

NHIỄM ENTEROVIRUS 71 (EV71): VIRUS HỌC, DỊCH TỄ HỌC, BIỂU HIỆN LÂM SÀNG VÀ BIỆN PHÁP PHÒNG CHỐNG

Thái Quang Hùng¹, Trần Đình Bình², Đinh Thanh Huế³

(1) Nghiên cứu sinh Trường Đại học Y Dược Huế

(2) Bộ môn Vi sinh, Trường Đại học Y Dược Huế

(3) Khoa Y tế công cộng, Trường Đại học Y Dược Huế

Tóm tắt

Enterovirus 71 (EV71) thuộc loài *enterovirus* người typ A (HEV-A) trong giống *Enterovirus* thuộc họ *Picornaviridae*. Virus này có capsid đối xứng hình khối đa diện, chứa RNA 1 sợi dương dài khoảng 7-8 kilobases và không có bao ngoài.

EV71 là một tác nhân gây bệnh tay - chân - miệng (TCM) và nhiều bệnh khác ở trẻ nhỏ, nó có thể gây biến chứng nghiêm trọng, chẳng hạn như viêm cơ tim, liệt mềm cấp, viêm màng não vô khuẩn, viêm não và thậm chí tử vong.

Enterovirus 71 được truyền qua đường phân-miệng và rất dễ lây. Cho đến nay, chưa có biện pháp hữu hiệu nào để điều trị và dự phòng nhiễm EV71, có thể dự phòng bằng cách cải thiện điều kiện vệ sinh. Vì EV71 thường lây truyền qua nguồn nước, những nỗ lực để cải thiện xử lý nước thải và đảm bảo một nguồn cung cấp nước sạch đã có tác động rất tích cực trong việc giảm tỷ lệ bệnh TCM ở các nước kém phát triển, cùng với cắt giảm trong nhiều bệnh khác. Tuy nhiên, sự can thiệp nhiều hơn là cần thiết vì virus cũng có thể được truyền từ người này sang người khác và sau đó có thể lây lan nhanh chóng trong cộng đồng như trường học và nhà trẻ.

Từ khóa: *Enterovirus 71 (EV71)*, bệnh tay chân miệng.

Summary

EV71 INFECTION: VIROLOGY, EPIDEMIOLOGY, CLINICAL SYMPTOMS AND PREVENTION

Thai Quang Hung¹, Tran Dinh Binh², Dinh Thanh Hue³

(1) PhD student of Hue University of Medicine and Pharmacy

(2) Dept. of Microbiology, Hue University of Medicine and Pharmacy

(3) Faculty of Public Health, Hue University of Medicine and Pharmacy

Enterovirus 71 (EV71) belongs to *human enterovirus species A (HEV-A)* in the genus *Enterovirus* of the family *Picornaviridae*. The virus is naked with an icosahedral capsid and contains positive sense, single-stranded RNA that is approximately 7-8 kilobases long.

While being a common causative agent of hand, foot and mouth disease (HFMD) and herpangina in young children, it can cause severe complications, such as myocarditis, acute flaccid paralysis, aseptic meningitis, encephalitis and even death.

Enteroviruses 71 are transmitted through the fecal-oral route and are highly communicable. Up to now, there are not any effective procedures for prevention and treatment of EV71 infection. Prevention is possible with improvements in sanitary conditions. Because EV71 is often transmitted through water sources, efforts to improve sewage treatment and to ensure a clean water supply have had very positive effects in reducing HFMD prevalence in less developed countries, along with reductions in many other illnesses. However, more intervention is required since the virus can also be transmitted from person-to-person and can then spread rapidly in community that like schools and kindergartens.

Key words: *Enterovirus 71 (EV71)*, hand, foot and mouth disease (HFMD).

