

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

ĐẠI HỌC Y DƯỢC THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

ĐỖ QUANG THÀNH

**CÁC YẾU TỐ LIÊN QUAN ĐẾN BỆNH
TAY CHÂN MIỆNG NẶNG Ở TRẺ EM**

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH, NĂM 2020

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

ĐẠI HỌC Y DƯỢC THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

ĐỖ QUANG THÀNH

**CÁC YẾU TỐ LIÊN QUAN ĐẾN BỆNH
TAY CHÂN MIỆNG NẶNG Ở TRẺ EM**

CHUYÊN NGÀNH: NHI

MÃ SỐ: 62720135

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

NGƯỜI HƯỚNG DẪN KHOA HỌC

PGS TS BS Tạ Văn Trâm

THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH, NĂM 2020

LỜI CAM ĐOAN

Tôi xin cam đoan đây là công trình nghiên cứu của riêng tôi, các kết quả nghiên cứu được trình bày trong luận án là trung thực, khách quan và chưa từng được công bố ở bất kỳ nơi nào.

Tác giả luận án

Đỗ Quang Thành

MỤC LỤC

DANH MỤC CÁC CHỮ VIẾT TẮT	IV
DANH MỤC ĐỐI CHIẾU THUẬT NGỮ ANH - VIỆT	V
DANH MỤC BẢNG	VI
DANH MỤC BIỂU ĐỒ, HÌNH	VII
DANH MỤC SƠ ĐỒ	VII
ĐẶT VẤN ĐỀ.....	1
CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU.....	3
1.1 Tình hình dịch bệnh	3
1.2 Tác nhân gây bệnh	9
1.3 Dịch tễ học	16
1.4 Đặc điểm lâm sàng.....	24
1.5 Đặc điểm cận lâm sàng.....	32
1.6 Chẩn đoán	35
1.7 Điều trị.....	36
1.8 Phòng chống dịch bệnh TCM.....	39
1.9 Các nghiên cứu liên quan	40
CHƯƠNG 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	48
2.1 Đối tượng nghiên cứu	49
2.2 Phương pháp nghiên cứu.....	49
2.3 Kiểm soát sai lệch	68
2.4 Đạo đức nghiên cứu	68
CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU	70
3.1 Đặc điểm dịch tễ, lâm sàng, cận lâm sàng, phân độ và điều trị bệnh TCM	70
3.2 Mối liên quan giữa các yếu tố dịch tễ với bệnh TCM nặng.....	78

3.3	Mối liên quan giữa đặc điểm lâm sàng với bệnh TCM nặng	84
3.4	Mối liên quan giữa đặc điểm cận lâm sàng và bệnh TCM nặng	89
3.5	Hồi qui logistic đa biến các yếu tố liên quan với bệnh TCM nặng	90
CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN		92
4.1	Đặc điểm dịch tễ, lâm sàng, cận lâm sàng, phân độ và điều trị bệnh TCM	92
4.2	Các yếu tố dịch tễ học liên quan đến bệnh TCM nặng	104
4.3	Các yếu tố triệu chứng lâm sàng liên quan đến bệnh TCM nặng	108
4.4	Yếu tố cận lâm sàng và chủng virus liên quan đến bệnh TCM nặng	111
4.5	Quá trình điều trị liên quan đến bệnh TCM nặng	113
4.6	Các yếu tố liên quan độc lập đến bệnh TCM nặng	113
4.7	Điểm mạnh và hạn chế của nghiên cứu.	115
4.8	Tính mới và tính ứng dụng của đề tài.	116
KẾT LUẬN		117
KIẾN NGHỊ		119
TÀI LIỆU THAM KHẢO		
PHỤ LỤC		

DANH MỤC CÁC CHỮ VIẾT TẮT

TIẾNG VIỆT

ĐLC	Độ lệch chuẩn
KTC 95%	Khoảng tin cậy 95%
TB	Trung bình
TCM	Tay chân miệng
TTM	Tiêm tĩnh mạch

TIẾNG ANH

CV-A	Coxsackievirus A
CV- B	Coxsackievirus B
CV-A16	Coxsackievirus A16
EV-A71	Enterovirus A71
HFMD	Hand Foot Mouth disease
OR	Odd ratio
RNA	Ribonucleic acid
WHO	World Health Organization

DANH MỤC ĐỐI CHIẾU THUẬT NGỮ ANH - VIỆT

Hand Foot Mouth disease	Bệnh tay chân miệng
Odds Ratio (OR)	Tỉ số số chênh
The International Committee on Taxonomy of Viruses	Ủy ban Quốc tế về Phân loại học của virus
World Health Organization	Tổ chức Y tế Thế giới
Virus	Vi rút
Vaccine	Vắc-xin
CAVH (Continuous Arterial – Venous Hemofiltration)	Phương thức siêu lọc máu ĐM – TM liên tục
CVVH (Continuous Veno – Venous Hemofiltration)	Phương thức siêu lọc máu TM – TM liên tục
CVVHD (Continuous VenoVenous HemoDialysis)	Phương thức thẩm tách máu TM – TM liên tục
CVVHDF (Continuous VenoVenous HemoDiaFiltration)	Phương thức thẩm tách – siêu lọc máu TM – TM liên tục
TPE (Therapeutic Plasma Exchange)	Liệu pháp thay thế huyết tương

DANH MỤC BẢNG

Bảng 1. 1. Tóm tắt một số đặc điểm bệnh TCM từ năm 2011 – 2018.....	9
Bảng 1. 2. Phân loại nhóm virus đường ruột	11
Bảng 1. 3. Dịch tễ học của các chủng bệnh TCM.....	12
 Bảng 2. 1. Định nghĩa biến số độc lập	55
Bảng 2. 2. Định nghĩa biến số phụ thuộc	67
 Bảng 3. 1. Đặc điểm của đối tượng tham gia nghiên cứu (n=280).....	70
Bảng 3. 2. Đặc điểm dịch tễ học bệnh TCM (n=280).....	71
Bảng 3. 3. Đặc điểm lâm sàng từ lúc khởi phát bệnh đến khi nhập viện (n=280)....	74
Bảng 3. 4. Đặc điểm lâm sàng xuất hiện sau khi nhập viện (n=280).....	75
Bảng 3. 5. Đặc điểm cận lâm sàng trên bệnh nhân TCM (n=280)	76
Bảng 3. 6. Đặc điểm điều trị bệnh TCM (n=280).....	77
Bảng 3. 7. Kết quả điều trị bệnh TCM (n=280).....	77
Bảng 3. 8. Mối liên quan giữa đặc điểm của bệnh nhi với bệnh TCM nặng	78
Bảng 3. 9. Mối liên quan giữa đặc điểm dịch tễ và bệnh TCM nặng	80
Bảng 3. 10. Mối liên quan giữa đặc điểm lâm sàng trước khi nhập viện	84
Bảng 3. 11. Mối liên quan giữa đặc điểm lâm sàng sau khi nhập viện với bệnh TCM nặng	86
Bảng 3. 12. Mối liên quan giữa đặc điểm cận lâm sàng với bệnh TCM nặng.....	89
Bảng 3. 13. Hồi qui logistic đa biến các yếu tố liên quan đến bệnh TCM nặng.....	90

DANH MỤC BIỂU ĐỒ, HÌNH

Hình 1. 1. Cấu trúc và bộ gen của Enterovirus	10
Hình 1. 2. Hình ảnh sang thương mụn nước hồng ban ở tay, chân và niêm mạc miệng.....	25
Hình 1. 3. MRI não bệnh nhân viêm não	27
 Hình 2. 1. Quy trình nghiên cứu Bệnh – Chứng	51
Hình 2. 2. Tiến trình khám và thu thập số liệu.....	51
 Biểu đồ 1. 1 Phân bố số mắc TCM tại Nhật Bản năm 2013 – 2018	4
Biểu đồ 1. 2. Số mắc TCM tại Hàn Quốc năm 2013 – 2018	5
Biểu đồ 1. 3. Số mắc TCM tại Hồng Kong năm 2013 – 2018.....	5
Biểu đồ 1. 4. Số mắc TCM tại Singapore từ năm 2013 – 2018	6
Biểu đồ 1. 5. Dịch bệnh TCM tại Việt Nam năm 2011-2013	7
Biểu đồ 1. 6. Phân bố số mắc TCM theo tuần, 2013 – 2014	7
Biểu đồ 1. 7. Phân bố số mắc TCM theo tuần, 2014 – 2015	8
Biểu đồ 1. 8. Số mắc TCM tại các điểm giám sát năm 2015 – 2016.....	8
Biểu đồ 1. 9. Phân bố địa lý của các kiểu gen và tiểu kiểu gen EV-A71 trong các vụ dịch từ năm 1997 đến năm 2013	20

DANH MỤC SƠ ĐỒ

Sơ đồ 1. 1. Sơ đồ thực hiện xét nghiệm Enterovirus	34
Sơ đồ 1. 2. Các bước định danh Enterovirus bằng phản ứng trung hòa	34

ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh tay chân miệng (TCM) là một bệnh truyền nhiễm lây từ người sang người, chủ yếu là trẻ dưới 5 tuổi, hơn 80% là trẻ dưới 3 tuổi. Bệnh có thể lây rất nhanh từ trẻ này sang trẻ khác theo 2 đường phân – miệng và đường hô hấp. Bệnh TCM phần lớn lành tính, tự khỏi trong vòng 07 ngày. Tuy nhiên, nếu do Enterovirus 71 (EV- A71), CA 6, CA 10 thì có thể gây ra các vụ dịch lớn hoặc lưu hành và có thể gây tử vong một cách nhanh chóng cho trẻ em, nhất là trẻ nhỏ [6].

Ở vùng Châu Á- Thái Bình Dương, kể từ năm 1997, nhiều trận dịch lớn và sự lưu hành địa phương mức độ cao của EV-A71 đã được báo cáo, đặc biệt là 2 trận dịch lớn ở Sarawak (1997) và Đài Loan (1998) đã ghi nhận một số lớn các trường hợp TCM ở trẻ nhỏ có kèm hoặc không viêm loét miệng có các biến chứng thần kinh như viêm màng não vô trùng, liệt mềm cấp và thất điều tiểu não. Một đặc tính cảnh báo của các trận dịch trên là sự xuất hiện của hội chứng phù phổi thần kinh kèm với viêm não, thân não gây tử vong nhanh chóng, thường là trong vòng 24 đến 48 giờ sau khởi bệnh[28].

Như vậy, nhiễm EV-A71 có thể gây ra các bệnh cảnh lâm sàng rất khác nhau trên thế giới và đặc điểm bệnh TCM ở Châu Á- Thái Bình Dương lại rất khác so với Châu Âu và Châu Mỹ với các biến chứng vô cùng nguy hiểm. Tại Việt Nam, trong vài năm gần đây đã ghi nhận rất nhiều trẻ bệnh TCM, cũng như các trẻ bị TCM có biến chứng thần kinh, hô hấp, tuần hoàn và trong năm 2011 đã bùng phát bệnh TCM trên khắp 63 tỉnh thành trên toàn quốc, có 87.500 trường hợp mắc bệnh và đã có 147 trẻ đã tử vong, tỉ lệ tử vong cao nhất của bệnh TCM từ trước đến nay tại Việt Nam theo những số liệu được công bố [91].

Bệnh TCM có thể gây ra những biến chứng nguy hiểm như viêm màng não, viêm não màng não, viêm cơ tim hay phù phổi cấp do thần kinh...Các biến chứng này thường gây tử vong cao và diễn tiến rất nhanh trong 24 giờ.

Mặc dù đã xuất hiện nhiều trận dịch bệnh TCM lớn nhỏ kể từ năm 1969, lần đầu tiên phát hiện và phân lập được EV-A71 tại Hoa Kỳ, các tài liệu về tổng quan, nghiên cứu bệnh TCM trong và cũng như ngoài nước chủ yếu là những bài báo cáo

dịch TCM, hoặc là những nghiên cứu riêng lẻ về yếu tố dịch tễ, hoặc là những triệu chứng lâm sàng của bệnh TCM nặng, hoặc riêng lẻ về sinh học phân tử, chủng virus gây bệnh... Hiện tại chưa có nhiều công trình nghiên cứu một cách tổng quát về dịch tễ, lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh TCM có biến chứng nặng (độ 2b, 3, 4) trên thế giới cũng như tại Việt Nam.

Do đó chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm xác định những yếu tố dịch tễ, lâm sàng, cận lâm sàng, virus học liên quan đến bệnh TCM nặng (độ 2b, 3, 4). Từ nghiên cứu này, chúng tôi mong sẽ góp phần giúp chẩn đoán, điều trị, theo dõi và tiên lượng các ca bệnh nặng TCM tốt hơn.

CÂU HỎI NGHIÊN CỨU

Có hay không và mức độ liên quan giữa một số yếu tố dịch tễ, lâm sàng, cận lâm sàng và chủng virus với bệnh TCM nặng?

MỤC TIÊU NGHIÊN CỨU

Mục tiêu tổng quát:

Xác định mối liên quan một số yếu tố dịch tễ học, các triệu chứng lâm sàng, cận lâm sàng và chủng virus với bệnh TCM nặng ở trẻ em.

Mục tiêu cụ thể:

1. Xác định mối liên quan một số yếu tố dịch tễ học với bệnh TCM nặng ở trẻ em.
2. Xác định mối liên quan một số triệu chứng lâm sàng với bệnh TCM nặng ở trẻ em.
3. Xác định mối liên quan một số triệu chứng cận lâm sàng và chủng virus với bệnh TCM nặng ở trẻ em.
4. Xác định mức độ kết hợp của một số yếu tố liên quan với bệnh TCM nặng ở trẻ em.

CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU

Bệnh tay chân miệng (TCM) là bệnh truyền nhiễm lây từ người sang người, dễ gây thành dịch do virus đường ruột gây ra. Hai nhóm tác nhân gây bệnh thường gặp là Coxsackievirus A16 (CV-A16) và Enterovirus A71 (EV-A71). Biểu hiện chính là tổn thương da, niêm mạc dưới dạng phỏng nước ở các vị trí đặc biệt như niêm mạc miệng, lòng bàn tay, lòng bàn chân, mông, gối. Bệnh có thể gây nhiều 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 xử trí kịp thời [11], [11].

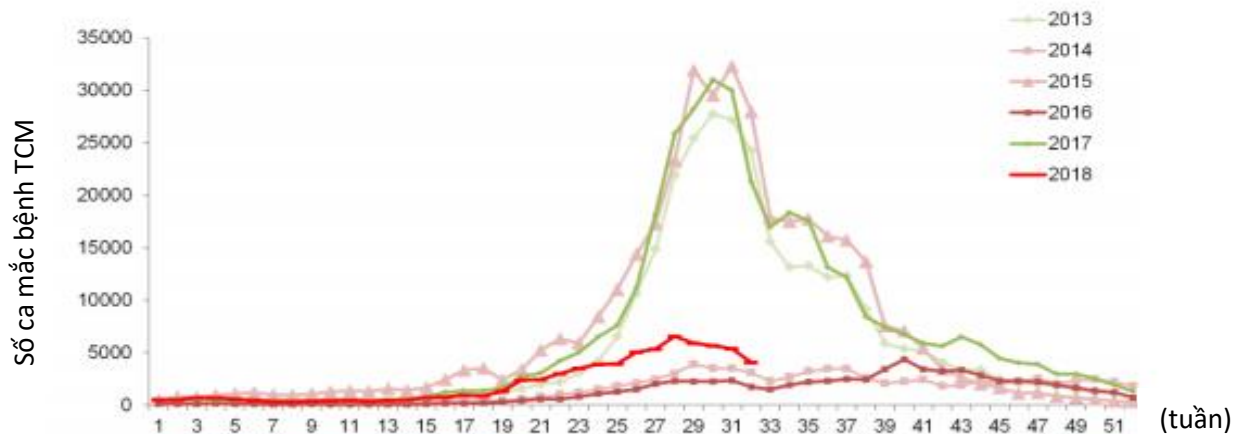
1.1 Tình hình dịch bệnh

1.1.1 Trên thế giới

Bệnh TCM được phát hiện lần đầu tiên tại Toronto-Canada vào năm 1957 và được đặt tên là bệnh TCM năm 1959 tại vụ dịch ở Birmingham-Anh. Cũng tại vụ dịch này người ta đã xác định được CV-A16 là tác nhân gây bệnh [31], [33], [32], [34], [30].

Các trường hợp đơn lẻ hoặc bùng phát của bệnh TCM xảy ra trên toàn thế giới. Ở những vùng nhiệt đới và cận nhiệt đới, các đợt bùng phát xảy ra quanh năm và cứ vài năm lại xảy ra một đợt dịch mạnh ở nhiều khu vực khác nhau trên thế giới. Bệnh được xem là một dịch bệnh lưu hành cao ở nhiều nước trên thế giới. Dịch TCM lần đầu tiên được báo cáo ở Ấn Độ từ Calicut, Kerala, vào năm 2003. Trong chỉ một thập kỷ, bệnh đã có một sự lây lan nhanh chóng với các báo cáo dịch từ Đông, phía Nam và miền Trung Ấn Độ [166]. Bên cạnh đó, trong một thập niên vừa qua, đã có những báo cáo về các vụ bùng phát dịch TCM ở các nước thuộc khu vực Tây Thái Bình Dương. Theo Tổ chức Y tế thế giới (WHO) năm 2011, TCM đang có xu hướng tăng và duy trì ở mức cao trong những năm gần đây. Bệnh TCM có ảnh hưởng quan trọng đến sức khỏe cộng đồng với dịch bệnh được báo cáo thường xuyên trên khắp châu Á. Những quốc gia được ghi nhận có số ca mắc TCM tăng nhanh trong thời gian gần đây gồm: Trung Quốc, Hồng Kông (Trung Quốc), Hàn Quốc, Malaysia, Singapore, Thái Lan, Đài Loan (Trung Quốc) và Việt Nam [91].

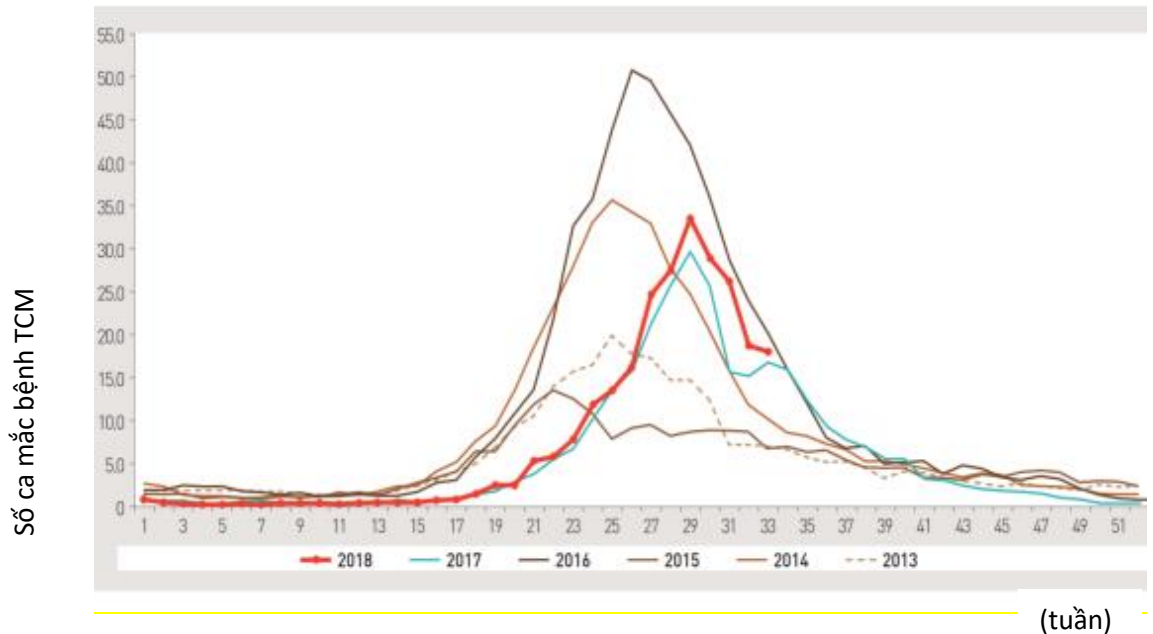
Tại Nhật Bản, trong 8 tháng đầu năm 2018 ghi nhận có 69.041 trường hợp mắc bệnh TCM. Nhìn chung, biểu đồ dự báo dịch bệnh phù hợp với xu hướng của cùng kỳ của năm 2014 và 2016, nhưng ít trường hợp hơn so với năm 2013, 2015 và 2017. Đỉnh dịch các năm khoảng từ tháng 7-8, thấp nhất khoảng từ tháng 11-3 (Biểu đồ 2).



Biểu đồ 1. 1 Phân bố số mắc TCM tại Nhật Bản năm 2013 – 2018

“Nguồn: Cập nhật tình hình bệnh TCM 2018, WHO, 2018” [193]

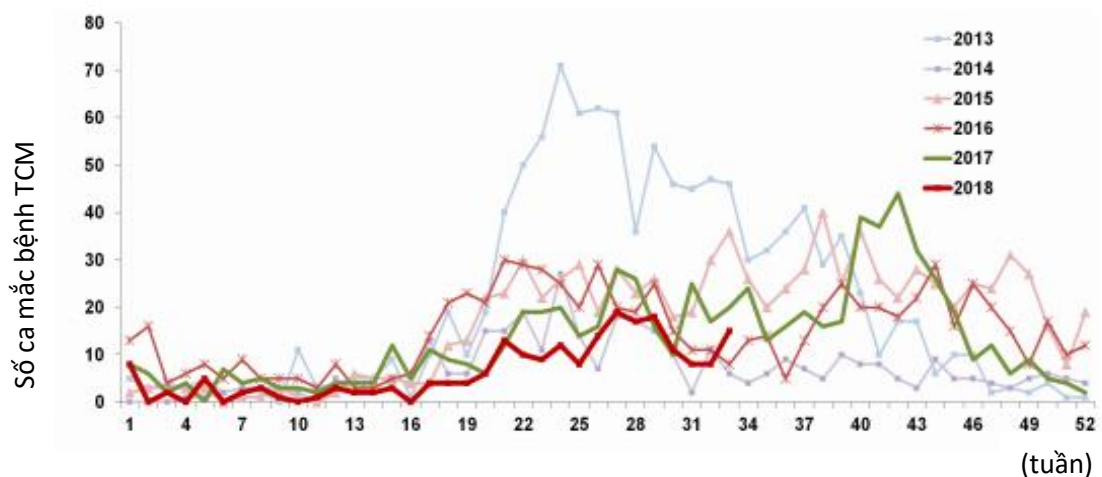
Tại Hàn Quốc, theo ghi nhận từ các địa điểm giám sát trọng điểm số ca mắc TCM giảm theo hàng tuần. Đỉnh dịch TCM khoảng từ tháng 6-7, thấp khoảng từ tháng 10-3 năm sau (Biểu đồ 3).



Biểu đồ 1. 2. Số mắc TCM tại Hà Quốc năm 2013 – 2018

“Nguồn: Cập nhật tình hình bệnh TCM 2018, WHO, 2018” [193]

Tại Hồng Kông (Trung Quốc), trong 8 tháng đầu năm 2018, tổng cộng có 212 ca bệnh Tay chân miệng được báo cáo từ các bệnh viện. Trong tuần 33, có 15 ca nhập viện vì TCM, tuy có thấp hơn so cùng kì các năm trước nhưng vẫn phù hợp với xu hướng theo mùa của tình hình dịch bệnh. Đỉnh dịch không trùng giữa các năm, có sự dao động từ tháng 5-9 (Biểu đồ 4).

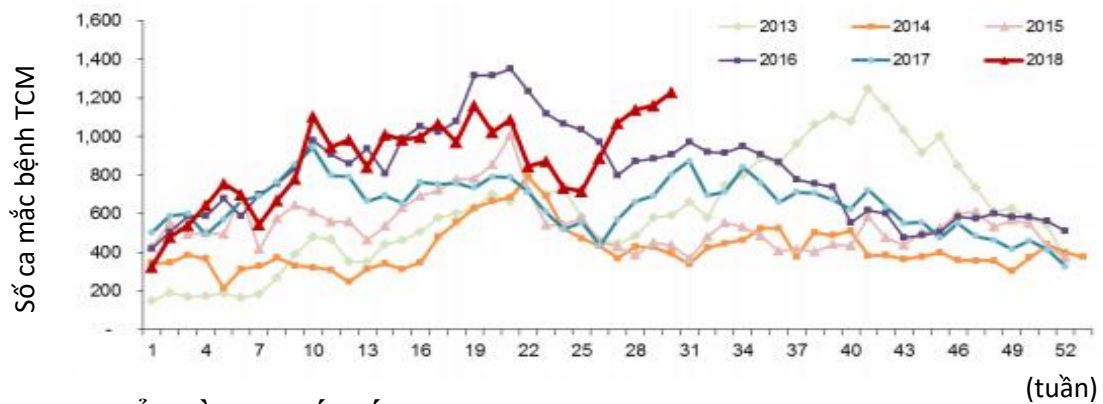


Biểu đồ 1. 3. Số mắc TCM tại Hồng Kong năm 2013 – 2018

“Nguồn: Cập nhật tình hình bệnh TCM 2018, WHO, 2018” [193]

Tại Singapore, tính đến tháng 7 năm 2018, tổng cộng 26.252 trường hợp mắc bệnh TCM đã được báo cáo ở Singapore. Trong tuần 30, đã có 1.229 trường hợp được

báo cáo, cao hơn so với quan sát trong cùng thời gian trong những năm gần đây. Định dịch thì dao động giữa các năm, dịch xảy ra hầu như ở các tháng trong năm (Biểu đồ 6).



Biểu đồ 1. 4. Số mắc TCM tại Singapore từ năm 2013 – 2018

“Nguồn: Cập nhật tình hình bệnh TCM 2018, WHO, 2018” [193]

Nhìn chung, dịch bệnh TCM đang được các quốc gia khu vực Tây Thái Bình Dương kiểm soát chặt chẽ thông qua các hệ thống giám sát và báo cáo. Nhật Bản đã kiểm soát hiệu quả dịch bệnh TCM trong năm 2018 khi không để dịch bùng phát vào các tuần cao điểm từ tuần 25 đến tuần 37. Số liệu từ Trung Quốc, Hàn Quốc, Hồng Kông, Ma Cao, Singapore đều cho thấy biến động không ổn định của dịch bệnh qua các năm. Như vậy, tình hình dịch bệnh TCM ở khu vực Tây Thái Bình Dương đang có diễn biến phức tạp và có khả năng hoạt động mạnh hơn trong những năm tiếp theo.

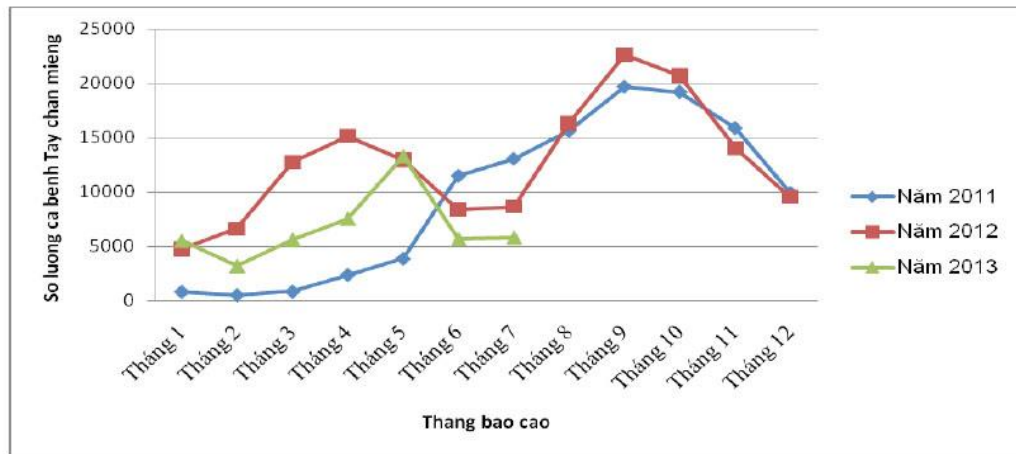
1.1.2 Tại Việt Nam

Bệnh TCM được xếp vào nhóm B theo luật Phòng, chống bệnh truyền nhiễm của Việt Nam. Bộ Y tế đã có quyết định về việc báo cáo thường quy giám sát TCM [11]. Tại Việt Nam, bệnh lưu thông quanh năm ở hầu hết các tỉnh với đỉnh điểm rơi vào 2 giai đoạn, từ tháng 3-5 và tháng 9 -12. Miền Nam chiếm hầu hết các trường hợp với hơn 60% của cả nước.

Năm 2011 Việt Nam đã trải qua một sự gia tăng đáng kể về bệnh TCM với 112.370 trường hợp mắc và 169 trường hợp tử vong được báo cáo từ 63/63 tỉnh [91].

Số ca TCM năm 2012 được báo cáo là 152.287 trường hợp tăng 1,3 lần so với năm 2011 và số lượng tăng ở hầu khắp các tỉnh thành trong cả nước. Mặc dù số mắc tăng, số tử vong trong năm 2012 thấp hơn đáng kể so với năm 2011 với 45 trường hợp tử vong trong năm 2012 so với gần 169 trường hợp năm 2011 [18].

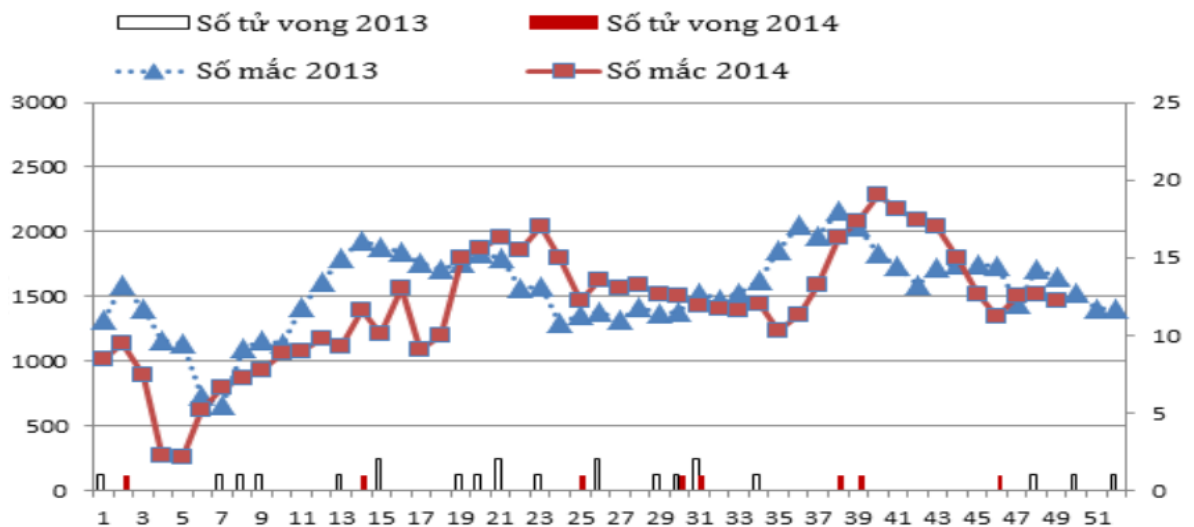
Trong năm 2013, cả nước ghi nhận 78.141 trường hợp mắc TCM, giảm gần 50% so với năm 2012; số ca tử vong do TCM cũng giảm 53,3% với chỉ 21 ca [15].



Biểu đồ 1.5. Dịch bệnh TCM tại Việt Nam năm 2011-2013

“Nguồn: Triệu Nguyên Trung - Viện sốt rét ký sinh trùng Quy Nhơn, 2014” [10]

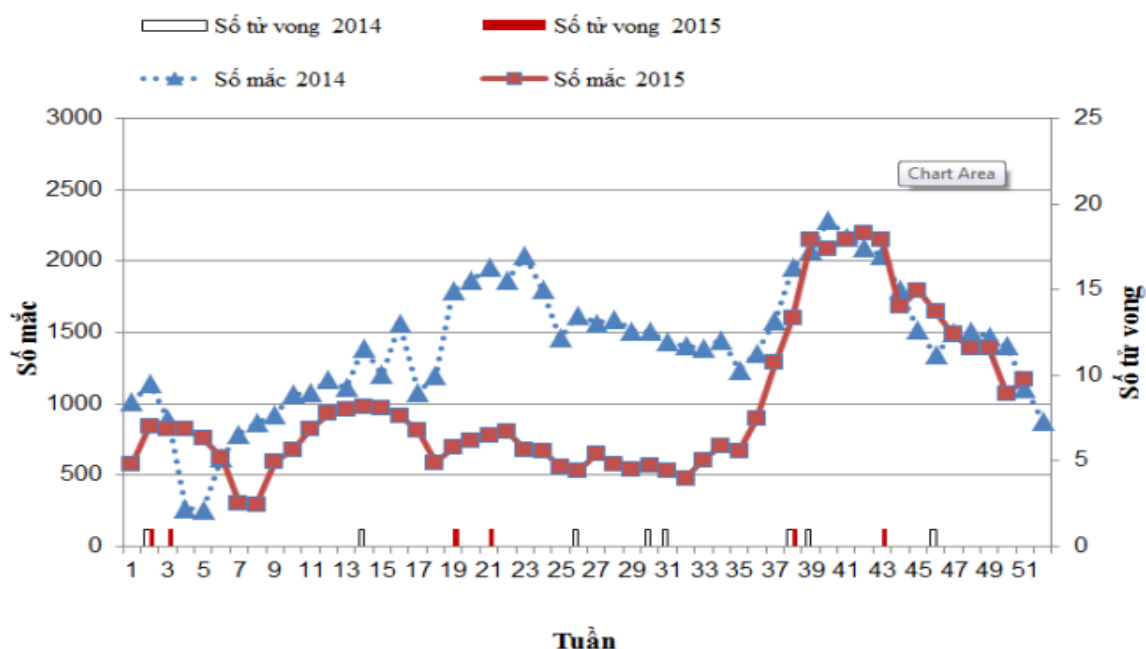
Năm 2014, cả nước ghi nhận 79.485 trường hợp tính đến ngày 20/12. Số mắc năm 2014 không được cải thiện so với năm 2013, tuy nhiên số tử vong tiếp tục giảm đáng kể với chỉ 9 trường hợp được báo cáo trong năm 2014 [138].



Biểu đồ 1.6. Phân bố số mắc TCM theo tuần, 2013 – 2014

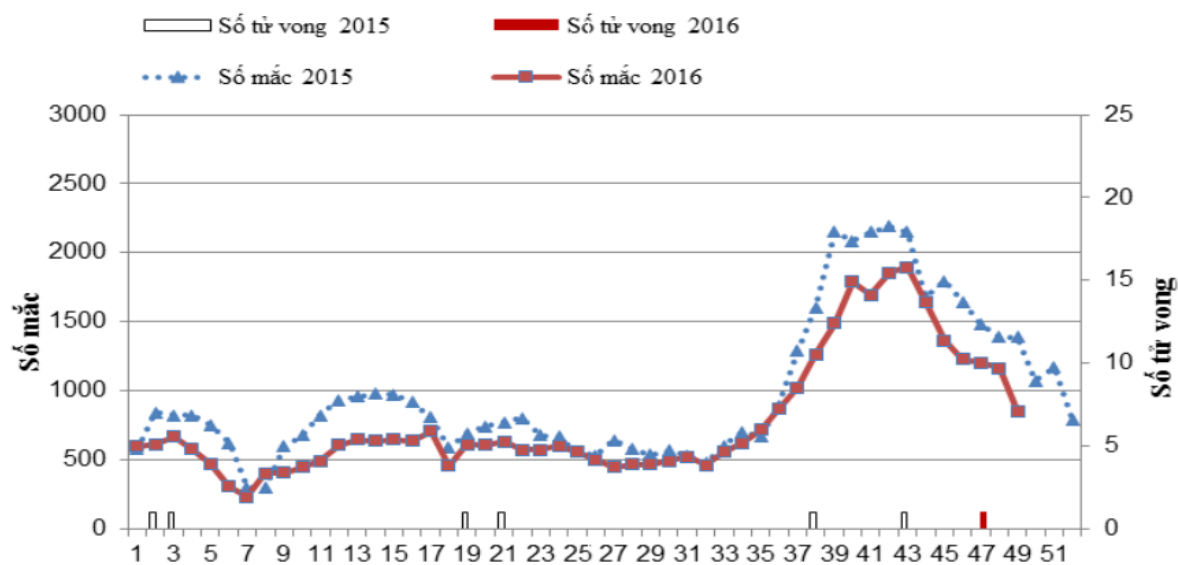
“Nguồn: Cập nhật tình hình bệnh TCM số 452, WHO, 2014” [138]

Năm 2015, tính đến 20/12, cả nước có 58.472 trường hợp mắc bệnh TCM. Số mắc đã giảm 26,4% so với năm 2014 (79.485 trường hợp) và chỉ có 5 trường hợp tử vong. Bệnh tập trung chủ yếu ở phía Nam với 88,1% [168].



Biểu đồ 1.7. Phân bố số mắc TCM theo tuần, 2014 – 2015
 “Nguồn: Cập nhật tình hình bệnh TCM số 478, WHO, 2015” [168]

Năm 2016 có 25.353 trường hợp mắc bệnh TCM và chỉ ghi nhận 01 trường hợp tử vong.



Biểu đồ 1.8. Số mắc TCM tại các điểm giám sát năm 2015 – 2016
 “Nguồn: Cập nhật tình hình bệnh TCM số 503, WHO, 2014” [(tuần)]

Năm 2018:

Theo báo cáo của hệ thống giám sát bệnh truyền nhiễm, trong 9 tháng đầu năm 2018, cả nước ghi nhận 53.529 trường hợp mắc TCM, trong đó có 25.845 trường hợp nhập viện và đã có 06 trường hợp tử vong tại 5 tỉnh, thành phố khu vực phía Nam.

Bảng 1. 1. Tóm tắt một số đặc điểm bệnh TCM từ năm 2011 – 2018

(Theo báo cáo của Cục Y tế dự phòng Việt Nam hàng năm)

Năm	Số ca mắc	Số ca tử vong	Tháng/năm cao điểm	Vùng miền xảy ra
2011	112.370	169	Tháng 5-12	Phía nam chiếm 60% ca bệnh cả nước
2012	152.287	45	Tháng 2 - 3	Hầu khắp các tỉnh thành trong cả nước
2013	78.141	21	Tháng 3-5 và 8 – 12	Hầu khắp các tỉnh thành trong cả nước
2014	79.485	9	Tháng 3-6 và 9-12	Miền Nam chiếm 80,4%
2015	58.472	5	Tháng 9- 12	Miền Nam chiếm 88,1%
2016	46.388	1	Tuần 9 -12	hầu khắp các tỉnh thành trong cả nước
2017	47.567	1	Tuần 9 - 12	Chủ yếu ghi nhận ở khu vực miền Nam
9 tháng đầu 2018	53.529	6		Miền Nam chiếm 77%

1.2 Tác nhân gây bệnh

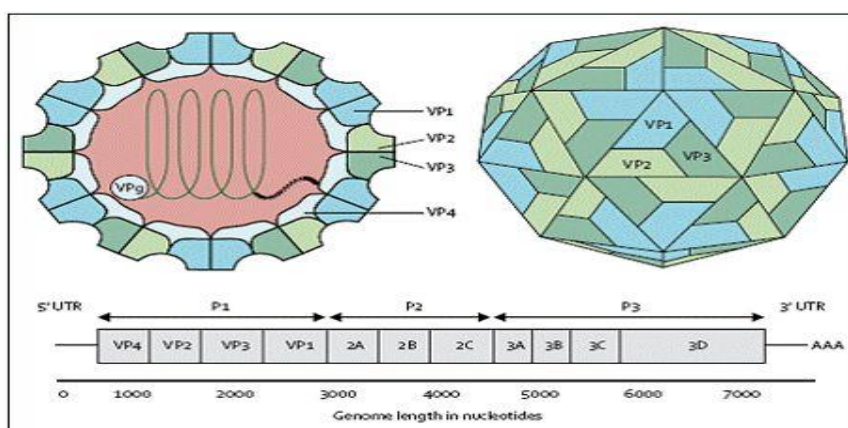
Bệnh TCM do một nhóm virus thuộc nhóm Enterovirus gây nên. Trong đó týp EV-A71, CV-A16 là tác nhân gây bệnh được tìm thấy ở hầu hết các vụ dịch và ở các trường hợp bệnh có biến chứng nặng. Ngoài ra ở một số vụ dịch ở một số nước, người ta còn ghi nhận các týp khác như CV-A6, CV-A10, 2 týp này chủ yếu gặp trong

những ca bệnh nhẹ trong cộng đồng. Trong đó, một nghiên cứu cho thấy CA6 là nguyên nhân gây bệnh hàng đầu ở Trung Quốc năm 2013 [14], [95], [144], [148].

