>1<br>1<br>1<br>1<br>1<br>1<br>1 | không<br>không<br>không<br>không<br>không<br>không<br>không<br>không<br>không<br>không<br>không<br>không<br>không<br>không<br>không<br>không<br>không | 0<br>0<br>0<br>0<br>0<br>0<br>0<br>0<br>0<br>0<br>0<br>0<br>0<br>0<br>0<br>0<br>0 |  |
| 40.                           | <b>Phân độ lâm sàng khi nhập viện</b>                                                                                             | Độ 1 1<br>Độ 2a 2<br>Độ 2b 3<br>Độ 3 4<br>Độ 4 5                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                    |                                                                                   |                                                                                                                                                       |                                                                                   |  |
| 41.                           | <b>Phân độ lâm sàng nặng nhất trong quá trình nhập viện</b>                                                                       | Độ 1 1<br>Độ 2a 2<br>Độ 2b 3<br>Độ 3 4<br>Độ 4 5                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                    |                                                                                   |                                                                                                                                                       |                                                                                   |  |
| 42.                           | <b>Giờ / Ngày chuyển độ 2b (trở lên)</b>                                                                                          | ..... giờ ..... , ..... / ..... / .....                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                    |                                                                                   |                                                                                                                                                       |                                                                                   |  |
| 43.                           | <b>Tình trạng bệnh nhân khi ra viện</b>                                                                                           | Khỏi 1<br>Đỡ / ổn định 2<br>Chuyển viện 3<br>Nặng, xin về 4<br>Tử vong 4<br>Trốn viện/ mất dấu theo dõi 6 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                    |                                                                                   |                                                                                                                                                       |                                                                                   |  |
| 44.                           | <b>Giờ / Ngày ra viện</b>                                                                                                         | ..... giờ ..... , ..... / ..... / .....                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                    |                                                                                   |                                                                                                                                                       |                                                                                   |  |



**DẤU HIỆU LÂM SÀNG TRONG QUÁ TRÌNH NẪM VIỆN**

|     |                                                                               |                 |  |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------|-----------------|--|
| 45. | <b>Sốt</b>                                                                    | ....., .... °C  |  |
| 46. | <b>Sốt <math>\geq 38,5^{\circ}\text{C}</math> và <math>&gt; 3</math> ngày</b> | Có 1<br>Không 0 |  |
| 47. | <b>Đau họng</b>                                                               | Có 1<br>Không 0 |  |
| 48. | <b>Tiêu chảy</b>                                                              | Có 1<br>Không 0 |  |
| 49. | <b>Nôn ói</b>                                                                 | Có 1<br>Không 0 |  |
| 50. | <b>Loét miệng</b>                                                             | Có 1<br>Không 0 |  |
| 51. | <b>Bệnh sử giập mình (2+ lần, mẹ kể)</b>                                      | Có 1<br>Không 0 |  |
| 52. | <b>Run chi</b>                                                                | Có 1<br>Không 0 |  |
| 53. | <b>Đào mắt</b>                                                                | Có 1<br>Không 0 |  |
| 54. | <b>Li bì</b>                                                                  | Có 1<br>Không 0 |  |
| 55. | <b>Hôn mê</b>                                                                 | Có 1<br>Không 0 |  |
| 56. | <b>Yếu liệt chi</b>                                                           | Có 1<br>Không 0 |  |
| 57. | <b>Liệt TK sọ não</b>                                                         | Có 1<br>Không 0 |  |
| 58. | <b>Co giật</b>                                                                | Có 1<br>Không 0 |  |
| 59. | <b>Nổi vân tím trên da</b>                                                    | Có 1<br>Không 0 |  |
| 60. | <b>Mạch nhanh</b>                                                             | Có 1<br>Không 0 |  |
| 61. | <b>Thở nhanh</b>                                                              | Có 1<br>Không 0 |  |
| 62. | <b>Sock trụy mạch</b>                                                         | Có 1<br>Không 0 |  |
| 63. | <b>Khác</b>                                                                   | .....           |  |