Kể từ khi được phân lập lần đầu tiên tại California (Hoa Kỳ), *Enterovirus* 71 (EV71) đã ảnh hưởng đến tình trạng và mô hình bệnh tật tại nhiều quốc gia trong hơn 40 năm qua. EV71 và coxsackievirus A16 (CVA16) là hai tác nhân thường gặp gây bệnh tay chân miệng (TCM) ở trẻ em, nhưng EV71 có thể gây ra biến chứng nghiêm trọng như viêm màng não vô trùng, liệt mềm cấp, viêm não màng não và viêm thân/cuống não, với tỷ lệ tử vong từ 10 đến 25,7% [17],[43].

Trong số các Enterovirus, có một virus hướng thần kinh là virus bại liệt poliovirus, gần như được loại trừ hoàn toàn sau những nỗ lực tiêm chủng toàn cầu. Do không có vaccine hiệu quả và thuốc kháng virus chống EV71 nên EV71 trở thành một tác nhân gây bệnh quan trọng, tăng mối đe dọa đến sức khỏe con người thay cho poliovirus. Từ cuối những năm 1990, EV71 đã ảnh hưởng nghiêm trọng đến sức khỏe ở khu vực châu Á - Thái Bình Dương [6],[12],[26].

1. TÁC NHÂN GÂY BỆNH

Enterovirus thuộc 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 1 sợi dương, capsid có đối xứng hình khối, không có bao ngoài.

- Giống *Enterovirus* gồm 4 loài:

+ *Poliovirus*: gồm có 3 týp, gây bệnh bại liệt, viêm màng não.

+ *Coxsackievirus*: gồm có 29 týp, gây viêm màng não vô khuẩn, viêm cơ tim, viêm họng áp tơ (aphthe ulcer: viêm loét), phát ban ngoài da...

+ *Echovirus*: gồm có 32 týp, gây viêm màng não vô khuẩn, viêm đường hô hấp, viêm não, viêm ruột, viêm cơ tim,...

+ *Enterovirus* týp 68-71 gây viêm kết mạc chảy máu, viêm tiểu phế quản, bệnh tay-chân-miệng; týp 72 của *Enterovirus* gây viêm gan cấp tính (Hepatitis A virus).

- Giống *Rhinovirus*: gây nhiễm trùng đường hô hấp trên.

Dựa theo sự tương đồng về cấu trúc gen, Enterovirus 71 (EV71) được xếp vào loài A, sau đó có thể được phân chia sâu hơn thành phân nhóm (genotype), phân chia này dựa vào sự tương đồng về một vùng gen nào đó trên bộ gen của virus khi so sánh phylogenetic analysis. Mỗi group có rất nhiều thành viên như: A, B (B1 ~ B5) và C (C1 ~ C5) [35]

Bảng 1. Týp huyết thanh (serotype) enterovirus phân theo loài (species)

A	CV-A2~8, CV-A12, CV-A14, CV-A16, EV71 , EV76, EV89-92
B	CV-A9, CV-B1~6, E1~7, E9, E11~21, E24~27, E29~33, EV69, EV73, EV74~75, EV77~78, EV93, EV97~98, EV100~101, EV106~107
C	CV-A1, CV-A11, CV-A13, CV-A17, CV-A19~22, CV-A24, EV95~96, EV99, EV102, EV104~105, EV109, PV1~3
D	EV68, EV70, EV94
CV-A = coxsackievirus A ; CV-B = coxsackievirus B ; EV = enterovirus ; E = echovirus ; PV = poliovirus	

Vỏ (capsid) của virus bao gồm 60 tiểu đơn vị (còn gọi là protomers) giống hệt nhau, là một bản sao có 4 protein cấu trúc của virus (từ VP1 đến VP4). Chi tiết của mỗi cấu trúc protomer bao gồm 4 protein cấu trúc tạo nên, trong đó VP1, VP2, VP3 tạo nên mặt bên ngoài, còn VP 4 nằm lót ở bên trong. Enterovirus không có bao ngoài nên không nhạy cảm với các dung môi hữu cơ, các chất sát khuẩn như xà phòng, chloramin, tinh dầu..., virus có thể ổn định trong môi trường vật chủ, kể cả khi tiếp xúc với axit trong dạ dày. Virus có thể tồn tại trong vài ngày ở nhiệt độ phòng và trong môi trường, vì vậy EV71 và các enterovirus

khác được phát hiện trong nước bề mặt và nước ngầm. Enterovirus có khả năng đề kháng với dung môi hữu cơ và đông băng, nhưng virus bị bất hoạt ở nhiệt độ cao hơn 56°C [13],[18].