1.2.1 Cấu trúc Enterovirus

Là một RNA virus, hình dạng đối xứng hình khối đa diện đều, kích thước nhỏ khoảng 20 - 30 nm, sợi đơn, chỉ có một sợi ribonucleic acid (RNA), không có màng bọc, bao bọc bên ngoài acid nucleic là vỏ capsid hình khối được hợp bởi 32 capsome. Mỗi sợi ribonucleic dài khoảng 7500 nucleotides gồm 1 đầu 5' có định không mã hóa, rất quan trọng cho sự nhân lên của virus; và đầu có định 3', nằm bên cạnh vùng mã hóa protein. Đầu 5' tận cùng liên kết với một protein virus nhỏ (VPg), dùng để ngăn chặn sự tổng hợp của RNA [1].

Acid nucleic của Enterovirus chiếm khoảng từ 20-30% khối lượng hạt virus, còn lại 70-80% là protein, đặc biệt không có glucid và lipid. Vỏ của EV-A71 có 60 tiểu đơn vị (promoter). Mỗi tiểu đơn vị chứa một trong 4 phiên bản protein cấu trúc: protein bề mặt (VP1, VP3), protein bên trong (VP2 và VP4). Vì VP4 nằm hoàn toàn mặt trong virus nên không gây đáp ứng miễn dịch của cơ thể. Trong 4 loại protein cấu trúc, VP1 là quan trọng nhất để xác định týp huyết thanh đặc hiệu. [115]



Hình 1. 1. Cấu trúc và bộ gen của Enterovirus

“Nguồn: Eric AF, 2013” [115]

1.2.2 Sức đề kháng

Do virus không có bao nên các Enterovirus đều ổn định trong môi trường của ký chủ như khi tiếp xúc với dịch vị ở dạ dày và virus có thể tồn tại nhiều ngày trong nhiệt độ phòng [1].

Enterovirus kháng lại dung dịch lipid, ether, chloroform, và rượu. Chúng bị bất hoạt ở nhiệt độ trên 50°C nhưng vẫn gây nhiễm ở nhiệt độ tủ lạnh.

Enterovirus bền vững ở pH 3-10 trong khi các giống khác thuộc họ Picornaviridae khác không bền vững ở pH < 6, điều này giúp phân biệt Enterovirus và giống khác thuộc họ Picornaviridae khác [115].

1.2.3 Các chủng virus gây bệnh

Enterovirus là nhóm virus đơn dương, RNA sợi đơn thuộc họ Picornaviridae. Chúng là nguyên nhân của các biểu hiện khác nhau trên lâm sàng, bao gồm cả các biến chứng thần kinh nặng, và các bệnh tim phổi ở trẻ em [46], [58], [99], [68], [116], [116]. Theo Ủy ban Quốc tế về Phân loại học của virus (The International Committee on Taxonomy of Viruses) năm 2012, chi Enterovirus là 1 trong số 12 chi thuộc họ Picornaviridae, bộ Picornavirales, là một nhóm lớn gồm các virus ARN chuỗi đơn dương. Có các loài thuộc chi Enterovirus gồm Enterovirus A, B, C, D, E, F, G, H, J... Virus đường ruột theo cách phân loại truyền thống, được chia ra 4 dưới nhóm, đó là: Poliovirus (3 týp huyết thanh), Coxsackievirus A (23 týp huyết thanh), Coxsackie B (6 týp huyết thanh), Echovirus (28 týp huyết thanh) [23], [24]. Hiện nay, các virus đường ruột được phân loại dựa vào đặc điểm sinh học và phân tử của virus. Sự phân loại sửa đổi này đã phân ra ít nhất là 90 dưới týp và chia chúng thành 4 nhóm loài.

Bảng 1. 2. Phân loại nhóm virus đường ruột

Nhóm A	CA 2-8, CA 10, CA 12, CA 14, CA 16, EV 71, EV 76, EV 89-92
Nhóm B	CA 9, CB 1-6, E 1-7, E9, E 11-21, E 24-27, E 29-33, EV 69, EV 73, EV 74-75, EV 77-88, EV 93, EV 97, EV 98, EV 100, EV 101, EV 106, EV 107
Nhóm C	CA 1, CA 11, CA 13, CA 17, CA 19-22, CA 24, EV 95, EV 96, EV 99, EV 102, EV 104, EV 105, EV 109, PV 1-3
Nhóm D	EV 68, EV 70, EV 94

Trong 2 thập kỷ qua, nhiễm Enterovirus A là nguyên nhân chính của sự gia tăng tỉ lệ mắc và mức độ nặng của bệnh tay chân miệng ở trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ. Cả

hai Coxsackievirus A16 (CV-A16) và Enterovirus 71 (EV-A71) đã được ghi nhận là nguyên nhân gây bệnh chủ yếu của Herpangina (HA) và dịch bệnh TCM [173], [151], [99], [68], [116] và (Bảng 1.1). Một số chủng Enterovirus khác được phát hiện trong các trường hợp lẻ tẻ hoặc bùng phát của bệnh TCM thường phối hợp lưu hành với EV-A71 và CV-A16. Những enterovirus khác bao gồm Coxsackieviruses: CV-A2, CV-A3, CV-A4, CV-A5, CV-A6, CV-A8, CV-A9, CV-A10, CV-A12, CV-A14, Coxsackieviruses B: CV-B1, CV-B2, CV-B3, CV-B4, CV-B5, và Echovirus: E-3, E-4, E-5, E-6, E-7, E-9, E-11, E-1, E-17, E-18, E-24, E-25, E-30, E-33 (Bảng 1.1). Bệnh TCM đã trở thành một vấn đề sức khỏe nghiêm trọng và là gánh nặng kinh tế đáng kể trên toàn khu vực châu Á - Thái Bình Dương [99], [68], [116]. Sau khi xóa bỏ hoàn toàn Poliovirus, EV-A71 đã nổi lên như là một virus gây nhiễm trùng thần kinh gây các biến chứng thần kinh nghiêm trọng và dẫn đến tử vong. Bên cạnh EV-A71, enterovirus đe dọa tính mạng đồng lưu hành khác như CV-B3, CV-B5 và E-30, gây các biến chứng viêm màng não vô khuẩn và viêm cơ tim cấp tính [46], [58], [116]. Sự tái phát của dịch liên quan đến tỉ lệ mắc bệnh và tử vong cao đã nhắc nhở WHO trong năm 2009 để khai báo bệnh TCM là một mối đe dọa gia tăng ở Châu Á [64]. Cuộc điều tra dịch tễ học bệnh TCM dựa trên dân số lớn nhất gần đây cho thấy rằng tỉ lệ trường hợp nghiêm trọng đối với bệnh nhân tim phổi và biến chứng thần kinh là 1,1% và tỉ lệ tử vong cho bệnh nhân bị bệnh nặng là 0,03% [173]

Bảng 1. 3. Dịch tễ học của các chủng bệnh TCM

Khu vực/ Quốc gia	Năm	Coxsackieviruses A							Enterovirus	Coxsackieviruses B			Echoviruses		Tham Khảo
		2	4	5	6	10	16	khác	EV-A71	3	5	khác	30	khác	
Châu Mỹ	2011 - 2013				82				18						[153] [103]
Châu Âu	2008 - 2014		2.1	7.5	90	50	46	A8, A9	21	10	29	B4, B1	19	E6, E9, E16, E17, E25	[71], [79], [154], [81], [72], [105],

Khu vực/ Quốc gia	Năm	Coxsackieviruses A							Enter ovirus	Coxsackiev iruses B			Enchovir uses		Tham Khảo
		2	4	5	6	1 0	1 6	kh ác	EV- A71	3	5	kh ác	3 0	khác	
															[112], [155]
Đông Á	2008 - 2014	7 . 9	1 2. 3	1 0. 3	80	3 4	7 2, 4	A1, A3, A9, A1 4	90	1 4. 7	1 9	B4, B1, B2	2 2. 6	E3, E4, E6, E7, E9, E11, E18, E24, E25	[155], [94], [152], [157], [122], [108], [147], [92], [146], [146], [120], [119], [137], [84], [109], [85], [177], [162], [173], [160], [159], [107], [190], [156], [195], [104], [76], [61], [179], [145], [121], [101], [66], [82], [106], [125], [118]

Khu vực/ Quốc gia	Năm	Coxsackieviruses A							Enterovirus	Coxsackieviruses B			Enchoviruses		Tham Khảo
		2	4	5	6	10	16	khác		3	5	khác	30	khác	
Nam Á (Ấn Độ)	2009 - 2010				38.2	2.4	100		3.4					E9	[100], [113]
Đông Nam Á	2007 - 2012		5.9	A5	35.8	11.8	66.8	A8, A12	79.2			B2		E25	[63], [83], [134], [111], [133], [73]
Việt Nam	2005 - 2014				24.9		42		79.2						[14], [15], [21], [21], [114], [57]
Châu Úc (Sydney)	2013								48.6						[131]

Giá trị trong bảng thể hiện tỉ lệ (đơn vị %) xuất hiện cao nhất của chủng virus trong khoảng thời gian.

1.2.4 Lâm sàng điển hình của một số chủng Enterovirus

Enterovirus A chủ yếu lây nhiễm ở trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ dưới 5 tuổi. Hầu hết nhiễm EV-A71(71%) là không có triệu chứng [99], [68], [116]. Sau một thời gian ủ bệnh từ 2-5 ngày với một số tiền triệu sốt, mệt mỏi, đau bụng và đau cơ, bệnh TCM thường được đặc trưng bởi các sản mụn nước hoặc phát ban dát sẩn, mụn nước ở lòng bàn tay, lòng bàn chân và mông kết hợp với tổn thương dạng loét đau trong miệng. TCM thường là một bệnh nhiễm trùng tự giới hạn và trẻ em nhiễm hầu hết phục hồi trong vòng 2 tuần trong trường hợp không bị nhiễm trùng da thứ phát. Tuy nhiên, virus có thể có mặt trong phân khoảng vài tuần sau khi hồi phục. Trộn dịch do EV-

A71 chủ yếu gây các biến chứng thần kinh nghiêm trọng bao gồm viêm màng não vô khuẩn, tiểu não thất điều, liệt giống bại liệt, hội chứng Guillain-Barré, viêm não thân não cấp tính, và phù phổi cấp/xuất huyết do thần kinh với tỉ lệ tử vong cao [182].

Coxsackievirus A16 là nguyên nhân quan trọng của Herpangina và bệnh TCM nhẹ. Tuy nhiên, một số ít bệnh nhân có những biến chứng thần kinh như viêm màng não vô khuẩn, viêm não, thậm chí tử vong do viêm phổi và viêm cơ tim virus cấp tính [151]. Coxsackieviruses CV-A6 và CV-A10 chủ yếu là liên quan đến dịch Herpangina và một số trận dịch bệnh TCM gần đây. CV-A6 đang có xu hướng trở thành một chủng nguy hiểm ảnh hưởng đến cả hai quần thể trẻ em và người lớn. CV-A6 đã chịu trách nhiệm cho những ca nặng không điển hình của bệnh TCM thường phải nhập viện, đặc trưng bởi các vụ lan tràn rộng mụn nước và ăn mòn da, chàm, tổn thương xuất huyết và mất móng [130], [129]. Nhiễm CV-A6 cũng dẫn đến tử vong do viêm não/bệnh não và viêm cơ tim [98], [161]. CV-A10 có liên quan đến các trường hợp đặc trưng bởi sốt cao, phát ban mụn nước và loét miệng [105], thỉnh thoảng có các biến chứng viêm não – màng não [119].

Coxsackieviruses CV-B3 và CV-B5 là những virus viêm tế bào thần kinh và gây độc tim [58], [116]. Khi chúng đồng lưu hành trong đợt bùng phát bệnh TCM, chúng có khả năng gây ra mối đe dọa sức khỏe nghiêm trọng cho trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ đến nguy cơ viêm cơ tim cấp tính và bệnh giãn cơ tim, viêm não màng/viêm não vô khuẩn, viêm phổi kẽ, rối loạn đông máu nội mạch lan tỏa và tử vong. CV-B3 là nguyên nhân chính gây viêm cơ tim có thể dẫn đến bệnh cơ tim giãn, di chứng lâu dài và tử vong [69], [149], [55].

Echovirus E-30 là một tác nhân chính của viêm tế bào thần kinh chịu trách nhiệm trong các trận dịch trên toàn thế giới với viêm màng não vô khuẩn và viêm não. Trẻ sơ sinh đặc biệt có nguy cơ phổ biến CV-B3, CV-B5 và E-30 và những enterovirus đã trực tiếp liên quan đến sinh bệnh học của bệnh tiểu đường loại I như là kết quả của tổn thương tế bào trực tiếp và tự miễn dịch [74], [110], [116]. Herpangina là biểu hiện lâm sàng thường gặp nhất của CV-A4 và CV-A5.

1.3 Dịch tễ học

1.3.1 Dịch tễ học tác nhân gây bệnh TCM

Sau sự phân lập của CV-A16 ở Nam Phi vào năm 1951 [38]. Trộn dịch CV-A16 xảy ra trong năm 1957 tại Toronto[30] và một bệnh mới sau này đã được mô tả vào năm 1960 bởi Aslop là bệnh “Tay – Chân – Miệng” [31]. EV -A71 được phân lập tại California vào năm 1969 từ một bệnh nhân viêm não [35]. Kể từ những khám phá trên, cả hai loại virus trở thành nguyên nhân của những trận dịch lớn đe dọa tính mạng trên thế giới, ở Bắc Mỹ, châu Âu, Úc, và Châu Á [173], [151], [99], [68], [116]. Trong thập kỷ qua, vòng tuần hoàn dịch bệnh TCM là sự đồng lưu hành hoặc xen kẽ nhiễm EV-A71 và CV-A16, đã trở thành một vấn đề sức khỏe nghiêm trọng, đặc biệt trong khu vực châu Á-Thái Bình Dương. Một số trận dịch EV-A71 được báo cáo tại Mỹ, Pháp, Hungary, Hy Lạp, Hà Lan, Na Uy, và Anh [99], [68], [116]. Trận dịch EV-A71 ở Malaysia (năm 1997, 2005 và 2008), Singapore (2006, 2008), Đài Loan (1998, 2008), miền Nam Việt Nam (2005), Thành phố Hồ Chí Minh (2011) và Campuchia (2012) liên quan đến các biến chứng thần kinh nghiêm trọng và dẫn đến tử vong [63], [83], [84], [85], [97], [114], [57], [73]. Trong 5 năm gần đây, tăng đáng kể trong đợt bùng phát bệnh TCM xảy ra ở một số tỉnh tại Trung Quốc, [88], [129]. Bệnh TCM đã được khai báo là một bệnh truyền nhiễm nhóm C phải khai báo của Bộ y tế của Trung quốc và một hệ thống giám sát quốc gia đã được thành lập năm 2008 [136], Thượng Hải trải qua một dịch bệnh TCM nghiêm trọng trong năm 2010 [106], EV-A71 (54,1%) là các tác nhân gây bệnh chủ yếu chịu trách nhiệm cho 86% các biến chứng nghiêm trọng và 100% các trường hợp tử vong. Một số dịch bệnh ở Bắc Kinh (2013), Sơn Đông (2009), Thượng Hải (2011), Thâm Quyển (2013), Nhật Bản (2005-2009), Singapore (2004, 2006, 2008), Đài Loan (2005-2008) và Thái Lan (2012) với sự đa dạng các chủng enterovirus [63], [59], [100], [119], [137], [109], [177] [80] [104], [134]. Các týp huyết thanh phổ biến nhất được phân lập ở Nhật Bản từ năm 2005 và năm 2009 là CV-A2, CV-A4, CV-A6, CV- A16, CV-B3, CV-B5, E-30 và EV-A71[177]. Trong khi ở Đài Loan các chủng bệnh TCM liên quan đến chủ yếu từ năm 2004 đến năm 2010 CV-A2, CV-A4, CV-A5, CV-A6, CV- A10, CV-A16, CV-B1, CV-B4, EV-A71, E-6, E-18[80]. Các týp huyết thanh khác nhau phụ thuộc vào

các trận dịch và quốc gia khác nhau, nhưng EV-A71 luôn là tác nhân gây bệnh chính chịu trách nhiệm với phần lớn các trường hợp nghiêm trọng với biến chứng thần kinh và tử vong. Từ năm 2008 đến 2014, tổng cộng 10.714.237 trường hợp bệnh TCM của bệnh TCM là do EV-A71 (43,4%) và CV-A16 (34,4%). Tỷ lệ mắc trung bình tăng từ 37,6/100.000 trong 2008-139,6 /100.000 vào năm 2013. EV-A71 và CV-A16 chịu trách nhiệm 90,2% và 8,7% tử vong tương ứng [173].

Tuy nhiên, CV-A16 là enterovirus liên quan đến các trận dịch bệnh TCM với EV-A71 tại Trường Xuân (2008), Hà Bắc (2012), Sơn Đông (2011) và các tỉnh khác ở Trung Quốc, Ấn Độ (2009-2010), Nhật Bản (2009), Singapore (2004, 2007), Thái Lan (2010) và Tây Ban Nha (2010) [63], [154], [157], [100], [146], [109], [113], [134], [104], [61], [145]. Mặc dù thường nhẹ, nhiễm CV-A16 có thể dẫn đến biến chứng thần kinh và tử vong theo chu trình của tế bào cơ [135] và thỉnh thoảng là nguyên nhân của viêm hành não, viêm não thân não và liệt mềm cấp, viêm phổi gây tử vong và viêm cơ tim tối cấp [151].

Qua nhiều nghiên cứu đều ủng hộ cho việc phát hiện EV-A71 và CV-A16 là 2 chủng lưu hành rộng nhất, luôn được phân lập trong hầu hết các nghiên cứu. Ngoài ra còn phát hiện thêm rất nhiều chủng khác nhau.

Cụ thể, ở Châu Mỹ có 2 nghiên cứu tại Cuba và Mỹ cho thấy sự lưu hành chủng virus tại Châu lục này chủ yếu là CV-A6 tới 74%, và 82%. EV-A71 chiếm tỷ lệ tương đối thấp với 18% tại Cuba, tại Mỹ chưa thấy chủng virus này.

Trong khi đó, ở Châu Úc đại diện cho nghiên cứu tại Sydney năm 2013 cho thấy một tỷ lệ tương đối cao chủng EV-A71 với 48,6%.

Tại Châu Âu, gần giống với Châu Mỹ, tỷ lệ chủng EV-A71 xuất hiện với tỷ lệ tương đối thấp, từ 5 – 8.8 %, cao nhất tại Tây Ban Nha năm 2012 cũng chỉ được 21%. Bên cạnh đó, các chủng lưu hành ưu thế tại đây như CV-A6 chiếm từ 23 – 71%, thậm chí năm 2011 tại Tây Ban Nha tỷ lệ này đạt mức 90%. CV-A10 cũng chiếm tỷ lệ khá cao tại khu vực này, đạt mức từ 28 – 50%. Riêng CV-A16 xuất hiện ít hơn từ 2.5 – 17.5%, tuy nhiên năm 2010, tại Tây Ban Nha tỷ lệ chủng virus này lên tới 46%. Tại Châu Âu là châu lục ghi nhận thêm khá nhiều chủng huyết thanh đồng lưu hành với các chủng ưu thế trên. Cụ thể ghi nhận được qua các nghiên cứu gồm CV-A4, CV-

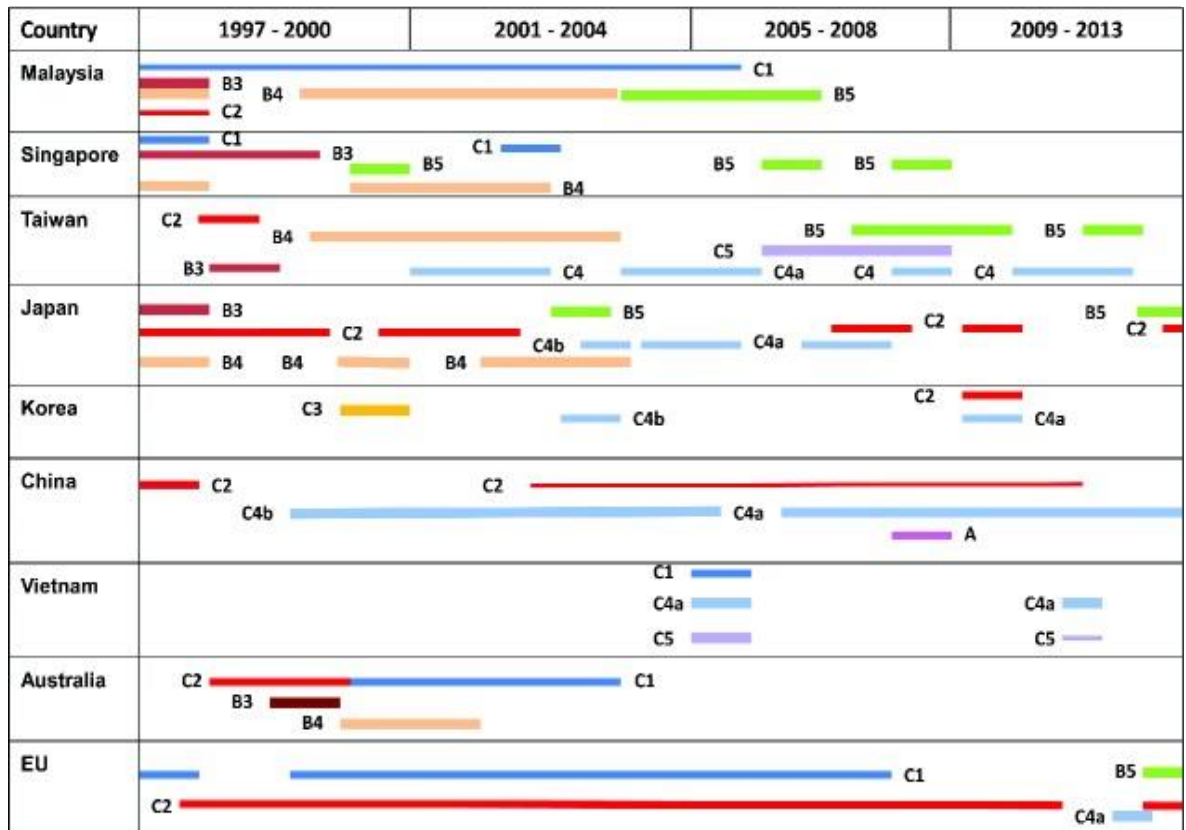
A5, CV-A8, CV-A9, CV-B1, CV-B3, CV-B4, CV-B5, E-3, E-6, E-9, E-16, E-17, E-25, E-30.

Châu Á là khu vực tâm điểm của bệnh TCM, với khá nhiều nghiên cứu được thực hiện tại đây. Một sự khác biệt rõ rệt với các châu lục khác tại Châu Á tỉ lệ chủng huyết thanh lưu hành phổ biến nhất là EV-A71 chiếm đa số từ trên 40 – 86.5%, cao nhất tại Phụ Dương (Trung Quốc) năm 2008 tỉ lệ này đạt 90%. Một số nghiên cứu cũng cho thấy tỉ lệ này khá thấp, như ở Ấn Độ năm 2009 là 3.4%, Nhật Bản năm 2006 là 5.5%, Singapore 2004 là 4.7%, Thái Lan 2010 là 4.4%, thấp nhất tại Đài Bắc năm 2008 tỉ lệ EV-A71 chỉ chiếm 1%. Sau EV-A71 là sự lưu hành cũng khá phổ biến của CV-A16, chủng virus này chiếm đa số từ trên 30 – 72.4%. Đặc biệt tại Ấn Độ năm 2009, trong một nghiên cứu dịch tễ học tỉ lệ CV-A16 chiếm 100%. CV-A6 và CV-A10 là 2 chủng virus đồng lưu hành khá phổ biến tại Châu lục này, trong đó CV-A6 là chủng virus đồng lưu hành phổ biến hơn, nhiều nghiên cứu cho thấy tỉ lệ chủng virus này khá cao chiếm từ 28.4 – 75%, tại Đài Bắc năm 2008 tỉ lệ này lên tới 80%. Trong khi đó CV-A10, chiếm tỉ lệ khá thấp thường dưới 20%, chỉ có năm 2011 – 2012, tại Trung Quốc tỉ lệ chủng virus cao hơn hẳn cũng chỉ chiếm 22.8%. Đây là châu lục ghi nhận thêm nhiều chủng virus gây bệnh nhất và cũng là khu vực có sự diễn tiến phức tạp nhất của bệnh TCM.

Tại Việt Nam, cũng như xu hướng chung ở Châu Á thì chủng virus lưu hành phổ biến nhất vẫn là EV-A71, chiếm từ 42 – 75%, thấp nhất tại miền Bắc năm 2012 – 2014 chỉ chiếm 13.7%, cao nhất là ở miền Nam 2012 chiếm tới 79.2%. Một tỉ lệ CV-A16 cũng tìm thấy khá phổ biến tại đây, chiếm tới 42% năm 2005 và 16.9% năm 2012 – 2014. Tỉ lệ CV-A6 cũng ghi nhận tại Việt Nam trong năm 2012 – 2014 với 24.9%. Do các nghiên cứu tại Việt Nam chưa được phổ biến tìm thêm các chủng huyết thanh khác gây bệnh TCM nên đa số các nghiên cứu chỉ ghi nhận các chủng chính gây bệnh. Mặc dù vậy, nhiều nghiên cứu cho thấy tỉ lệ chủng huyết thanh khác gây bệnh Tay – Chân – Miệng là không nhỏ. Do đó, một nghiên cứu xác định các chủng gây bệnh khác tại Việt Nam là vô cùng cần thiết để đánh giá chủng virus lưu hành gây bệnh Tay chân miệng. Từ đó hỗ trợ vô cùng cần thiết cho chẩn đoán, điều trị và dự phòng căn bệnh nguy hiểm này.

Dịch tễ học phân tử

Dựa trên các nghiên cứu gen VP1 phát sinh loài, EV-A71 đã được phân thành 6 kiểu gen, A đến F [132], [178], kiểu gen A chỉ chứa chủng prototypic BrCr/1970. Kiểu gen B và C đã được chia thành 6 và 5 tiểu kiểu gen, B0-B5, C1-C5 tương ứng. Kiểu gen C4 đã được phân chia thành dòng C4a và C4b [99], [68], [116]. Gần đây hơn, kiểu gen bổ sung bao gồm các kiểu gen D Ấn Độ và 2 kiểu ở châu Phi (E và F) đã được xác định, minh họa sự đa dạng trong di truyền của EV-A71 [132]. Chưa có bằng chứng về mối quan hệ giữa các kiểu gen và mức độ nghiêm trọng của bệnh. Kiểu gen A tái xuất hiện thoáng qua ở Trung Quốc trong 2008 [136]. Ngược lại, kiểu gen B và C đã tiếp tục lưu hành và cùng tồn tại trên thế giới từ những năm 1970, gây ra các trận dịch với các biến chứng thần kinh trung ương và tử vong [173], [116]. Trận dịch EV-A71 nghiêm trọng đầu tiên xảy ra vào năm 1997 tại Malaysia, nơi chủng virus gây độc tế bào thần kinh với kiểu gen B3, B4, C1 và C2 đồng lưu hành là nguyên nhân của 41 ca tử vong ở trẻ [83]. Tại Singapore, tiểu kiểu gen B5 và C2 gây ra đại dịch lớn nhất trong 2008 [73], nhóm gen C2, C4 và B5 với các biến thể gen đã nhiều lần xuất hiện trong các vụ dịch ở Nhật Bản từ năm 1990 và 2013 [128]. EV-A71 đã gây ra dịch bệnh trên toàn quốc tại Đài Loan với sự lưu thông khác nhau của các kiểu gen và tiểu kiểu gen, C2 năm 1998, B4 trong 200-2001, C4 vào năm 2005, và B5 trong năm 2008 và 2012 [158] các kiểu gen C4 nổi lên trong năm 1998 tại Trung Quốc với một ưu thế của dòng C4b cho đến năm 2009 sau sự xuất hiện độc quyền của dòng C4a cho đến bây giờ. Giữa năm 2008 và năm 2014, dịch bệnh C4 chịu trách nhiệm cho hơn 10 triệu trường hợp bệnh TCM với tỉ lệ số ca nghiêm trọng và số trường hợp tử vong mỗi năm tương ứng là 1,1% và 0,03-0,04 [173] [136]. Gần đây, EV-A71 với kiểu gen C5 đã được tìm thấy trong đại dịch nghiêm trọng liên quan đến tỉ lệ tử vong cao tại Việt Nam vào năm 2005 và 2011, sau đó tới Campuchia trong 2012 [114] [57].



Biểu đồ 1.9. Phân bố địa lý của các kiểu gen và tiểu kiểu gen EV-A71 trong các vụ dịch từ năm 1997 đến năm 2013

“Nguồn: Chong P, Liu CC, 2015” [178]

Hai kiểu gen CV-A16 (A và B) đã xác định [151]. Kiểu gen CV-A16 đầu tiên G-10 là thành viên duy nhất của kiểu gen A. kiểu gen B chứa 2 tiểu kiểu gen là B1 và B2 chia thành B1a, B1b, B1c, B2a, B2b và B2c. Kiểu gen B1a và B1b là tiểu kiểu gen chủ yếu lưu hành ở Úc và một số tỉnh của Trung Quốc. Tuy nhiên, tiểu kiểu gen B2a B2b đã được xác định ở Thâm Quyển 2005-2009 [77]. Một nghiên cứu so sánh các đặc tính sinh học của 2 tốp phân lập trên lâm sàng cho thấy rằng các chủng CV-A16 của kiểu gen B có thể có khả năng gây bệnh khác nhau [93].

Năm kiểu gen (A-E) được gán bởi phân tích phát sinh loài Cocksackieviruses CV-B3 và CV-B5 [145], [87]. Tất cả CV-B3 ở Trung Quốc phân lập tách biệt thành kiểu gen E nhưng sự hiện diện của 2 dòng kiểu gen E lưu thông khác nhau ở thành phố Thạch Gia Trang (2010-2012) cho thấy sự tồn tại của 2 dòng khác nhau. Chủng CV-B3 ở Trung Quốc nhóm thành một kiểu gen hoàn toàn khác nhau từ sự phân lập CV-B3 từ các nước khác [145]. Mức độ nghiêm trọng của dịch bệnh ở Lâm Nghi trong năm 2009 là do sự xuất hiện của một dòng CV-B5 bất thường và khác biệt [109].

Echovirus 30 đã được phân thành 8 cụm (A-H) [92] và các dịch bệnh TCM liên quan với E-30 có ở Quảng Tây (2010) đã được quy cho một chủng thuộc dòng H [92].

Sự biến đổi gen, đồng lưu hành, đồng nhiễm và tái tổ hợp di truyền

Enterovirus có tỉ lệ đột biến cao do áp lực tiến hóa và tái tổ hợp thường xuyên. Bộ gen EV tiến hóa ở mức 1% đến 2% đột biến mỗi năm góp phần vào sự đa dạng hóa các chủng.

Dịch EV-A71 xảy ra theo chu kỳ mỗi 2-4 năm với những thay đổi trong kiểu gen chiếm ưu thế và tiểu kiểu gen. Những dịch bệnh có thể là kết quả của nhiễm bởi một kiểu gen / một tiểu kiểu gen, đồng lưu hành của các chủng EV-A71 khác nhau, sự xuất hiện của các biến thể hoặc chuyển đổi khó lường của kiểu gen và các tiểu kiểu gen [147]. Nhiều chủng, kiểu gen và tiểu kiểu gen thường xuyên đồng lưu hành trong thời gian dịch bệnh TCM, do đó tạo điều kiện cho đồng nhiễm và tái tổ hợp gen có thể dẫn đến việc tạo ra các biến thể mới với thay đổi ái tính, độc lực và thể lực. Một số hỗn hợp đồng nhiễm EV-A71 / CV-A16, EV-A71 / CV-B3, CV-A16 / CV-A10, CV-A16 / CV-B3, CV-A16 / CV-B5, CV-A16 / CV-A6, CV-A10 / CV-A5, CV-A10 / CV-A6, CV-A10 / CV-B1, CV-A10 / E-9 đã được ghi nhận [157], [146], [109], [101], [88], [106], [125]. Kiểu gen C4 của EV-A71 đã duy trì tiến triển qua thời gian ở Trung Quốc [150], [173], [136]. Kiểu gen nội B của EV-A71 từ B3 B4 (1997-2000) và B4 đến B5 (2000-2003) đã xảy ra tại Malaysia. Tuần tự thay đổi liên kiểu gen từ C2 đến B4 và sau đó từ C4 đến B5 đã được quan sát ở Đài Loan [158], [150], [116]. Đồng lưu hành của nhiều kiểu gen EV-A71 và CV-A16 trong dịch bệnh TCM đã chịu trách nhiệm cho sự tái tổ hợp di truyền giữa kiểu gen B và C của EV-A71 tại Đài Loan và liên tái tổ hợp giữa EV-A71 và CV-A16 Trung Quốc [150], [160], [68], [116], [70], [90]. Một sự tái tổ hợp liên chủng xảy ra giữa kiểu gen C2 của EV-A71 và CV-A8 để tạo ra kiểu gen B4, chịu trách nhiệm về các vụ dịch ở Nhật Bản và Đài Loan trong 1998 [150], [116]. Kiểu gen chiếm ưu thế C4a có thể là một virus tái tổ hợp giữa các đôi kiểu gen B, C của EV-A71 và CV-A16 [150], [116]. Hầu như mỗi bệnh TCM bùng phát lớn được tương quan với biến thể di truyền gây ra bởi sự biến đổi EV-A71 [116]. Phân tích phát sinh loài đã cho thấy rằng B1a và B1b của chủng CV-A16 lưu hành ở Trung Quốc là hình thức tái tổ hợp phức tạp có chứa các

trình tự từ nhiều virus cho EV-A [90]. Các sự kiện của đồng nhiễm và tái tổ hợp có liên quan với mức độ nghiêm trọng của bệnh. Một ví dụ là sự tái tổ hợp liên gen dẫn đến sự xuất hiện của biến thể mới CV-B3/B5 chịu trách nhiệm cho viêm cơ tim cấp tính ở trẻ em khi mắc bệnh TCM [117].

Do đó, một nghiên cứu liên tục về các týp và subtype của enterovirus liên quan tới bệnh TCM là rất quan trọng để xác định nguyên nhân chính của dịch bệnh, và sự thay đổi các týp, subtype gây bệnh có ý nghĩa quan trọng trong điều trị, dự phòng và giám sát dịch bệnh nguy hiểm này.

1.3.2 Đặc điểm lây truyền của nguồn bệnh và phương thức lây

Nguồn lây truyền bệnh TCM bao gồm người bệnh và cả những người mang virus nhưng không biểu hiện triệu chứng. Khoảng thời kỳ ủ bệnh TCM dao động trong khoảng từ 3-7 ngày kể từ khi tiếp xúc với tác nhân gây bệnh. Trong thời kỳ ủ bệnh, bệnh vẫn có thể lây truyền. Sự lây truyền bệnh hoạt động mạnh nhất trong tuần đầu tiên của bệnh và có thể kéo dài thêm vài tuần sau. Một số trường hợp bệnh nhân đã hết triệu chứng bệnh nhưng vẫn có khả năng lây bệnh. Virus tồn tại trong một số bệnh phẩm phân, dịch tiết hầu họng, dịch tiết từ các nốt phỏng, vết loét. Quá trình đào thải virus qua phân kéo dài từ 2 đến 4 tuần và một số trường hợp cá biệt có thể lên đến 12 tuần sau khi nhiễm virus. Tại đường hô hấp trên, virus có thể nhân lên và đào thải qua dịch tiết hô hấp trong khoảng 2 tuần kể từ lúc nhiễm [11].

Virus từ phân, dịch nốt phỏng, dịch vết loét, dịch tiết hô hấp nhiễm lên sàn nhà, đồ chơi, vật dụng sinh hoạt hàng ngày, đặc biệt là bàn tay của trẻ và người chăm sóc trẻ. Từ đó, virus xâm nhập vào cơ thể thông qua khoang miệng và đường hô hấp. Virus có khả năng tồn tại lâu trong môi trường bên ngoài cơ thể ở nhiệt độ phòng nên khả năng tiếp xúc với virus từ môi trường là rất cao [1]. Ngoài ra, virus còn có thể lây truyền trực tiếp từ người sang người thông qua dịch tiết và nước bọt [11] [148].

1.3.3 Đặc điểm túc chủ cảm thụ

Mọi người đều có thể cảm nhiễm với virus gây bệnh nhưng không phải tất cả những người nhiễm virus đều có biểu hiện bệnh. Bệnh có thể gặp ở mọi lứa tuổi nhưng thường gặp ở trẻ dưới 5 tuổi chiếm từ 79% - 96%, thậm chí có nghiên cứu lên tới 98% [140], đặc biệt ở nhóm 0 - 3 tuổi chiếm từ 75% – 87%, có nghiên cứu lên tới

95% [141]. Hầu hết người lớn không có bất kỳ triệu chứng sau khi nhiễm bệnh. Hầu hết trẻ sơ sinh, trẻ nhỏ và một số rất ít người lớn sẽ thể hiện rõ các triệu chứng, được gọi là tình trạng nhiễm trùng rõ ràng. Tỷ lệ tiềm ẩn đến nhiễm trùng rõ ràng là khoảng 100:1. Hầu hết trẻ em bị nhiễm có thể được chữa khỏi mà không để lại bất kỳ di chứng sau khi nhiễm. Viêm miệng loét sẽ lành lại trong một tuần hoặc lâu hơn, và bệnh mụn rộp ở tay, chân sẽ phục hồi trong 10 ngày hoặc lâu hơn. Trẻ càng nhỏ tuổi triệu chứng nghiêm trọng hơn khi mắc bệnh [14], [15], [52], [60], [181], [43].