**XÉT NGHIỆM**

|     |                                              |       |  |
|-----|----------------------------------------------|-------|--|
| 64. | <b>Hồng cầu (M/<math>\mu\text{l}</math>)</b> | ..... |  |
| 65. | <b>Bạch cầu (K/<math>\mu\text{l}</math>)</b> | ..... |  |
| 66. | <b>Tiểu cầu (K/<math>\mu\text{l}</math>)</b> | ..... |  |
| 67. | <b>PCR (phân / ngoáy họng)</b>               | ..... |  |

**NHỮNG THÔNG TIN KHÁC:**

---

---

---

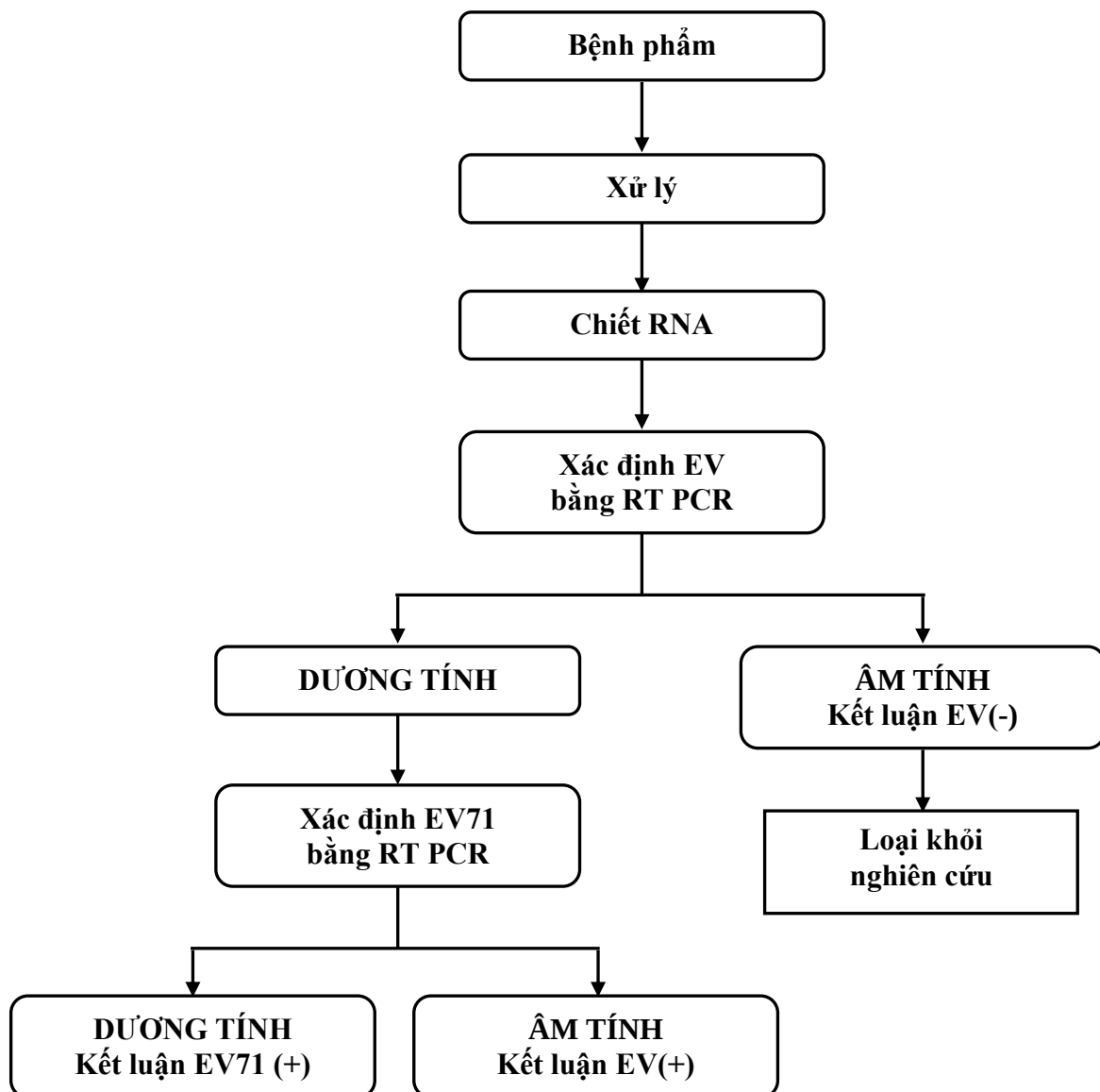
**Trân trọng cảm ơn gia đình.**

Ngày      tháng      năm

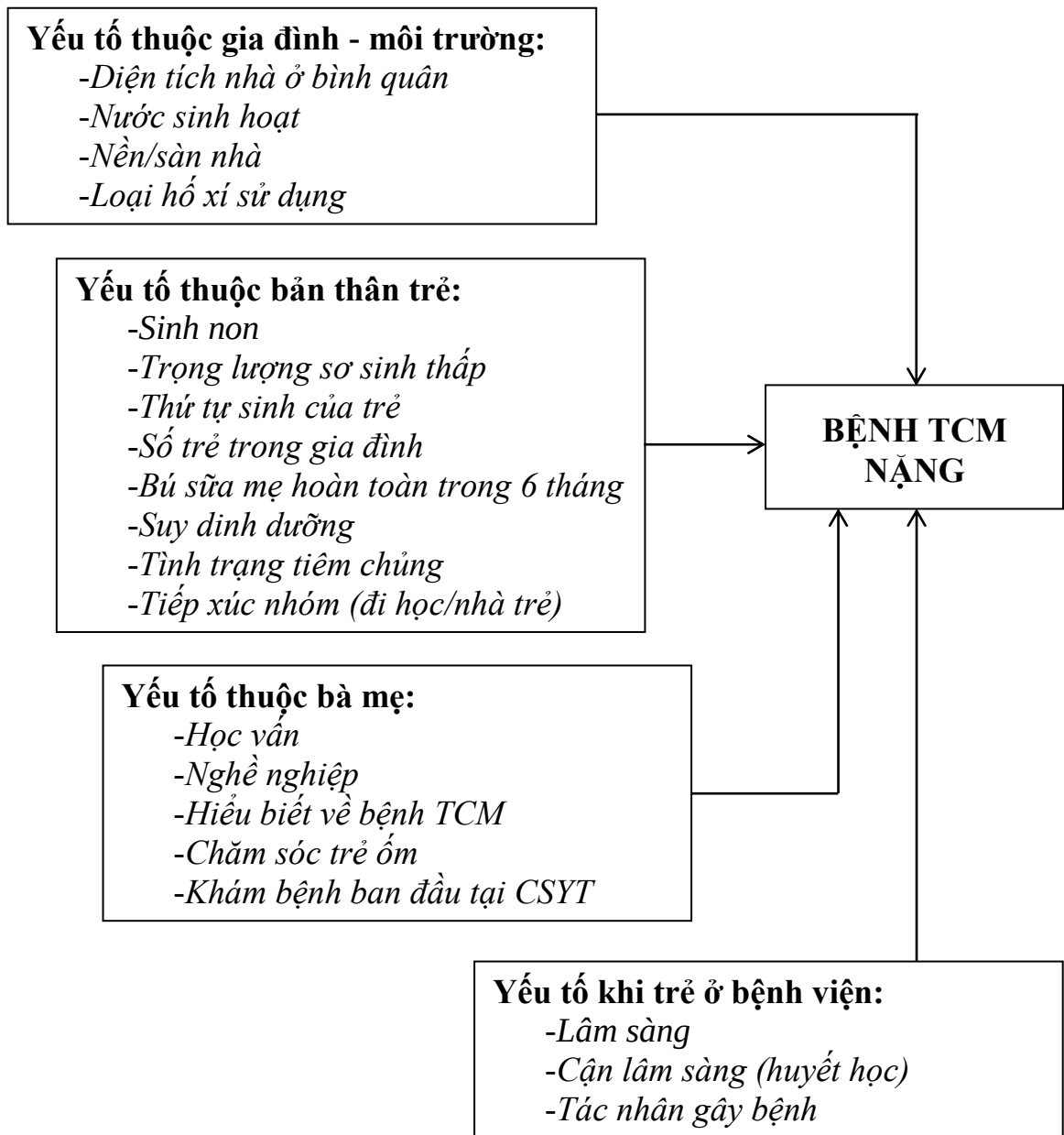
**Điều tra viên**

(kí và ghi rõ họ tên)

## Phục lục 2



*Sơ đồ 1: Quy trình phát hiện Enterovirus*



**Sơ đồ 2: Khung lý thuyết-Các yếu tố liên quan đến TCM nặng**