2. DỊCH TỄ HỌC

2.1. Phân bố theo không gian

EV71 (phân nhóm A) được phân lập từ phân của một đứa trẻ 9 tháng tuổi bị viêm não, ở California, Hoa Kỳ, năm 1969 [33]. Sau thời điểm này, các vụ dịch tản phát liên quan đến nhiễm trùng thần kinh như viêm não và viêm màng não vô khuẩn do EV71 đã được báo cáo ở nhiều nước trên thế giới.

Phân nhóm B1 lưu hành tại Hoa Kỳ, Châu Âu, Nhật Bản và Úc trong những năm 1970, trong khi phân nhóm B2 gặp chủ yếu ở Mỹ trong những năm 1980. Năm 1997, lần đầu tiên sau nhiều năm gây ra các vụ dịch do EV71 ở Thái Bình Dương thì ở Sarawak, Malaysia, phân lập được phân nhóm B3. Virus này cũng đã được tìm thấy tại bán đảo Malaysia và Singapore [5],[26].

Năm 1998, một vụ bùng phát dịch TCM do EV71 khác xảy ra tại Đài Loan thuộc khu vực Châu Á - Thái Bình Dương. Virus lưu hành chủ yếu là phân nhóm C2. Phân nhóm này cũng đã được tìm thấy ở Nhật Bản và ở Perth, Tây Úc, vào năm 1999, nơi lưu hành phân nhóm B3. Cũng vào năm 1998, tại Đài Loan phân nhóm B4 cũng được phát hiện và sau đó năm 2000, phân nhóm B4 đã gây nên những vụ bùng phát dịch lớn ở Đài Loan và các nước trong khu vực như Nhật Bản,

Malaysia và Singapore. Tại Sarawak, Malaysia, phân nhóm B5 đã thay thế cho phân nhóm B4 vào năm 2003, và vẫn lưu hành cho những năm tiếp theo. Phân nhóm B5 cũng là phân nhóm lưu hành chính ở Nhật Bản, Singapore và Đài Loan (Trung Quốc) [5],[26],[35].

Năm 2005, ở Việt Nam đã phát hiện 3 phân nhóm lưu hành là C1, C4, C5 [36].

Ở Trung Quốc, nơi duy nhất chỉ phát hiện phân nhóm C4 gây ra dịch lớn trong năm 2008 và 2009 [44]. Phân nhóm B4 được phát hiện ở Trung Quốc và Nhật Bản vào cuối những năm 1990 và đầu những năm 2000 và chiếm ưu thế ở Đài Loan trong năm 2004 và 2005. B4 hiện đang lưu hành ở Nhật Bản, Hàn Quốc, Đài Loan, Thái Lan và Việt Nam. Hàn Quốc ghi nhận một loạt ca bệnh thuộc phân nhóm C3 vào năm 2000, trong khi virus B4 chiếm ưu thế ở những nơi khác trong khu vực [25].

Bảng 2. Phân nhóm nhiễm EV71 từ 1980-2008 ở một số quốc gia trên thế giới [2], [25], [13]

Quốc gia	1986	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007 2008
Singapore		B3 B4	B3 C1	B3	B4	B4	C1 B4	B4			B5	B5
Malaysia		B3 B4 C1 C2	C1		B4 C1		C1	C1 B5			B5	B5
Thái Lan						B4 C1		C1	C1		B5 C1 C2 C4	B5 C1 C2 C4 C5
Đài Loan	B1		C2 B4 C4	B4	B4	B4	B4	B4	C4	C4	C5	C5 B5 C4
Nhật		B3 B4 C2	C2	C2	B4 C2	C2	B4	C4 B5	C4			
Trung Quốc		C3	C4		C4	C4	C4	C4	C4			C4
Hàn Quốc					C3							
Úc				B3 C2	C1							
Việt Nam										C1 C4 C5		
Mông Cổ												C2