Người lớn ít bị mắc bệnh có thể do đã có kháng thể từ những lần bị nhiễm hoặc mắc bệnh trước đây. Tuy nhiên, tỉ lệ mắc bệnh ở người lớn cũng cho thấy mối liên quan mật thiết với chăm sóc trẻ dưới 5 tuổi, đặc biệt là các trẻ đang mắc bệnh TCM [148].

Hầu hết các nghiên cứu cho thấy tỉ lệ mắc bệnh ở giới nam chiếm ưu thế hơn giới nữ, nam giới chiếm từ 56% - 69% [15], [184], [95], [190].

Do có nhiều chủng loại virus nên trường hợp người đã bị bệnh TCM vẫn có khả năng nhiễm một loại virus TCM khác và mắc bệnh lại vì cơ thể chỉ có khả năng miễn dịch với một loại virus cụ thể đã mắc, chứ không miễn dịch với toàn bộ virus gây bệnh TCM nên nguy cơ mắc bệnh nhiều lần vẫn khá cao với những loại virus khác nhau.

1.3.4 Đặc điểm môi trường

Phân bố theo thời gian

Bệnh TCM xuất hiện quanh năm và phân bố theo thời gian. Ở Việt Nam, và một số nước Đông Nam Á bệnh thường tăng mạnh vào hai khoảng thời gian từ tháng 3 – 5 và tháng 9 – 12 [14], [15], [54]. Tại Việt Nam, một nghiên cứu trên toàn lãnh thổ cho thấy tỉ lệ mắc chết cao nhất nằm trong khoảng tháng 5 – 11 [15].

Phân bố theo địa dư

Các trường hợp đơn lẻ và bùng phát của bệnh TCM xảy ra trên toàn thế giới. Ở những vùng nhiệt đới và cận nhiệt đới, các đợt bùng phát xảy ra quanh năm.

Các đợt bùng phát của bệnh TCM diễn ra vài năm một lần ở những khu vực khác nhau, nhưng phần lớn là ở châu Á, khu vực Tây Thái Bình Dương trong những năm gần đây. Các nước ghi nhận sự tăng lên nhanh chóng của số ca nhiễm bệnh ở

châu Á bao gồm: Trung Quốc, Nhật Bản, Hàn Quốc, Malaysia, Singapore, Đài Loan (Trung Quốc), Brunei, Australia và Việt Nam [15], [65], [164], [53], [76], [165].

Bệnh xuất hiện ở cả thành thị và nông thôn. Trong đó, tùy nghiên cứu mà tỉ lệ mắc TCM ở thành thị hay nông thôn trội hơn [190] [148]. Nhiều nghiên cứu cũng chỉ rõ khu vực có nguy cơ tương đối cao chủ yếu nằm ở vùng chuyển tiếp thành thị - nông thôn [141], [139].

Ở Việt Nam, bệnh xuất hiện chủ yếu ở phía Nam [15].

Môi trường thuận lợi

Trường mẫu giáo hoặc trung tâm chăm sóc trẻ em và các công viên, khu vui chơi công cộng cũng đã được báo cáo là yếu tố nguy cơ đối với bệnh TCM [78], [96].

Một số yếu tố có thể làm gia tăng sự lây truyền và bùng phát dịch bao gồm: mật độ dân số cao, môi trường nóng ẩm, không gian sống chật chội, điều kiện vệ sinh kém, thiếu nhà vệ sinh, thiếu hoặc không có nước sạch phục vụ cho sinh hoạt hàng ngày [11] [78].

1.4 Đặc điểm lâm sàng

1.4.1 Diễn tiến bệnh

Diễn tiến bệnh TCM được chia thành 4 giai đoạn: Ủ bệnh, khởi phát, toàn phát và lui bệnh. Giai đoạn ủ bệnh không có biểu hiện triệu chứng kéo dài từ 3 đến 7 ngày. Chuyển sang giai đoạn khởi phát, các triệu chứng điển hình xuất hiện như sốt nhẹ, mệt mỏi, đau họng, biếng ăn, tiêu chảy vài lần trong ngày xuất hiện. Giai đoạn khởi phát kéo dài từ 1 đến 2 ngày. Bước vào giai đoạn toàn phát kéo dài 3 đến 10 ngày, các triệu chứng điển hình xuất hiện gồm: loét miệng với vết loét đỏ hoặc phỏng nước đường kính từ 2 mm đến 3 mm ở niêm mạc miệng, lợi, lưỡi; phát ban dạng phỏng nước tại lòng bàn tay, lòng bàn chân, gối, mông. Vết loét thường tồn tại trong thời gian ngắn (thường dưới 7 ngày) sau đó để lại vết thâm. Sốt nhẹ, nôn cũng là những triệu chứng có thể xuất hiện trong giai đoạn toàn phát. Nếu trẻ sốt cao và nôn nhiều có thể có nguy cơ gặp phải biến chứng. Các biến chứng bao gồm biến chứng thần kinh, tim mạch, hô hấp thường xuất hiện sớm từ ngày 2 đến 5 của bệnh. Ở giai đoạn lui bệnh, trẻ phục hồi hoàn toàn sau 3 đến 5 ngày nếu không gặp phải biến chứng [11].

1.4.2 Triệu chứng bệnh TCM

Bệnh TCM đặc trưng bởi sốt đến 4 ngày, sau đó xuất hiện hồng ban mụn nước trên niêm mạc miệng, lưỡi, nướu và vòm khẩu cái và sản hồng ban hay mụn nước ở tay, chân, gối và mông [56].

Viêm loét miệng là biểu hiện phổ biến của nhiễm Coxsackievirus ở trẻ em, thường gặp nhất là CV-A8, CV-A10 và CV-A16. Sang thương ở miệng ban đầu thường là chấm hồng ban, sau đó tiến triển trong vòng 24 giờ thành mụn rộp có đường kính từ 2 đến 4 mm, cuối cùng là loét ở trung tâm. Các sang thương thường ở vòm khẩu cái mềm, lưỡi gà, cột trước vòm amidan, niêm mạc má, nướu và lưỡi. Sốt thường giảm trong vòng 2 đến 4 ngày nhưng các vết loét có thể tồn tại hàng tuần [56].

Sang thương da thường gặp ở bàn tay, bàn chân, gối và mông. Thường chủ yếu ở mặt lưng, nhưng cũng có ở lòng bàn tay, lòng bàn chân. Kích thước từ 2 đến 10mm, hình bầu dục, nổi cộm hay ẩn dưới da, trên nền hồng ban, không đau. Các tổn thương tự hết trong vòng 1 tuần. Khi các bóng nước khô để lại vết thâm da, không loét. Các tổn thương ở mông không tiến triển đến dạng mụn nước [56].

Dạng phát ban trong bệnh TCM có thể khác nhau giữa CA16 và EV-A71. Ban trong nhiễm CA16 đặc trưng bởi hình thành các bóng nước lớn hơn nhiễm EV-A71, còn trong nhiễm EV-A71 thường gặp hơn là các hồng ban dạng chấm và /hay dạng sản. Trong nhiễm EV-A71, tỉ lệ sốt cao trên 39°C và kéo dài trên 3 ngày cũng như tỉ lệ ối nhiều hơn so với nhiễm CV-A16 [42].



Hình 1. 2. Hình ảnh sang thương mụn nước hồng ban ở tay, chân và niêm mạc miệng

“Nguồn: Evans AD, 1967” [33]

1.4.3 Biến chứng bệnh TCM

Thần kinh

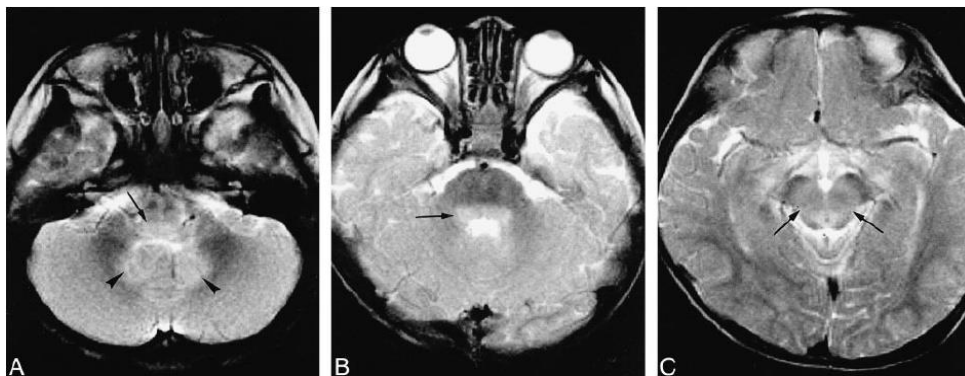
Bệnh TCM có biến chứng thần kinh chủ yếu gây ra bởi EV-A71. Kể từ khi được xem như là tác nhân có độc tính thần kinh cao và có liên quan với rất nhiều bệnh lý thần kinh khác nhau như viêm màng não vô trùng, viêm não thân não và/hoặc tiểu não, liệt mềm cấp và một số hội chứng thần kinh hậu nhiễm trùng.

Mối liên quan giữa nhiễm EV-A71 và liệt mềm cấp đã được xác nhận bởi một số các nghiên cứu trong nhiều năm qua [36] [49] [37]. Tuy nhiên, chỉ một phần nhỏ trong các nghiên cứu này cung cấp các bằng chứng chặt chẽ về hình ảnh học và mô học của nguồn gốc gây liệt mềm cấp thông qua sự nhiễm trùng và phá hủy các neuron vận động sừng trước tủy sống - một quá trình tương tự như của virus bại liệt. Trong khi sinh bệnh học của liệt mềm cấp trong trận dịch EV-A71 ở Bulgaria [36] và trong một số trường hợp ở Đài Loan [48] rõ ràng rất giống với virus bại liệt, một số các nghiên cứu khác đã thất bại trong chứng minh cơ chế gây bệnh.

Biểu hiện thần kinh nghiêm trọng nhất của nhiễm EV-A71 là viêm não thân não. Bệnh này thường xảy ra do có sự lan rộng của tình trạng viêm tủy sống nhưng cũng có thể xảy ra đơn độc. Hình ảnh MRI và khám nghiệm tử thi cho thấy các cấu trúc hành não, hệ lưới, cầu não và não giữa thường bị ảnh hưởng [40], [49]. Trẻ thường có biểu hiện giật mình, run vẩy, thất điều, rung giật nhãn cầu và liệt dây sọ. Trong trận dịch ở Đài Loan năm 1998, viêm não thân não được chia làm 3 độ (1, 2, 3) dựa trên lâm sàng. Độ 1 (nhẹ) viêm não thân não biểu hiện với giật cơ toàn thể và thất điều, có tỉ lệ phục hồi 100% và chỉ có 5% trẻ bị di chứng thần kinh vĩnh viễn. Độ 2 có kèm theo liệt dây sọ ngoài giật cơ hay thất điều. 100% trẻ phục hồi và 20% bị di chứng thần kinh vĩnh viễn. Độ 3 biểu hiện với suy hô hấp tuần hoàn khởi phát cấp tính (phù phổi thần kinh), 80% trẻ độ 3 tử vong và tất cả trẻ còn sống đều bị di chứng thần kinh nhất định. Phân loại này dường như là chỉ điểm tốt để tiên lượng viêm não thân não do EV-A71. Xem xét các dữ kiện lâm sàng trong trận dịch TCM ở Malaysia cho thấy trẻ bị bệnh độ 1, 2 có tiên lượng nhìn chung tốt, trong khi trẻ độ 3 có tỉ lệ tử vong cao. Trong trận dịch ở Nhật Bản 1997 và Perth 1999, trẻ chủ yếu biểu hiện viêm

não thân não độ 1 hay 2, không trẻ nào được xác định bị viêm não độ 3, và không có trường hợp tử vong nào được ghi nhận.

Thất điều tiểu não cấp tính có liên quan đến nhiễm EV-A71 trong nhiều trận dịch trước đây. Bệnh này thường biểu hiện với thất điều thân người có hay không run giật nhãn cầu và thường phục hồi hoàn toàn. Khảo sát MRI hai trường hợp thất điều tiểu não do nhiễm EV-A71 cho thấy bệnh cấp tính do viêm chất xám ở một hay hai bán cầu tiểu não và các mức độ teo vỏ tiểu não khác nhau sẽ ảnh hưởng đến mức độ phục hồi chức năng về sau [49].



Hình 1. 3. MRI não bệnh nhân viêm não

Tổn thương tăng tín hiệu ở:

A: phía sau hành não (mũi tên) và nhân răng tiểu não (đầu mũi tên).

B: phía sau cầu não (mũi tên).

C: phần trung tâm não giữa (mũi tên).

Biến chứng hô hấp – tuần hoàn

Trước khi xảy ra các trận dịch lớn ở vùng Châu Á- Thái Bình Dương, chỉ có một trường hợp viêm não thân não do EV-A71 biểu hiện với phù phổi do thần kinh được mô tả. Trường hợp này xảy ra ở bé gái 3 tuổi ở Connecticut, Hoa Kỳ vào năm 1995. EV-A71 đã được phân lập từ dịch não tủy và tủy sống khi khám nghiệm tử thi.

Đặc điểm lâm sàng đáng lưu ý nhất của viêm não thân não độ 3 là diễn tiến nhanh chóng và tỉ lệ tử vong cao [45], [41], [40]. Điển hình, trẻ khởi phát với nhịp tim nhanh, thở nhanh, và tím tái trong vòng 2 đến 5 ngày sau khi khởi phát sốt, bệnh TCM hay viêm loét họng. Tỉ lệ tử vong trong trường hợp này là 80-90%, với phần

lớn trẻ chết trong vòng 12-18 giờ sau khi khởi phát hội chứng . Ở Đài Loan, sự hiện diện của tăng đường huyết và liệt mềm cấp vào lúc nhập viện có liên quan rõ đến sự xuất hiện phù phổi thần kinh. Các tác giả cho rằng các yếu tố nguy cơ này cho thấy sự xâm nhập vào hệ thần kinh trung ương của EV-A71. Trong trường hợp tăng đường huyết, hiện vẫn còn tranh cãi rằng có phải sự rối loạn điều hòa cân bằng nội môi là do rối loạn chức năng hệ thần kinh tự động và chính tình trạng này cuối cùng dẫn đến phù phổi và sốc hay không [41], [51], [43].

Một số nghiên cứu khám nghiệm tử thi của bệnh nhân phù phổi thần kinh do nhiễm EV-A71 đã được báo cáo. Trong mỗi trường hợp, tổn thương dường như khu trú ở thân não, với bằng chứng mô học của viêm não cấp, phân lập EV-A71 hay xác định kháng nguyên EV-A71 trong các neuron [45]. Các nghiên cứu này ủng hộ giả thiết rằng phù phổi do nguồn gốc thần kinh và thứ phát sau sự rối loạn chức năng hệ thần kinh tự động do bởi nhiễm EV-A71 ở các cấu trúc điều hòa chuyên biệt trong thân não. Các khám phá này được ủng hộ bởi các bằng chứng hình ảnh học về bệnh học thân não trong nhiều trường hợp phù phổi thần kinh [41], [39]. Các nghiên cứu khám nghiệm tử thi cũng cho thấy tổn thương thân não luôn đi kèm với sự thâm nhiễm các tế bào đơn nhân và bạch cầu đa nhân trung tính do viêm cấp [40], [39]. Hơn nữa, thí nghiệm tiêm chủng EV-A71 vào khỉ *Cynomolgus* cũng gây ra bệnh liệt có liên quan đến tổn thương viêm cấp trong tủy sống và hành não. Do đó, mặc dù EV-A71 được cho là gây bệnh tế bào, nhưng có thể phản ứng viêm cũng góp phần vào cơ chế sinh bệnh của viêm não trong cơ thể. Cũng có giả thiết này, một nhóm tác giả Đài Loan đã cho thấy trẻ bị viêm não nặng do EV-A71 thường có haplotype kháng nguyên lympho T gây độc nhất định (CTLA-4) hơn là những trẻ chỉ bị nhiễm EV-A71 nhẹ. Các tác giả cho rằng ở trẻ em có các tế bào T biểu hiện kháng nguyên CTLA-4 sẽ khởi phát đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào khi nhiễm EV-A71 dẫn đến bệnh cảnh nặng nề [47].

1.4.4 Các thể lâm sàng

Dựa trên các biểu hiện lâm sàng và biến chứng, bệnh TCM được phân thành 3 thể lâm sàng gồm thể tối cấp, thể cấp tính và thể không điển hình. Thể tối cấp đặc trưng bởi diễn tiến bệnh rất nhanh dẫn đến các biến chứng nặng như suy tuần hoàn,

hô hấp, hôn mê, co giật dẫn đến tử vong trong vòng 48 giờ. Thể cấp tính với các triệu chứng diễn biến theo 4 giai đoạn điển hình. Thể không điển hình với dấu hiệu phát ban không rõ ràng hoặc chỉ có loét miệng. Một số trường hợp không điển hình chỉ có triệu chứng thần kinh, tim mạch, hô hấp và không phát ban và loét miệng [11].

1.4.5 Phân độ lâm sàng

Phân độ lâm sàng dựa trên biểu hiện lâm sàng, cận lâm sàng và biến chứng được sử dụng để theo dõi, điều trị các trường hợp bệnh. Có 4 độ lâm sàng theo mức độ nặng tăng dần từ độ 1 đến độ 4 dựa trên hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh TCM do Bộ Y tế ban hành năm 2012 [11].

Độ 1: Các trường hợp chỉ có loét miệng và/hoặc tổn thương da

Độ 2: Độ 2 được chia thành độ 2a và độ 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 39⁰C, nôn, lừ đừ, khó ngủ, quấy khóc vô cớ.
- **Độ 2b:** có 1 trong các 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 khoảng 2 lần/30 phút.
 - Bệnh sử có giật mình kèm theo một dấu hiệu sau:
 - Ngủ gà.
 - Mạch nhanh >130 lần /phút (khi trẻ nằm yên, không sốt).
 - **Nhóm 2:** Có một trong các biểu hiện sau:
 - Sốt cao khoảng 39,5⁰C (đo nhiệt độ hậu môn) không đáp ứng với thuốc hạ sốt tích cực
 - Mạch nhanh > 150 lần/phút (khi trẻ nằm yên, không sốt).
 - 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...

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.
- HA tâm thu tăng.
 - Trẻ dưới 12 tháng HA > 100mmHg
 - Trẻ từ 12 tháng đến dưới 24 tháng HA > 110mmHg
 - Trẻ từ trên 24 tháng HA > 115mmHg
- Thở nhanh, thở bất thường: Cơ ngừng thở, thở bụng, thở nông, rút lõm ngực, khò khè, thở rít hít vào
- Rối loạn tri giác (Glasgow < 10 điểm).
- Tăng trương lực cơ.

Độ 4: Có một trong các dấu hiệu sau:

- Sốc.
- Phù phổi cấp.
- Tím tái, SpO₂ < 92%.
- Ngưng thở, thở nấc.

1.4.6 Nghiên cứu sự xuất hiện các triệu chứng gần đây

Một số nghiên cứu về triệu chứng lâm sàng trên thế giới từ năm 2014 đến 2016 đã cho thấy triệu chứng phát ban, sốt, tổn thương miệng, tổn thương dạng mụn nước là phổ biến [175], [176], [185], [172]. Các nghiên cứu tại Trung Quốc và Pháp đã cho thấy tỉ lệ phát ban ở bệnh nhân TCM là trên 85% [176], [185]. Khoảng gần 60% trường hợp phát ban có mụn nước được ghi nhận trong nghiên cứu tại Trung Quốc năm 2015 [176]. Triệu chứng sốt cũng phổ biến với tỉ lệ thay đổi từ 75% đến 80% [176], [185], [172]. Tỉ lệ triệu chứng chán ăn đi kèm với các triệu chứng sốt, phát ban, tổn thương miệng thay đổi trong khoảng 38% đến 64% trường hợp [176]. Các triệu chứng co giật và nôn ít xuất hiện hơn với tỉ lệ tìm thấy trong nghiên cứu tại Trung Quốc lần lượt là 12,5% và 7,8% [172]. Nghiên cứu trên 24 trường hợp bệnh nặng trong đó có 01 trường hợp tử vong đã được thực hiện tại Singapore năm 2014. Biến chứng quan trọng được ghi nhận là biến chứng thần kinh trung ương và biến chứng tim mạch với tỉ lệ lần lượt là 71% và 29% [175].

Tại Việt Nam năm 2011, Ngọc TB Nguyen và cộng sự đã hồi cứu bệnh án để mô tả đặc điểm dịch tễ và biểu hiện lâm sàng ở những người tử vong do TCM. Hầu hết bệnh nhân có triệu chứng sốt khi nhập viện với tỉ lệ 98%. Triệu chứng giật rung cơ và nôn được ghi nhận với tỉ lệ lần lượt là 66% và 53%. Triệu chứng loét miệng hoặc có ban đỏ mụn nước xuất hiện ở 50% số trường hợp. Ngoài ra, tiêu chảy được ghi nhận với tỉ lệ 10% [144].

Năm 2015, Lương Hà Mai Phương nghiên cứu đặc điểm lâm sàng ở trẻ em bị bệnh TCM. Trong nghiên cứu này, phát ban là triệu chứng điển hình gặp phải ở hơn 97% trẻ và hơn 90% là ban mụn nước. Triệu chứng sốt được ghi nhận ở hơn 93% trẻ. Chán ăn cũng thường gặp ở 80% trẻ. Bên cạnh đó các triệu chứng nôn và tiêu chảy ít gặp hơn với tỉ lệ lần lượt là 19% và 11%. Triệu chứng hô hấp cũng được ghi nhận với các triệu chứng viêm, đau họng và ho chiếm từ 50% đến 57% trẻ. Biến chứng viêm phế quản, viêm phổi được ghi nhận ở 3 trẻ ứng với 8% trong đó có 1 trẻ suy hô hấp có biểu hiện sốc. Về biến chứng tuần hoàn, có duy nhất 01 ca bệnh nhi mạch nhanh nhỏ, nổi vân tím, kích thích, thở nhanh nông và sau khi điều trị tích cực, lọc máu, bệnh nhân này sống sót [20].

Như vậy, triệu chứng sốt được ghi nhận ở hầu hết bệnh nhân trong tất cả các nghiên cứu tuy nhiên đây là triệu chứng không đặc hiệu. Triệu chứng điển hình của bệnh TCM là phát ban rất phổ biến ở trên 85% bệnh nhân. Đặc biệt triệu chứng phát ban đi kèm mụn nước chiếm trên 50% các trường hợp bệnh. Biểu hiện chán ăn và chảy nước bọt ghi nhận trong khoảng gần 40% đến 80% bệnh nhân. Biểu hiện này được cho là có liên quan đến những tổn thương gặp phải ở miệng. Biểu hiện co giật ít được ghi nhận trong nghiên cứu tại Trung Quốc với 12,5% nhưng nghiên cứu tại Việt Nam đã cho thấy tỉ lệ đáng kể 66%; sự khác biệt lớn này có thể do phương pháp đánh giá không đồng nhất giữa hai nghiên cứu. Triệu chứng nôn, tiêu chảy ít được ghi nhận với tỉ lệ thay đổi từ 8% đến 19%. Các biến chứng quan trọng được báo cáo bao gồm biến chứng thần kinh trung ương, tim mạch và hô hấp. Đặc biệt, nghiên cứu 24 trường hợp TCM nặng ở Singapore cho thấy biến chứng thần kinh phổ biến hơn.

1.5 Đặc điểm cận lâm sàng

1.5.1 Cận lâm sàng không đặc hiệu

Các cận lâm sàng không đặc hiệu cơ bản gồm công thức máu, Protein C, phản ứng CRP. Trong xét nghiệm công thức máu, bạch cầu thường trong giới hạn bình thường. Bạch cầu tăng trên $16.000/\text{mm}^3$ hay đường huyết tăng trên $160\text{mg}\%$ ($8,9\text{mmol/L}$) thường có liên quan đến biến chứng. Kết quả Protein C, phản ứng CRP cũng nằm trong giới hạn bình thường ($<10\text{mg/L}$) [11].

Các cận lâm sàng khác gồm đường huyết, điện giải đồ, X-quang phổi có thể áp dụng với các trường hợp có biến chứng từ độ 2b [11].

1.5.2 Các xét nghiệm theo dõi phát hiện biến chứng

Xét nghiệm khí máu cần được thực hiện khi có biểu hiện suy hô hấp.

Troponin T hoặc Troponin I là dấu chứng của hoại tử cơ tim, siêu âm Doppler tim (đánh giá được chức năng tim, các rối loạn vận động vùng do viêm cơ tim, không liên quan đến vùng tưới máu động mạch vành), điện tâm đồ (thường thấy dấu hiệu ST chênh cong lõm ở nhiều chuyển đạo biểu hiện tình trạng viêm cơ tim màng tim), siêu âm tim khi nhịp tim nhanh ≥ 150 lần/phút, để kiểm tra nghi ngờ khả năng viêm cơ tim hoặc sốc.

Xét nghiệm dịch não tủy cần được thực hiện để theo dõi khi có biến chứng thần kinh. Kết quả xét nghiệm protein bình thường hoặc tăng nhẹ, số lượng tế bào trong giới hạn bình thường hoặc tăng nhẹ bạch cầu đơn nhân. Trong giai đoạn sớm có thể tăng bạch cầu từ $100-1000$ bạch cầu/ mm^3 , với tỉ lệ đa nhân chiếm ưu thế.

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. Hình ảnh cộng hưởng từ cho thấy tổn thương tập trung ở thân não [11].

1.5.3 Xét nghiệm phát hiện virus

Xét nghiệm phát hiện virus từ độ 2b trở lên hoặc cần chẩn đoán phân biệt [11].

Bệnh phẩm

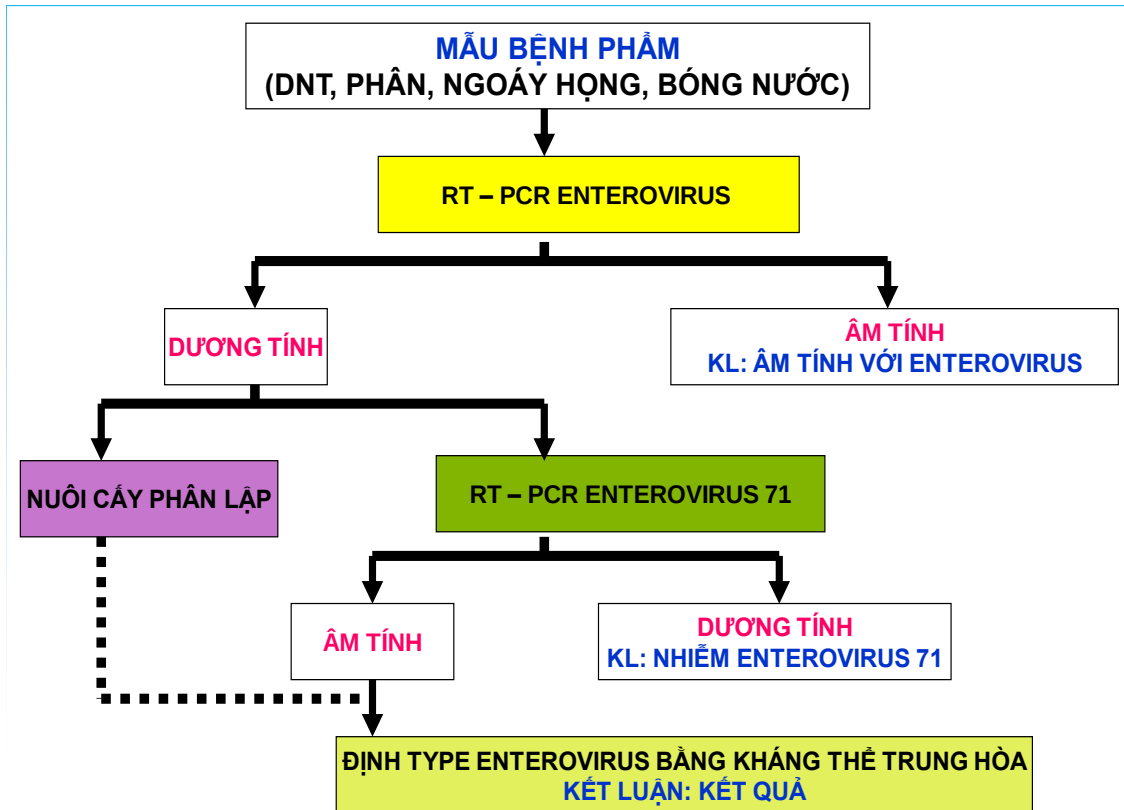
Các bệnh phẩm TCM sử dụng trong xét nghiệm bao gồm dịch ngoáy họng, dịch bóng nước, phân, mẫu phết trực tràng, dịch não tủy. Để tăng cường khả năng phát hiện virus, mỗi bệnh nhân cần lấy ít nhất 2 loại bệnh phẩm gồm ngoáy họng và

bóng nước (nếu có) hoặc ngoáy họng và phân (hoặc phết trực tràng). Bệnh phẩm cần được lấy ngay sau khi có chẩn đoán. Mỗi loại bệnh phẩm có những đặc tính và yêu cầu kỹ thuật riêng [9].

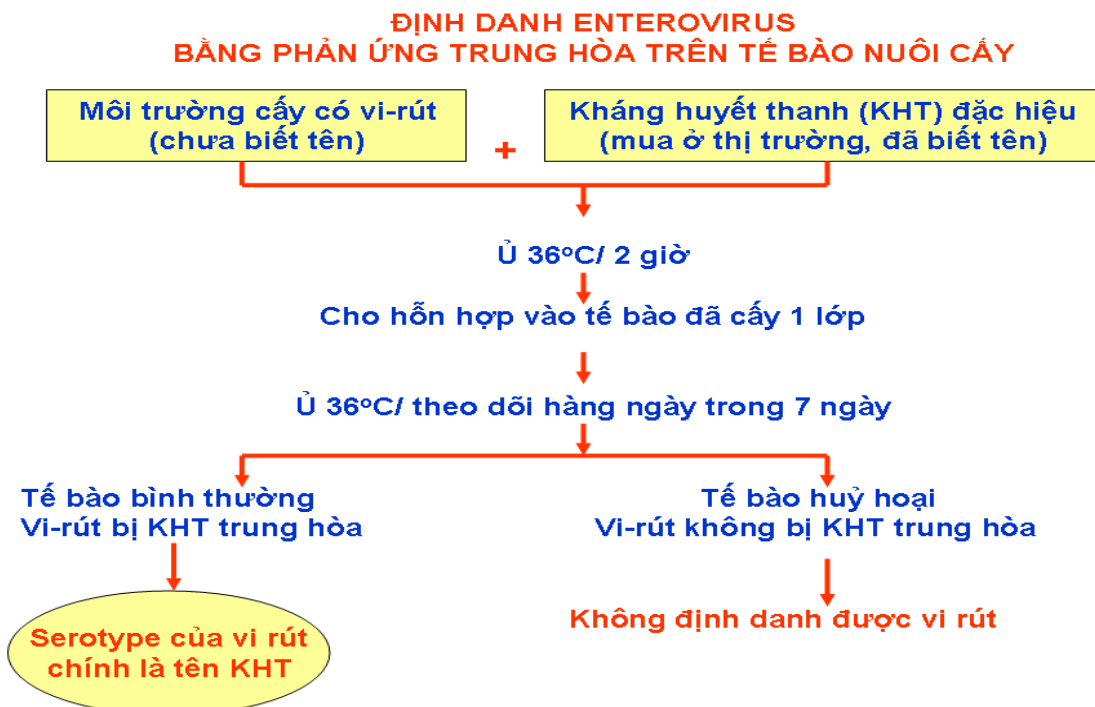
- Dịch ngoáy họng cần phải được lấy mẫu sớm, yêu cầu phải lấy đúng kỹ thuật và cần môi trường vận chuyển.
- Dịch bóng nước thường có lượng rất ít và khó lấy được tuy nhiên xét nghiệm dịch bóng nước đạt được độ đặc hiệu cao. Mẫu bệnh phẩm dịch bóng nước cần có môi trường vận chuyển.
- Xét nghiệm mẫu phân đạt tỉ lệ dương tính cao, bệnh nhi cần nhập viện đến khi lấy được mẫu phân. Mẫu phân không cần môi trường vận chuyển.
- Mẫu phết trực tràng được sử dụng khi không lấy được mẫu phân.
- Dịch não tủy được chỉ định lấy mẫu xét nghiệm khi có biến chứng thần kinh. Tỉ lệ dương tính khi xét nghiệm bệnh phẩm dịch não tủy rất thấp [11] [9].

Các xét nghiệm phát hiện virus gồm:

- RT PCR để phát hiện ARN và xác định virus.
- Cấy phân lập virus trên tế bào RD, Vero v.v...
- Định danh bằng phản ứng trung hòa trên nuôi cấy tế bào dùng các kháng huyết thanh đặc hiệu.
- Giải trình tự ARN [9].



Sơ đồ 1. 1. Sơ đồ thực hiện xét nghiệm Enterovirus



Sơ đồ 1. 2. Các bước định danh Enterovirus bằng phản ứng trung hòa

1.6 Chẩn đoán

1.6.1 Chẩn đoán ca lâm sàng

Việc chẩn đoán ca lâm sàng TCM chủ yếu dựa trên triệu chứng và đặc điểm dịch tễ học. Các cơ sở chẩn đoán căn cứ vào các đặc tính dịch tễ học gồm tuổi, mùa, vùng lưu hành bệnh, số trẻ mắc bệnh trong cùng một thời gian. Các đặc điểm lâm sàng phục vụ chẩn đoán gồm sốt kèm phỏng nước điểm hình ở miệng, lòng bàn tay, lòng bàn chân, gôi, mông [11].

1.6.2 Chẩn đoán xác định

Xét nghiệm xác định có virus gây bệnh gồm xét nghiệm RT-PCR hoặc phân lập virus gây bệnh.

1.6.3 Chẩn đoán phân biệt

Bệnh TCM cần được phân biệt với các bệnh có biểu hiện viêm loét miệng, phát ban trên da, viêm não-màng não, nhiễm khuẩn huyết, sốc nhiễm khuẩn, viêm phổi.

Các bệnh có biểu hiện loét miệng như viêm loét miệng (áp-tơ) thường biểu hiện vết loét sâu, có dịch tiết, hay tái phát. Virus Herpes simplex 1 có thể gây các bóng nước quanh miệng nhưng không kèm lòng bàn tay bàn chân.

Một số đặc điểm khác biệt ở các bệnh có phát ban da khác so với TCM:

- Sốt phát ban biểu hiện hồng ban xen kẽ ít dạng sẩn, thường có hạch sau tai.
- Ban do dị ứng thường xuất hiện hồng ban đa dạng, không có phỏng nước.
- Viêm da mủ có ban đỏ, đau và có mủ.
- Thủy đậu có biểu hiện phỏng nước rải rác toàn thân và gặp ở nhiều lứa tuổi.
- Nhiễm khuẩn huyết do não mô cầu biểu hiện mảng xuất huyết hoại tử trung tâm.
- Sốt xuất huyết Dengue có ban dạng chấm xuất huyết, bầm máu, xuất huyết niêm mạc.
- Viêm não-màng não cần được phân biệt các tác nhân do vi khuẩn hay do các virus khác. Ngoài ra, nhiễm khuẩn huyết, sốc nhiễm khuẩn, viêm phổi cũng cần được phân biệt giữa TCM với các tác nhân khác [11].

1.7 Điều trị

1.7.1 Nguyên tắc điều trị

Hiện nay, chưa có thuốc điều trị đặc hiệu bệnh TCM, các biện pháp điều trị hiện tại chỉ là điều trị hỗ trợ. Kháng sinh chỉ được sử dụng khi có phát hiện bội nhiễm. Trong suốt quá trình điều trị cần theo dõi sát bệnh nhân để phát hiện và điều trị sớm nếu có biến chứng. Bên cạnh đó, việc đảm bảo dinh dưỡng và nâng cao thể trạng có vai trò quan trọng trong điều trị bệnh [11].

1.7.2 Tiêu chuẩn nhập viện

Trẻ TCM độ 1 có thể được khám và điều trị ngoại trú. Những trẻ có phân độ từ độ 2 trở lên cần được cho nhập viện theo dõi và điều trị. Các biểu hiện cần cho trẻ nhập viện theo dõi cụ thể gồm: sốt cao trên 39°C, nhịp tim nhanh (>150 lần/phút ở trẻ dưới 3 tuổi và >120 lần/phút ở trẻ từ 3 tuổi trở lên), nhịp thở nhanh (>40 lần/phút ở trẻ dưới 3 tuổi và >30 lần/phút ở trẻ từ 3 tuổi trở lên), khó thở hoặc có bất kỳ triệu chứng lừ đừ, giật mình, run chi, quấy khóc, bứt rứt khó ngủ, nôn ói nhiều, đi loạng choạng, da nổi vân, vã mồ hôi, tay chân lạnh, co giật, hôn mê, bỏ ăn, bỏ bú, nhìn không khỏe. Đặc biệt cần lưu ý các dấu hiệu và triệu chứng của viêm màng não, viêm cơ tim, viêm não, bệnh não, liệt mềm cấp, phù phổi cấp [11], [2], [44].

1.7.3 Điều trị cụ thể

Độ 1: Bệnh nhân TCM độ 1 có thể điều trị ngoại trú và theo dõi tại y tế cơ sở. Trong quá trình điều trị cần đảm bảo chế độ dinh dưỡng đầy đủ phù hợp với lứa tuổi. Với những trẻ còn bú mẹ cần tiếp tục cho trẻ bú mẹ. Sử dụng Paracetamol để hạ sốt trong trường hợp sốt cao với liều 10 mg/kg/lần theo đường uống mỗi 6 giờ. Đảm bảo vệ sinh răng miệng, cho người bệnh nghỉ ngơi và tránh các kích thích. Trong 8-10 ngày đầu của bệnh, cần tái khám 1-2 ngày một lần; những trẻ có sốt phải tái khám mỗi ngày đến khi hết sốt ít nhất 48 giờ. Tái khám khi có dấu hiệu từ độ 2a trở lên [11].

Độ 2: Khi có dấu hiệu từ Độ 2a, bệnh nhân cần được theo dõi và điều trị nội trú tại bệnh viện.

Độ 2a: Ở phân độ này, bệnh nhân được điều trị tương tự độ 1. Các trường hợp sốt cao không đáp ứng với paracetamol có thể dùng phối hợp với ibuprofen 10-

15mg/kg/lần lặp lại mỗi 6-8 giờ. Ibuprofen được dùng xen kẽ giữa những lần sử dụng paracetamol. Sử dụng thuốc Phenobarbital 5-7mg/kg/ngày dùng đường uống, tích cực theo dõi sát để phát hiện sớm dấu hiệu chuyển độ [11].

Độ 2b: Bệnh nhân cần được điều trị tích cực tại phòng cấp cứu hoặc hồi sức. Đặt bệnh nhân nằm đầu cao 30°, cho thở Oxy qua mũi 3-6 lít/phút và hạ sốt tích cực nếu có sốt.

Sử dụng thuốc Phenobarbital 10-20mg/kg truyền tĩnh mạch lặp lại 8-12 giờ nếu cần thiết.

Immunoglobulin dùng đường truyền tĩnh mạch chia thành 2 nhóm:

- *Nhóm 2:* 1g/kg/ngày truyền tĩnh mạch chậm trong 6-8 giờ. Sau 24 giờ nếu còn dấu hiệu độ 2b: Dùng liều thứ 2.