2.2. Phân bố theo thời gian

Giống như các enterovirus khác, mô hình gây bệnh của EV71 theo mùa rõ rệt và thay đổi theo khu vực địa lý. Ở Na Uy số ca mắc bệnh cao hơn trong những tháng mùa hè [42], nhưng ở Việt Nam và Thái Lan bệnh xảy ra nhiều vào mùa thu [12],[36]. 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) [23],[40]. 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 [36]. 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 [25]. 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 [38]. 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 [16],[21]; ở Nhật Bản, đỉnh dịch EV71 chuyển từ những tháng mùa hè năm 1998-1999 sang mùa thu năm 2001-2002 [28]; ở Malaysia, dịch EV71 chiếm ưu thế vào mùa hè năm 2000 và chuyển sang mùa xuân năm 2003 [32].

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 túc chủ và các hành vi liên quan đến sự tiếp xúc giữa các túc chủ.

2.3. Phân bố theo tuổi, giới

Nhiễm EV71 có tính cảm thụ cao, mọi người đều có thể mắc bệnh, tuy nhiên lứa tuổi thường gặp là trẻ em dưới 5 tuổi, chiếm tỷ lệ từ 85% đến 96% trong các vụ dịch [3],[36],[41],[44]. Điều này có thể được giải thích do miễn dịch mắc phải của trẻ tăng dần theo tuổi. Kết quả từ những nghiên cứu huyết thanh, cho thấy tỷ lệ kháng thể kháng EV71 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 [24],[30],[37].

Trong số những trẻ mắc bệnh tay chân miệng, 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 [2],[34],[44].

2.4. Lây truyền virus: nguồn bệnh – đường truyền – đối tượng cảm thụ

+ **Nguồn bệnh:** người là vật chủ tự nhiên và duy nhất của enterovirus, do vậy nguồn bệnh hay ổ chứa của EV71 là những người nhiễm EV71:

người bệnh, người vừa khỏi bệnh, người lành mang trùng ...

+ **Đường truyền:** EV71 lây truyền chủ yếu qua đường phân-miệng, nhưng cũng có thể lây lan qua tiếp xúc với dịch tiết nhiễm virus như dịch tiết ở miệng, mũi, dịch mủ nước và qua những giọt bắn (droplets) từ đường hô hấp. Khi vào cơ thể vật chủ, virus nhân lên trong các mô bạch huyết của khoang hầu họng (amidan) và ruột non (màng Peyer), sau đó đến các hạch bạch huyết khu vực (hạch mạc treo ruột), gây tình trạng virus máu nhẹ. Phần lớn nhiễm virus được giới hạn ở đây và không gây ra triệu chứng gì. 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. Virus EV71 có thể tiếp tục được bài tiết từ hầu họng đến sau 2 tuần hay vẫn còn phân lập được sau 11 tuần kể từ khi bị nhiễm [14].

+ **Đối tượng cảm thụ:**

Mọi người đều có thể mắc bệnh TCM. Tuy nhiên, có một số yếu tố sau liên quan đến quá trình sinh bệnh, cũng như gây ra các vụ bùng phát dịch:

- Tính di truyền: người ta cho rằng người có kháng nguyên bạch cầu HLA-A33 có cảm thụ cao với EV71. 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 [7].

- Tính miễn dịch: đặc biệt là miễn dịch chéo thu được từ các vụ dịch trước đây và phần nào có thể giải thích trẻ nhỏ là đối tượng hay mắc bệnh và dễ mắc bệnh trầm trọng [9],[11] [24],[36],[37].

3. ĐẶC ĐIỂM LINH SÀNG VÀ TIỀN LƯỢNG

3.1. Đặc điểm lâm sàng

Nhiễm EV71 gây ra nhiều biểu hiện lâm sàng, nhưng hai biểu hiện thường gặp nhất là ở da niêm và nhiễm trùng thần kinh trung ương.

- Biểu hiện ở da niêm: trẻ thường có 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. 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 [11].

- Biểu hiện ở thần kinh trung ương và toàn thân:

+ Biểu hiện 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. Trong số các biến chứng này, viêm thân (cuống) não thường gặp nhất (chiếm 58%), tiếp theo là viêm màng não vô trùng (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 [31],[32]. Viêm thân não, một dạng đặc biệt của viêm não với các đặc điểm thần kinh điển hình [29],[40], 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. 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 (cuống) 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 [19].

+ Biểu hiện 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 [15]. Theo dõi bất thường về biến thiên nhịp tim [22] (bằng phương pháp ko xâm lấn đánh giá nguy cơ suy tim) và Troponin I cao [20] là những xét nghiệm hữu ích, có thể giúp các bác sĩ xác định trẻ liệu có nguy cơ biến chứng toàn thân nghiêm trọng trước một vài giờ.

3.2. Các yếu tố tiên lượng

Hầu hết bệnh nhân nhiễm EV71 đều phục hồi hoàn toàn, chỉ có một số ít trường hợp có tổn thương hệ thống thần kinh trung ương và một số ít hơn nữa tiến triển đến suy tuần hoàn hô hấp sau biểu hiện triệu chứng thần kinh trung ương. Các biểu hiện tổn thương thần kinh trung ương là rung giật cơ, ngủ lịm, nôn mửa dữ dội, và biểu hiện của suy tuần hoàn hô hấp là nhịp tim nhanh, tăng huyết áp và tăng đường huyết [10].

Một số yếu tố liên quan đến tử chủ như tuổi, tính di truyền và đặc biệt là triệu chứng lâm sàng của bệnh có thể giúp tiên lượng độ trầm trọng của bệnh TCM như: sốt cao trên 38,5°C, sốt kéo dài trên 3 ngày, biên độ nhịp tim bất thường, ngủ gà, nôn liên tục, rung giật cơ, yếu chi, rối loạn thần kinh thực vật (vã mồ hôi lạnh, đốm da, đốm da, nhịp tim nhanh, thở nhanh, tăng huyết áp), tăng bạch cầu, tăng troponin I, tăng đường huyết [10],[31].

Một nghiên cứu dọc tại Đài Loan trên 142 trẻ được chẩn đoán ban đầu là nhiễm EV71 trầm

trọng, cho thấy: (i) ở những bệnh nhân chỉ có biểu hiện viêm màng não vô khuẩn có tiên lượng tốt nhất, hầu như tất cả mọi bệnh nhân bình phục hoàn toàn; (ii) ở những bệnh nhân có viêm não, viêm não tủy, hoặc hội chứng giống bại liệt, không có suy tim phổi, có tiên lượng xấu hơn với 20% có di chứng như yếu hoặc teo chân hay liệt dây thần kinh mặt; và cuối cùng ở những bệnh nhân suy tim phổi có tiên lượng xấu nhất, với 75% phụ thuộc vào máy thở, nuôi dưỡng qua sonde, co giật, yếu cơ hoặc teo, và liệt thần kinh mặt, 20% bệnh nhân có biểu hiện chậm phát triển cần sự hỗ trợ và chăm sóc xã hội lâu dài [8].

3.3. Những yếu tố liên quan đến mức độ trầm trọng của bệnh

3.3.1. Tác nhân gây bệnh

So với CA16, EV71 là tác nhân thường gây ra bệnh cảnh trầm trọng hơn. Những phân tích sâu hơn về mối liên quan giữa các phân nhóm kiểu gen (genotype subgroup) của EV71 và mức độ trầm trọng của bệnh cho những kết quả không thống nhất. Nghiên cứu ở Úc và Malaysia cho thấy phân nhóm C2, B5 là những phân nhóm kiểu gen (genotype subgroup) gặp ở phần lớn các bệnh nhân có biến chứng thần kinh [27],[32]. Tuy nhiên, kết quả từ một nghiên cứu ở Hà Lan lại cho thấy bệnh nhân nhiễm virus kiểu gen B có nhiều khả năng xảy ra biến chứng thần kinh hơn so với những bệnh nhân nhiễm virus có kiểu gen C [38]. Tại Đài Loan, kiểu gen B và C của EV71 đều được phân lập ở cả các trường hợp TCM tử vong lẫn TCM nhẹ từ năm 1998-2000 [39]. Ngoài ra, giải trình tự VP1 của EV71 được phân lập từ bệnh nhân TCM nhẹ và bệnh nhân TCM tử vong do viêm não ở Malaysia vào năm 1997 gần như giống hệt nhau [4]. Từ kết quả của những nghiên cứu trên cho thấy, 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.