- *Nhóm 1:* Không chỉ định Immunoglobulin thường qui. Nếu triệu chứng không giảm sau 6 giờ điều trị bằng Phenobarbital thì cần chỉ định Immunoglobulin. Sau 24 giờ đánh giá lại để quyết định liều thứ 2 như nhóm 2.

Tích cực theo dõi mạch, nhiệt độ, huyết áp, nhịp thở, kiểu thở, tri giác, ran phổi, mạch mỗi 1- 3 giờ trong 6 giờ đầu, sau đó theo chu kỳ 4-5 giờ. Đo độ bão hòa oxy SpO₂ và theo dõi mạch liên tục (nếu có máy) [11].

Độ 3: Điều trị nội trú tại đơn vị hồi sức tích cực [11].

Cho bệnh nhân thở oxy qua mũi 3-6 lít/phút, nếu không đáp ứng sau 30-60 phút thì đặt nội khí quản giúp thở sớm.

Chống phù não bằng cách cho bệnh nhân nằm đầu cao 30°, hạn chế dịch (tổng dịch bằng 1/2-3/4 nhu cầu bình thường), thở máy tăng thông khí giữ PaCO₂ từ 25-35 mmHg và duy trì PaO₂ từ 90-100 mmHg.

Sử dụng Phenobarbital 10 - 20 mg/kg qua đường truyền tĩnh mạch và lặp lại sau 8-12 giờ nếu cần.

Truyền Immunoglobulin (Gammaglobulin) liều 1g/kg/ngày truyền tĩnh mạch chậm trong 6-8 giờ, dùng trong 2 ngày liên tục.

Chỉ định Dobutamin trong trường hợp suy tim mạch > 170 lần/phút, liều khởi đầu 5µg/kg/phút truyền tĩnh mạch, tăng dần 1-2,5µg/kg/phút mỗi 15 phút cho đến khi có cải thiện lâm sàng; liều tăng dần đến ngưỡng tối đa 20µg/kg/phút.

Milrinone truyền tĩnh mạch 0,4 µg/kg/phút chỉ dùng khi HA cao, trong 24 -72 giờ.

Điều chỉnh rối loạn nước, điện giải, toan kiềm, điều trị hạ đường huyết. Hạ sốt tích cực.

Nếu có co giật, cần điều trị với Midazolam 0,15 mg/kg/lần hoặc Diazepam 0,2-0,3 mg/kg truyền tĩnh mạch chậm, lập lại sau 10 phút nếu còn co giật (tối đa 3 lần).

Theo dõi mạch, nhiệt độ, huyết áp, nhịp thở, tri giác, ran phổi, SpO₂, mỗi 1- 2 giờ và nên theo dõi huyết áp động mạch xâm lấn nếu có điều kiện [11].

Độ 4: Điều trị nội trú tại các đơn vị hồi sức tích cực [11]

Bệnh nhân được đặt nội khí quản thở máy, tăng thông khí giữ PaCO₂ từ 30-35 mmHg và duy trì PaO₂ từ 90-100 mmHg.

Điều trị chống sốc do viêm cơ tim hoặc tổn thương trung tâm vận mạch ở thân não. Trong trường hợp bệnh nhân không có dấu hiệu lâm sàng của phù phổi hoặc suy tim, có thể truyền dịch Natri clorua 0,9% hoặc Ringer lactat 5 ml/kg/15 phút. Điều chỉnh tốc độ theo hướng dẫn CVP và đáp ứng lâm sàng. Khi không có CVP cần theo dõi sát dấu hiệu quá tải, phù phổi cấp. Thực hiện đo và theo dõi áp lực tĩnh mạch trung ương. Sử dụng Dobutamin liều khởi đầu 5µg/kg/phút và tăng dần 2-3µg/kg/phút mỗi 15 phút cho đến khi có hiệu quả, tăng đến liều tối đa 20 µg/kg/phút.

Theo dõi phù phổi cấp. Trong trường hợp phù phổi cấp cần ngừng ngay dịch truyền nếu đang truyền dịch. Dừng Dobutamin liều 5-20 µg/kg/phút. Truyền Furosemide 1-2 mg/kg/lần đường tĩnh mạch chỉ định khi quá tải dịch.

Điều chỉnh rối loạn kiềm toan, điện giải, hạ đường huyết và chống phù não.

Thực hiện lọc máu liên tục hay ECMO (nếu có điều kiện).

Chỉ định Immunoglobulin khi huyết áp trung bình $\geq$ 50mmHg.

Chỉ sử dụng kháng sinh trong trường hợp có bội nhiễm hoặc chưa loại trừ các nhiễm khuẩn nặng khác.

Tích cực theo dõi mạch, nhiệt độ, huyết áp, nhịp thở, tri giác, ran phổi, SpO₂, nước tiểu mỗi 30 phút trong 6 giờ đầu, sau đó điều chỉnh theo đáp ứng lâm sàng; đo áp lực tĩnh mạch trung tâm mỗi giờ, nếu có điều kiện nên theo dõi huyết áp động mạch xâm lấn [11].

1.8 Phòng chống dịch bệnh TCM

Tại Việt Nam, bệnh TCM được xếp vào nhóm B như là một bệnh truyền nhiễm có khả năng lây truyền nhanh và có thể gây tử vong [22], [3]. Hoạt động phòng chống TCM tại Việt Nam gắn liền với phòng chống các bệnh truyền nhiễm trong hệ thống phòng chống dịch bệnh. Phòng chống TCM tại VN được thực hiện theo nguyên tắc lấy phòng bệnh là chính [13]. Các biện pháp chuyên môn kỹ thuật y tế được kết hợp với các biện pháp xã hội, hành chính; thực hiện phối hợp liên ngành và huy động xã hội trong phòng chống TCM [3]. Một trong những yêu cầu quan trọng trong phòng chống TCM cũng như các bệnh truyền nhiễm khác là chủ động, tích cực, kịp thời và triệt để trong hoạt động phòng chống dịch [3]. Để đảm bảo được các yêu cầu trên, hoạt động của hệ thống giám sát bệnh truyền nhiễm đóng vai trò cực kỳ quan trọng.

1.8.1 Giám sát dịch bệnh TCM

TCM nằm trong danh mục các bệnh truyền nhiễm thuộc chế độ báo cáo định kỳ với việc cập nhật các thông tin hằng ngày, tuần và tháng. Các chế độ báo cáo nhanh/đột xuất cũng được yêu cầu đặc biệt khi xuất hiện ổ dịch và dịch. Hệ thống báo cáo TCM được bao gồm bởi hệ thống mạng lưới y tế địa phương đơn vị thuộc hệ thống điều trị và dự phòng [11], [13], [22].

Các trường hợp báo cáo

Các trường hợp yêu cầu báo cáo bao gồm các ca bệnh TCM lâm sàng, ca bệnh TCM xác định, báo cáo các trường hợp bệnh TCM có lấy mẫu xét nghiệm, báo cáo ổ dịch TCM, báo cáo khi có các hoạt động phòng chống dịch bệnh TCM và báo cáo theo các trường hợp yêu cầu khác [11], [22].

- Ca bệnh TCM lâm sàng.
- Ca bệnh xác định
- Trường hợp tử vong do TCM
- Trường hợp được lấy mẫu bệnh phẩm
- Ổ dịch TCM
- Báo cáo theo yêu cầu

1.8.2 Biện pháp phòng chống TCM

Các biện pháp phòng chống TCM bao gồm các biện pháp chung, xử lý tại hộ gia đình và cộng đồng, xử lý tại nhà trẻ, mẫu giáo, phòng chống lây nhiễm tại các cơ sở điều trị. Khi phát hiện trường hợp bệnh hoặc ổ dịch, các biện pháp phòng chống TCM cần phải được nhanh chóng thực hiện trong vòng 48 giờ [11].

1.8.3 Vắc-xin phòng ngừa TCM

Do trước đây chưa có vắc-xin phòng chống TCM, các biện pháp phòng bệnh không đặc hiệu đóng vai trò rất quan trọng. Trong bối cảnh EV-A71 xuất hiện phổ biến gây ra nhiều trường hợp bệnh nặng và tử vong, những thử nghiệm vắc-xin chống lại EV-A71 được thực hiện. Quá trình thử nghiệm cho thấy các vắc-xin bất hoạt có thể tạo ra kháng thể trung hòa chống lại EV-A71 trên các mô hình chuột, thỏ, và cả trên thử nghiệm lâm sàng ở người. Tại Đài Loan, Trung tâm Nghiên cứu sức khỏe Quốc gia và Trung tâm Kiểm soát dịch bệnh đã phát triển vắc-xin EV-A71 bất hoạt chính thức và hoàn thành thử nghiệm pha II. Tại Trung Quốc, có 3 vắc-xin chống lại EV-A71 được phát triển độc lập. Cơ quan Quản lý thực phẩm và thuốc Trung Quốc đã cấp phép cho các vắc-xin được sản xuất bởi Chinese Academy of Medical Sciences, Sinovac Biotech, và Wuhan Institute of Biological Products [194]. Trung Quốc trở thành quốc gia đầu tiên sản xuất ra vắc-xin phòng chống EV-A71. Đây là bước đột phá do là vắc-xin phòng ngừa đặc hiệu đầu tiên và hiện tại chưa có phương pháp điều trị TCM đặc hiệu [167]. Ngoài những vắc-xin chống lại EV-A71 đã thử nghiệm đến pha III và pha IV, một số vắc-xin khác đang thử nghiệm ở pha I và II [194]. Nghiên cứu của tác giả Lim H, In HJ, Lee J-A, Sik Yoo J năm 2018 đã khẳng định được Tác dụng miễn dịch và bảo vệ miễn dịch của vắc-xin coxsackievirus A6, A10 và A16 bất hoạt chống lại bệnh tay, chân và miệng. Kết quả nghiên cứu cho thấy vắc-xin đa trị coxsackievirus có thể hữu ích cho việc phát triển vắc-xin HFMD hiệu quả [29].

1.9 Các nghiên cứu liên quan

1.9.1 Các nghiên cứu nước ngoài

Các nghiên cứu về yếu tố nguy cơ của bệnh TCM nặng chủ yếu tập trung ở Trung Quốc trong các đợt dịch năm 2008 và 2011-2012. Các nghiên cứu sử dụng

thiết kế hồi cứu và bệnh chứng nhằm xác định các yếu tố nguy cơ của bệnh TCM nặng.

Hồi cứu đa trung tâm được thực hiện bởi Pan J tại Trung Quốc năm 2008 đến 2009 nhằm xác định các yếu tố nguy cơ cao của TCM nặng. Có 369 ca bệnh TCM tại 3 bệnh viện được chọn vào nghiên cứu gồm 229 ca nặng và 140 ca nhẹ. Các yếu tố nguy cơ được phân tích trong nghiên cứu gồm tuổi, giới, đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, điện não đồ, và kết quả chẩn đoán hình ảnh. Các kỹ thuật phân tích đơn biến và hồi quy logistic đa biến được sử dụng để so sánh các đặc tính nhằm tìm ra yếu tố nguy cơ cao của TCM nặng. Kết quả nghiên cứu cho thấy biểu hiện sốt có liên quan đến tình trạng bệnh TCM nặng, cụ thể là sốt cao liên tục và sốt kéo dài. Triệu chứng hô hấp tuần hoàn gồm nhịp tim nhanh, khó thở và nhịp thở nhanh làm tăng nguy cơ bệnh TCM nặng. Biểu hiện thần kinh có liên quan gồm hôn mê, lơ mơ, co giật, đau đầu và run chi. Tăng đường huyết và tăng bạch cầu là những đặc điểm cận lâm sàng có liên quan. Nghiên cứu với thiết kế đa trung tâm và chọn mẫu toàn bộ giúp kết quả có tính đại diện cao. Các yếu tố liên quan cùng được kiểm soát trong mô hình hồi quy logistic đa biến giúp đánh giá đồng thời vai trò của các yếu tố [102].

Nghiên cứu các yếu tố nguy cơ của bệnh TCM được tác giả Shao-Ming Chen và cộng sự thực hiện năm 2011-2012 tại Hải Nam, Trung Quốc trong bối cảnh gia tăng các trường hợp bệnh nặng và tử vong. Nghiên cứu sử dụng thiết kế bệnh chứng với mẫu được chọn thông qua hệ thống giám sát TCM tại Hải Nam. Tổng cộng 980 (66%) trong 1488 ca bệnh nặng được chọn vào nhóm bệnh, những ca còn lại không được chọn do sử dụng phiên bản bộ câu hỏi cũ. Mỗi tháng có 5 ca bệnh nhẹ được chọn ngẫu nhiên vào nhóm chứng với tổng cộng 1679 ca. Dữ liệu được thu thập bằng bộ câu hỏi phỏng vấn. Thu thập mẫu phết họng, phết trực tràng nhằm định danh virus. Mô hình hồi quy logistic đa biến được sử dụng để kiểm soát các yếu tố gây nhiễu. Kết quả nghiên cứu cho thấy những yếu tố nguy cơ TCM nặng gồm nhiễm EV-A71, sốt cao trên 39°C, nơi ở, điều trị ở tuyến dưới, nhẹ cân, không bú mẹ, người chăm sóc là ông bà, học vấn người chăm sóc hạn chế. Những sai lệch tiềm năng trong nghiên cứu có thể là sai lệch thông tin do trình độ người phỏng vấn rất khác biệt giữa các địa phương. Dù nghiên cứu đã không thể chọn vào tất cả các ca bệnh nhưng không có

tiềm năng xảy ra sai lệch chọn lựa. Nghiên cứu đã xác định được các yếu tố liên quan đến bệnh TCM nặng thông qua phương pháp đáng tin cậy [174].

Tác giả Chew SP thực hiện nghiên cứu bệnh chứng nhằm xác định các yếu tố nguy cơ của bệnh TCM nặng. Bệnh nhi được chọn vào nghiên cứu thông qua một hồi cứu từ 2004 đến 2014 dựa trên mã bệnh TCM theo phân loại bệnh tật quốc tế. Nhóm bệnh bao gồm những trường hợp tử vong, viêm não, màng não, viêm cơ tim, phù phổi hoặc liệt mềm cấp. Nhóm chứng bao gồm những bệnh nhân còn lại và được chọn với tỉ số bệnh: chứng là 1:2, bắt cặp tuổi và năm mắc bệnh. Dữ liệu dân số, triệu chứng, biểu hiện, kết quả cận lâm sàng, được ghi nhận thông qua hồ sơ y tế. Các triệu chứng trong suốt quá trình theo dõi điều trị cũng được ghi nhận. Sinh hiệu được ghi nhận và so sánh với ngưỡng bình thường. Nghiên cứu đã phát hiện bệnh sử có giảm tưới máu, co giật, rối loạn tâm thần có liên quan với TCM nặng. Nhịp tim, nhịp thở nhanh hơn, độ bão hòa oxy thấp có liên quan đến các ca bệnh nặng. Trên lâm sàng, điểm Glasgow < 15 và xu hướng giảm điểm Glasgow có liên quan đến bệnh nặng. Các triệu chứng như co giật, rối loạn tâm thần, giảm tưới máu, vị trí ban, kích thích màng não là những triệu chứng liên quan với TCM nặng. Các kết quả cận lâm sàng cho thấy tăng bạch cầu hoặc dương tính với EV-A71 là yếu tố liên quan đến bệnh nặng. Nghiên cứu đã cung cấp bằng chứng về mối liên hệ giữa các đặc điểm dân số, lâm sàng, cận lâm sàng liên quan đến bệnh TCM nặng. Những thay đổi về hướng dẫn chẩn đoán trong thời gian nghiên cứu có thể ảnh hưởng đến kết quả. Sai lệch thông tin có thể xảy ra do hồi cứu hồ sơ tuy nhiên khó đánh giá đầy đủ ảnh hưởng của sai lệch. Mặc dù đã bắt cặp theo tuổi để kiểm soát yếu tố này, cỡ mẫu nghiên cứu hạn chế dẫn đến không thể kiểm soát đầy đủ các yếu tố gây nhiễu khác thông qua hồi quy đa biến. Kết quả nghiên cứu đã củng cố bằng chứng về các yếu tố liên quan đến TCM nặng, từ đó dẫn dắt cho các nghiên cứu tiếp theo [175].

Một nghiên cứu hồi cứu các ca bệnh TCM được thực hiện bởi tác giả Li W vào năm 2012, nghiên cứu nhằm mục tiêu xác định các yếu tố liên quan đến tình trạng bệnh TCM nặng. Tất cả 571 trẻ bệnh nhập viện từ tháng 3 đến tháng 10 năm 2012 được chọn vào nghiên cứu. Các trường hợp nặng được định nghĩa là có viêm não hoặc/và phù phổi; các trường hợp còn lại là bệnh nhẹ. Các biểu hiện lâm sàng và kết

quả xét nghiệm được đưa vào phân tích trong nghiên cứu là kết quả ghi nhận ngay khi nhập viện. Thông qua mô hình hồi quy đa biến, nghiên cứu đã ghi nhận các yếu tố liên quan đến TCM nặng gồm: nhịp thở trên 26 lần/phút, nhỏ hơn 4 tuổi, đường huyết trên 8,3mmol/L, tăng bạch cầu Lympho trên 40%, và tăng ALT trên 40 U/L. Bên cạnh đó, nghiên cứu còn phân tích sự kết hợp của các yếu tố nguy cơ với nhau. Theo đó, nhóm “Đường huyết trên 8,3mmol/L, chlorine máu dưới 98 mmol/L và nhịp thở trên 26/phút” là nhóm chỉ báo cao nhất với 100% các trường hợp bệnh nặng. Ngoài ra, nhóm “ALT>40, bạch cầu Lympho >40%, nhịp thở >26/phút, và nhỏ hơn 4 tuổi” cũng chỉ ra được 93% trường hợp bệnh nặng. Tuy nhiên, nghiên cứu đã không đánh giá độ nhạy và độ đặc hiệu của các nhóm yếu tố nguy cơ này. Do đó chưa cung cấp đủ thông tin để ứng dụng vào chẩn đoán và tiên lượng bệnh [142].

Một nghiên cứu phân tích gộp của tác giả Fang Y được thực hiện nhằm xác định các yếu tố nguy cơ của TCM nặng. Tiêu chuẩn chọn vào nghiên cứu bao gồm các nghiên cứu công bố đến tháng 11 năm 2012, thiết kế bệnh chứng hoặc hồi cứu (bao gồm nhóm bệnh nhẹ và bệnh nặng) so sánh các yếu tố nguy cơ ở bệnh nhân TCM, tiêu chí chẩn đoán và phân loại phù hợp với tiêu chí nhóm nghiên cứu đặt ra. Tổng cộng 19 nghiên cứu được chọn gồm 15 nghiên cứu tại Trung Quốc, 1 tại Đài Loan, 2 tại Malaysia, và 1 tại Nhật Bản. Biểu hiện lâm sàng có liên quan đến TCM nặng gồm sốt, thờ ơ, giảm tưới máu, nôn ói, tăng bạch cầu. Triệu chứng sốt có liên quan chặt chẽ với tình trạng bệnh nặng trong 10 nghiên cứu; đặc biệt là 4 nghiên cứu cho thấy sốt cao trên 3 ngày có liên quan mạnh (OR=10). Tuy nhiên, dữ liệu từ 3 nghiên cứu cho thấy xuất hiện sốt cao trên 38,5°C không liên quan đến các trường hợp bệnh nặng. Triệu chứng thờ ơ có liên quan với TCM nặng thông qua số liệu từ 4 nghiên cứu (OR=7,8). Ba nghiên cứu cho thấy giảm tưới máu và 2 nghiên cứu cho thấy nôn ói có liên quan đến TCM nặng (OR lần lượt bằng 2,8 và 9,8). Đặc điểm về độ tuổi có liên quan với TCM nặng, độ tuổi nhỏ hơn có nguy cơ cao hơn. Giới tính không liên quan đến TCM nặng. Chủng virus được phát hiện có liên quan với tình trạng TCM nặng. Nhiễm EV-A71 là một yếu tố nguy cơ quan trọng của TCM nặng (OR=5). Nghiên cứu đã cung cấp bằng chứng đáng tin cậy về các yếu tố liên quan đến TCM nặng. Tuy nhiên, nghiên cứu chỉ chọn vào các nghiên cứu hồi cứu và bệnh chứng nên

không thể xác nhận mối liên quan nhân quả. Các yếu tố liên quan chỉ được đánh giá đơn lẻ dẫn đến những kết luận có nhiều tiềm năng bị ảnh hưởng bởi các yếu tố gây nhiễu [143].

1.9.2 Các nghiên cứu tại Việt Nam

Tại Việt Nam, chúng tôi tìm được một số nghiên cứu về đặc điểm dịch tễ, lâm sàng, cận lâm sàng, điều trị bệnh TCM bao gồm cả những nghiên cứu trên trường hợp bệnh nhẹ, bệnh nặng và cả các trường hợp tử vong. Các yếu tố liên quan đến TCM nặng cũng được xác định trong các nghiên cứu này.

Nghiên cứu Đặc điểm dân số và biểu hiện lâm sàng của bệnh TCM do virus Enterovirus và các yếu tố tiên lượng bệnh tay chân miệng do Enterovirus của tác giả Tăng Chí Thượng và cộng sự thực hiện từ 04/2007 đến 03/2008 đã chọn vào 419 bệnh nhân dương tính với Enterovirus. Kết quả nghiên cứu cho thấy bệnh gặp ở trẻ nam nhiều hơn trẻ nữ, tuổi mắc bệnh trung bình là 21 tháng, và 94% nhỏ hơn 6 tháng tuổi. Bệnh phân bố rộng khắp và không phân biệt vùng miền. Kết quả RT-PCR đã xác định tỉ lệ nhiễm EV-A71 là 38,9%. Các triệu chứng thường gặp là sốt (90,7%), phát ban (83,5%), giật mình (74,5%), loét miệng (71,6%), nổi bóng nước ở vị trí đặc hiệu (58,5%). Những biểu hiện khác ít gặp hơn như nôn ói (24,3%), run chi (22,4%), tiêu chảy (8,6%), ho (13,8%), chảy mũi (12,4%). Tỉ lệ biến chứng là 47,7%. Các biến chứng thường gặp là viêm màng não vô trùng (36,8%), viêm não (9,1%), liệt mềm cấp (8,4%), co giật (6%), sốc (2,1%), phù phổi cấp (2,1%), liệt thần kinh sọ (0,7%), viêm cơ tim (0,2%). Nghiên cứu cũng đã phát hiện một số yếu tố liên quan với nhóm mắc EV-A71 gồm nam giới, biểu hiện giật mình, thở nhanh, nhịp tim nhanh, và biến chứng nặng. Sử dụng thiết kế mô tả tiên cứu trong vòng ít nhất 7 ngày, nhóm nghiên cứu có thể ghi nhận đầy đủ diễn tiến của bệnh. Các yếu tố sốt, sốt $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$, phát ban ít, giật mình, nôn ói, thở nhanh, nhịp tim nhanh > 150 lần/phút, bạch cầu trong máu tăng $> 13.000/\text{mm}^3$ neutrophile tăng trên $7.000/\text{mm}^3$ có giá trị tiên lượng biến chứng. Các yếu tố phát ban ít, sốt $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$, nhịp tim nhanh > 150 lần/phút, thở nhanh theo tuổi, bạch cầu máu tăng trên $16.000/\text{mm}^3$ có giá trị trong tiên lượng biến chứng nặng (viêm não, phù phổi cấp, viêm cơ tim). Các yếu tố nhịp tim nhanh, hôn mê, sốc, phù phổi hoặc biến chứng viêm não, lactate DNT $> 2,5 \text{ mmol/L}$ có giá trị tiên lượng tử

vong. Tuy nhiên, xác định các yếu tố liên quan đến EV-A71 dựa trên phân tích đơn biến chưa cung cấp bằng chứng đủ mạnh [8].

Trong đợt dịch TCM bùng phát năm 2011, nhóm tác giả Nguyen NT và cộng sự đã thực hiện nghiên cứu mô tả đặc điểm các trường hợp tử vong. Những trường hợp tử vong được ghi nhận phần lớn ở miền Nam (89%), với 87% từ 3 tuổi trở xuống, 69% là nam giới. Các trường hợp tử vong tập trung vào tháng 5 đến tháng 10 năm 2011. Có đến 77% các trường hợp tử vong tìm đến bệnh viện từ ngày thứ 3 của bệnh trở đi. Các triệu chứng tiêu biểu gồm sốt (98%), rung giật cơ (66%), nôn ói (53%), loét miệng và hồng ban (50%). Tăng bạch cầu xuất hiện ở 75% các trường hợp tử vong, và tăng đường huyết ở 54% các trường hợp. Trong 61% trường hợp được xác định nhiễm EV, có đến 82% được xác định nhiễm EV-A71. Nghiên cứu đã mô tả nhiều triệu chứng lâm sàng nổi bật ở nhóm tử vong do TCM, giúp có thêm nhiều thông tin về biến đổi lâm sàng và dấu hiệu cảnh báo bệnh nặng hoặc tử vong. Tuy nhiên, các biểu hiện được mô tả có nhiều biểu hiện không điển hình và xuất hiện phổ biến ở hầu hết trường hợp bệnh kể cả bệnh nhẹ. Nghiên cứu không có nhóm chứng nên chưa thể đánh giá vai trò của từng yếu tố liên quan đến bệnh nặng và tử vong [144].

Nghiên cứu của tác giả Tăng Chí Thượng và cộng sự năm 2011 về Giá trị các mẫu bệnh phẩm và mật độ vi rút trong chẩn đoán và tiên lượng bệnh Tay chân miệng. Nghiên cứu với mục tiêu so sánh tỉ lệ dương tính với EV, EV1 ở các mẫu bệnh phẩm; phân tích sự thay đổi tỉ lệ EV71/EV theo tháng nhằm tìm hiểu mối tương quan giữa tỉ lệ nhiễm EV71 với dịch BTCM; phân tích tương quan giữa nồng độ vi rút (NDVR) trong các mẫu bệnh phẩm với biến chứng. Kết quả nghiên cứu cho thấy mật độ vi rút trong bệnh phẩm có tương quan tuyến tính nằm trong giới hạn từ 102-105copies/ml. Trong các loại bệnh phẩm, mẫu phết họng có tỉ lệ dương tính cao nhất (84,5%), kế đến là phết trực tràng (55,2%) và dịch não tủy (40,2%). Phân tích giá trị trung bình của mật độ vi rút trong các mẫu phết họng, phết trực tràng và dịch não tủy cho thấy không có sự khác biệt giữa 2 nhóm có và không có biến chứng. Sự gia tăng tỉ lệ EV71/EV theo các mốc thời gian trong năm có liên quan không rõ với cao điểm của bệnh TCM trong năm và không tương quan với tỉ lệ biến chứng [7]

Năm 2011-2012, một nghiên cứu mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, điều trị và dự phòng bệnh TCM đã được tác giả Nguyễn Kim Thư và cộng sự thực hiện với mẫu được chọn tại các bệnh viện ở cả miền Bắc và Nam. Có 1170 bệnh nhân TCM được điều trị nội trú và ghi nhận dữ liệu nghiên cứu đến khi bệnh ổn định. Kết quả nghiên cứu đã cung cấp nhiều đặc điểm về dịch tễ, lâm sàng, cận lâm sàng, điều trị và dự phòng TCM. Khi xem xét các yếu tố liên quan đến tình trạng bệnh nặng, nghiên cứu đã ghi nhận các yếu tố có liên quan gồm sống ở miền Nam, tình trạng sốt, loét miệng, tổn thương da hồng ban hoặc sẩn, tiểu cầu $>400.000/\text{mm}^3$, bạch cầu $>16.000/\text{mm}^3$, tăng AST, tăng Glucose máu. Nghiên cứu cũng phát hiện EV-A71 có liên quan đến tình trạng bệnh nặng. Mặc dù ghi nhận nhiều yếu tố liên quan đến bệnh nặng, nghiên cứu chỉ đưa các đặc điểm lâm sàng vào phân tích đa biến và ghi nhận biểu hiện giật mình, loét miệng, và sốt $>38,5^\circ\text{C}$ là các yếu tố liên quan đến bệnh nặng. Trong khi đó, các yếu tố liên quan đến điều trị, đặc điểm cá thể, cận lâm sàng, dịch tễ học chưa được xem xét trong mô hình hồi quy đa biến. Như vậy, vai trò của nhiều yếu tố chưa được đánh giá đầy đủ trong mối liên hệ với tình trạng bệnh nặng [26].

Nghiên cứu các đặc điểm số lượng bạch cầu, tiểu cầu, đường huyết liên quan đến quá trình chuyển độ của tác giả Bùi Quốc Thắng và cộng sự năm 2012-2013 đã tiến hành theo dõi 409 bệnh nhân độ 2a. Bệnh nhân tham gia nghiên cứu có tuổi trung bình là 19,2 tháng; tỉ lệ nam là 63%. Thời gian nhập viện trung bình rơi vào ngày thứ 2 của bệnh với các triệu chứng ghi nhận tại thời điểm nhập viện là 97% ban tay chân, 94% loét miệng, 76% giật mình, 56% sốt cao $\geq 38,5^\circ\text{C}$ đo ở nách, và 21% khó ngủ quấy khóc. Xét nghiệm ghi nhận 40% bệnh nhân có bạch cầu cao, 59% tiểu cầu $>300.000/\text{mm}^3$, và 15% có kết quả đường huyết nhanh $>120\text{mg}\%$. Thời gian điều trị trung bình là 3 - 5 ngày với tỉ lệ chuyển độ nặng từ 2b trở lên là 15%. Thời điểm chuyển độ cách thời điểm nhập viện trung bình 16 giờ. Nghiên cứu đã phát hiện số lượng tiểu cầu có liên quan đến chuyển độ. Những bệnh nhân có tiểu cầu $\geq 350.000/\text{mm}^3$ có số chênh OR chuyển độ cao hơn 3,6 lần nhóm còn lại. Sử dụng thiết kế nghiên cứu đoàn hệ đã giúp theo dõi tốt những biến đổi lâm sàng, cận lâm sàng và thời điểm chuyển độ. Dù nghiên cứu đã chọn ra những bệnh nhân ở cùng một phân độ, vẫn có sự khác biệt đáng kể giữa các trường hợp cùng phân độ 2a. Bên cạnh

những yếu tố quan tâm gồm tiểu cầu, bạch cầu và đường huyết, nhiều yếu tố khác có thể ảnh hưởng đến tình trạng bệnh chưa được phân tích đặc biệt là các triệu chứng lâm sàng tại thời điểm chọn vào nghiên cứu. Ngoài ra những đặc điểm có nhiều khả năng ảnh hưởng đến chuyển độ khác như tuổi, tình trạng dinh dưỡng, thể chất, điều kiện chăm sóc, quá trình điều trị chưa được đưa ghi nhận để phân tích hay lựa chọn bệnh nhi [19].

Nghiên cứu của tác giả Thái Quang Hùng thực hiện từ 2012 đến 2015 tại Đăk Lăk nhằm xác định các yếu tố lâm sàng, cận lâm sàng liên quan đến bệnh TCM nặng. Nghiên cứu đã sử dụng thiết kế bệnh chứng nằm trong nghiên cứu đoàn hệ với mẫu bắt cặp các đặc tính gồm tuổi, giới, dân tộc, địa bàn cư trú, bệnh viện điều trị và thời điểm nhập viện. Nhóm bệnh trong nghiên cứu là những trường hợp có phân độ lâm sàng từ 2b trở lên theo hướng dẫn của Bộ Y tế. Nhóm chứng là những trường hợp có phân độ từ 2a trở xuống. Những trường hợp có dị tật tim bẩm sinh và hở hàm ếch được loại ra khỏi mẫu nghiên cứu. Tổng cộng 150 bệnh nhi ở mỗi nhóm đã được chọn vào mỗi nhóm bệnh – chứng. Kết quả nghiên cứu đã chỉ ra chủng EV-A71 có làm tăng nguy cơ diễn tiến nặng ($OR=3,8$). Các yếu tố lâm sàng liên quan với tình trạng bệnh TCM nặng được xác định thông qua mô hình hồi quy đa biến. Tình trạng thể chất của trẻ, cụ thể là gầy còm, là một yếu tố nguy cơ nền tảng quan trọng được phát hiện ($OR=6,7$). Bệnh sử giật mình được phát hiện như một dấu hiệu cảnh báo các ca bệnh nặng ($OR=34,7$). Bên cạnh đó, tình trạng sốt cao trên $38,5^{\circ}C$ kéo dài trên 3 ngày cũng làm tăng nguy cơ diễn tiến nặng ($OR=14$). Không ghi nhận được biểu hiện loét miệng ở trẻ cũng làm tăng đáng kể nguy cơ diễn tiến nặng ($OR=14$). Thực hành chăm sóc trẻ của mẹ đóng vai trò như yếu tố bảo vệ ($OR=0,6$). Các yếu tố cận lâm sàng liên quan đến bệnh TCM nặng cũng được xác định bằng mô hình hồi quy đa biến. Tăng bạch cầu và tăng tiểu cầu là 2 biểu hiện cận lâm sàng cảnh báo nguy cơ diễn tiến nặng (với OR lần lượt bằng 4,2 và 2,6). Với thiết kế bệnh chứng lồng ghép trong đoàn hệ, nghiên cứu đã chọn vào những bệnh nhân mới mắc và ghi nhận được số liệu sơ cấp. Cách thiết kế này đã góp phần khắc phục sai lệch do không ghi nhận được thông tin sơ cấp. Các yếu tố gây nhiễu cũng được kiểm soát tốt thông qua kỹ thuật chọn mẫu bắt cặp và mô hình hồi quy đa biến. Nghiên cứu đã cung cấp kết quả đáng tin cậy về

các yếu tố nguy cơ của bệnh TCM nặng. Đặc biệt các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng liên quan đến TCM nặng có thể theo dõi tại tuyến cơ sở sẽ góp phần cải thiện đáng kể quá trình theo dõi, điều trị và tiên lượng [27].

1.9.3 Hạn chế của các nghiên cứu hiện tại

Các nghiên cứu tại Việt Nam và Trung Quốc đã chỉ ra các yếu tố đặc điểm đối tượng, các biểu hiện lâm sàng, cận lâm sàng liên quan đến bệnh TCM nặng. Tuy nhiên, những thiết kế hồi cứu và bệnh chứng không giúp xác định chính xác trình tự thời gian. Do đó, không thể kết luận chiều hướng liên quan giữa các yếu tố quan tâm với TCM nặng. Thiết kế nghiên cứu tiền cứu có thể là giải pháp giúp ghi nhận đầy đủ và chính xác hơn các đặc điểm quan tâm và xác định mối liên hệ nhân quả tốt hơn.

Tiêu chuẩn phân loại, xếp nhóm trong các nghiên cứu dựa trên các hướng dẫn chẩn đoán và điều trị. Việc không phát hiện hoặc phát hiện trễ các dấu hiệu chuyển độ có thể dẫn đến sai lệch. Mặc dù cùng phân độ, những bệnh nhân có thể có tình trạng bệnh rất khác nhau. Sai lệch xếp nhóm có thể xảy ra khiến mối liên quan bị ước lượng non và không phát hiện được một số yếu tố liên quan. Tuy nhiên, cách phân loại theo hướng dẫn là phù hợp nhất cho đến hiện tại. Tăng cỡ mẫu nghiên cứu có thể là phương pháp giúp tăng khả năng phát hiện các yếu tố nguy cơ.

Phần lớn các nghiên cứu sử dụng số liệu thứ cấp tại bệnh viện hoặc hệ thống giám sát bệnh TCM. Việc đánh giá độ tin cậy của dữ liệu là rất khó khăn. Ngoài các yếu tố đặc điểm đối tượng, các biểu hiện lâm sàng, cận lâm sàng dựa vào hồ sơ bệnh án, còn rất nhiều yếu tố khác có thể ảnh hưởng đến tình trạng bệnh nặng không có sẵn dữ liệu. Các yếu tố như tình trạng dinh dưỡng, điều kiện chăm sóc, tình trạng thể chất và quá trình điều trị có ảnh hưởng lớn đến diễn tiến TCM nặng cần phải được quan tâm. Tuy nhiên, các nghiên cứu đã không đánh giá đầy đủ. Như vậy việc kết hợp thu thập số liệu sơ cấp để đánh giá đầy đủ các yếu tố liên quan là cần thiết trong các nghiên cứu tiếp theo.

CHƯƠNG 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1.1 Đối tượng nghiên cứu

1.1.1 Dân số mục tiêu

- Bệnh nhi được chẩn đoán bệnh Tay chân miệng.

1.1.2 Dân số chọn mẫu

- Bệnh nhi được chẩn đoán bệnh TCM nhập viện, điều trị tại Bệnh viện Đa khoa Trung tâm Tiền Giang và Bệnh viện Nhi Đồng 1.

1.1.3 Thời gian nghiên cứu: từ năm 2013 đến năm 2015.

1.1.4 Phân nhóm đối tượng

Phân nhóm dựa trên cả hai tiêu chí lâm sàng và cận lâm sàng theo hướng dẫn của Bộ Y tế năm 2012 [11]

- Nhóm bệnh: Nhóm bệnh nhân bệnh TCM độ 2b, 3, 4.
- Nhóm chứng: Nhóm bệnh nhân bệnh TCM độ 1, 2a.

1.2 Phương pháp nghiên cứu

1.2.1 Thiết kế nghiên cứu

- Nghiên cứu bệnh chứng, hồi cứu

1.2.2 Cỡ mẫu

Tính theo công thức kiểm định tỉ số chênh OR

$$n = \frac{\left[Z_{(1-\frac{\alpha}{2})} \sqrt{2P_2(1-P_2)} + Z_{(1-\beta)} \sqrt{P_1(1-P_1) + P_2(1-P_2)} \right]^2}{(P_1 - P_2)^2}$$

P_1 : Xác suất phơi nhiễm trong nhóm bệnh.

P_2 : Xác suất phơi nhiễm trong nhóm chứng.

$$P_1 = \frac{OR \cdot P_2}{OR \cdot P_2 + (1 - P_2)}$$

n: Cỡ mẫu tối thiểu cần thiết cho nghiên cứu.

Z: Trị số từ phân phối chuẩn.

Sai lầm loại I = 0,05 ứng với khoảng tin cậy 95%.