3.3.2. Đặc tính của tác chủ

Tuổi: trẻ càng nhỏ càng dễ có khả năng mắc bệnh TCM trầm trọng. Điều này được lý giải là do trẻ lớn đã nhận được miễn dịch chéo thu được từ các vụ dịch trước đó [9],[11],[24],[36],[37]

Tính di truyền: người ta cho rằng người có kháng nguyên bạch cầu HLA-A33 có cảm thụ cao với EV71. 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 [7]

4. PHÒNG CHỐNG BỆNH TCM

Cho đến nay vẫn chưa có được phẩm nào được chứng minh là có thể phòng ngừa hoặc kiểm soát bệnh TCM do EV71 trên toàn thế giới. Các biện pháp phòng ngừa và kiểm soát 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.

Dự phòng cấp 1: mục đích của giai đoạn này nhằm làm giảm tỷ lệ lây nhiễm, với 3 chiến lược chính là: thiết lập hệ thống cảnh báo dịch bệnh, chiến dịch vệ sinh và nghiên cứu phát triển vaccine:

- Thiết lập hệ thống cảnh báo dịch: tùy thuộc vào mỗi quốc gia, chẳng hạn như ở Malaysia được xem là bùng phát dịch khi có 2 trường hợp mắc bệnh tại một địa phương. Một ngưỡng thường được sử dụng để cảnh báo cho một vụ bùng phát dịch là khi số lượng các trường hợp mắc bệnh đạt đến hai độ lệch chuẩn (2SD) so với dữ liệu bình thường.

- Giữ gìn vệ sinh: đường lây nhiễm chính của Enterovirus là đường phân-miệng, do đó, tất cả các nước đều nhấn mạnh tầm quan trọng của việc rửa tay thường xuyên. Đối tượng đích cho chiến dịch giáo dục vệ sinh cá nhân (rửa tay thường xuyên, tránh mút tay, cắn móng tay) là trẻ em dưới 10 tuổi - đối tượng có nguy cơ lây nhiễm cao Enterovirus - tại các trường học, trường mẫu giáo, nhà trẻ.

- Nghiên cứu và phát triển vaccine: là biện pháp hiệu quả nhất để ngăn chặn bệnh truyền nhiễm. Ngoại trừ vaccine phòng bệnh bại liệt (poliovirus), các enterovirus khác đều chưa có vaccine phòng bệnh. Gần đây, một số nước như Đài Loan, Singapore và Trung Quốc đang nghiên cứu vaccine EV71 đối với các phân nhóm B4/C4, B2 và C4.

Dự phòng cấp 2: khi dịch đã xảy ra, dự phòng cấp hai với mục đích là giảm lây lan, giảm biến chứng nghiêm trọng xảy ra do bệnh.

Ở khía cạnh sức khỏe cộng đồng

- Đóng cửa trường học: Mặc dù không có bằng chứng cụ thể về hiệu quả kiểm soát sự lây truyền TCM bằng cách đóng cửa các trường học, biện pháp này vẫn được sử dụng rộng rãi dựa trên giả định là sẽ làm giảm lây truyền hoặc trì hoãn sự lây lan của bệnh TCM cho cộng đồng. Thời gian đóng cửa các cơ sở học tập trung bình khoảng từ một tuần đến 10 ngày kể từ ngày khởi phát ca bệnh cuối cùng [1].