$Z_{1-\alpha/2} = 1,96$ (tra từ bảng phân phối chuẩn).

$$1-\beta = 0,80, Z_{0,8} = 0,84.$$

$$OR = 2.$$

Dựa vào xác suất phơi nhiễm nhóm chứng trong các tài liệu nghiên cứu về dịch tễ, lâm sàng và cận lâm sàng, chúng tôi tính ra các cỡ mẫu như sau:

- Giới tính nữ $P_2 = 0,35$ [89] $\rightarrow n = 126$ trẻ
- Độ tuổi từ 12 – 24 tháng $P_2 = 0,48$ [5] $\rightarrow n = 136$ trẻ
- Có dấu hiệu thần kinh (giật mình) $P_2 = 0,26$ [67] $\rightarrow n = 140$ trẻ
- Nôn ói $P_2 = 0,24$ [8] $\rightarrow n = 139$ trẻ
- Nhiễm EV-A71 $P_2 = 0,43$ [75] $\rightarrow n = 133$ trẻ
- Bạch cầu cao $P_2 = 0,43$ [19] $\rightarrow n = 129$ trẻ

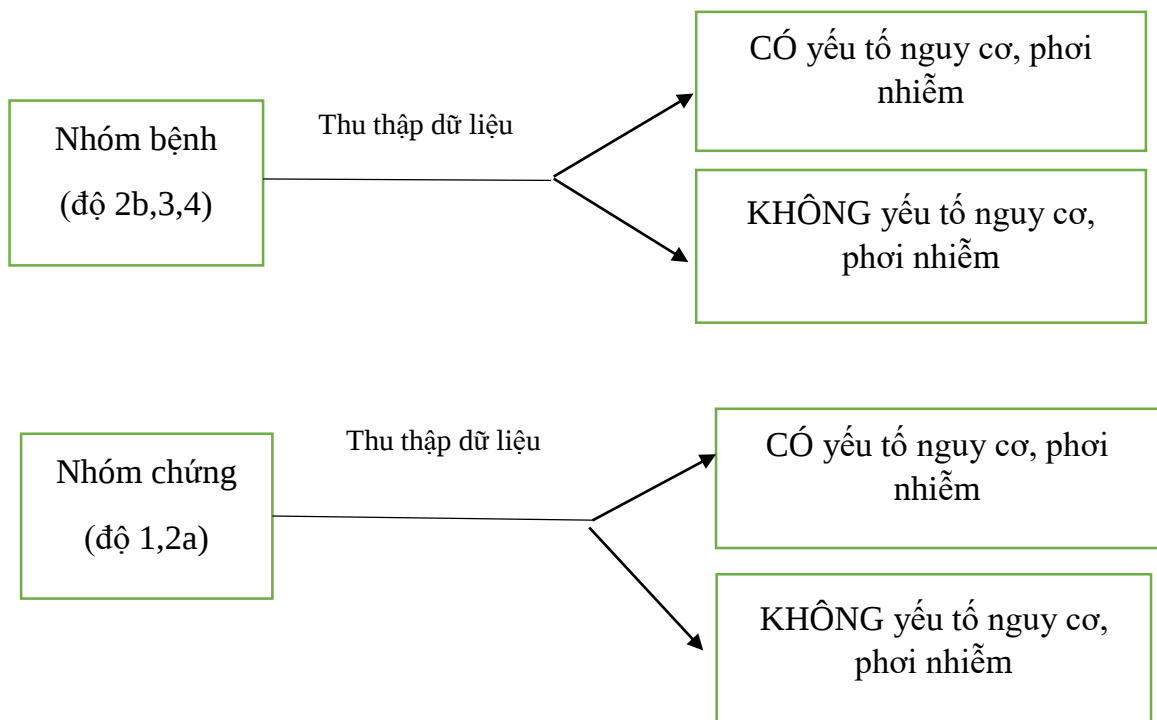
Như vậy, chúng tôi chọn mẫu nhóm bệnh của nghiên cứu là 140 trẻ

Tỉ số nhóm chứng: bệnh là 1:1

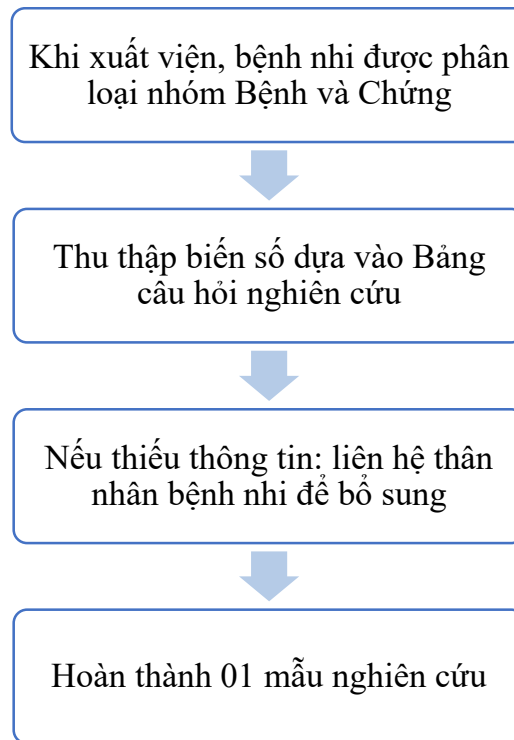
1.2.3 Kỹ thuật chọn mẫu

Sử dụng phương pháp

- Chọn thuận tiện,
- Chọn tất cả bệnh nhân có khai sinh, hộ khẩu cha mẹ sinh sống tại tỉnh Tiền Giang ít nhất 12 tháng,
- Đối tượng nào thu thập không đủ dữ kiện sẽ bị loại,
- Chọn cả 2 nhóm bệnh và chứng thông qua quy trình khám và thu thập số liệu sau:



Hình 2. 1. Quy trình nghiên cứu Bệnh – Chứng



Hình 2. 2. Tiến trình khám và thu thập số liệu

Tại thời điểm xuất viện/hồi phục, những bệnh nhi được phân nhóm và chọn vào nhóm bệnh và chứng. Nhóm bệnh được chọn gồm những bệnh nhi có phân độ lúc ra viện là 2b, 3, hoặc 4; Nhóm chứng được chọn gồm những bệnh nhi có phân độ lúc ra viện là độ 1 và độ 2a. Tất cả hộ gia đình của những bệnh nhi đều cư trú, sinh sống tại tỉnh Tiền Giang trong thời gian tối thiểu là 12 tháng.

Cách tiến hành thu thập thông tin sau khi đã phân nhóm bệnh – chứng:

- Bước 1: Sử dụng bộ câu hỏi soạn sẵn để ghi nhận các biến số lâm sàng, cận lâm sàng (dựa trên hồ sơ bệnh án/ khám trực tiếp)
- Bước 2: Tiếp tục sử dụng bộ câu hỏi để phỏng vấn trực tiếp/ điện thoại người chăm sóc của trẻ về các biến số còn lại (dịch tễ, hành vi vệ sinh chăm sóc trẻ, môi trường nhà ở...)
- Bước 3: Tiến hành lấy mẫu bệnh phẩm xét nghiệm PCR (nếu chưa thực hiện) theo qui định của Viện Pasteur Tp Hồ Chí Minh. Đợi kết quả PCR định danh chủng virus trả về từ Viện Pasteur và điền vào bộ câu hỏi
- Bước 4: Hoàn tất 01 mẫu nghiên cứu.

1.2.4 Tiêu chí chọn mẫu

Tiêu chí chọn vào

Bệnh nhân được chẩn đoán xác định TCM và phân nhóm dựa trên cả hai tiêu chí lâm sàng và cận lâm sàng theo hướng dẫn của Bộ Y tế năm 2012 [11]:

- Lâm sàng: bệnh nhân đang sống trong vùng dịch tễ có ít nhất một hoặc nhiều biểu hiện của nhiễm virus TCM bao gồm sốt, ban vùng tay/chân/miệng, loét miệng.
- Xét nghiệm: bệnh nhân có kết quả xét nghiệm RT-PCR xác định được sự có mặt của Enterovirus.
- Bệnh nhân chỉ được chọn vào nghiên cứu khi có sự đồng ý của người bảo hộ hợp pháp.

Tiêu chí loại ra

- Các trẻ bị bệnh TCM có kèm các bệnh lý khác trước khi bị bệnh TCM gồm suy gan, suy thận, hội chứng thận hư, bệnh nền khác...
- Không đủ dữ kiện.

1.2.5 Phương pháp thu thập dữ kiện

Sau khi được chọn vào nghiên cứu tại thời điểm xuất viện/hồi phục, quá trình thu thập dữ kiện nghiên cứu được tiến hành. Bệnh án nghiên cứu soạn sẵn được sử dụng nhằm tạo sự thuận tiện trong quá trình thu thập thông tin và hạn chế bỏ sót các thông tin. Những thông tin về lâm sàng, cận lâm sàng và xét nghiệm PCR được ghi nhận thông qua hồi cứu hồ sơ bệnh án hoặc thăm khám trực tiếp, thông tin về dịch tễ học được ghi nhận thông qua khảo sát người chăm sóc trẻ. Những trường hợp chưa ghi nhận đủ thông tin dịch tễ học, nghiên cứu viên tiếp tục liên hệ với người chăm sóc thông qua số điện thoại người chăm sóc để bổ sung, cụ thể:

- Độ 1:
 - Tiếp cận bệnh nhân TCM tại phòng khám ngoại trú Bệnh viện
 - Khám và chẩn đoán bệnh TCM (Gồm 02 người: nghiên cứu viên chính và 01 Bác sĩ của phòng khám ngoại trú khoa nhi)
 - Giới thiệu nghiên cứu và thực hiện lấy phiếu đồng thuận
 - Thu thập số liệu, biến số theo bộ câu hỏi nghiên cứu và lấy mẫu bệnh phẩm (phân), công thức máu, đường huyết gửi xét nghiệm

- Đợi kết quả PCR xác định dương tính với Enterovirus
 - Tiếp tục đợi đến khi bệnh nhân hồi phục (sau 2,3 đợt tái khám ngoại trú), khám và xác định phân độ bệnh TCM.
 - Đưa đối tượng vào lô nghiên cứu tương ứng.
- Độ 2a:
- Tiếp cận bệnh nhân TCM tại phòng bệnh nội trú và được khám lại lần nữa bởi nghiên cứu viên chính
 - Giới thiệu nghiên cứu và thực hiện lấy phiếu đồng thuận
 - Thu thập số liệu, biến số theo bộ câu hỏi nghiên cứu và lấy mẫu bệnh phẩm (phân), công thức máu, đường huyết gửi xét nghiệm
 - Đợi kết quả PCR xác định dương tính với Enterovirus
 - Tiếp tục đợi đến khi bệnh nhân hồi phục, xuất viện và xác định phân độ bệnh TCM.
 - Đưa đối tượng vào lô nghiên cứu tương ứng.
- Độ 2b, 3, 4:
- Tiếp cận bệnh nhân TCM tại phòng bệnh nội trú và được khám lại lần nữa bởi nghiên cứu viên chính
 - Giới thiệu nghiên cứu và thực hiện lấy phiếu đồng thuận
 - Thu thập số liệu, biến số theo bộ câu hỏi nghiên cứu
 - Đợi kết quả PCR xác định dương tính với Enterovirus
 - Tiếp tục đợi đến khi bệnh nhân hồi phục, xuất viện và xác định phân độ bệnh TCM.
 - Đưa đối tượng vào lô nghiên cứu tương ứng.

Đối với những ca hồi cứu qua hồ sơ bệnh án (độ 3,4):

- Thu thập số liệu, biến số theo bộ câu hỏi nghiên cứu dựa trên hồ sơ bệnh án
- Nếu thông tin thiếu theo mẫu thì điện thoại cho thân nhân, giới thiệu nghiên cứu và phỏng vấn thân nhân trẻ
- Đủ dữ liệu → Đưa đối tượng vào lô nghiên cứu tương ứng.

1.2.6 Công cụ thu thập dữ kiện

Các dữ kiện được thu thập thông qua một bộ câu hỏi nghiên cứu với các phần bao gồm định tế học, lâm sàng, cận lâm sàng và xét nghiệm PCR.

Dữ kiện dịch tế học:

Nghiên cứu điều tra một số dữ kiện dịch tế học tại thời điểm nhập viện bao gồm các đặc tính

- + Tuổi
- + Giới tính
- + Học vấn
- + Địa phương
- + Thời điểm mắc bệnh
- + Tiền sử tiếp xúc nguồn lây
- + Tình trạng nhà ở

Dữ kiện lâm sàng:

Các chỉ số nghiên cứu lâm sàng được đánh giá tại thời điểm nhập viện và được theo dõi trong suốt quá trình điều trị tại viện, ghi nhận các biến chứng của bệnh. Các chỉ số lâm sàng bao gồm:

- + Lý do nhập viện
- + Thời gian từ khi xuất hiện bệnh đến khi nhập viện
- + Mạch, nhiệt độ, huyết áp, nhịp thở, SpO2.
- + Tình trạng loét miệng, vị trí loét miệng.
- + Tình trạng rối loạn tiêu hóa: nôn, tiêu chảy
- + Tình trạng phát ban: vị trí, hình dạng (hồng ban, sẩn bóng nước).
- + Phân độ lâm sàng tại 2 thời điểm: Khi nhập viện và khi xuất viện.

Xác định và ghi nhận các biến chứng:

- + Biến chứng thần kinh, tim mạch, hô hấp và các biến chứng khác nếu có.
- + Thời điểm xuất hiện biến chứng.
- + Các biểu hiện lâm sàng của từng loại biến chứng

Dữ kiện cận lâm sàng

Bao gồm các xét nghiệm thường qui, các xét nghiệm xác định căn nguyên gây bệnh và các xét nghiệm đánh giá các biến chứng của bệnh trong quá trình theo dõi.

- Các xét nghiệm thường qui gồm: công thức máu, đường huyết, CRP.
- Trong trường hợp bệnh nhân có biến chứng sẽ được chỉ định làm thêm các xét nghiệm phù hợp:
 - + Biến chứng thần kinh: xét nghiệm dịch não tủy, CT scanner sọ não.
 - + Biến chứng tim mạch: chụp Xquang tim - phổi, điện tâm đồ.
 - + Biến chứng hô hấp: chụp X quang tim- phổi, Khí máu động mạch, theo dõi SpO2.

Dữ kiện về căn nguyên gây bệnh

- Được thực hiện tại thời điểm sắp xuất viện.
- Xét nghiệm xác định chủng virus: dựa vào phản ứng RT-PCR trên bệnh phẩm phân, xác định sự có mặt của EV-A71 và EV khác.
- Kỹ thuật xét nghiệm PCR định danh virus có kết quả sau 24-48 giờ (theo Sơ đồ 1.1)

1.2.7 Xử lý dữ kiện

- Liệt kê và định nghĩa biến số:

Bảng 2. 1. Định nghĩa biến số độc lập

Biến số	Định nghĩa
ĐẶC ĐIỂM CỦA TRẺ	
Giới tính	Biến nhị giá với các giá trị: - Nam - Nữ
Tuổi	Biến định lượng sử dụng đơn vị “tháng” được tính bằng số tháng từ ngày sinh của trẻ đến ngày nhập viện.

Biến số	Định nghĩa
Nhóm tuổi	Biến thứ tự với các giá trị tăng dần: - Dưới 12 tháng - Từ 12 đến 24 tháng - Từ 25 đến 36 tháng - Trên 36 tháng
Tình trạng dinh dưỡng Nhóm biến số đánh giá tình trạng dinh dưỡng của trẻ gồm 4 biến số nhẹ cân, thấp còi (suy dinh dưỡng mạn), gầy còm (suy dinh dưỡng cấp), thừa cân-béo phì. Xác định thông qua các chỉ số BMI (chỉ số khối cơ thể), WA (cân nặng theo tuổi), HA (chiều cao theo tuổi), WH (cân nặng theo chiều cao). Cách tính và phân loại dựa theo hướng dẫn của WHO 2018 [62]. Cân nặng (đơn vị kilogram), chiều cao đứng/chiều dài nằm (đơn vị centimet), và tuổi (theo tháng) được sử dụng để tính và phân loại các chỉ số trên.	
Nhẹ cân	Biến nhị giá gồm các giá trị: - Có: khi $WA < -2\text{ SD}$ - Không: khi $WA \geq -2\text{ SD}$
Thấp còi (suy dinh dưỡng mạn)	Biến nhị giá gồm các giá trị: - Có: khi $HA < -2\text{ SD}$ - Không: khi $HA \geq -2\text{ SD}$
Gầy còm (suy dinh dưỡng cấp)	Biến nhị giá gồm các giá trị: - Có: khi $WH < -2\text{ SD}$ - Không: khi $WH \geq -2\text{ SD}$
Thừa cân-béo phì	Biến nhị giá gồm các giá trị: - Có: khi $BMI \geq 2\text{ SD}$ - Không: khi $BMI < 2\text{ SD}$

Biến số	Định nghĩa
Tiền sử bị TCM	Biến nhị giá với các giá trị: - Có: khi người chăm sóc trả lời đã từng bị TCM - Không: khi người chăm sóc trả lời chưa từng bị.
ĐẶC ĐIỂM CỦA NGƯỜI CHĂM SÓC CHÍNH	
Tuổi của người chăm sóc chính	Biến định lượng với đơn vị “năm” Giá trị của biến được tính bằng hiệu số của năm phỏng vấn và năm sinh của người chăm sóc chính.
Nhóm tuổi của người chăm sóc chính	Biến thứ tự với các giá trị: - < 30 tuổi - Từ 30 đến 34 tuổi - ≥ 35 tuổi
Nghề nghiệp của người chăm sóc chính	Biến danh định xác định công việc chính của người chăm sóc chính trong vòng 12 tháng từ thời điểm phỏng vấn trở về trước. Các giá trị của biến bao gồm: - Nội trợ - Nông dân - Công nhân, viên chức - Khác
Trình độ học vấn của người chăm sóc chính	Biến số thứ tự thể hiện cấp học cao nhất mà đối tượng đã học. Giá trị của biến gồm: - Cấp 1 - Cấp 2 - Cấp 3, Đại học/Sau Đại học

Biến số	Định nghĩa
BIẾN SỐ ĐẶC ĐIỂM DỊCH TỄ HỌC	
<i>Biến số về người chăm sóc trẻ trong 14 ngày trước khi trẻ phát bệnh</i>	
Quan hệ trong gia đình với trẻ	Biến danh định thể hiện các mối quan hệ của người chăm sóc với trẻ. Biến số có 4 giá trị gồm: - Mẹ (Nữ) - Cha (Nam) - Ông/bà - Khác
Người chăm sóc	Biến nhị giá gồm các giá trị: - Nam - Nữ
Tuổi	Biến định lượng với đơn vị “năm”.
Nhóm tuổi	Biến thứ tự với các giá trị: - < 30 tuổi - Từ 30 đến 34 tuổi - ≥ 35 tuổi
Nghề nghiệp	Biến danh định xác định công việc chính của người chăm sóc trong vòng 12 tháng từ thời điểm phỏng vấn trở về trước. Các giá trị của biến bao gồm: - Nội trợ - Nông dân - Công nhân, viên chức - Khác

Biến số	Định nghĩa
Trình độ học vấn	Biến thứ tự với các giá trị tăng dần của trình độ học vấn. Giá trị của biến gồm: - Cấp 1 - Cấp 2 - Cấp 3
Rửa tay sau khi đi vệ sinh (<i>thực hiện trong 12 tháng trước, tính từ khi trẻ phát bệnh</i>)	Biến nhị giá gồm các giá trị: - Có: khi đối tượng luôn rửa tay sau khi đi vệ sinh - Không: trong các trường hợp còn lại
Rửa tay trước khi chăm sóc trẻ (<i>thực hiện trong 12 tháng trước, tính từ khi trẻ phát bệnh</i>)	Biến nhị giá gồm các giá trị: - Có: đối tượng luôn rửa tay trước khi chăm sóc trẻ - Không: trong các trường hợp còn lại
Rửa tay sau khi chăm sóc trẻ (<i>thực hiện trong 12 tháng trước, tính từ khi trẻ phát bệnh</i>)	Biến nhị giá gồm các giá trị: - Có: đối tượng luôn rửa tay sau khi chăm sóc trẻ - Không: trong các trường hợp còn lại
Rửa tay trước khi chế biến thức ăn cho trẻ (<i>thực hiện trong 12 tháng trước, tính từ khi trẻ phát bệnh</i>)	Biến nhị giá gồm các giá trị: - Có: đối tượng luôn rửa tay trước khi chế biến thức ăn - Không: trong các trường hợp còn lại
Rửa tay trước khi cho trẻ ăn (<i>thực hiện trong 12 tháng trước, tính từ khi trẻ phát bệnh</i>)	Biến nhị giá gồm các giá trị: - Có: đối tượng luôn rửa tay trước khi cho trẻ ăn - Không: trong các trường hợp còn lại

Biến số	Định nghĩa
Rửa đồ chơi của trẻ	Biến nhị giá gồm các giá trị: - Có: đối tượng có rửa đồ chơi của trẻ ít nhất 01 lần trong vòng 14 ngày kể từ ngày phát bệnh trở về trước - Không: trong trường hợp còn lại.
Tiếp xúc với người bệnh TCM	Biến nhị giá với các giá trị : - Có: khi đối tượng có tiếp xúc với người bệnh TCM trong vòng 14 ngày kể từ ngày phát bệnh trở về trước - Không: trong trường hợp còn lại.
<i>Biến số về đặc điểm chăm sóc trẻ</i>	
Chế độ ăn trong 6 tháng đầu	Biến danh định có 3 giá trị gồm: - Sữa mẹ hoàn toàn - Sữa mẹ + Sữa công thức - Sữa công thức
Trẻ đang đi học	Biến nhị giá với các giá trị: - Có: khi trẻ đang đi học tại trường tiểu học, mẫu giáo, nhà trẻ... - Không: khi trẻ chưa đi học.
Trẻ tiếp xúc với người bệnh TCM trong vòng 14 ngày	Biến nhị giá với các giá trị: - Có: khi trẻ có tiếp xúc với người bệnh TCM trong vòng 14 ngày tính từ ngày khảo sát trở về trước. - Không: khi người chăm sóc cho rằng trẻ không tiếp xúc với người bệnh TCM trong vòng 14 ngày tính từ ngày khảo sát về trước.

Biến số	Định nghĩa
Trẻ đến chơi tại khu giải trí, đông người trong vòng 14 ngày	Biến nhị giá với các giá trị: - Có: khi trẻ có đến các khu giải trí, đông người trong vòng 14 ngày tính từ ngày khảo sát trở về trước. - Không: khi người chăm sóc cho rằng trẻ không đến các khu vui chơi, đông người trong vòng 14 ngày tính từ ngày khảo sát về trước.
<i>Biến số điều kiện vệ sinh môi trường</i>	
Số người trong gia đình	Biến định lượng được tính là tổng số người đang cùng chung sống trong gia đình.
Số lượng trẻ dưới 5 tuổi/hộ gia đình	Biến nhị giá với các giá trị: - 1 trẻ: gia đình chỉ có 1 trẻ dưới 5 tuổi - >1 trẻ: gia đình có từ 2 trẻ dưới 5 tuổi trở lên.
Tình trạng nhà ở	Là biến định tính được xác định dựa vào Thông tư liên bộ số 7-LB/TT ngày 30/9/1991 với các giá trị Phân loại nhà: - Rộng rãi: gồm nhà biệt thự hoặc cấp I, II - Trung bình: tương đương nhà cấp III - Chật chội: gồm nhà cấp IV và nhà tạm

Biển số	Định nghĩa
Điều kiện vệ sinh	Là biến định tính được xác định dựa vào Thông tư liên bộ số 7-LB/TT ngày 30/9/1991 với các giá trị Phân hạng nhà: - Tốt (hạng 1): đạt 4 tiêu chuẩn đầu đối với biệt thự và 3 tiêu chuẩn đầu của của nhà cấp I,II,III,IV được xếp vào hạng 1. - Trung bình (hạng 2): đạt ở mức 70 - 80 % so với hạng 1 - Kém (hạng 3): đạt dưới 70 % so với hạng 1

Biến số	Định nghĩa
Biến số đặc điểm lâm sàng từ lúc khởi phát đến khi nhập viện - Đau miệng (được xác định qua hỏi và/khám thấy vết loét + chảy nước miếng + quấy khóc). - Nôn ói - Tiêu chảy - Sốt >39°C - Quấy khóc - Loét miệng - Ban - Bóng nước - Thở nhanh - Thở bất thường - Co giật - Tím tái - Dấu hiệu màng não - Liệt mềm cấp - Rối loạn tri giác	Các biến số đặc điểm lâm sàng lúc khởi phát đến khi nhập viện được xác định thông qua quá trình khám và hỏi bệnh. Tổng cộng 15 biến số nhị giá được quan sát được xác định thông qua các câu trả lời của người chăm sóc và xác nhận sau quá trình khám bệnh của bác sĩ trong bệnh án. Các biến nhị giá có giá trị gồm: - Có - Không

<i>Biến số đặc điểm lâm sàng xuất hiện sau khi nhập viện</i> - Mạch >130 nhịp/phút - CRT > 2giây - Huyết áp hạ/Huyết áp kẹt - SpO2 < 92% - Rối loạn tri giác (GCS<10) - Yếu liệt chi - Nuốt sặc, thay đổi giọng nói - Chới với (myoclonic jerks) - Giật mình - Tăng trương lực cơ - Ngủ gà - Thở nhanh - Lơ mơ/hôn mê - Run chi, đi đứng loạn choạng - Rung giật nhãn cầu, lác mắt - Thở bất thường - Tím tái - Ngưng thở, thở nấc - Phù phổi cấp	Các biến số thể hiện các đặc điểm lâm sàng xuất hiện sau khi nhập viện đến khi kết thúc quá trình điều trị. Tất cả 19 biến số được ghi nhận thông qua kết quả khám và theo dõi được cập nhật trong hồ sơ bệnh án. Các biến nhị giá với các giá trị gồm - Có - Không
---	---

Biến số	Định nghĩa
<i>Các biến số phân độ bệnh TCM lúc nhập viện</i>	
Độ TCM lúc nhập viện	Biến thứ tự được xác định thông qua quá trình khám bệnh lúc nhập viện. Các giá trị của biến tương ứng với mức độ nặng tăng dần theo hướng dẫn phân độ TCM của Bộ Y tế gồm: - Độ 1 - Độ 2a - Độ 2b - Độ 3 - Độ 4
Phân độ TCM lúc nhập viện	Biến nhị giá với các giá trị: - Nặng: có phân độ từ 2b đến độ 4 - Nhẹ: có phân độ từ 1 và 2a
<i>Biến số về đặc điểm cận lâm sàng trên bệnh nhân TCM</i>	
Gồm 5 biến số được ghi nhận từ các kết quả xét nghiệm trong quá trình theo dõi và điều trị của trẻ, bao gồm:	
Bạch cầu máu	Biến nhị giá gồm các giá trị: - $BC > 16.000/mm^3$ - $BC \leq 16.000/mm^3$
Tiểu cầu máu	Biến nhị giá gồm các giá trị: - $TC > 400.000/mm^3$ - $TC \leq 400.000/mm^3$
Đường huyết	Biến nhị giá gồm các giá trị: - $>180mg\%$ - $\leq 180mg\%$
CRP $>10mg/dL$	Biến nhị giá với giá trị - Có - Không

Biến số	Định nghĩa
Chủng virus	Biến nhị giá gồm các giá trị: - EV-A71 - Enterovirus khác
<i>Các biến số đặc điểm điều trị bệnh TCM</i> - Phenobarbital uống - Milrinone - Phenobarbital tiêm tĩnh mạch (TTM) - Gammaglobulin TTM - Lọc máu - Kháng sinh - Cung cấp oxy	Là các biến nhị giá ghi nhận các chỉ định điều trị của đối tượng trong suốt quá trình điều trị. Có 7 biến được ghi nhận ở dạng nhị giá với các giá trị của biến lần lượt là: - Có - Không
<i>Các biến số kết quả điều trị TCM</i> Thể hiện kết quả điều trị được ghi nhận sau khi kết thúc quá trình điều trị. Các biến được ghi nhận bao gồm các biến được liệt kê sau đây.	
Thời gian nằm viện	Biến định lượng với đơn vị ngày được tính bằng hiệu số giữa ngày xuất viện và nhập viện
Nhóm thời gian nằm viện	Biến thứ tự gồm 4 giá trị: - 1-3 ngày - 4-7 ngày - 8-14 ngày - ≥ 15 ngày
Tình trạng khi ra viện	Biến nhị giá, gồm các giá trị: - Chuyển viện/biến chứng - Hồi phục

Bảng 2. 2. Định nghĩa biến số phụ thuộc

Biến số	Định nghĩa
Độ TCM lúc xuất viện	Biến nhị giá, gồm các giá trị: - Nặng: ứng với trường hợp có phân độ từ 2b đến 4. - Nhẹ: ứng với trường hợp có phân độ từ 2a và 1

- **Phương pháp xử lý dữ kiện**

- Làm sạch số liệu: kiểm tra và sửa chữa bảng dữ liệu giảm thiểu số liệu sai do nhập liệu.
- Nhập liệu bằng Epidata 3.1
- Xử lý và phân tích bằng Stata 13.0
- Thống kê mô tả tỉ lệ biến định tính, định lượng
- Thống kê phân tích mối liên quan của yếu tố dịch tễ, lâm sàng, cận lâm sàng và chủng virus với bệnh TCM nặng.

1.2.8 Phân tích dữ kiện

- Các biến định lượng có phân phối chuẩn được mô tả bằng trung bình và độ lệch chuẩn. Biến thời gian nằm viện có phân phối không bình thường được mô tả bằng trung vị và khoảng tứ phân vị.
- Các biến định tính được mô tả bằng tần số và tỉ lệ.
- Kiểm định Chi bình phương được sử dụng để xác định mối liên quan giữa các biến nhị giá và danh định với phân độ TCM lúc ra viện. Kiểm định chính xác Fisher's được sử dụng thay thế trong trường hợp điều kiện vọng trị của kiểm định Chi bình phương không thỏa.
- Kiểm định T-test được sử dụng để xác định mối liên quan giữa các biến định lượng với phân độ TCM lúc ra viện.
- Tỉ số, tỉ lệ được sử dụng để ước lượng độ mạnh của mối quan hệ giữa các yếu tố với phân độ TCM lúc ra viện.

- Mô hình hồi quy logistic được sử dụng để xác định các yếu tố thực sự cho thấy mối liên quan khi xét trong bối cảnh nhiều yếu tố cùng ảnh hưởng đến phân độ TCM lúc ra viện.

1.3 Kiểm soát sai lệch

1.3.1 Kiểm soát sai lệch thông tin

- Các điều tra viên sẽ có trình độ chuyên môn khác nhau có thể gây sai lệch trong chọn mẫu nên các điều tra viên sẽ được tập huấn trước khi tiến hành thu thập dữ kiện nghiên cứu.
- Các máy xét nghiệm được nội kiểm, ngoại kiểm theo đúng qui định của Bộ Y tế Việt Nam nhằm đảm bảo tính tin cậy của kết quả xét nghiệm.
- Sử dụng bệnh án nghiên cứu được thiết kế sẵn trong quá trình thu thập dữ kiện giúp đảm bảo thu thập đầy đủ các thông tin cần thiết cho nghiên cứu.

1.3.2 Kiểm soát sai lệch chọn lựa

- Các chẩn đoán và phân độ có thể bị ảnh hưởng bởi các yếu tố chủ quan thuộc bác sĩ điều trị. Để tăng tính tin cậy cho các chẩn đoán và phân độ, tất cả các chẩn đoán và phân nhóm được thống nhất bởi 02 bác sĩ gồm Bác sĩ điều trị thuộc bệnh viện và bác sĩ thuộc nghiên cứu.
- Nhằm đảm bảo Y đức và hạn chế các trường hợp từ chối tham gia nghiên cứu dẫn đến sai lệch, người chăm sóc chính trẻ được giới thiệu nghiên cứu, giải thích, hướng dẫn và ký đồng thuận khi tham gia nghiên cứu.

1.4 Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu của chúng tôi là nghiên cứu tìm hiểu các yếu tố liên quan đến độ nặng TCM với thiết kế bệnh-chứng. Kết quả nghiên cứu cung cấp thêm thông tin về tình hình dịch bệnh, diễn biến cũng như các triệu chứng lâm sàng liên quan đến tiên lượng bệnh. Qua thực tế điều trị các trường hợp bệnh TCM độ 2b, 3, 4 hi vọng mở ra một số vấn đề mới trong theo dõi và điều trị thích hợp, hiệu quả, tích cực đối với bệnh TCM đặc biệt là các trường hợp bệnh nặng.

Quá trình thực hiện nghiên cứu đảm bảo tính tự nguyện và không phương hại đến đối tượng nghiên cứu. Người chăm sóc của bệnh nhi tham gia nghiên cứu được giải thích đầy đủ về mục đích, ý nghĩa, quy trình nghiên cứu, quyền lợi của bệnh nhi

khi tham gia nghiên cứu. Bệnh nhi chỉ được chọn vào nghiên cứu khi có sự đồng ý của người thân và có thể từ chối tham gia hoặc rời khỏi nghiên cứu bất cứ khi nào người thân muốn. Những dữ liệu cần nghiên cứu được ghi nhận thông qua bệnh sử, tiền căn, quá trình khám bệnh thông thường và tiến hành một số xét nghiệm cần thiết ở cả hai nhóm bệnh nặng và không nặng, xét nghiệm này là những xét nghiệm thường qui phục vụ trong quá trình điều trị và bệnh nhi không phải chi trả cho các xét nghiệm này. Nghiên cứu không làm ảnh hưởng đến quá trình điều trị của bệnh nhi tham gia nghiên cứu. Thông tin nhận dạng cá nhân được bảo mật thông qua việc mã hóa đối tượng. Tất cả các dữ liệu thu thập chỉ phục vụ cho mục đích nghiên cứu.

Nghiên cứu đã được sự chấp thuận của hội đồng đạo đức Đại học Y dược TP Hồ Chí Minh, Bệnh viện Nhi Đồng 1 và của Ngành Y tế tỉnh Tiền Giang.

CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Từ quá trình thu thập dữ kiện, nghiên cứu đã đưa vào phân tích 280 bệnh nhân chia theo tỉ lệ 1:1 cho hai nhóm Bệnh nhẹ: Bệnh nặng, được xử lý bằng phần mềm STATA 13.0 cho ra kết quả như sau:

2.1 Đặc điểm dịch tễ, lâm sàng, cận lâm sàng, phân độ và điều trị bệnh TCM

2.1.1 Đặc điểm của đối tượng tham gia nghiên cứu

Bảng 3. 1. Đặc điểm của đối tượng tham gia nghiên cứu (n=280)

Đặc điểm	Tần số	Tỉ lệ %
Giới		
Nam	171	61,1
Nữ	109	38,9
Nhóm tuổi (tháng)		
<12th	49	17,5
12-24th	110	39,3
25 - 36 th	77	27,5
>36 th	44	15,7
Tình trạng dinh dưỡng		
Nhẹ cân	7	2,5
Thấp còi	23	8,2
Gầy còm	16	5,7
Thừa cân/ Béo phì	15	5,5
Tuổi của người chăm sóc chính (năm)[¥]	30,8	4,3
Nhóm tuổi người chăm sóc chính (năm) (ko)		
<30	100	35,7
30-34	119	42,5
≥35	61	21,8

Đặc điểm	Tần số	Tỉ lệ %
Nghề nghiệp người chăm sóc chính		
Nội trợ	96	34,3
Nông dân	64	22,9
Công nhân, viên chức	64	22,9
Khác	56	20,0
Trình độ học vấn người chăm sóc chính		
Cấp 1	7	2,5
Cấp 2	131	46,8
Cấp 3	142	50,7

¥Báo cáo trung bình và độ lệch chuẩn

Kết quả nghiên cứu cho thấy tỉ lệ nam (61,1%) cao hơn tỉ lệ nữ (38,9%) trong nghiên cứu. Trong đó, tuổi trung bình của trẻ là $2 \pm 1,2$ tuổi với nhóm tuổi từ 1 đến nhỏ hơn 2 tuổi 39,3%. Tình trạng dinh dưỡng thấp còi chiếm tỉ lệ 8,2 %, thừa cân béo phì chiếm tỉ lệ 5,5%. Đặc điểm của người chăm sóc chính có độ tuổi trung bình là $30,8 \pm 4,3$ tuổi, nhóm tuổi từ 30 – 34 tuổi chiếm đa số (42,5%). Nghề nghiệp nội trợ (34,3%), Công nhân và viên chức chiếm 22,9%, trình độ học vấn cấp 2 và cấp 3 chiếm tỉ lệ cao với 46,8% và 50,7%.

2.1.2 Đặc điểm dịch tễ học bệnh TCM

Bảng 3. 2. Đặc điểm dịch tễ học bệnh TCM (n=280)

Đặc điểm	Tần số	Tỉ lệ %
NGƯỜI CHĂM SÓC TRONG VÒNG 14 NGÀY TRƯỚC KHI PHÁT BỆNH		
Quan hệ trong gia đình với trẻ		
Mẹ	235	83,9
Cha	12	4,3
Ông bà	33	11,8

Đặc điểm	Tần số	Tỉ lệ %
Giới		
Nam	12	4,3
Nữ	268	95,7
Tuổi người chăm sóc chính (năm) [‡]	34,0	9,6
Nhóm tuổi người chăm sóc chính (năm)		
<30	87	31,1
30-34	107	38,2
≥35	86	30,7
Nghề nghiệp		
Nội trợ	109	38,9
Nông dân	59	21,1
Công nhân, viên chức	51	18,2
Khác	61	21,8
Trình độ học vấn		
Cấp 1	10	3,6
Cấp 2	127	45,4
Cấp 3	143	51,1
Tiền sử bị TCM	41	14,6
Tiếp xúc với người bệnh TCM trong vòng 14 ngày	68	24,3
Rửa tay sau khi đi vệ sinh	277	98,9
Rửa tay trước khi chăm sóc trẻ	254	90,7
Rửa tay sau khi chăm sóc trẻ	222	79,3
Rửa tay trước khi chế biến thức ăn	254	90,7
Rửa tay trước khi cho trẻ ăn	239	85,4
Rửa đồ chơi của trẻ	111	39,6

Đặc điểm	Tần số	Tỉ lệ %
ĐẶC ĐIỂM CHĂM SÓC		
Chế độ ăn trong 6 tháng đầu đời		
Sữa mẹ hoàn toàn	9	3,2
Sữa mẹ + sữa công thức	48	17,1
Sữa công thức	223	79,6
Trẻ đang đi học	67	23,9
Trẻ tiếp xúc người bệnh TCM trong vòng 14 ngày	131	46,8
Trẻ đến chơi tại khu giải trí, đông người trong vòng 14 ngày	190	67,9
ĐIỀU KIỆN VỆ SINH MÔI TRƯỜNG		
Số người sống trong gia đình	4	1
Số trẻ em dưới 5 tuổi/hộ gia đình		
1	52	18,6
>1	228	81,4
Diện tích ở bình quân đầu người		
Rộng rãi	65	23,2
Trung bình	201	71,8
Chật chội	14	5
Điều kiện vệ sinh nhà ở		
Tốt	87	31,1
Trung bình	188	67,1
Kém	5	1,8

Trong số những người chăm sóc trẻ, mẹ chiếm cao nhất 83,9%, nữ giới chiếm 95,7%. Tuổi trung bình của người chăm sóc là $34 \pm 9,6$ tuổi tương ứng với nhóm tuổi 30 – 34 chiếm tỉ lệ cao nhất (38,2%). Nghề nội trợ chiếm tỉ lệ lớn gần 40%, trong đó trình độ học vấn trung học chiếm 96,5%. Trong số họ, số người đã từng mắc bệnh

TCM chỉ chiếm 14,6% và có 24,3% tiếp xúc với người bệnh TCM trong vòng 14 ngày. Các thói quen như rửa tay sau khi đi vệ sinh, rửa tay trước khi chăm sóc trẻ, rửa tay sau khi chăm sóc trẻ, rửa tay trước khi chế biến thức ăn, rửa tay trước khi cho trẻ ăn đều chiếm tỉ lệ cao lần lượt là 98,9%, 90,7%, 79,3%, 90,7%, 85,4%, tuy nhiên chỉ có 39,6% người nhà có rửa đồ chơi của trẻ trong 14 ngày.

Về đặc điểm chăm sóc, chỉ có 3,2% trẻ được bú mẹ hoàn toàn trong 6 tháng đầu, tỉ lệ trẻ đang đi học chiếm 23,9%. Trẻ có tiếp xúc người bệnh TCM trong vòng 14 ngày chiếm 46,8%. Trẻ đến chơi tại khu giải trí trong vòng 14 ngày chiếm 67,9%.

Về điều kiện vệ sinh môi trường, số người sống trong gia đình của các đối tượng nghiên cứu có trung bình là 4 người, trong đó gia đình có số lượng trẻ dưới 5 tuổi từ 02 trẻ trở lên chiếm tỉ lệ 81,4%. Không gian nhà ở có kích thước trung bình chiếm đa số 71,8% và điều kiện vệ sinh nhà ở trung bình vẫn chiếm đa số 67,1%.

2.1.3 Đặc điểm lâm sàng từ lúc khởi phát đến khi nhập viện

Bảng 3. 3. Đặc điểm lâm sàng từ lúc khởi phát bệnh đến khi nhập viện (n=280)

Đặc điểm	Tần số	Tỉ lệ %	Đặc điểm	Tần số	Tỉ lệ %
Đau miệng	187	66,8	Thở nhanh	10	3,6
Nôn ói	90	32,1	Thở bất thường	8	2,9
Tiêu chảy	38	13,6	Co giật	19	6,8
Sốt >39°C	9	3,2	Tím tái	9	3,2
Quấy khóc	204	72,9	Dấu hiệu màng não	3	1,1
Loét miệng	250	89,3	Liệt mềm cấp	0	0
Hồng ban	269	96,1	Rối loạn tri giác	4	1,4
Bóng nước	269	96,1	Độ TCM lúc nhập viện		
			1	5	1,8
			2a	165	58,9
			2b	99	35,4
			3	10	3,6
			4	1	0,4

Độ TCM lúc nhập viện		
Nặng (độ 2b -4)	110	39,3
Nhẹ (độ 1 và 2a)	170	60,7

Triệu chứng lâm sàng từ lúc khởi phát bệnh đến khi nhập viện cao nhất là hồng ban và bóng nước chiếm 96,1%, các triệu chứng khác xuất hiện lần lượt là loét miệng (89,3%), quấy khóc (72,9%), đau miệng (66,8%), nôn ói (32,1%), tiêu chảy (13,6%), sốt > 39°C (3,2%). Ngoài ra các dấu hiệu bệnh TCM nặng xuất hiện lần lượt là co giật (6,8%), thở nhanh (3,6%), tím tái (3,2%), thở bất thường (2,9%), rối loạn tri giác (1,4%), dấu hiệu màng não (1,1%).

Trẻ nhập viện được chẩn đoán độ ở nhóm nhẹ là 60,7% (độ 1 và 2a) và nhóm nặng chiếm 39,3% (độ 2b -4).

2.1.4 Đặc điểm lâm sàng xuất hiện sau khi nhập viện

Bảng 3. 4. Đặc điểm lâm sàng xuất hiện sau khi nhập viện (n=280)

Đặc điểm	Tần số	Tỉ lệ %
Mạch >130 lần/phút	97	34,6
CRT > 2 giây	2	0,7
Huyết áp hạ/huyết áp kẹt	1	0,4
SpO2 < 92%	5	1,8
Rối loạn tri giác (GCS <10)	10	3,6
Yếu liệt chi	2	0,7
Nước sặc, thay đổi giọng nói	3	1,1
Chới với	56	20
Giật mình	244	87,1
Tăng trương lực cơ	4	1,4
Ngủ gà	29	10,4
Thở nhanh	7	2,5
Lơ mơ/hôn mê	10	3,6

Đặc điểm	Tần số	Tỉ lệ %
Run chi, đi đứng loạng choạng	39	13,9
Rung giật nhãn cầu, lác mắt	0	0
Thở bất thường	13	4,6
Tím tái	4	1,4
Ngưng thở, thở nấc	5	1,8
Phù phổi cấp	1	0,4

Triệu chứng lâm sàng của trẻ xuất hiện sau khi nhập viện thường gặp là giật mình (87,1%), mạch nhanh >130 lần/phút (34,6%), chói với (20%), run chi, đi đứng loạng choạng (13,9%) và ngủ gà (10,4%).

2.1.5 Đặc điểm cận lâm sàng trên bệnh nhân TCM

Bảng 3. 5. Đặc điểm cận lâm sàng trên bệnh nhân TCM (n=280)

Đặc điểm	Tần số	Tỉ lệ %
Bạch cầu > 16.000/mm ³	32	11,4
Tiểu cầu > 400.000/mm ³	23	8,2
Đường huyết > 180mg%	34	12,14
CRP > 10mg/l	10	3,6

BỆNH PHÂN

Phân

Dương tính	223	79,6
Âm tính	57	20,4
Chủng virus gây bệnh	2,2	1,6
EV-A71	238	85,0
Enterovirus khác EV-A71	42	15,0

Các đặc điểm cận lâm sàng lúc nhập viện: tỉ lệ bạch cầu cao (Bạch cầu >16.000/mm³) chỉ chiếm 11,4%, tỉ lệ đường huyết >180mg% chiếm 12,14% và CRP >10mg/l chỉ chiếm 3,6%.

2.1.6 Đặc điểm điều trị bệnh TCM

Bảng 3. 6. Đặc điểm điều trị bệnh TCM (n=280)

Đặc điểm	Tần số	Tỉ lệ %
Phenobarbital uống	240	85,7
Milrinone	9	3,2
Phenobarbital TTM	108	38,6
Gammaglobulin TTM	47	16,8
Lọc máu	5	1,8
Kháng sinh	214	76,4
Cung cấp oxy	31	11,1

Đa số trẻ được điều trị bằng Phenobarbital đường uống chiếm 85,7%, sử dụng đường truyền tĩnh mạch chiếm tỉ lệ thấp hơn (38,6%). Trẻ có sử dụng kháng sinh chiếm tỉ lệ khá cao (76,4%). Rất ít trường hợp trẻ có sử dụng Gammaglobulin TTM (16,8%), Milrinone (3,2%), lọc máu (1,8%), chỉ có 11,1% trẻ cần được cung cấp oxy.

2.1.7 Kết quả điều trị bệnh TCM

Bảng 3. 7. Kết quả điều trị bệnh TCM (n=280)

Đặc điểm	Tần số	Tỉ lệ %
Thời gian nằm viện (ngày)	5	3 - 7
Nhóm thời gian nằm viện (ngày)		
1-3	74	26,4
4-7	138	49,3
8-14	59	21,1
≥15	9	3,2
Độ TCM lúc ra viện		
2a	140	50
2b	114	40,7

Đặc điểm	Tần số	Tỉ lệ %
3	21	7,5
4	5	1,8
Tình trạng khi ra viện		
Chuyển viện/biến chứng	17	6,1
Hồi phục	263	93,9

Thời gian nằm viện trung bình của trẻ 5 ngày (từ 4-7 ngày là 49,3%). Chẩn đoán lúc ra viện độ 2a chiếm đa số (50%), độ 3 và 4 chiếm tỉ lệ rất thấp (7,5% và 1,8%). Đa số trẻ hồi phục tốt (93,9%).

2.2 Mối liên quan giữa các yếu tố dịch tễ với bệnh TCM nặng

Bảng 3. 8. Mối liên quan giữa đặc điểm của bệnh nhi với bệnh TCM nặng

Đặc điểm	Độ TCM lúc ra viện		p	OR (KTC 95%)
	Nặng	Nhẹ		
	(n=140)	(n=140)		
Giới				
Nam	89 (63,6)	82 (58,6)	0,391	1,23 (0,76 – 2,00)
Nữ	51 (36,4)	58 (41,4)		1
Nhóm tuổi (tháng)				
<12th	19 (13,6)	30 (21,4)	0,055	1
12-24th	64 (45,1)	46 (32,9)		2,16 (1,09 - 4,31)
25 - 36 th	40 (29,3)	37 (26,4)		1,75 (0,85 - 3,62)
>36 th	17 (12,1)	27 (19,3)		0,99 (0,43 - 2,29)
Tình trạng dinh dưỡng				
Nhẹ cân	4(12,9)	3 (10,0)		1
Thấp còi	16 (51,6)	7 (23,3)	0,541	0,58 (0,01 – 1,50)
Gầy còm	6 (19,4)	10 (33,3)	0,381	0,22 (0,25 – 20,24)

Đặc điểm	Độ TCM lúc ra viện		p	OR (KTC 95%)
	Nặng (n=140)	Nhẹ (n=140)		
Thừa cân, béo phì	5(16,1)	10 (33,4)	0,290	2,66 (0,29- 25,08)
Tuổi của người chăm sóc chính (năm) [‡]	30,8 (4,3)	30,8 (4,3)	0,967	1,00 (0,95 - 1,06)
Nhóm tuổi người chăm sóc chính (năm)				
<30	46 (32,9)	54 (38,6)	0,291	1
30-34	66 (47,1)	53 (37,9)		1,46 (0,86 - 2,49)
≥35	28 (20,0)	33 (23,6)		1,00 (0,53 - 1,89)
Nghề nghiệp người chăm sóc chính				
Nội trợ	43 (30,7)	53 (37,9)	0,172	1
Nông dân	35 (25,0)	29 (20,7)		1,49 (0,79 - 2,81)
Công nhân, viên chức	38 (27,1)	26 (18,6)		1,80 (0,95 - 3,42)
Khác	24 (17,1)	32 (22,9)		0,92 (0,48 - 1,80)
Trình độ học vấn người chăm sóc chính				
Cấp 1	3 (2,1)	4 (2,9)	0,115 [¢]	1
Cấp 2	74 (52,9)	57 (40,7)		1,73 (0,37 - 8,04)
Cấp 3	63 (45,0)	79 (56,4)		1,06 (0,23 - 4,93)

[‡]Báo cáo trung bình và độ lệch chuẩn; [¢]Kiểm định chính xác Fisher

Chúng tôi không tìm thấy mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa đặc điểm của trẻ với độ nặng bệnh TCM.

Bảng 3. 9. Mối liên quan giữa đặc điểm dịch tễ và bệnh TCM nặng

Đặc điểm	Độ TCM lúc ra viện		p	OR (KTC 95%)
	Nặng	Nhẹ		
	(n=140)	(n=140)		
NGƯỜI CHĂM SÓC				
Người chăm sóc trẻ trong vòng 14 ngày trước khi phát bệnh				
Mẹ	117 (83,6)	118 (84,3)	0,154 ^c	1
Cha	10 (7,1)	2 (1,4)		3,03 (0,80 - 11,46)
Ông bà	13 (9,3)	20 (14,3)		0,74 (0,36 - 1,55)
Giới				
Nam	10 (7,1)	2(1,4)	0,103 ^c	4,18 (0,87 - 20,06)
Nữ	130 (92,9)	138 (98,6)		1
Tuổi người chăm sóc chính (năm) [¥]	33,6 (9,2)	34,5 (10)	0,476	0,99 (0,97 - 1,02)
Nhóm tuổi người chăm sóc chính (năm)				
<30	40 (28,6)	47 (33,6)	0,182	1
30-34	61 (43,6)	46 (32,9)		1,56 (0,88 - 2,75)
≥35	39 (27,9)	47 (33,6)		0,97 (0,54 - 1,77)
Nghề nghiệp				
Nội trợ	49 (35,0)	60 (42,9)	0,278	1
Nông dân	34 (24,3)	25 (17,9)		1,67 (0,88 - 3,16)
Công nhân, viên chức	29 (20,7)	22 (15,7)		1,61 (0,83 - 3,16)
Khác	28 (20,0)	33 (23,6)		1,04 (0,55 - 1,95)
Trình độ học vấn				
Tiểu học	3 (2,1)	7 (5,0)	0,014 ^c	0,94 (0,20 - 4,36)
THCS	75 (53,6)	52 (37,1)		1,63 (1,01 - 2,63)
PTTH	62 (44,3)	81 (57,9)		1

Đặc điểm	Độ TCM lúc ra viện		p	OR (KTC 95%)
	Nặng	Nhẹ		
	(n=140)	(n=140)		
Tiền sử bị TCM				
Có	24 (17,1)	17 (12,1)	0,237	1,50 (0,77 - 2,93)
Không	116 (82,9)	123 (87,9)		1
Rửa tay sau khi đi vệ sinh				
Có	138 (98,6)	139 (99,3)	0,999 ^c	0,50 (0,04 - 5,54)
Không	2 (1,4)	1 (0,7)		1
Rửa tay trước khi chăm sóc trẻ				
Có	128 (91,4)	126 (90,0)	0,680	1,19 (0,53 - 2,66)
Không	12 (8,6)	14 (10,0)		1
Rửa tay sau khi chăm sóc trẻ				
Có	116 (82,9)	106 (75,7)	0,140	1,55 (0,86 - 2,78)
Không	24 (17,1)	34 (24,3)		1
Rửa tay trước khi chế biến thức ăn				
Có	124 (88,6)	130 (92,9)	0,217	0,60 (0,26 - 1,36)
Không	16 (11,4)	10 (7,1)		1
Rửa tay trước khi cho trẻ ăn				
Có	120 (85,7)	119 (85)	0,866	1,06 (0,55 - 2,05)
Không	20 (14,3)	21 (15,0)		1
Rửa đồ chơi của trẻ				
Có	50 (35,7)	61 (43,6)	0,179	0,72 (0,44 - 1,16)
Không	90 (64,3)	79 (56,4)		1
Tiếp xúc với người bệnh TCM trong vòng 14 ngày				
Có	36 (25,7)	32 (22,9)	0,577	1,17 (0,68 - 2,02)
Không	104 (74,3)	108 (77,1)		1

Đặc điểm	Độ TCM lúc ra viện		p	OR (KTC 95%)
	Nặng	Nhẹ		
	(n=140)	(n=140)		
ĐẶC ĐIỂM CHĂM SÓC				
Chế độ ăn trong 6 tháng đầu đời				
Sữa mẹ hoàn toàn	2 (1,4)	7 (5,0)	0,008 ^c	0,24 (0,05 - 1,16)
Sữa mẹ + sữa công thức	16 (11,4)	32 (22,9)		0,41 (0,21 - 0,80)
Sữa công thức	122 (87,1)	101 (72,1)		1
Trẻ đang đi học				
Có	33 (23,6)	34 (24,3)	0,889	0,96 (0,56 - 1,67)
Không	107 (76,4)	106 (75,7)		1
Trẻ tiếp xúc người bệnh TCM trong vòng 14 ngày				
Có	57 (40,7)	74 (52,9)		1,63 (1,02 - 2,62)
Không	83 (59,3)	66 (47,1)	0,042	1
Trẻ đến chơi tại khu giải trí, đông người trong vòng 14 ngày				
Có	94 (67,1)	96 (68,6)	0,798	0,94 (0,57 - 1,55)
Không	46 (32,9)	44 (31,4)		1
ĐIỀU KIỆN VỆ SINH MÔI TRƯỜNG				
Số người sống trong gia đình	3,9 (0,9)	4,1 (1,0)	0,055	0,79 (0,61 - 1,01)
Số trẻ em dưới 5 tuổi/hộ gia đình				
1	18 (12,9)	34 (24,3)	0,014	0,46 (0,25 - 0,86)
>1	122 (87,1)	106 (75,7)		1
Tình trạng nhà ở				
Rộng rãi	27 (19,3)	38 (27,1)	0,224	1
Trung bình	107 (76,4)	94 (67,1)		1,60 (0,91 - 2,82)
Chật chội	6 (4,3)	8 (5,7)		1,06 (0,33 - 3,39)

Đặc điểm	Độ TCM lúc ra viện		p	OR (KTC 95%)
	Nặng	Nhẹ		
	(n=140)	(n=140)		
Điều kiện vệ sinh nhà ở				
Tốt	48 (34,3)	39 (27,9)	0,179 ^c	1
Trung bình	88 (62,9)	100 (71,4)		0,72 (0,43 - 1,19)
Kém	4 (2,9)	1 (0,7)		3,25 (0,35 - 30,28)

[‡]Báo cáo trung bình và độ lệch chuẩn; ^cKiểm định chính xác Fisher

Nghiên cứu tìm thấy mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa yếu tố trình độ học vấn với độ TCM của trẻ lúc ra viện với $p < 0,05$. Người chăm sóc có trình độ học vấn THCS thì có khả năng mắc TCM nặng gấp 1,63 (KTC 95%: 1,01 - 2,63) lần so với những người chăm sóc có trình độ học vấn THPT. Người chăm sóc có trình độ học vấn tiểu học thì có khả năng mắc TCM nặng chỉ bằng 0,94 lần (KTC 95%: 0,2 – 4,36) so với những người chăm sóc có trình độ học vấn THPT.

Có mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa đặc điểm chăm sóc trẻ với độ nặng TCM của trẻ với $p < 0,05$. Những trẻ bú sữa mẹ và sữa công thức thì có khả năng mắc TCM nặng chỉ bằng 0,41 (KTC 95%: 0,21 - 0,80) so với những trẻ bú bình hoàn toàn. Những trẻ bú sữa mẹ hoàn toàn thì khả năng trẻ bị TCM nặng chỉ bằng 0,24 lần (KTC 95%: 0,05 – 1,16) so với những trẻ bú bình hoàn toàn.

Những trẻ có tiếp xúc với người bệnh TCM thì có khả năng mắc TCM nặng gấp 1,63 lần (KTC 95%: 1,02 – 2,62) so với những trẻ không có tiếp xúc với người bệnh TCM.

Có mối liên quan giữa số lượng trẻ nhỏ dưới 5 tuổi có trong một gia đình với độ TCM của trẻ lúc ra viện với $p < 0,05$. Gia đình chỉ có 01 trẻ (dưới 5 tuổi) thì có khả năng mắc TCM nặng chỉ bằng 0,46 lần (KTC 95%: 0,25 – 0,86) so với những gia đình có từ 02 trẻ dưới 5 tuổi trở lên.

2.3 Mối liên quan giữa đặc điểm lâm sàng với bệnh TCM nặng

2.3.1 Mối liên quan giữa đặc điểm lâm sàng trước khi nhập viện với bệnh TCM nặng

Bảng 3. 10. Mối liên quan giữa đặc điểm lâm sàng trước khi nhập viện
với bệnh TCM nặng

Đặc điểm	Độ TCM lúc ra viện		p	OR (KTC 95%)
	Nặng	Nhẹ		
	(n=140)	(n=140)		
Đau miệng				
Có	83 (59,3)	104 (74,3)	0,008	0,50 (0,30 - 0,84)
Không	57 (40,7)	36 (25,7)		1
Nôn ói				
Có	54 (38,6)	36 (25,7)	0,021	1,81 (1,09 - 3,02)
Không	86 (61,4)	104 (74,3)		1
Tiêu chảy				
Có	19 (13,6)	19 (13,6)	0,999	1,00 (0,50 - 1,98)
Không	121 (86,4)	121 (86,4)		1
Sốt >39 ⁰ C				
Có	8 (5,7)	1 (0,7)	0,036 ^c	8,42 (1,04 - 68,28)
Không	132 (94,3)	139 (99,3)		1
Quấy khóc				
Có	99 (70,7)	105 (75,0)	0,420	0,80 (0,47 - 1,36)
Không	41 (29,3)	35 (25,0)		1
Loét miệng				
Có	126 (90,0)	124 (88,6)	0,699	1,16 (0,54 - 2,48)
Không	14 (10,0)	16 (11,4)		1
Ban				
Có	133 (95,0)	136 (97,1)	0,541 ^c	0,56 (0,16 - 1,95)
Không	7 (5,0)	4 (2,9)		1

Đặc điểm	Độ TCM lúc ra viện		p	OR (KTC 95%)
	Nặng (n=140)	Nhẹ (n=140)		
Bóng nước				
Có	132 (94,3)	137 (97,9)	0,217 [¢]	0,36 (0,09 - 1,39)
Không	8 (5,7)	3 (2,1)		1
Thở nhanh theo tuổi				
Có	9 (6,4)	1 (0,7)	0,019 [¢]	9,55 (1,19 - 76,42)
Không	131 (93,6)	139 (99,3)		1
Thở bất thường				
Có	7 (5,0)	1 (0,7)	0,066 [¢]	7,32 (0,89 - 60,26)
Không	133 (95,0)	139 (99,3)		1
Co giật				
Có	17 (12,1)	2 (1,4)	< 0,001 [¢]	9,54 (2,16 - 42,11)
Không	123 (87,9)	138 (98,6)		1
Tím tái				
Có	7 (5,0)	2 (1,4)	0,173 [¢]	3,63 (0,74 - 17,80)
Không	133 (95,0)	138 (98,6)		1
Dấu hiệu màng não				
Có	0	3 (2,1)	0,247 [¢]	//
Không	140 (100)	137 (97,9)		
Liệt mềm cấp				
Có	0	0	//	//
Không	140 (100)	140 (100)		
Rối loạn tri giác				
Có	3 (2,1)	1 (0,7)	0,622 [¢]	3,04 (0,31 - 29,62)
Không	137 (97,9)	139 (99,3)		1

[¢]Kiểm định chính xác Fisher

Nghiên cứu tìm thấy mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa triệu chứng đau miệng, nôn ói, sốt $> 39^{\circ}\text{C}$, thở nhanh, co giật với độ nặng TCM của trẻ trước khi nhập viện với $p < 0,05$.

- Trẻ có triệu chứng đau miệng thì có khả năng mắc TCM nặng chỉ bằng 0,5 lần (KTC 95%: 0,30 – 0,84) so với những trẻ không có triệu chứng đau miệng.
- Trẻ có triệu chứng nôn ói thì có khả năng mắc TCM nặng gấp 1,81 lần (KTC 95%: 1,09 – 3,02) so với những trẻ không có nôn ói .
- Trẻ có triệu chứng sốt $> 39^{\circ}\text{C}$ thì có khả năng mắc TCM nặng gấp 8,42 lần (KTC 95%: 1,04 – 68,28) so với những trẻ không có sốt $> 39^{\circ}\text{C}$.
- Trẻ có triệu chứng thở nhanh thì có khả năng mắc TCM nặng gấp 9,55 lần (KTC 95%: 1,19 – 76,42) so với những trẻ không có thở nhanh.
- Trẻ có triệu chứng co giật thì có khả năng mắc TCM nặng gấp 9,54 lần (KTC 95%: 2,16 – 42,11) so với những trẻ không có co giật .

2.3.2 Mối liên quan giữa triệu chứng lâm sàng sau nhập viện với bệnh TCM nặng

Bảng 3. 11. Mối liên quan giữa đặc điểm lâm sàng sau khi nhập viện với bệnh TCM nặng

Đặc điểm	Độ TCM lúc ra viện		p	OR (KTC 95%)
	Nặng	Nhẹ		
	(n=140)	(n=140)		
Mạch >130 lần/phút				
Có	93 (66,4)	4 (2,9)	<0,001 [¢]	67,28 (23,44 - 193,09)
Không	47 (33,6)	136 (97,1)		
CRT > 2 giây				
Có	2 (1,4)	0	0,498 [¢]	//
Không	138 (98,6)	140 (100)		
Huyết áp hạ / huyết áp kẹt				
Có	0	1 (0,7)	0,999 [¢]	//
Không	140 (100)	139 (99,3)		

Đặc điểm	Độ TCM lúc ra viện		p	OR (KTC 95%)
	Nặng	Nhẹ		
	(n=140)	(n=140)		
SpO ₂ < 92%				
Có	5 (3,6)	0 (0,0)	0,120 [¢]	6,22 (0,74 - 52,39)
Không	135 (96,4)	140 (100)		1
Rối loạn tri giác (GCS <10)				
Có	8 (5,7)	2 (1,4)	0,103 [¢]	4,18 (0,87 - 20,06)
Không	132 (94,3)	138 (98,6)		1
Yếu liệt chi				
Có	1 (0,7)	1 (0,7)	0,999 [¢]	1,00 (0,06 - 16,15)
Không	139 (99,3)	139 (99,3)		1
Nước sặc, thay đổi giọng nói				
Có	3 (2,1)	0	0,247 [¢]	//
Không	137 (97,9)	140 (100)		
Chới với				
Có	53 (37,9)	3 (2,1)	<0,001 [¢]	27,82 (8,43 - 91,79)
Không	87 (62,1)	137 (97,9)		1
Giật mình				
Có	119 (85,0)	125 (89,3)	0,284	0,68 (0,33 - 1,38)
Không	21 (15,0)	15 (10,7)		1
Ngủ gà				
Có	29 (20,7)	0	<0,001 [¢]	4,18 (0,87 - 20,06)
Không	111 (79,3)	140 (100)		1
Thở nhanh theo tuổi				
Có	7 (5,0)	0	0,014 [¢]	5,22 (0,74 - 52,39)
Không	133 (95,0)	140 (100)		1

Đặc điểm	Độ TCM lúc ra viện		p	OR (KTC 95%)
	Nặng	Nhẹ		
	(n=140)	(n=140)		
Lơ mơ/hôn mê				
Có	9 (6,4)	1 (0,7)	0,019 ^c	9,55 (1,19 - 76,42)
Không	131 (93,6)	139 (99,3)		1
Run chi, đi đứng loạng choạng				
Có	32 (22,9)	7 (5)	<0,001	5,63 (2,39 - 13,25)
Không	108 (77,1)	133 (95)		1
Tím tái				
Có	4 (2,9)	0	0,122 ^c	//
Không	136 (97,1)	140 (100)		
Ngưng thở, thở nấc				
Có	5 (3,6)	0 (0,0)	0,019 ^c	9,55 (1,19 - 76,42)
Không	135 (96,4)	140 (100)		1

^cKiểm định chính xác Fisher

Nghiên cứu tìm thấy mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa triệu chứng mạch >130 lần/phút, chơi với, ngủ gà, thở nhanh, lơ mơ/hôn mê, run chi, đi đứng loạng choạng, thở bất thường, ngưng thở, thở nấc với độ nặng TCM của trẻ sau khi nhập viện với $p < 0,05$.

- Những trẻ có triệu chứng mạch >130 lần/phút thì có khả năng mắc TCM nặng gấp 67,28 lần (KTC 95%: 23,44 – 193,09) so với những trẻ không có.
- Những trẻ có triệu chứng chơi với thì có khả năng mắc TCM nặng gấp 27,82 lần (KTC 95%: 8,43 – 91,79) so với những trẻ không có.
- Những trẻ có triệu chứng ngủ gà thì có khả năng mắc TCM nặng gấp 4,18 lần (KTC 95%: 0,87 - 20,06) so với những trẻ không có.
- Những trẻ có triệu chứng thở nhanh thì có khả năng mắc TCM nặng gấp 5,22 lần (KTC 95%: 0,74 - 52,39) so với những trẻ không có

- Những trẻ có triệu chứng lơ mơ/hôn mê thì có khả năng mắc TCM nặng gấp 9,55 lần (KTC 95%: 1,19 – 76,42) so với những trẻ không có.
- Những trẻ có triệu chứng run chi, đi đứng loạng choạng thì có khả năng mắc TCM nặng gấp 5,63 lần (KTC 95%: 2,39 – 13,25) so với những trẻ không có.
- Những trẻ có triệu chứng ngưng thở, thở nấc thì có khả năng mắc TCM nặng gấp 9,55 lần (KTC 95%: 1,19 – 76,42) so với những trẻ không có.

2.4 Mối liên quan giữa đặc điểm cận lâm sàng và bệnh TCM nặng

Bảng 3. 12. Mối liên quan giữa đặc điểm cận lâm sàng với bệnh TCM nặng

Đặc điểm	Độ TCM lúc ra viện		p	OR (KTC 95%)
	Nặng (n=140)	Nhẹ (n=140)		
Bạch cầu >16.000/mm ³				
Có	16 (11,4)	16 (11,4)	0,999	1,00 (0,48 - 2,09)
Không	124 (88,6)	124 (88,6)		1
Tiểu cầu >400.000/mm ³				
Có	16 (11,4)	7 (5,0)	0,050	2,45 (0,98 - 6,16)
Không	124 (88,6)	133 (95,0)		1
Đường huyết >180mg%				
Có	29 (20,7)	5 (3,6)	0,046	1,02 (1,01 – 1,23)
Không	111 (79,3)	135 (96,4)		1
CRP > 10mg/l				
Có	8 (5,7)	2 (1,4)	0,103 ^c	4,18 (0,87 - 20,06)
Không	132 (94,3)	138 (98,6)		1
BỆNH PHẨM PHÁT HIỆN VIRUS				
Phân				
Dương tính	105 (75,0)	118 (84,3)	0,054	0,56 (0,31 - 1,01)
Âm tính	35 (25,0)	22 (15,7)		1

Đặc điểm	Độ TCM lúc ra viện		p	OR (KTC 95%)
	Nặng (n=140)	Nhẹ (n=140)		
Chủng virus gây bệnh				
EV-A71	132 (94,3)	106 (75,7)	<0,001	5,29 (2,35 - 11,91)
Enterovirus khác	8 (5,7)	34 (24,3)		1

[‡]Báo cáo trung bình và độ lệch chuẩn; [¶]Kiểm định chính xác Fisher

Có mối liên quan giữa yếu tố Đường huyết >180mg%, Tiểu cầu >400.000/mm³ với độ nặng TCM của trẻ với p<0,05. Những trẻ có Đường huyết >180mg% thì có khả năng mắc TCM nặng gấp 1,02 lần (KTC 95%: 1,01 – 1,23) so với những trẻ không có. Những trẻ có Tiểu cầu >400.000/mm³ thì có khả năng mắc TCM nặng gấp 2,45 lần (KTC 95%: 0,98 - 6,16) so với những trẻ không có. Những trẻ phân lập ra nhiễm EV- A71 thì có khả năng mắc TCM nặng gấp 5,29 lần (KTC 95%: 2,35 – 11,91) so với những trẻ mắc Enterovirus nhóm khác.

2.5 Hồi qui logistic đa biến các yếu tố liên quan với bệnh TCM nặng

Sau khi thực hiện mô hình hồi quy đa biến, kiểm soát các yếu tố gây nhiễu, nghiên cứu tìm thấy các biến số liên quan có ý nghĩa thống kê với độ nặng bệnh TCM của trẻ lúc ra viện là người chăm sóc trẻ, sốt >39⁰c, mạch >130 lần/phút, chơi với, tiểu cầu > 400.000/mm³, đường huyết > 180mg%, chủng EV-A71, cụ thể:

Bảng 3. 13. Hồi qui logistic đa biến các yếu tố liên quan đến bệnh TCM nặng

Đặc điểm	OR _{thô}	KTC 95% _{thô}	OR _{hc}	KTC 95% _{hc}	p
Người chăm sóc là nam	4,18	(0,87 - 20,06)	9,51	1,50 – 60,25 2,33 –	0,017
Sốt >39°C	8,42	(1,04 - 68,28)	23,92	245,20	0,007
Mạch >130 lần/phút	67,28	(23,4 - 193,1)	86,34	26,0 – 278,4	<0,001
Chơi với	27,82	(8,43 - 91,79)	6,40	1,47 – 27,80	0,013
Tiểu cầu > 400.000/mm ³	2,45	(0,98 - 6,16)	1,01	1,01 – 2,01	0,007
Đường huyết >180mg%	1,02	(1,01 – 1,23)	1,02	1,01 – 1,04	0,029
EV-A71	5,29	(2,35 - 11,9)	4,55	1,92 – 10,0	0,001

thô Giá trị trong kiểm định đơn biến

hc Giá trị trong mô hình hồi quy đa biến

- Người chăm sóc là nam (Cha) thì trẻ có khả năng mắc TCM nặng gấp 9,51 lần (KTC 95%: 1,50 – 60,25) so với những trẻ có người chăm sóc là nữ, $p < 0,05$.
- Những trẻ có sốt $> 39^{\circ}\text{C}$ có khả năng mắc TCM nặng gấp 23,92 lần (KTC 95%: 2,33 – 245,20) so với những trẻ không có, $p < 0,05$.
- Những trẻ có mạch > 130 lần/phút có khả năng mắc TCM nặng gấp 86,34 lần (KTC 95%: 26 – 278,44) so với những trẻ có mạch ≤ 130 lần/phút, $p < 0,001$.
- Những trẻ có triệu chứng chói với có khả năng mắc TCM nặng gấp 6,4 lần (KTC 95%: 1,47 – 27,8) so với những trẻ không có chói với, $p < 0,05$.
- Những trẻ có số lượng tiểu cầu $> 400.000/\text{mm}^3$ có khả năng mắc TCM nặng gấp 1,01 lần (KTC 95%: 1,01 – 2,01) so với những trẻ có tiểu cầu $\leq 400.000/\text{mm}^3$, $p < 0,05$.
- Những trẻ có đường huyết $> 180\text{mg}\%$ có khả năng mắc TCM nặng gấp 1,02 lần (KTC 95%: 1,01 – 1,04) so với những trẻ có đường huyết $\leq 180\text{mg}\%$, $p < 0,05$.
- Những trẻ nhiễm Enterovirus EV A71 có khả năng mắc TCM nặng gấp 4,55 lần (KTC 95%: 1,92 – 10,0) so với những trẻ nhiễm EV khác, $p < 0,01$.

Thêm vào đó, chúng tôi cũng tính ra được một phương trình hồi quy logistic đa biến, phương trình được trình bày theo công thức sau:

$$\text{Logit(TCM nặng)} = 0,01 + 9,51 \times \text{Người chăm sóc (Nam)} + 23,92 \times \text{Sốt} > 39^{\circ}\text{C} + 86,34 \times \text{Mạch} > 130 \text{ lần/phút} + 6,40 \times \text{Chói với} + 1,01 \times \text{Tiểu cầu máu (1000/mm}^3\text{)} + 1,02 \times \text{Đường huyết (mg}\%\text{)} + 4,55 \times \text{Chủng EV-A71}$$

Tuy nhiên, Phương trình hồi qui logistic chỉ mang ý nghĩa lý thuyết chứ thực tiễn khó sử dụng. Thực tế, khi một Bác sĩ lâm sàng muốn sử dụng thì sau khi đưa vào các chỉ số của bệnh nhân phải tiến hành thêm các bước tính toán phức tạp mới ra được xác suất tay chân miệng nặng, không có tính khả thi.

CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN

Nghiên cứu sử dụng thiết kế Bệnh – Chứng để xác định mối liên quan giữa các yếu tố dịch tễ, lâm sàng, cận lâm sàng và chủng virus với bệnh TCM nặng. Nghiên cứu đã chọn vào hai nhóm bệnh nhi mắc TCM dựa trên phân độ TCM chẩn đoán xác định tại thời điểm xuất viện/hồi phục. Bệnh nhân được lựa chọn ngẫu nhiên tại Bệnh viện Đa khoa Trung tâm Tiền Giang và Bệnh viện Nhi Đồng 1, thành phố Hồ Chí Minh, tất cả đều có Cha/Mẹ có hộ khẩu thường trú, sinh sống tại tỉnh Tiền Giang tối thiểu 12 tháng. Các yếu tố dịch tễ, lâm sàng, cận lâm sàng và chủng virus được xác định thông qua khảo sát trực tiếp, quy trình khám, hồi cứu bệnh án và xem xét kết quả xét nghiệm cận lâm sàng.

3.1 Đặc điểm dịch tễ, lâm sàng, cận lâm sàng, phân độ và điều trị bệnh TCM

3.1.1 Đặc điểm đối tượng tham gia nghiên cứu

Nhóm tuổi chiếm tỉ lệ cao nhất trong nghiên cứu là nhóm từ 12-24 tháng tuổi với 39,3%. Tỉ lệ này cao hơn so với nhóm <12 tháng tuổi với tỉ lệ 17,5%. Những nhóm tuổi cao hơn chiếm tỉ lệ thấp dần gồm 25-36 tháng tuổi và >36 tháng tuổi với tỉ lệ lần lượt là 27,5% và 15,7% (bảng 3.1). Phân tích riêng biệt cơ cấu nhóm tuổi ở mỗi nhóm bệnh và chứng cũng cho thấy kết quả tương tự với xu hướng tăng lên ở độ tuổi từ 0 đến 2 tuổi và giảm dần ở độ tuổi trên 2 tuổi. Xu hướng này cũng xuất hiện tương tự trong hai nghiên cứu tại Trung Quốc và một nghiên cứu khác ở Ấn Độ khi các trường hợp mắc bệnh TCM tăng lên ở nhóm 0,1,2 tuổi; tỉ lệ đạt cao nhất ở độ tuổi bằng 2 và có xu hướng giảm dần ở nhóm 3,4 tuổi trở lên [124], [169], [187]. Một số nghiên cứu khác cho thấy hầu hết các trường hợp bệnh có độ tuổi dưới 5. Nghiên cứu tại Chiết Giang, Trung Quốc cho thấy tỉ lệ người bệnh dưới 3 tuổi chiếm 60% và tỉ lệ người bệnh dưới 5 tuổi là 90% [170]. Nghiên cứu tại Sơn Đông (Trung Quốc) sử dụng số liệu báo cáo từ hệ thống giám sát bệnh truyền nhiễm quốc gia Trung Quốc từ năm 2007 đến 2012 cho thấy tỉ lệ ca bệnh dưới 5 tuổi chiếm từ 91% đến 93% [171]. Hai nghiên cứu tại Hồ Nam và Nam Xương, Trung Quốc cho thấy độ tuổi từ 1 đến 3 chiếm tỉ lệ cao nhất [89], [191]. Nghiên cứu của chúng tôi cũng cho thấy xu hướng này với gần 84% các trường hợp bệnh thuộc độ tuổi từ 36 tháng trở xuống. Xu hướng

ít mắc bệnh trong năm đầu đời được phát hiện trong nghiên cứu cũng như một số y văn có thể được lý giải thông qua việc thừa hưởng kháng thể từ người mẹ trong thời kỳ mang thai và nuôi con bằng sữa mẹ. Sau 6 tháng đầu đời, các yếu tố bảo vệ này bắt đầu suy giảm và khả năng mắc bệnh có xu hướng tăng lên đến khoảng từ 1 đến 2 tuổi. Theo báo cáo các nghiên cứu tại Trung Quốc, Đài Loan và Singapore cho thấy tỉ lệ trẻ có kháng thể kháng EV-A71 ở trẻ dưới 6 tháng là 38-44%; ở trẻ 7-12 tháng là 0-15% [50], [86]. Một tổng quan khác với số liệu nghiên cứu từ Trung Quốc, Đài Loan, Việt Nam và Singapore chỉ ra tỉ lệ có đủ kháng thể bảo vệ ở trẻ sơ sinh trong khoảng 44% đến 75%; tỉ lệ này cao hơn so với nhóm từ trên 0 đến 5 tuổi với tỉ lệ từ 22% đến 35% [170]. Sau độ tuổi 2 tuổi, hệ thống miễn dịch của trẻ phát triển và cải thiện khả năng chống lại bệnh tật. Trong quá trình trẻ tiếp xúc với tác nhân trong môi trường, hệ miễn dịch cũng tạo ra các kháng thể kháng EV giúp chống lại TCM. Kháng thể kháng EV bắt đầu tăng dần theo độ tuổi và đạt 50% khi ở từ 6 tuổi [170], [50], [86]. Đây có thể là lý do mà độ tuổi của các trường hợp bệnh hầu hết là dưới 5 tuổi. Tuy nhiên cũng có một số ít nghiên cứu trên thế giới cho thấy độ tuổi trung bình của các trường hợp mắc lớn hơn 4 tuổi. Nghiên cứu dịch TCM ở Udaipur (Ấn Độ) năm 2015 cho thấy tuổi trung bình của 38 trường hợp bệnh là 4,15 tuổi với giới hạn tuổi từ 7 tháng đến 10 năm tuổi [166]. Nghiên cứu một vụ dịch tại Ấn Độ năm 2009 cho thấy độ tuổi trung bình của các trường hợp mắc là 5,13 tuổi với giới hạn tuổi từ 4 tháng đến 31 năm tuổi [126]. Xem xét về bối cảnh nghiên cứu cho thấy 2 nghiên cứu này thu thập số liệu của những bệnh nhân và cộng đồng trong một vụ dịch [166], [126]; trong khi các nghiên cứu còn lại hầu hết dựa vào số liệu thống kê giám sát tại các cơ sở điều trị [124], [171], [187]. Các số liệu thu thập từ các bệnh nhân và cộng đồng trong một vụ dịch có thể phát hiện các ca bệnh đầy đủ hơn so với các số liệu dựa vào thống kê giám sát tại các cơ sở điều trị. Các trường hợp có thể phát hiện tại cộng đồng nhưng thường bỏ sót tại cơ sở điều trị bao gồm bệnh nhẹ, tự khỏi và tự điều trị. Các trường hợp này có nhiều khả năng xuất hiện ở độ tuổi từ 6 tuổi trở lên hơn. Đây có thể là một lý do khiến cho các nghiên cứu tại cơ sở điều trị hoặc sử dụng số liệu thống kê thường phát hiện hầu hết các ca bệnh dưới 5 tuổi. Cụ thể trong nghiên cứu của chúng tôi, bệnh nhi được chọn vào là bệnh nhân điều trị tại bệnh viện Nhi

Đồng 1 và khoa Nhi Bệnh viện Đa khoa Trung tâm Tiền Giang nên hầu hết bệnh nhi có độ tuổi nhỏ hơn 5.