- Các biện pháp kiểm soát nhiễm khuẩn cần phải được thực hiện liên tục và tăng cường nhanh chóng trong quá trình bùng phát dịch trong cả cộng đồng và các cơ sở chăm sóc sức khỏe.

- Truyền thông nguy cơ về dịch bệnh TCM: là một biện pháp không nên bỏ qua trong giai đoạn xảy ra dịch nhằm tránh sự hiểu lầm và gây hoang loạn không cần thiết. Nội dung chủ yếu của truyền thông là cập nhập liên tục tình hình dịch bệnh và các chiến dịch vệ sinh cá nhân (rửa tay thường xuyên) để tránh lây nhiễm. Ở Đài Loan, nội dung truyền thông còn được tăng cường đến phụ huynh như “Đừng đi học khi bị bệnh”, “các triệu chứng cảnh báo biến chứng ở trẻ bệnh TCM”.

Ở khía cạnh quản lý điều trị

Khi bùng nổ dịch, nhu cầu điều trị cho các bệnh nhân bị nhiễm enterovirus ngày càng tăng. Trọng tâm chính ở giai đoạn này là chẩn đoán sớm và điều trị sớm nhằm tránh các biến chứng nghiêm trọng xảy ra. Các biện pháp cần thực hiện là nâng cao năng lực chuyên môn bằng cách thiết lập các hướng dẫn chẩn đoán và điều trị các trường hợp nghiêm trọng, thiết lập các qui trình phân loại mức độ bệnh để tiếp nhận và điều trị đúng tuyến.

Dự phòng cấp 3: là phần mở rộng của dự phòng cấp 2, chủ yếu nhấn mạnh đến các biện pháp nhằm tránh các biến chứng nghiêm trọng và giảm thiểu tử vong bằng cách: thiết lập mạng lưới trao đổi thông tin về các trường hợp nhiễm EV71 nghiêm trọng, tham vấn ý kiến chuyên gia; thành lập hoặc mở rộng các đơn vị chăm sóc đặc biệt cho bệnh nhân.

Vấn đề điều trị bằng immunoglobulin: nhiều quốc gia có dịch, trong đó có Việt Nam, sử dụng immunoglobulin tiêm tĩnh mạch (IVIG) cho những trường hợp nhiễm EV71 có biến chứng thần kinh, tim mạch. IVIG được sử dụng dựa trên giả định: là IVIG giúp trung hòa các enterovirus và IVIG có thể có tác dụng điều hòa miễn dịch ở trẻ em có viêm thần kinh và rối loạn thần kinh thực vật. Tuy vậy, hiện còn quá ít bằng chứng cho thấy lợi ích của sử dụng IVIG.

Phân tích hồi cứu các trường hợp sử dụng IVIG tại Đài Loan và Malaysia cho thấy có 95% ở nhóm bệnh nhân được cứu sống được sử dụng IVIG, trong khi chỉ có 11% ở nhóm bệnh nhân tử vong có sử dụng IVIG [31]. Tuy nhiên, việc sử dụng IVIG vẫn chưa được hỗ trợ bởi bằng chứng từ các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên. IVIG không phải không có nguy cơ (do thuốc sử dụng các sản phẩm từ máu người và truyền với khối lượng lớn theo yêu cầu) và thuốc rất đắt tiền. Do vậy, trước khi thuốc được khuyến cáo sử dụng rộng rãi, rất cần một thử nghiệm ngẫu nhiên mù đôi có đối chứng [1].