Trong nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận nam giới chiếm 61,1% tổng mẫu nghiên cứu, tỉ số giới tính là 1,57:1. Tỉ số giới tính trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn khi so sánh với thống kê dân số năm 2014 với tỉ số giới tính Nam: Nữ ở độ tuổi 0 đến 4 bằng 111,2:100 [25]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng cho thấy sự tương đồng với những nghiên cứu trước cho thấy nam giới chiếm tỉ lệ cao hơn so với nữ giới với tỉ số giới tính trong khoảng từ 1,44 đến 1,84 [59], [176]. Xu hướng trẻ nam chiếm tỉ lệ cao hơn nữ trong số các trường hợp mắc bệnh là rất rõ ràng qua nhiều y văn, tuy nhiên cho đến hiện tại mối liên hệ giữa bệnh TCM với giới tính chưa được giải thích rõ ràng. Một số giả thuyết từng được đặt ra hướng đến khác biệt về đặc điểm sinh học, cảm nhiễm [59], [171], [176] và sự khác biệt về vận động giữa 2 giới [124], [170]. Một số tác giả cho rằng trẻ nam có khả năng cảm nhiễm cao hơn, trong khi đó, cách lý giải sự khác tập trung vào việc trẻ nam có xu hướng hiếu động hơn dẫn đến khả năng tiếp xúc với tác nhân gây bệnh cao hơn nữ làm cho tỉ lệ trẻ nam mắc bệnh thường cao hơn.

Tình trạng dinh dưỡng và thể chất của trẻ có ảnh hưởng lớn đến khả năng cảm nhiễm với một bệnh. Chúng tôi không đánh giá cân nặng lúc sinh của trẻ vì chỉ số này ít tin cậy do thể trạng của trẻ có thể thay đổi trong quá trình phát triển. Thay vào đó các chỉ số tăng trưởng được áp dụng trong nghiên cứu của chúng tôi nhằm đánh giá thể trạng ngay tại thời điểm nghiên cứu, các chỉ số được WHO khuyến cáo dùng để đánh giá tăng trưởng ở trẻ em ứng với từng độ tuổi [62]. Tỉ lệ trẻ gặp các vấn đề nhẹ cân, thấp còi, gầy còm chiếm 16,4%; trong khi đó tỉ lệ thừa cân béo phì chiếm 5,5%.

3.1.2 Đặc điểm dịch tễ học bệnh TCM

Nghiên cứu của chúng tôi quan tâm đến mối liên hệ gia đình đặc biệt là người chăm sóc chính và người chăm sóc chính trong vòng 14 ngày trước khi phát bệnh.

Người chăm sóc chính có liên quan đến hành vi chăm sóc, phòng bệnh và điều trị của trẻ, đây là một đối tượng đích quan trọng trong các chiến dịch can thiệp phòng chống TCM [11]. Các thông tin về đối tượng đích có thể giúp thiết kế các chương

trình can thiệp phù hợp với đối tượng đặc biệt là các can thiệp truyền thông giáo dục sức khỏe. Kết quả nghiên cứu đã cho thấy phần lớn người chăm sóc chính ở độ tuổi dưới 35 chiếm tỉ lệ 78,2%. Các nghề nghiệp phổ biến bao gồm nội trợ, nông dân và công nhân viên chức với tỉ lệ lần lượt là 34,3%; 22,9%; 22,9%. Trình độ học vấn của người chăm sóc chính cũng tương đối tốt với khoảng 50% có trình độ học vấn cấp 3. Những đặc điểm trên của người chăm sóc chính cho thấy nhiều thuận lợi cho các can thiệp truyền thông giáo dục sức khỏe gồm độ tuổi trẻ, đang trong độ tuổi lao động, có công việc ổn định và có học vấn tương đối tốt.

Người chăm sóc chính cho trẻ trong vòng 14 ngày trước khi phát bệnh không chỉ có thể liên quan với hành vi chăm sóc, phòng bệnh, điều trị mà còn liên quan đến các phơi nhiễm dẫn đến bệnh trong đợt bệnh. Phần lớn người chăm sóc chính trong vòng 14 ngày trước khi phát bệnh là mẹ chiếm tỉ lệ 83,9%, tương ứng, tỉ lệ nữ giới cũng chiếm đến 95,7%. Có khoảng 69,3% người chăm sóc chính nhỏ hơn 35 tuổi. Các nghề nghiệp phổ biến bao gồm nội trợ, nông dân và công nhân viên chức với tỉ lệ lần lượt là 38,9%; 21,1%; 18,2%. Trình độ học vấn của người chăm sóc chính cũng tương đối tốt với 51,1% có trình độ học vấn cấp 3 trở lên. Đặc điểm của người chăm sóc chính trong vòng 14 ngày cho thấy nhiều điểm thuận lợi cho can thiệp tương đồng so với người chăm sóc chính. Những ghi nhận về đặc điểm của người chăm sóc là một trong những điểm mới của nghiên cứu này.

Liên quan đến bệnh TCM, phần lớn người chăm sóc không có tiền sử TCM với tỉ lệ trên 85%. Tuy nhiên kết quả này có thể bỏ sót nhiều trường hợp bệnh nhẹ, tự khỏi, tự điều trị không được chẩn đoán. Tỉ lệ người chăm sóc cho rằng có tiếp xúc với người bệnh TCM trong vòng 14 ngày chiếm 24,3%. Những trường hợp người chăm sóc có tiếp xúc với người bệnh trong vòng 14 ngày có thể có mối liên quan dịch tễ với các trường hợp bệnh. Tuy nhiên, những thông tin về tình trạng tiếp xúc này có thể gặp sai lệch thông tin thông qua việc xác định bằng phỏng vấn mà không có cách xác định chính xác hơn.

Những hành vi liên quan đến vệ sinh phòng bệnh của người chăm sóc chính cũng được quan tâm trong nghiên cứu của chúng tôi. Hành vi có rửa tay sau khi đi vệ sinh đạt tỉ lệ rất cao với gần 99%. Tiếp sau đó là các hành vi rửa tay trước khi chăm

sóc trẻ và trước khi chế biến thức ăn cũng đạt trên 90%. Các hành vi rửa tay trước khi cho trẻ ăn và sau khi chăm sóc trẻ đạt tỉ lệ thấp hơn lần lượt là 85,4% và 79,3%. Nhìn chung, hành vi rửa tay của bà mẹ là tương đối tốt mặc dù việc rửa tay trước khi cho trẻ ăn và sau khi chăm sóc trẻ cần được cải thiện. Một hành vi đáng quan tâm chiếm tỉ lệ rất hạn chế đó là rửa đồ chơi của trẻ với tỉ lệ chỉ đạt 39,6%. Mặc dù trong nghiên cứu không tìm thấy mối liên quan giữa vệ sinh tay và đồ chơi có liên quan đến độ nặng của trẻ nhưng theo các nghiên cứu khác, các yếu tố này có thể có vai trò quan trọng dẫn đến nhiễm bệnh ở trẻ. Tác nhân gây bệnh có thể tồn tại trong môi trường đặc biệt là trên các bề mặt trẻ thường xuyên tiếp xúc như bàn tay, nền nhà, đồ chơi trẻ do đó việc vệ sinh môi trường sống đặc biệt là các bề mặt nêu trên có vai trò quan trọng trong phòng bệnh. Theo hướng dẫn của Bộ Y tế, các biện pháp rửa tay, rửa đồ chơi cho trẻ em và vệ sinh nền nhà cần được thực hiện tích cực để phòng chống TCM cũng như nhiều bệnh lây qua đường tiêu hóa khác [11] đặc biệt là trong bối cảnh bệnh TCM chưa có vắc-xin phòng ngừa hữu hiệu.

Đánh giá chế độ ăn của trẻ, nghiên cứu đã cho thấy tỉ lệ bú sữa mẹ hoàn toàn trong 6 tháng đầu là rất thấp với chỉ 3,2%. Có đến 79,6% trẻ bú sữa công thức hoàn toàn trong 6 tháng đầu. Tỉ lệ này là rất thấp so với một báo cáo năm 2012 trên phạm vi cả nước với tỉ lệ nuôi con hoàn toàn bằng sữa mẹ được báo cáo chiếm 20,2% [12]. Sữa mẹ có vai trò rất quan trọng với sự phát triển và sức khỏe của trẻ nhỏ từ đó có khả năng ảnh hưởng đến mắc bệnh và tình trạng bệnh nặng ở trẻ [12], [123]. Tỉ lệ nuôi con bằng sữa mẹ rất thấp trong số những trẻ bệnh so với dân số chung có thể gợi ý cho giả thuyết về việc không nuôi con hoàn toàn bằng sữa mẹ là yếu tố nguy cơ mắc bệnh ở trẻ khiến cho hầu hết những trẻ bị bệnh không bú mẹ hoàn toàn.

Về môi trường sinh hoạt của trẻ, chúng tôi ghi nhận có đến 23,9% trẻ em đang đi học và tỉ lệ lớn còn lại ở nhà chiếm 76,1%. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương đồng với nghiên cứu của Nguyễn Kim Thư [26]. Một nghiên cứu của tác giả Chang L.Y tại Đài Loan cho thấy những trẻ em ở nhà trẻ/mẫu giáo có nguy cơ mắc bệnh TCM cao gấp 1,8 lần so với trẻ em ở nhà [51]. Môi trường nhà trẻ, mẫu giáo, trường học là những môi trường thuận lợi cho việc lây truyền bệnh [78], [96]. Cùng

với đó tỉ lệ trẻ đến chơi tại khu giải trí đông người trong vòng 14 ngày chiếm 67,9%, đây cũng là môi trường thuận lợi cho việc lây truyền bệnh [78], [96].

Việc tiếp xúc với người bệnh TCM trong vòng 14 ngày là yếu tố dịch tễ quan trọng liên quan đến nhiễm bệnh [11]. Tỉ lệ cho rằng trẻ có tiếp xúc với người bệnh TCM trong vòng 14 ngày chiếm 46,8%. Trong thực tế, việc xác định tỉ lệ này là rất khó khăn và tiềm ẩn nhiều sai lệch. Quá trình hồi tưởng có thể làm sai lệch kết quả, khó xác định chính xác tiếp xúc ra tại thời điểm thuộc giới hạn nghiên cứu. Cùng với đó, việc xác định chính xác trẻ tiếp xúc với người bệnh TCM là rất khó khăn và nhiều khả năng bỏ sót do người chăm sóc không có chuyên môn y học, nhiều trường hợp bệnh nhẹ, không có triệu chứng hoặc triệu chứng không đặc trưng.

Đánh giá điều kiện môi trường sống gia đình cho thấy số người trung bình trong gia đình đạt 4 người, trong đó phần lớn có từ 2 trẻ em dưới 5 tuổi trở lên chiếm đến 81,4%. Điều kiện không gian nhà ở đạt mức trung bình chiếm 71,8% và vệ sinh nhà ở đạt mức trung bình chiếm 67%. Tỉ lệ nhà ở có không gian rộng rãi và điều kiện vệ sinh tốt lần lượt là 23,2% và 31,1%. Tỉ lệ nhà ở chật chội và điều kiện vệ sinh kém chiếm dưới 5%. Như vậy, tỉ lệ nhà có điều kiện không gian sống và vệ sinh ở mức trung bình còn cao, đây là những yếu tố nguy cơ liên quan đến bệnh TCM cần khắc phục để giúp phòng chống TCM [11].

Từ những đặc điểm dịch tễ học, những nội dung cần được cải thiện và phát huy góp phần phòng chống TCM bao gồm hành vi rửa tay và dụng cụ, đồ chơi cho trẻ, hạn chế cho trẻ tiếp xúc với người bệnh, tích cực nuôi con bằng sữa mẹ, đảm bảo vệ sinh môi trường và nhà cửa, hạn chế cho trẻ đến những khu vực chật chội đông người trong thời gian có dịch bệnh và đặc biệt là khi trẻ đang mắc TCM nhằm tránh bị lây nhiễm từ người khác và lây nhiễm cho cộng đồng. Các đặc tính của người chăm sóc trẻ có nhiều điểm thuận lợi cho can thiệp truyền thông giáo dục sức khỏe phòng chống TCM. Các can thiệp không chỉ hướng đến người chăm sóc, gia đình mà còn hướng đến cộng đồng, tập thể tại những nơi có nguy cơ lây truyền cao như trường học, các khu vui chơi giải trí [11].

3.1.3 Đặc điểm lâm sàng

Đặc điểm lâm sàng từ lúc khởi bệnh đến khi nhập viện

Ở bệnh nhân bệnh TCM dù nặng hay nhẹ thì triệu chứng sốt phải được ghi nhận và sốt cao ($> 39^{\circ}\text{C}$). Những nghiên cứu trước đây cho thấy triệu chứng lâm sàng mắc nhiều nhất là sốt với tỉ lệ trên 50% [171], [185], [144], [172]. Trong đó một số nghiên cứu tại Việt Nam [4], [20], [8], [144], cho thấy tỉ lệ này trong khoảng 72,1% [20] đến 98% [144]. Nghiên cứu mô tả trên nhóm bệnh nặng của Đỗ Châu Việt đã cho thấy 100% bệnh nhân có triệu chứng sốt [24]. Không tương đồng với các nghiên cứu trước, nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận tỉ lệ triệu chứng sốt rất thấp với 3,2%. Sự khác biệt lớn này có thể do các nghiên cứu khác ghi nhận triệu chứng sốt trong quá trình bệnh và điều trị trong khi nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận triệu chứng này trong khoảng thời gian từ lúc khởi phát đến lúc nhập viện.

Kèm theo triệu chứng sốt là dấu hiệu quấy khóc cho thấy sự khó chịu khi trẻ bị bệnh. Kết quả nghiên cứu ghi nhận 72,9% trẻ quấy khóc, đây là những biểu hiện thông thường không đặc hiệu nhưng gắn liền với các triệu chứng khác. Quấy khóc cũng đòi hỏi người thân cần theo dõi cùng với các triệu chứng khác để sớm phát hiện các diễn biến trở nặng để điều trị kịp thời.

Những biểu hiện lâm sàng của bệnh TCM bao gồm hồng ban, viêm loét miệng và bóng nước rất phổ biến với tỉ lệ rất cao lần lượt bằng 96,1%; 89,3%; và 96,1%. Tỉ lệ hồng ban trong nghiên cứu nhiều nhất ở tay và chân với tỉ lệ lần lượt là 92,9% và 83,6%, thường ít xuất hiện nhất ở đầu gối và mông, ban xuất hiện ở toàn thân chiếm tỉ lệ thấp nhất với 10%. Loét miệng là biểu hiện tổn thương trong niêm mạc miệng được ghi nhận ở nhiều loại bệnh khác nhau và không đặc thù riêng của bệnh TCM. Tuy nhiên trong chẩn đoán bệnh TCM cần theo dõi 2 triệu chứng lâm sàng chính là loét miệng và bóng nước, trong kết quả của nghiên cứu tỉ lệ loét miệng là 89,3% và có đến 96,1% có bóng nước. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương đồng với nghiên cứu trước [20], [171], [185], [172], với tỉ lệ phổ biến của các triệu chứng gồm phát ban từ 80% [172] đến 100% [20], tỉ lệ loét miệng từ 73,4% [172] đến 92,5% [171], tỉ lệ xuất hiện bóng nước từ 60,7% [171], [176] đến 69,8% [20].

Triệu chứng thần kinh là biến chứng sớm của bệnh TCM, kết quả nghiên cứu trước cho thấy hầu như tất cả các bệnh nhân nặng đều diễn tiến qua giai đoạn này và thời gian lâu hay ngắn còn tùy thuộc vào tổn thương của thần kinh trung ương. Chúng

tôi cũng ghi nhận trong số bệnh nhân nhi nhập viện có đến 6,8% trẻ có dấu hiệu co giật tương ứng với một nghiên cứu tại Trung Quốc cũng quan sát thấy biểu hiện này với tỉ lệ 12,5% [172]. Các nghiên cứu trước đây trên bệnh nhân nặng cũng đã cho thấy tỉ lệ biến chứng thần kinh trung ương chiếm đến 71% [175], tỉ lệ rung giật cơ là 66% [144], giât mình chiếm từ 50% [24]. Khi trẻ cho thấy biểu hiện co giật là lúc bệnh đã chuyển biến nặng và bệnh nhân đang trong giai đoạn sốt cao, do đó cần theo dõi phát hiện sớm biểu hiện và can thiệp kịp thời giúp tránh tình trạng bệnh xấu hơn. Ngoài ra trong nghiên cứu cũng cho kết quả có 1,4% trẻ có rối loạn tri giác và 1,1% trẻ nhi có dấu hiệu màng não. Đây là những dấu hiệu mới được ghi nhận trong nghiên cứu của chúng tôi.

Bệnh TCM lây lan qua đường phân – miệng nên các triệu chứng tiêu hóa xuất hiện sớm trong bệnh TCM và các kết quả ghi nhận trong nghiên cứu này là nổi bật, kết quả cho thấy có 32,1% tỉ lệ trẻ có triệu chứng nôn ói và có 13,6% trẻ bị tiêu chảy; kết quả nghiên cứu này có tỉ lệ cao hơn nghiên cứu của Nguyễn Kim Thu [26] và nghiên cứu của Yan [172].

Ngoài ra nghiên cứu của chúng tôi cũng ghi nhận những ca có dấu hiệu như thở bất thường xuất hiện sớm khi bệnh bắt đầu diễn tiến nặng với 2,9%; tím tái với tỉ lệ với 3,2%. Trong nghiên cứu của chúng tôi không ghi nhận triệu chứng liệt mềm cấp, bởi đây mới là giai đoạn khởi bệnh nên những triệu chứng nặng chưa xuất hiện ở trẻ, tuy nhiên cần theo dõi và điều trị trẻ hợp lý để tránh những diễn biến xấu hơn.

Đặc điểm lâm sàng xuất hiện sau khi nhập viện

Sau khi nhập viện là thời gian mà bệnh tiếp tục tiến triển và được điều trị nên trẻ có nhiều triệu chứng lâm sàng khác, nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận tỉ lệ mạch >130 lần/phút chiếm 34,6% trên toàn mẫu nghiên cứu; ở nhóm bệnh nặng tỉ lệ cao hơn chiếm 66,4%. Các nghiên cứu khác thực hiện theo dõi bệnh nhân nặng cho thấy tỉ lệ rất cao của biểu hiện mạch nhanh lên đến 96% [4], mạch trung bình lúc nhập viện lên đến 144 nhịp/phút [24]. Nhịp tim và mạch là các dấu hiệu sinh tồn quan trọng nên việc theo dõi có ý nghĩa lớn trong đánh giá tình trạng bệnh. Bên cạnh tình trạng mạch nhanh, có 0,4% tỉ lệ trẻ có dấu hiệu hạ huyết áp/huyết áp kẹt, tỉ lệ này tuy ít nhưng đây là một trong những dấu hiệu nguy hiểm đáng quan tâm đối với trẻ

cần theo dõi và xử lý, đây là những dấu hiệu lâm sàng mới được ghi nhận tại nghiên cứu của chúng tôi, các nghiên cứu trước có thể chưa quan tâm về yếu tố này.

Các biểu hiện hô hấp ít được ghi nhận khi chỉ có 2,5% trường hợp thở nhanh, và 4,6% trường hợp thở bất thường. Tuy nhiên, những biến chứng hô hấp nguy hiểm được phát hiện bao gồm phù phổi ở 01 trường hợp và ngưng thở, thở nấc ở 5 trường hợp (1,8%). Nhìn chung, tỉ lệ biểu hiện hô hấp quan sát thấy trong nghiên cứu của chúng tôi là thấp hơn so với nghiên cứu trước đây và rất khác nhau giữa các nghiên cứu. Những nghiên cứu trên bệnh nhân nói chung đều cho thấy tỉ lệ biểu hiện hô hấp thấp như nghiên cứu của Ngô Thị Hoa với 14,4% có rối loạn nhịp thở [23]; trong nghiên cứu của Tăng Chí Thượng có 12% bệnh nhi thở nhanh [8]. Những nghiên cứu trên nhóm bệnh nặng cho thấy tỉ lệ biến chứng hô hấp phổ biến hơn. Ở nghiên cứu của chúng tôi, tỉ lệ biểu hiện ngưng thở, thở nấc ở nhóm bệnh nặng là 3,6% trong khi nghiên cứu của Đỗ Châu Việt phát hiện đến 44,7% trong nhóm bệnh nặng [24]; nghiên cứu của Nguyễn Kim Thư cho thấy 22% bệnh nhi có biến chứng hô hấp trong đó chủ yếu là thở nhanh và khó thở [26]; nghiên cứu của Chế Thanh Đoàn phát hiện đến 77% có biểu hiện thở nhanh [4]. Nghiên cứu của Nguyễn Kim Thư còn cho thấy các biến chứng hô hấp thường xuất hiện muộn hơn khi có đến 53% xuất hiện từ ngày thứ 6 của bệnh [26]. Mặc dù các biến chứng hô hấp ít được phát hiện ở bệnh nhân TCM nói chung, tuy nhiên các nghiên cứu đã cho thấy sự phổ biến của biến chứng hô hấp ở nhóm bệnh nặng; đây là những biến chứng nguy hiểm liên quan đến chức năng quan trọng của cơ thể cần được quan tâm theo dõi và xử trí kịp thời.

Những triệu chứng thần kinh biểu hiện trong thời gian sau khi nhập viện, trong nghiên cứu ghi nhận có 2,5% bệnh nhân rối loạn thần kinh thực vật. Ngoài ra các dấu hiệu trẻ có rối loạn tri giác với tỉ lệ 3,6% và 0,7% trẻ có triệu chứng yếu liệt chi, run chi và đi đứng loạng choạng chiếm 13,9%. Ngoài ra nghiên cứu còn 20% trẻ có dấu hiệu chói với và 10,4% có dấu hiệu ngủ gà; đây là những dấu hiệu về thần kinh khi bệnh tiến triển nặng. Ngoài ra nghiên cứu chúng tôi ghi nhận có đến 87,1% trẻ có triệu chứng giật mình, đây là dấu hiệu thần kinh thường gặp trong bệnh TCM phù hợp với kết quả nghiên cứu của Chế Thanh Đoàn với tỉ lệ 92,6%; tỉ lệ này cao hơn các nghiên cứu của Nguyễn Kim Thư ghi nhận có 51,4% [26] và Ngô Thị Hoa ghi

nhận 56,7% [23] trẻ có triệu chứng giật mình. Như vậy, các biểu hiện triệu chứng thần kinh liên quan với các trường hợp bệnh nặng cần được chú ý theo dõi để phát hiện sớm và can thiệp kịp thời, đặc biệt là những biểu hiện phổ biến như giật mình, chói với và ngủ gà.

Phân độ lâm sàng bệnh TCM

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận có 05 bệnh nhi chiếm 1,8% tỉ lệ bệnh nhi nhập viện khi bệnh ở độ 1, độ 2a chiếm tỉ lệ cao trong số bệnh nhi nhập viện với 58,9%. Độ 2b chiếm tỉ lệ 35,4%, có 10 trường hợp trẻ được chẩn đoán độ 3 với 3,6% và 1(0,4%) trường hợp được chẩn đoán độ 4. Sau quá trình điều trị đến khi xuất viện, tỉ lệ các phân độ 2b, 3 và 4 tăng lên; có khoảng 11% trong tổng số trường hợp có chuyển độ từ nhóm bệnh nhẹ sang bệnh nặng trong quá trình điều trị. Tỉ lệ chuyển độ từ nhẹ sang nặng được ghi nhận trong nghiên cứu của Nguyễn Kim Thư là thấp hơn với 16,8% và cho thấy hiện tượng chuyển độ xảy ra phổ biến trong khoảng thời gian từ 3 đến trên 7 ngày, đặc biệt có nhiều trường hợp chuyển sang độ 3 và độ 4 ở thời điểm sau 7 ngày của bệnh [26]. Như vậy, các biểu hiện chuyển độ cần được liên tục theo dõi trong thời gian bệnh và cần tiếp tục theo dõi diễn tiến các trường hợp nặng phức tạp cả khi bệnh đã trải qua tuần đầu tiên.

3.1.4 Đặc điểm cận lâm sàng

Nghiên cứu ghi nhận trong 280 bệnh nhi tham gia nghiên cứu, có 11,4% trường hợp bạch cầu $>16.000 \text{ TB/mm}^3$ và tỉ lệ này là bằng nhau giữa nhóm bệnh nặng và nhẹ.

Biểu hiện tăng tiểu cầu trên ngưỡng 400.000 TB/mm^3 xuất hiện ở 8,2% các bệnh nhi tham gia nghiên cứu. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn so với nghiên cứu của Nguyễn Kim Thư với 18,3% bệnh nhi có bạch cầu $>400.000 \text{ TB/mm}^3$ [26]. Nghiên cứu của Bùi Quốc Thắng sử dụng ngưỡng tiểu cầu $>300.000 \text{ TB/mm}^3$ đã cho thấy tỉ lệ tăng tiểu cầu lên đến 59% [19].

Nghiên cứu ghi nhận 12,1% bệnh nhi có biểu hiện đường huyết $>180\text{mg}\%$. Đường huyết tăng trong nhóm bệnh nhi nặng có thể do cơ chế phản ứng viêm gây tăng tiết catecholamin xảy ra do rối loạn thần kinh thực vật. theo cơ chế này, mức độ tăng của đường huyết tỉ lệ thuận với diễn tiến bệnh nặng.

Trong nghiên cứu ghi nhận kết quả có 3,6% bệnh nhân có CRP >10mg/l. Kết quả này cho thấy trên hầu hết các bệnh nhi kể cả các trường hợp thuộc nhóm phân độ nặng cũng chưa nhận thấy nhiều sự bất thường của CRP. Có thể ở các bệnh nhi nghiên cứu, phản ứng viêm chủ yếu là do nhiễm virus và chưa xuất hiện những tổn thương tạng cũng như bội nhiễm nên CRP không tăng bất thường. Tuy nhiên, báo cáo từ các nghiên cứu trước đã ghi nhận những dấu hiệu xét nghiệm sinh hóa máu chưa thấy các tổn thương về tạng nhưng các bệnh nhân nhi TCM trong nhóm nghiên cứu vẫn cần sự can thiệp lọc máu và tỉ lệ di chứng sau bệnh nặng còn khá cao [26]. Như vậy, những chỉ định lọc máu thường áp dụng ở các bệnh lý tổn thương đa tạng ở giai đoạn cuối nhưng đối với bệnh TCM thì các chỉ định lọc máu cần được xem xét sớm hơn, như vậy sẽ có những tiên lượng tốt trong điều trị bệnh TCM.

Các nghiên cứu trước chưa ghi nhận bệnh phẩm phân, trong nghiên cứu này của chúng tôi ghi nhận có đến 223 (79,6%) bệnh nhân nhi dương tính với mẫu phân, đây là một điểm ghi nhận mới trong nghiên cứu của chúng tôi. Ngoài ra, chủng virus gây bệnh chính trong nghiên cứu này là EV-A71 chiếm với 85%, và chủng virus Enterovirus khác chiếm 15%; kết quả này khá tương đồng với các nghiên cứu trước trong khu vực cho thấy EV-A71 là tác nhân gây bệnh phổ biến trong những đợt dịch TCM [191] [185], các nghiên cứu cũng cho kết quả dao động ở những mức độ khác nhau. Đặc biệt, kết quả nghiên cứu của chúng tôi khá sát với báo cáo tổng kết của Bs Nguyễn Thị Ngọc Thảo, Viện Pasteur Thành phố Hồ Chí Minh (tại Hội nghị Khoa học kỹ thuật Nhi đồng Thành phố ngày 22 tháng 10 năm 2018) thì tỉ lệ EV –A71/EV lần lượt các năm 2011, 2012, 2013, 2014 là 75%, 80%, 84% và 65%. Nghiên cứu của Nguyễn Kim Thư cho kết quả EV-A71 với 54,5% [26], nghiên cứu tại Trung Quốc ghi nhận tỉ lệ virus EV-A71 là 70,5% [186]. Tuy nhiên các nghiên cứu tại Singapore cho thấy EV-A71 dao động từ 8,5% đến 45,6% trong tất cả các chủng virus [180], [63], [73], một nghiên cứu khác tại Thái lan ghi nhận chủng EV-A71 chiếm 9,2% [127]. Sự khác biệt có thể lý giải về sự đa dạng trong phân bố EV-A71 trong các vụ dịch, trong nghiên cứu của chúng tôi báo cáo trong một khu vực nhất định nên không có tính đại diện cho các chủng virus tại Việt Nam.

Với việc có nhiều chủng loại virus gây bệnh TCM nên vẫn chưa tìm ra vắc-xin phòng bệnh đặc hiệu cho bệnh TCM. Nhiều nghiên cứu trên thế giới tìm kiếm mức độ hiệu quả kiểm soát bệnh TCM khi thử nghiệm tiêm vắc-xin với từng chủng loại virus đặc hiệu cho trẻ. Nghiên cứu của Saki Takahashi và cộng sự năm 2016 tại Trung Quốc là một trong số đó. Họ báo cáo rằng một chương trình tiêm chủng tủy huyết thanh EV-A71 hàng loạt trên trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ cung cấp những lợi ích đáng kể để giảm gánh nặng tổng thể bệnh TCM. Cụ thể là khi tiêm chủng EV-A71 đạt tỉ lệ bao phủ cao lên tới 96% ở trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ sẽ là cần thiết để loại bỏ việc lây truyền EV-A71. Đối với các virus khác, điển hình là CV-A16 chỉ thoáng qua và gây hậu quả nhỏ so với khi nhiễm virus EV-A71 của bệnh TCM [189]. Trong kết quả nghiên cứu, quá trình điều trị trung bình là 5 ngày, trong đó nhóm trẻ nằm viện từ 4-7 ngày chiếm 49,3%.

3.1.5 Đặc điểm điều trị và kết quả điều trị

Điều trị

Phenobarbital: Do bệnh nhân nhi được nhập viện trong giai đoạn sớm của bệnh TCM ở mức độ nhẹ 2a là 58,9% và 2b với 35,4% nên phác đồ sử dụng nhiều nhất là điều trị bằng Phenobarbital. Trong giai đoạn phát hiện bệnh nhân có những biến chứng về thần kinh Phenobarbital có tác dụng an thần và giảm chuyển hóa não, giúp não nghỉ ngơi, tránh sự kích thích. Trong nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận Phenobarbital sử dụng đường uống nhiều nhất với 85,7 % và trong đó có 38,6% bệnh nhân tiêm tĩnh mạch trong những trường hợp nặng và đặc biệt hơn.

Milrinone: là loại thuốc vận mạch thường được sử dụng khi bệnh nhân được chẩn đoán độ 3 và kéo dài khoảng 12 giờ trước khi lọc máu. Quá trình ngưng sử dụng thuốc sớm hoặc muộn sẽ tùy vào tình trạng bệnh nhân. Trong nghiên cứu của chúng tôi báo cáo có 9 bệnh nhân chiếm 3,2% có sử dụng thuốc Milrinone.

Gammaglobulin TTM: là loại thuốc tĩnh mạch có tác dụng điều hòa miễn dịch, ức chế phản ứng viêm do cơn bão cytokine, ức chế cytokine hạn chế được diễn tiến nặng tại một số thời điểm. Kết quả báo cáo trong nghiên cứu cho thấy có đến 16,8% bệnh nhân sử dụng Gammaglobulin TTM. Bệnh TCM là một bệnh do siêu vi và diễn

tiến tự khỏi trong khoảng 7 – 10 ngày nên khả năng chuyển độ trong quá trình bệnh là điều hoàn toàn có thể xảy ra tùy mức độ tổn thương hệ thần kinh trung ương.

Ngoài ra kết quả nghiên cứu cũng báo cáo có 1,8% trường hợp bệnh nhân nhồi máu và 11,1% tỉ lệ bệnh nhân cần cung cấp oxy, tỉ lệ sử dụng kháng sinh trong quá trình điều trị chiếm tỉ lệ khá cao với 76,4%.

Kết quả điều trị

Trong quá trình nghiên cứu, chúng tôi ghi nhận những kết quả điều trị bệnh nhân như sau:

- Thời gian nằm viện của các bệnh nhân trong bình là 5 ngày, và nhóm có thời gian nằm viện nhiều nhất là 4-7 ngày với tỉ lệ 49,3%, theo khuyến cáo thì bệnh TCM thường diễn tiến trong 7 – 10 ngày và hồi phục nếu không có biến chứng nguy hiểm.
- Ngoài ra tỉ lệ trẻ chuyển viện/tử vong chiếm tỉ lệ 6,1%, kết quả ghi nhận trong nghiên cứu này thấp hơn so với các nghiên cứu trước, kết quả nghiên cứu Đỗ Châu Việt [24] ghi nhận tỉ lệ tử vong chiếm 29%, một nghiên cứu khác tại Bệnh viện nhi đồng 2 của Lê Tấn Giàu [16] báo cáo kết quả điều trị có 5 trẻ chiếm 5,2% tử vong và 3,1% trẻ có di chứng thần kinh. Điều này cũng có thể lý giải do dân số trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi có mức độ nhẹ hơn, vào viện sớm được theo dõi và có những chỉ định điều trị thích hợp nên tỉ lệ thấp hơn các nghiên cứu trước

3.2 Các yếu tố dịch tễ học liên quan đến bệnh TCM nặng

Khi xem xét các yếu tố dịch tễ học, các kết quả cho thấy ít có mối liên hệ giữa những yếu tố thuộc cá nhân trẻ, người chăm sóc, việc thực hành rửa tay và việc tiếp xúc với bệnh TCM nặng.

Nhiều nghiên cứu đã chỉ ra mối liên hệ giữa giới tính và khả năng mắc bệnh [59], [124], [176], tuy nhiên không có nhiều tài liệu chỉ ra mối liên hệ giữa giới tính với tình trạng bệnh nặng. Giả thuyết trẻ nam hiếu động hơn trẻ nữ dẫn đến tỉ lệ trẻ nam mắc bệnh cao hơn có thể giải thích được cho các trường hợp mắc TCM nói chung nhưng chưa thể giải thích cho các trường hợp bệnh nặng. Vẫn có một số bằng chứng đã gợi ý về mối liên quan giữa giới tính và bệnh nặng. Nghiên cứu của chúng tôi cùng

với nghiên cứu của Juanjuan Gui tại Chiết Giang đã cho thấy tỉ số giới tính ở nhóm bệnh nặng cao hơn so với nhóm bệnh nhẹ. Cụ thể hơn tỉ số giới tính ở nhóm bệnh nhẹ và bệnh nặng trong nghiên cứu của chúng tôi lần lượt là 1,42 và 1,75; trong nghiên cứu tại Chiết Giang lần lượt là 1,64 và 1,87. Mặc dù sự khác biệt về số chênh mắc bệnh nặng trong nghiên cứu của chúng tôi là không có ý nghĩa thống kê có thể do cỡ mẫu chưa đủ lớn; nghiên cứu tại Chiết Giang với cỡ mẫu rất lớn gồm 454.339 bệnh nhân thu thập từ năm 1995 đến 2005 đã cho thấy sự khác biệt có ý nghĩa với $p = 0,012$; $OR = 1,14$ (KTC 95%: 1,03 – 1,26) [180]. Như vậy, giới tính không chỉ liên quan đến khả năng mắc bệnh mà có thể liên quan đến bệnh nặng. Sự khác biệt về đặc điểm sinh học, cảm nhiễm giữa hai giới cho thấy nhiều khả năng giải thích tỉ lệ trẻ nam mắc bệnh và tỉ lệ trẻ nam bệnh nặng cao hơn trẻ nữ.

Nghiên cứu của chúng tôi không tìm thấy mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa tuổi với tình trạng bệnh nặng, mặc dù kết quả cho thấy các trường hợp mắc bệnh phân bố không đồng đều và trẻ từ 12-24 tháng tuổi chiếm tỉ lệ cao nhất. Phân bố độ tuổi mắc bệnh được lý giải thông qua việc trẻ được thừa hưởng kháng thể từ người mẹ trong giai đoạn đầu đời kết hợp với sự phát triển và hoàn thiện của hệ thống miễn dịch. Cả hai nguyên nhân nêu trên không chỉ liên quan đến nguy cơ mắc bệnh mà còn có nhiều khả năng ảnh hưởng đến khả năng chống chọi với bệnh. Thực tế, một số nghiên cứu đã cho thấy trẻ ở độ tuổi càng nhỏ thì nguy cơ bệnh nặng càng cao [143], [142], [183]. Tác giả Li W đã báo cáo những trẻ nhỏ hơn 4 tuổi có nguy cơ mắc bệnh cao hơn [142] trong khi các tác giả Owatanapanich S và Fang Y đã chỉ ra độ tuổi dưới 1 có nguy cơ mắc bệnh cao hơn nhóm còn lại [143], [183]. Nghiên cứu của chúng tôi cũng cho thấy số chênh mắc bệnh cao nhất ở nhóm tuổi từ 12 đến 24 tháng với $OR=2,16$ (KTC 95%: 1,09 - 4,31). Kết quả về độ tuổi mắc bệnh phổ biến nhất và nguy cơ mắc bệnh cao nhất trong nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với nhau. Như vậy, nghiên cứu của chúng tôi chưa cung cấp bằng chứng thống kê nhưng nhiều bằng chứng khác vẫn cho thấy tuổi có nhiều khả năng liên quan đến tình trạng bệnh nặng.

Tình trạng dinh dưỡng và thể chất của trẻ có ảnh hưởng lớn đến khả năng cảm nhiễm với một bệnh. Tuy nhiên, các nghiên cứu trước đây chủ yếu dựa vào số liệu báo cáo giám sát bệnh truyền nhiễm nên hầu như không quan tâm đến vấn đề này.