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. 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.
2. 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), 3-6.
3. 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), 106-112.
4. Brown B. A., Oberste M. S., Alexander J. P., Jr. et al (1999). Molecular epidemiology and evolution of enterovirus 71 strains isolated from 1970 to 1998. *J Virol*, 73(12), 9969-9975.
5. Cardosa 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), 461-468.
6. Chan K. P., Goh K. T., Chong C. Y., et al (2003). Epidemic hand, foot and mouth disease caused by human enterovirus 71, Singapore. *Emerg Infect Dis*, 9(1), 78-85.
7. 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), 1271-1276.
8. 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), 1226-1234.
9. 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), e88.
10. 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), 1682-1686.
11. 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), 222-227.
12. 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, 229-233.
13. Chen C. H., Hsu B. M. and Wan M. T. (2008). Molecular detection and prevalence of enterovirus within environmental water in Taiwan. *J Appl Microbiol*, 104(3), 817-823.
14. Chung P. W., Huang Y. C., Chang L. Y. et al (2001). Duration of enterovirus shedding in stool. *J Microbiol Immunol Infect*, 34(3), 167-170.
15. Fu Y. C., Chi C. S., Chiu Y. T. et al. (2004). Cardiac complications of enterovirus rhombencephalitis. *Arch Dis Child*, 89(4), 368-373.
16. 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), 484-488.
17. Ho M. (2000). Enterovirus 71: the virus, its infections and outbreaks. *J Microbiol Immunol Infect*, 33(4), 205-216.
18. Hsu B. M., Chen C. H. and Wan, M. T. (2008). Prevalence of enteroviruses in hot spring recreation areas of Taiwan. *FEMS Immunol Med Microbiol*, 52(2), 253-259.
19. Huang C. C., Liu C. C., Chang Y. C., Chen C. Y. et al (1999). Neurologic complications in children with enterovirus 71 infection. *N Engl J Med*, 341(13), 936-942.
20. 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), 238-243.
21. Kennett M. L., Birch C. J., Lewis F. A. et al (1974). Enterovirus type 71 infection in Melbourne. *Bull World Health Organ*, 51(6), 609-615.
22. 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), 280-286.
23. 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), 23-30.
24. 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), 217-223.
25. 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), 775-780.
26. 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), 7732-7738.
27. McMinn P. C. (2002). An overview of the evolution of enterovirus 71 and its clinical and public health significance. *FEMS Microbiol Rev*, 26(1), 91-107.

28. 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), 6171-6175.
29. 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), 532-542.
30. Ooi E. E., Phoon M. C., Ishak B. and Chan, S. H. (2002). Seroepidemiology of human enterovirus 71, Singapore. *Emerg Infect Dis*, 8(9), 995-997.
31. 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 Infectious Diseases*, 9(3).
32. 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), 646-656.
33. Schmidt N. J., Lennette E. H. and Ho H. H. (1974). An apparently new enterovirus isolated from patients with disease of the central nervous system. *J Infect Dis*, 129(3), 304-309.
34. 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), 297-304.
35. Solomon T., Lewthwaite P., Perera D. et al (2010). Virology, epidemiology, pathogenesis, and control of enterovirus 71. *Lancet Infect Dis*, 10 (11), 778-790.
36. 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* 13(11), 1733-1741.
37. Tran C. B., Nguyen H. T., Phan H. T. et al. (2011). The seroprevalence and seroincidence of enterovirus 71 infection in infants and children in Ho Chi Minh City, Viet Nam. *PLoS One*, 6(7), e21116.
38. Van der Sanden S., Koopmans M., Uslu G. and Van der Avoort H. (2009). Epidemiology of enterovirus 71 in the Netherlands, 1963 to 2008. *J Clin Microbiol*, 47(9), 2826-2833.
39. Wang J. R., Tuan Y. C., Tsai H. P. et al (2002). Change of major genotype of enterovirus 71 in outbreaks of hand-foot-and-mouth disease in Taiwan between 1998 and 2000. *J Clin Microbiol*, 40(1), 10-15.
40. 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), 184-190.
41. WHO (2008). Report on the hand, foot and mouth disease outbreak in Fuyang city, Anhui province and the prevention and control in China.
42. Witso E., Palacios G., Ronningen K. S. et al. (2007). Asymptomatic circulation of HEV71 in Norway. *Virus Res*, 123(1), 19-29.
43. Wong S. S., Yip C. C., Lau S. K. and Yuen K. Y. (2010). Human enterovirus 71 and hand, foot and mouth disease. *Epidemiol Infect*, 138(8), 1071-1089.
44. 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), 262-267.