Nghiên cứu tại Hải Nam và Quảng Đông, Trung Quốc đã gợi ý vấn đề này khi tìm thấy mối liên quan giữa cân nặng lúc sinh với tình trạng bệnh nặng. Theo tác giả Chen SM, số chênh bị bệnh nặng tăng lên ở những nhóm cân nặng thấp; những trẻ có cân nặng lúc sinh $< 2500\text{g}$ có số chênh bị bệnh nặng bằng 1,63 lần nhóm trẻ có cân nặng lúc sinh từ 2500g đến 4000g; nhóm có cân nặng lúc sinh $> 4000\text{g}$ có số chênh bị bệnh nặng bằng 0,44 lần nhóm có cân nặng lúc sinh từ 2500g đến 4000g [174]. Theo tác giả Zhang D, cân nặng lúc sinh ở nhóm bệnh nặng cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng ($p < 0,001$) [192]. Dù tìm thấy mối liên quan tuy nhiên hai nghiên cứu đã phát hiện chiều hướng liên quan đối ngược nhau. Không đánh giá cân nặng lúc sinh, các chỉ số tăng trưởng được áp dụng trong nghiên cứu của chúng tôi nhằm đánh giá thể trạng ngay tại thời điểm nghiên cứu [62]. Các thể nhẹ cân, thấp còi, gầy còm và thừa cân – béo phì được xác định và so sánh số chênh mắc bệnh bệnh nặng giữa các nhóm với nhau. Kiểm định không cho thấy sự khác biệt ở các nhóm, ứng với không có sự liên quan giữa tình trạng dinh dưỡng với tình trạng bệnh nặng. Tuy nhiên, các trường hợp được so sánh có tổng cỡ mẫu nhỏ với 56 trường hợp có thể dẫn đến kết quả không có ý nghĩa thống kê. Nghiên cứu gần đây của Thái Quang Hùng đã cho thấy số chênh mắc bệnh nặng ở trẻ suy dinh dưỡng thể nhẹ cân hoặc thấp còi cao hơn so với trẻ bình thường là trên 2 lần ($p < 0,05$) [27]. Ảnh hưởng của tình trạng dinh dưỡng đến mắc bệnh và bệnh nặng cần được quan tâm trong những nghiên cứu sau này.

Nghiên cứu đã không tìm thấy mối liên quan các yếu tố đặc điểm người chăm sóc chính bao gồm tuổi, nghề nghiệp, học vấn với tình trạng bệnh nặng. Những đặc điểm của người chăm sóc có nhiều khả năng ảnh hưởng đến việc nhiễm bệnh hơn là diễn tiến bệnh nặng thông qua các đặc điểm sinh hoạt và chăm sóc. Những đặc điểm về thực hành vệ sinh và phơi nhiễm của người chăm sóc với người bệnh trong vòng 14 ngày trước khi phát bệnh cũng không cho thấy mối liên quan với tình trạng bệnh nặng. Có một vài nghiên cứu ghi nhận việc nam giới (Cha) chăm sóc trẻ có vẻ không chu đáo, tỉ mỉ bằng người mẹ thông qua mức độ khảo sát về kiến thức, thái độ và hành vi chăm sóc trẻ bệnh Tay chân miệng. Chúng tôi thiết nghĩ ngoài yếu tố mang tính giới, người Cha (nam giới) hiện trong suy nghĩ một số người Á Đông thì đàn ông

ít khi làm công việc nội trợ và chăm sóc con cái, những vấn đề này là người phụ nữ chịu trách nhiệm, đồng thời người Cha (nam giới) còn bị chi phối về áp lực công việc xã hội, về kinh tế gia đình cực lớn trong giai đoạn nền kinh tế phát triển mạnh.

Yếu tố duy nhất thuộc người chăm sóc trong vòng 14 ngày trước phát bệnh cho thấy liên quan đến tình trạng bệnh nặng là trình độ học vấn. Số chênh lệch bệnh nặng ở nhóm có trình độ học vấn THCS bằng 1,63 lần nhóm THPT. Rất ít nghiên cứu quan tâm đến vai trò của học vấn người chăm sóc đến tình trạng bệnh nặng. Nghiên cứu của Chen SM tại Trung Quốc cũng cho thấy số chênh lệch bệnh nặng cao hơn ở những nhóm có học vấn thấp hơn [174]. Như vậy, trình độ học vấn của người chăm sóc có liên quan tích cực đến tình trạng bệnh. Mặc dù cơ chế của sự kết hợp chưa được xác nhận, trình độ học vấn của người chăm sóc có thể ảnh hưởng đến tiếp cận y tế kịp thời cũng như quá trình chăm sóc trước và trong thời gian điều trị từ đó ảnh hưởng đến kết cuộc của bệnh.

Những phân tích đặc điểm chăm sóc trẻ cho thấy vai trò bảo vệ của sữa mẹ trong 6 tháng đầu ở các trường hợp mắc bệnh TCM. Những trẻ được nuôi hoàn toàn bằng sữa mẹ trong 6 tháng đầu có số chênh lệch bệnh thấp nhất và bằng 0,24 lần so với nhóm được nuôi hoàn toàn bằng sữa công thức, nhóm có sự kết hợp giữa sữa mẹ và sữa công thức trong 6 tháng đầu cũng cho số chênh lệch bằng 0,41 lần nhóm nuôi hoàn toàn bằng sữa công thức. Nghiên cứu của Thái Quang Hùng cũng đã xác nhận vai trò quan trọng của bú sữa mẹ hoàn toàn giúp giảm tỉ lệ bệnh nặng ở trẻ [27]. Hai nghiên cứu tại Trung Quốc của tác giả Chen SM phân tích hơn 2.500 bệnh nhân và tác giả Zhang D phân tích trên 705 bệnh nhân cũng cho thấy số chênh lệch bệnh nặng cao gấp 2 lần ở nhóm bú mẹ hoàn toàn trong 6 tháng đầu so với nhóm không được bú mẹ [174], [192]. Nghiên cứu của Lin H thực hiện tại Quảng Đông, Trung Quốc với mục tiêu kiểm định mối liên quan giữa nuôi con bằng sữa mẹ với khả năng mắc bệnh TCM đã cho thấy vai trò bảo vệ bú sữa mẹ giúp giảm nguy cơ mắc bệnh sau khi kiểm soát ảnh hưởng của đặc điểm cá nhân trẻ, vệ sinh và điều kiện sống [163]. Những kết quả nghiên cứu trên và các khuyến cáo sử dụng sữa mẹ hoàn toàn cho trẻ dưới 6 tháng tuổi [12], [123], đã cho thấy việc nuôi con bằng sữa mẹ có vai trò quan trọng, đặc biệt

trong 6 tháng đầu đời, trẻ cần được bú mẹ hoàn toàn; điều này góp phần tăng sức đề kháng cho trẻ để phòng chống bệnh tật ở trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ.

Nghiên cứu đã phát hiện mối liên quan đơn biến giữa việc trẻ có tiếp xúc với người bệnh trong vòng 14 ngày với tình trạng bệnh nặng, kết quả cho thấy những trẻ có tiếp xúc với người bị bệnh TCM có số chênh mắc bệnh cao hơn. Tiếp xúc với người bệnh trong vòng 14 ngày là yếu tố dịch tễ học quan trọng dẫn đến nhiễm bệnh [11], tuy nhiên chưa có bằng chứng liên quan đến tình trạng bệnh nặng. Kết quả thống kê cho thấy sự khác biệt có ý nghĩa về số chênh mắc bệnh giữa nhóm có tiếp xúc so với không tiếp xúc là gấp 1,63 (KTC 95%: 1,02 - 2,62). Kết quả này có thể chịu nhiều ảnh hưởng sai lệch thông tin do phương pháp phỏng vấn cũng như bệnh nhi khó xác định chính xác việc tiếp xúc của trẻ với người bệnh.

Các đặc điểm vệ sinh môi trường sống hầu như không cho thấy liên quan đến tình trạng bệnh nặng ngoại trừ số lượng trẻ em dưới 5 tuổi chung sống trong gia đình. Tuy nhiên chưa có nhiều nghiên cứu cũng như lý thuyết lý giải kết quả này. Vai trò yếu tố điều kiện sống gia đình rất quan trọng trong lây truyền bệnh TCM nhưng chưa được xem xét mối liên quan với tình trạng bệnh nặng. Một số nghiên cứu đã chỉ ra mối liên quan giữa việc chia sẻ không gian sống với những trẻ khác, khu vực sinh sống nông thôn hay thành thị, dân di cư, hay trẻ được chăm sóc tại nhà có liên quan đến tình trạng bệnh nặng [174], [143], [192]. Các yếu tố trên có thể không trực tiếp ảnh hưởng lên độ nặng của bệnh nhưng có thể ảnh hưởng đến điều kiện chăm sóc cũng như khả năng tiếp cận sớm với y tế từ đó tác động lên kết cục bệnh nặng.

3.3 Các yếu tố triệu chứng lâm sàng liên quan đến bệnh TCM nặng

Nghiên cứu thực hiện phân tích các đặc điểm lâm sàng và cho thấy nhiều đặc điểm lâm sàng trước và sau nhập viện có liên quan đến bệnh TCM nặng.

Trước nhập viện, các triệu chứng lâm sàng cho thấy liên quan đến bệnh nặng gồm đau miệng, nôn ói, sốt $>39^{\circ}\text{C}$, thở nhanh, co giật. Sau khi nhập viện, các triệu chứng lâm sàng cho thấy có liên quan với tình trạng bệnh nặng gồm: Mạch >130 lần/phút, chói với, ngủ gà, thở nhanh, lơ mơ/hôn mê, run chi, đi đứng loạng choạng, ngưng thở, thở nấc.

Triệu chứng đau miệng được phát hiện liên quan đến một yếu tố cảnh báo sớm các trường hợp mắc bệnh. Số chênh mắc bệnh nặng ở nhóm có triệu chứng đau miệng thấp hơn so với nhóm không có triệu chứng này với $OR=0,5$ (KTC 95% từ 0,3 đến 0,84). Hai nghiên cứu của Zhang D và Owatanapanich S cho thấy các nhóm có bóng nước hay vết loét ở trên da và niêm mạc tại miệng, môi và các chi có số chênh mắc bệnh thấp hơn [183], [192]. Tuy nhiên tác giả Zhang D cũng nhận thấy bóng nước và vết loét ở hông và ngực phổ biến hơn ở những trường hợp bệnh nặng [192]. Có thể các biểu hiện bệnh ở những vùng cơ thể miệng và chi gây nhiều khó chịu cho trẻ và cũng là vùng dễ được phát hiện từ đó đóng vai trò như yếu tố cảnh báo sớm các trường hợp mắc bệnh. Trẻ phát hiện các triệu chứng này sớm có nhiều khả năng tiếp cận với y tế và được điều trị sớm hơn.

Bệnh TCM là một bệnh lây qua đường tiêu hóa nên những triệu chứng tiêu hóa cũng xuất hiện phổ biến. Nghiên cứu đã ghi nhận có mối liên quan đơn biến có ý nghĩa giữa nôn ói và bệnh TCM nặng, đối với những trẻ nôn ói có số chênh bệnh nặng bằng 1,81 lần (KTC 95%: 1,09 - 3,02) so với những trẻ không có dấu hiệu nôn ói. Các nghiên cứu của Zhang D và Fang Y cũng cho thấy kết quả tương tự [143], [192]. Như vậy vai trò của triệu chứng nôn ói như là một dấu hiệu dự báo bệnh nặng.

Chúng tôi ghi nhận triệu chứng sốt $>39^{\circ}\text{C}$ có liên quan đến bệnh TCM nặng, nghiên cứu chỉ ra rằng đối với những trẻ có sốt có tỉ lệ mắc bệnh TCM nặng bằng 23,9 lần so với những trẻ không có triệu chứng sốt (KTC 95%: 2,33 - 245,2). Kết quả nghiên cứu có xu hướng tương đồng với nghiên cứu của Nguyễn Kim Thư [26]; Thái Quang Hùng [27] và còn nhận thấy mối liên quan mạnh hơn giữa triệu chứng sốt và tình trạng bệnh nặng. Trong nghiên cứu của Nguyễn Kim Thư cho thấy bệnh nhân có sốt cao $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ có diễn tiến bệnh nặng cao gấp 2,72 lần so với bệnh nhân sốt nhẹ hoặc không sốt [26]. Nghiên cứu của Thái Quang Hùng cho thấy sốt $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ kéo dài hoặc sốt cao $>39^{\circ}\text{C}$ có liên quan với TCM nặng với OR lớn hơn 7 [27]. Mặc dù ước lượng OR trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn nhiều lần nhưng sự khác biệt này có thể do ngưỡng xác định triệu chứng sốt khác nhau ở 2 nghiên cứu. Nghiên cứu của chúng tôi đã chọn ngưỡng sốt cao hơn dẫn đến tỉ lệ mắc bệnh nặng có thể được

ước lượng trội hơn. Từ 2 nghiên cứu, có thể thấy mối quan hệ liều lượng đáp ứng khi mà tỉ lệ mắc bệnh nặng tăng dần khi bệnh nhân có tình trạng sốt nghiêm trọng hơn.

Triệu chứng hô hấp biểu hiện thông qua thở nhanh được ghi nhận có số chênh bệnh nặng cao hơn với $OR=7,32$ (KTC 95%: 1,19 - 76,42). Biểu hiện này được ghi nhận tại thời điểm nhập viện và sau nhập viện, gắn liền với phản ứng đề kháng của cơ thể trong quá trình nhiễm siêu vi. Các nghiên cứu khác cũng ghi nhận các trường hợp viêm phổi, phù phổi, khó thở liên quan đến tình trạng bệnh nặng [17], [183], [192]. Số chênh bệnh nặng ở nhóm có biểu hiện này bằng 9,55 lần (KTC 95%: 1,19 - 76,42) so với nhóm còn lại. Mặc dù các biến chứng hô hấp ít được phát hiện ở bệnh nhân TCM nói chung, tuy nhiên các nghiên cứu đã cho thấy sự phổ biến của các biểu hiện biến chứng hô hấp ở nhóm bệnh nặng, đây là những biến chứng nguy hiểm liên quan đến chức năng quan trọng của cơ thể cần được quan tâm theo dõi và xử trí kịp thời.

Biểu hiện mạch nhanh >130 lần/phút ghi nhận sau khi nhập viện đã cho thấy liên quan mạnh đến các trường hợp bệnh nặng. Tỉ lệ có biểu hiện này ở các trường hợp bệnh nặng lên đến 66,4% trong khi ở nhóm bệnh nhẹ chỉ bằng 2,9%. Số chênh mắc bệnh nặng ở các trường hợp mạch nhanh cao hơn 67,3 lần so với nhóm bệnh nhẹ (KTC 95%: 23,4 - 193,1). Các nghiên cứu khác thực hiện theo dõi bệnh nhân nặng cho thấy tỉ lệ rất cao của biểu hiện mạch nhanh lên đến 96% [4], trung bình lúc nhập viện mạch lên đến 144 nhịp/phút [24]. Nghiên cứu của Đỗ Châu Việt cũng đã tìm thấy mối liên hệ mạnh giữa các trường hợp mạch nhanh và bệnh nặng, tử vong [24]. Như vậy, việc theo dõi nhịp tim, mạch của trẻ có ý nghĩa quan trọng trong theo dõi, đánh giá tình trạng bệnh.

Triệu chứng thần kinh là biến chứng sớm của bệnh TCM, kết quả nghiên cứu trước cho thấy hầu như tất cả các bệnh nhân nặng đều diễn tiến qua giai đoạn này và thời gian lâu hay ngắn còn tùy thuộc vào tổn thương của thần kinh trung ương. Nghiên cứu cũng đã tìm thấy mối liên quan đơn biến giữa biểu hiện co giật và run chi với các trường hợp bệnh nặng. Ở nhóm có biểu hiện co giật, số chênh mắc bệnh nặng bằng 9,54 lần nhóm không co giật (KTC 95%: 2,16 - 42,11). Các nghiên cứu trước đây trên bệnh nhân nặng cũng đã cho thấy tỉ lệ biến chứng thần kinh trung ương chiếm

đến 71% [175], tỉ lệ rung giật cơ là 66% [144], giật mình chiếm từ 50% [24]. Trong nghiên cứu của Đỗ Châu Việt ở các trường hợp nặng, các biểu hiện thần kinh phổ biến với khoảng 32% đến 34% biểu hiện run chi, 24% đến 37% loạn choạng, có 11% biểu hiện lác mắt [24]. Nghiên cứu của Chế Thanh Đoàn cho thấy đến gần 77% các trường hợp nặng có biểu hiện run giật cơ và 30% có biểu hiện chói với [4]. Các nghiên cứu cũng chỉ ra mối liên quan giữa các biểu hiện thần kinh gồm lừ đừ, lơ mơ, giật mình, co giật và run cơ với tình trạng bệnh nặng [27], [143], [183], [192]. Khi trẻ cho thấy biểu hiện co giật cũng như các biểu hiện thần kinh khác là lúc bệnh đã chuyển biến nặng và bệnh nhân đang trong giai đoạn sốt cao, do đó cần theo dõi phát hiện sớm biểu hiện và can thiệp kịp thời giúp tránh tình trạng bệnh xấu hơn.

3.4 Yếu tố cận lâm sàng và chủng virus liên quan đến bệnh TCM nặng

Những yếu tố cận lâm sàng có liên quan đến bệnh TCM nặng gồm: tiểu cầu lớn hơn $400.000/\text{mm}^3$, đường huyết trên 180mg%, và chủng virus EV-A71.

Trong kiểm định mối liên quan chúng tôi ghi nhận độ bệnh TCM tăng có mối liên quan với tăng tiểu cầu trên $400.000/\text{mm}^3$ trong máu, kết quả có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$ và $OR = 1,01$. Các nghiên cứu của 2 tác giả Nguyễn Kim Thư và Nguyễn Minh Tiến cũng cho thấy kết quả tương tự ở cùng ngưỡng tiểu cầu [26], [17]. Ở ngưỡng tiểu cầu $> 300.000/\text{mm}^3$ tác giả Bùi Quốc Thắng cũng cho thấy xu hướng này [19]. Tiểu cầu tăng có lẽ do chức năng quan trọng của tiểu cầu trong phản ứng của cơ thể đối với nhiễm trùng, đặc biệt là siêu vi. Tuy nhiên trong một nghiên cứu đoàn hệ gần đây tại Quảng Đông, tác giả Zhang D đã phát hiện lượng tiểu cầu trung bình ở các trường hợp bệnh nặng thấp hơn bệnh nhẹ [192]. Từ kết quả phân tích trên cho thấy số lượng tiểu cầu cần được tiếp tục xem xét vai trò trong tiên lượng bệnh TCM nặng.

Nghiên cứu nhận thấy mối liên quan giữa đường huyết và tình trạng bệnh nặng với $p < 0,05$ và $OR = 1,02$. Nhiều nghiên cứu khác cũng tìm thấy mối liên hệ này [26], [143], [183], [102]. Nghiên cứu của Nguyễn Kim Thư cũng phát hiện ra mối liên hệ này với $p < 0,05$ và $OR = 2,9$ [26]. Một nghiên cứu khác tại Trung Quốc cũng cho thấy tỉ lệ có đường huyết $\geq 126\text{mg\%}$ cao hơn có ý nghĩa thống kê ở các trường hợp bệnh nặng so với bệnh trung bình và nhẹ [102]. Nghiên cứu của Nguyễn Minh Tiến cho

thấy tăng đường huyết trên 180mg% có liên quan đến các trường hợp tử vong hoặc di chứng lệ thuộc máy thở [17]. Đường huyết tăng trong nhóm bệnh nhân nặng có thể do cơ chế phản ứng viêm gây tăng tiết catecholamin xảy ra do rối loạn thần kinh thực vật, mức độ tăng của đường huyết tỉ lệ thuận với diễn tiến bệnh nặng. Những kết quả báo cáo trên cho thấy biến số đường huyết tăng sẽ góp phần chỉ điểm tiến triển bệnh nặng trong lâm sàng.

Nghiên cứu của chúng tôi cũng phát hiện vai trò quan trọng của chủng EV-A71 trong tiên lượng bệnh nặng. Trẻ nhiễm virus EV-A71 có số chênh mắc bệnh nặng bằng 5,29 lần (KTC 95%: 2,3 - 11,9) so với trẻ nhiễm loại Enterovirus với $p < 0,05$. Các nghiên cứu của Chen SM và Fang Y cũng đã chỉ ra mối liên quan giữa EV-A71 với các trường hợp bệnh nặng [174], [143]. Mặc dù các nghiên cứu trước đây thấy rằng hầu hết các trường hợp nhiễm EV-A71 là không có triệu chứng và tự hồi phục [99], [68], [116], nhưng chủng virus này chủ yếu gây các biến chứng thần kinh nghiêm trọng gồm viêm màng não vô khuẩn, thất điều, liệt giống bại liệt, hội chứng Guillain-Barré, viêm não thân não cấp tính, và phù phổi cấp/xuất huyết do thần kinh với tỉ lệ tử vong cao [182]. Như vậy khi phân lập chủng virus trong bệnh TCM cần đặc biệt quan tâm đến những trẻ nhiễm EV-A71.

Chúng tôi không ghi nhận mối liên quan giữa bạch cầu $>16.000/\text{mm}^3$ với tình trạng bệnh nặng. Kết quả này tương đồng với nghiên cứu của tác giả Bùi Quốc Thắng khi không nhận thấy mối liên quan giữa bạch cầu $>13.500 \text{ TB}/\text{mm}^3$ với các trường hợp có chuyển độ [19]. Tăng bạch cầu không liên quan với bệnh TCM nặng trong 2 nghiên cứu trên có thể là do bản chất của bệnh là nhiễm siêu vi, những nhiễm trùng siêu vi thuần túy có đặc trưng không làm tăng bạch cầu. Tuy nhiên, nghiên cứu của tác giả Jiahua Pan năm 2012 cho thấy bạch cầu tăng trên $17.000 \text{ TB}/\text{mm}^3$ là một dấu hiệu tiên lượng nặng [102]. Nghiên cứu của tác giả Zhang D cũng cho thấy lượng bạch cầu trung bình ở nhóm bệnh nặng cao hơn [192]. Các nghiên cứu tại Việt Nam cũng chỉ ra các trường hợp tăng bạch cầu có liên quan đến TCM nặng. Trong nghiên cứu của Thái Quang Hùng, số chênh mắc bệnh nặng ở nhóm có bạch cầu $>15.000 \text{ TB}/\text{mm}^3$ bằng 4,8 lần nhóm bệnh nhẹ với $p < 0,05$ [27]. Nghiên cứu của Nguyễn Minh Tiến ghi nhận mối liên quan giữa bạch cầu $>16.000/\text{mm}^3$ với các trường hợp tử vong

[17]. Nghiên cứu của Nguyễn Kim Thư cho thấy số chênh mắc bệnh nặng ở nhóm có bạch cầu $>16.000 \text{ TB/mm}^3$ bằng 1,5 lần nhóm bệnh nhẹ với $p<0,05$ [26]. So sánh với nghiên cứu của tác giả Nguyễn Kim Thư, chúng tôi nhận thấy tỉ số giữa các trường hợp độ 3 trở lên so với độ 1-2 trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn. Sự so sánh này cho thấy trong nghiên cứu của chúng tôi, tỉ lệ bệnh nhân phân độ từ độ 3 trở lên trong nhóm bệnh nặng thấp hơn nhiều lần nghiên cứu của tác giả Nguyễn Kim Thư. Điều này đã gợi ý rằng biểu hiện tăng bạch cầu có thể liên quan đến các trường hợp bệnh nặng từ độ 3 trở lên hơn là ở độ 2b. Có thể ở những bệnh nhi từ độ 3 trở lên, tình trạng bệnh trở nên nghiêm trọng với phản ứng viêm mạnh mẽ hơn, kèm theo đó là các bội nhiễm khác thúc đẩy bạch cầu tăng cao.

3.5 Quá trình điều trị liên quan đến bệnh TCM nặng

Khi phân tích mối liên quan giữa đặc điểm điều trị và mức độ nặng của bệnh TCM lúc ra viện với kết quả, mức độ nặng của bệnh TCM khi ra viện có liên quan đến điều trị bằng Phenobarbital uống và tiêm tĩnh mạch, Milrinone, Gammaglobulin TTM, sử dụng kháng sinh và cung cấp oxy. Cụ thể, đối với bệnh nhân sử dụng phương pháp điều trị bằng Phenobarbital TTM, Gammaglobulin TTM hoặc cung cấp oxy thì mức độ nặng hơn so với những bệnh nhân không điều trị bằng phác đồ đó.

3.6 Các yếu tố liên quan độc lập đến bệnh TCM nặng

Thông qua hồi quy logistic đa biến, nghiên cứu của chúng tôi đã phát hiện các yếu tố có liên quan độc lập đến tình trạng bệnh nặng tương đồng cao so với các dấu hiệu chuyển độ được đề cập trong hướng dẫn của Bộ y tế năm 2012 bao gồm mạch nhanh >130 lần/phút, sốt $>39^\circ\text{C}$, chói với [11]. Theo đó, mạch nhanh có vai trò quan trọng nhất trong tiên đoán các trường hợp bệnh nặng. Số chênh mắc bệnh nặng ở những trẻ có biểu hiện mạch nhanh thì cao gấp 86,3 lần (KTC 95%: 26 - 278,4) những trẻ còn lại. Biểu hiện sốt $> 39^\circ\text{C}$ có vai trò quan trọng sau mạch nhanh với số chênh mắc bệnh nặng ở nhóm này cao hơn 13,6 lần so với nhóm còn lại. Biểu hiện chói với được kiểm soát trong mô hình hồi quy logistic đa biến với số chênh mắc bệnh OR=6,4 (KTC 95%: 1,47 - 27,8). Như vậy, cùng với những biểu hiện cảnh báo chuyển độ được liệt kê trong hướng dẫn của Bộ Y tế [11], các tình trạng sốt cao $>39^\circ\text{C}$, mạch

nhANH >130 lần/phút và triệu chứng chói với đã cho thấy sự phổ biến và quan trọng để tiên lượng tình trạng TCM nặng.

Bên cạnh đó nghiên cứu chỉ ra một số đặc điểm cận lâm sàng quan trọng chưa được sử dụng như một dấu hiệu theo dõi chuyển độ trong hướng dẫn của Bộ Y tế trước đây [11] gồm tiểu cầu > 400.000/mm³, đường huyết >180mg%, và chủng virus EV-A71. Đây là những đặc điểm cho thấy mối liên quan với tình trạng bệnh nặng khi được xem xét trong mô hình hồi quy logistic đa biến. Mặc dù số chênh mắc bệnh giữa các nhóm có và không có biểu hiện liệt kê trên là thấp tuy nhiên với khoảng tin cậy hẹp và mức ý nghĩa thống kê trong mô hình hồi quy đa biến đã cho thấy đây vẫn là những yếu tố quan trọng cần quan tâm và nghiên cứu tiếp tục.

Mặc dù rất ít nghiên cứu giải thích mối liên hệ giữa tăng tiểu cầu với tình trạng bệnh nặng, các nghiên cứu gần đây của Nguyễn Kim Thư và Bùi Quốc Thắng đều cho thấy mối liên hệ này [19], [26]. Tăng đường huyết cũng được phát hiện trong nghiên cứu của Nguyễn Kim Thư [26] và giả thuyết giải thích cho các mối liên hệ này hướng đến cơ chế phản ứng viêm mạnh hơn ở những trường hợp nặng. Hướng dẫn của Bộ Y tế cũng đề cập tới biểu hiện tăng đường huyết >160mg% thường liên quan đến biến chứng nhưng lại không đưa tiêu chí này vào các biểu hiện theo dõi đánh giá phân độ [11]. Xét trên cận lâm sàng, các chỉ số tiểu cầu, đường huyết cùng được thực hiện trong xét nghiệm công thức máu như là một xét nghiệm cơ bản được thực hiện trên tất cả các bệnh nhân TCM nhập viện ít nhất 1 lần. Việc theo dõi các chỉ số này có ý nghĩa trong tiên lượng TCM nặng mà không làm phát sinh thêm các chi phí xét nghiệm cận lâm sàng. Như vậy, việc đưa các ngưỡng để theo dõi tiểu cầu và đường huyết vào trong tiêu chí đánh giá phân độ ban đầu nên được thực hiện. Trong các trường hợp phức tạp cần theo dõi sát dấu hiệu chuyển độ cũng như sự xuất hiện của biến chứng, các tiêu chí về tiểu cầu và đường huyết cũng có thể cần đặt ra. Tuy nhiên, hiện tại chưa có các ngưỡng được đề xuất phục vụ cho phân độ và đánh giá khả năng xuất hiện biến chứng và loại biến chứng. Do đó, các nghiên cứu TCM cần tiếp tục kiểm tra và giải thích các mối liên hệ giữa tăng tiểu cầu và tăng đường huyết với tình trạng bệnh TCM nặng, biến chứng cũng như xác định các ngưỡng tiểu

cầu và đường huyết phục vụ trong đánh giá chuyển độ và cảnh báo sớm bệnh nặng và biến chứng.

Chủng virus EV-A71 đã được đánh giá có liên quan với các trường hợp nặng, biến chứng và tử vong trong rất nhiều nghiên cứu trước đây cũng như trong hướng dẫn của Bộ Y tế. Mô hình hồi quy logistic đã biến trong nghiên cứu của chúng tôi cũng cho thấy EV-A71 là một chủng có vai trò quan trọng trong tiên lượng bệnh nặng với số chênh mắc bệnh ở nhóm này cao hơn 4,55 lần so với nhóm nhiễm chủng EV khác. Các nghiên cứu cũng chỉ ra EV-A71 liên quan đến biến chứng nguy hiểm phổ biến là biến chứng thần kinh, hô hấp và tuần hoàn [45], [41], [51], [36], [37]. Như vậy, việc phân lập chủng virus nhằm xác định các trường hợp nhiễm EV-A71 có ý nghĩa quan trọng trong tiên lượng các trường hợp bệnh nặng và biến chứng nguy hiểm. Chủng virus EV-A71 càng đáng quan tâm hơn khi nghiên cứu của chúng tôi và Nguyễn Kim Thư [26] cho thấy sự phổ biến của EV-A71 trong hơn 70% các trường hợp. Hướng dẫn hiện tại khuyến cáo nếu có điều kiện nên xét nghiệm phát hiện virus từ độ 2b trở lên hoặc khi cần chẩn đoán phân biệt. Tuy nhiên, vẫn chưa có những can thiệp đặc hiệu trên bệnh nhân nhiễm EV-A71, các can thiệp vẫn được thực hiện tương tự các trường hợp TCM khác. Như vậy, trên lâm sàng việc phát hiện EV-A71 có ý nghĩa về mặt dự báo các trường hợp bệnh nặng để thực hiện các theo dõi ngăn chặn, phát hiện sớm biến chứng và can thiệp kịp thời nhằm hạn chế di chứng và tử vong. Những nghiên cứu hướng đến xác định các phương pháp kiểm soát xử lý biến chứng cũng như điều trị đặc hiệu ứng với chủng EV-A71 cần được quan tâm nhiều hơn khi mà EV-A71 rất phổ biến tại Việt Nam.

3.7 Điểm mạnh và hạn chế của nghiên cứu.

Điểm mạnh

- Số liệu được lấy kết hợp qua hồ sơ và hỏi trực tiếp người giám hộ trẻ, không qua số liệu thứ cấp tại bệnh viện hay hệ thống giám sát bệnh TCM nên kết quả nghiên cứu có độ tin cậy cao.
- Tìm được nhiều yếu tố ảnh hưởng đến bệnh TCM mà nhiều nghiên cứu trước đây chưa tìm thấy như tình trạng dinh dưỡng, điều kiện chăm sóc, tình trạng

thể chất, một số chỉ số cận lâm sàng có ảnh hưởng lớn đến diễn tiến TCM nặng.

- Số liệu có tính đại diện cao vì được lấy ở 2 bệnh viện lớn ở miền Nam.
- Đồng thời, khi căn cứ vào các nghiên cứu khác, nghiên cứu của chúng tôi có đối tượng, phương pháp nghiên cứu rõ ràng, cụ thể và phân tích thống kê một cách chính xác.

Điểm hạn chế

- Nghiên cứu bệnh chứng hồi cứu nên không xác định được trình tự thời gian của các yếu tố liên quan.
- Tiêu chuẩn phân loại, xếp nhóm trong các nghiên cứu dựa trên các hướng dẫn chẩn đoán và điều trị. Việc không phát hiện hoặc phát hiện trễ các dấu hiệu chuyển độ có thể dẫn đến sai lệch. Mặc dù cùng phân độ, những bệnh nhân có thể có tình trạng bệnh rất khác nhau nên sai lệch chọn lựa này khó có thể kiểm soát.

3.8 Tính mới và tính ứng dụng của đề tài.

- Xác định được những yếu tố dịch tễ, lâm sàng, cận lâm sàng, virus học liên quan đến bệnh TCM nặng (độ 2b, 3, 4).
- Kết quả nghiên cứu góp phần chẩn đoán, điều trị, theo dõi và tiên lượng các ca bệnh TCM tốt hơn. Từ đó, làm giảm tỉ lệ trẻ bị biến chứng và tử vong do bệnh TCM gây ra.
- Là tiền đề cho các nghiên cứu sâu hơn về bệnh TCM ở Việt Nam và trên thế giới.

KẾT LUẬN

Qua quá trình thực hiện nghiên cứu trên 280 bệnh nhi bệnh tay chân miệng, chúng tôi đã ghi nhận những yếu tố liên quan đến tình trạng bệnh nặng như sau:

1. Môi liên quan giữa yếu tố dịch tễ học với bệnh TCM nặng ở trẻ em

Các yếu tố dịch tễ học đóng vai trò là yếu tố làm gia tăng nguy cơ mắc bệnh TCM nặng gồm: trình độ học vấn thấp của người chăm sóc chính trong vòng 14 ngày trước khi phát bệnh, trẻ tiếp xúc người bệnh TCM trong vòng 14 ngày, có từ hai trẻ dưới 5 tuổi sống chung trong hộ gia đình và việc bú sữa mẹ hoàn toàn trong 6 tháng đầu đời là một yếu tố bảo vệ giúp giảm nguy cơ mắc bệnh TCM nặng.

2. Môi liên quan giữa các triệu chứng lâm sàng với bệnh TCM nặng ở trẻ em

Các triệu chứng lâm sàng liên quan đến bệnh TCM nặng bao gồm nôn ói, sốt $> 39^{\circ}\text{C}$, thở nhanh, co giật, mạch nhanh > 130 lần/phút, triệu chứng chói với, ngủ gà, lơ mơ/hôn mê, run chi/đi đứng loạn choạng.

3. Môi liên quan giữa các triệu chứng cận lâm sàng và chủng virus với bệnh TCM nặng ở trẻ em

Các triệu chứng cận lâm sàng liên quan đến bệnh TCM nặng gồm tiểu cầu $> 400.000/\text{mm}^3$, đường huyết $> 180\text{mg}\%$ và chủng virus EV-A71.

4. Mức độ kết hợp của các yếu tố liên quan với bệnh TCM nặng ở trẻ em

Các yếu tố liên quan độc lập với bệnh TCM nặng được xác định thông qua mô hình hồi quy logistic đa biến bao gồm: Người chăm sóc, sốt cao $> 39^{\circ}\text{C}$, mạch nhanh > 130 lần/phút, triệu chứng chói với, tiểu cầu $> 400.000/\text{mm}^3$, đường huyết $> 180\text{mg}\%$, và chủng EV-A71.

- Người chăm sóc là nam (Cha) thì trẻ có thì trẻ có khả năng mắc TCM nặng gấp 9,51 lần (KTC 95%: 1,50 – 60,25) so với những trẻ có người chăm sóc là nữ.
- Những trẻ có sốt $> 39^{\circ}\text{C}$ có khả năng mắc TCM nặng gấp 23,92 lần (KTC 95%: 2,33 – 245,20) so với những trẻ không có.

- Những trẻ có mạch >130 lần/phút có khả năng mắc TCM nặng gấp 86,34 lần (KTC 95%: 26 – 278,44) so với những trẻ có mạch ≤ 130 lần/phút.
- Những trẻ có triệu chứng chói với có khả năng mắc TCM nặng gấp 6,4 lần (KTC 95%: 1,47 – 27,8) so với những trẻ không có chói với.
- Những trẻ có số lượng tiểu cầu $> 400.000/\text{mm}^3$ có khả năng mắc TCM nặng gấp 1,01 lần (KTC 95%: 1,01 – 2,01) so với những trẻ có tiểu cầu $\leq 400.000/\text{mm}^3$.
- Những trẻ có đường huyết $> 180\text{mg}\%$ có khả năng mắc TCM nặng gấp 1,02 lần (KTC 95%: 1,01 – 1,04) so với những trẻ có đường huyết $\leq 180\text{mg}\%$.
- Những trẻ nhiễm Enterovirus EV A71 có khả năng mắc TCM nặng gấp 4,55 lần (KTC 95%: 1,92 – 10,0) so với những trẻ nhiễm EV khác, $p < 0,01$.

KIẾN NGHỊ

Sữa mẹ có vai trò bảo vệ trẻ, chống lại bệnh TCM và hạn chế tình trạng bệnh nặng vì vậy các Bà mẹ nên cho trẻ bú sữa mẹ hoàn toàn trong 6 tháng đầu và kéo dài tối thiểu đến khi trẻ đạt 24 tháng theo khuyến cáo của Bộ Y tế.

Các triệu chứng lâm sàng cho thấy có mối liên quan đến bệnh TCM nặng cần được quan tâm hơn trong suốt quá trình điều trị bệnh bao gồm: thở nhanh, mạch nhanh, chói với, sốt cao, co giật, ngủ gà, lơ mơ/hôn mê, run chi/đi đứng loạng choạng, ngưng thở/ thở nấc... Đây là những triệu chứng nhân viên y tế nên lưu ý, quan tâm và xem trọng trong khi hướng dẫn người chăm sóc cách nhận biết khi trẻ được khám ngoại trú, khi trẻ mới nhập điều trị nội trú, chính việc này sẽ góp phần phát hiện sớm các dấu hiệu cảnh báo bệnh nặng, giúp việc điều trị bệnh tốt hơn và giảm nguy cơ tử vong trẻ đồng thời giảm gánh nặng chi phí y tế.

Những yếu tố quan trọng trong tiên lượng bệnh nặng cần phải được Bác sĩ và Điều dưỡng theo dõi chặt chẽ trong suốt quá trình điều trị nhằm phát hiện sớm và ngăn ngừa bệnh diễn tiến nặng tử vong gồm: sốt cao $>39^{\circ}\text{C}$, mạch nhanh >130 lần/phút, triệu chứng chói với.

Các đặc điểm cận lâm sàng trong nghiên cứu của chúng tôi xác định có mối liên quan đến bệnh nặng đề xuất đưa vào các dấu hiệu cần theo dõi cảnh báo bệnh chuyển nặng: tiểu cầu $> 400.000/\text{mm}^3$, đường huyết $>180\text{mg}\%$ và chủng virus EV-A71.

Chủng virus EV-A71 lưu hành phổ biến tại Việt Nam và các nước khác đã được ghi nhận có liên quan đến các trường hợp bệnh TCM nặng vì vậy nên đưa xét nghiệm xác định chủng loại virus bệnh TCM vào thường qui./.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

TIẾNG VIỆT

1. Nguyễn Thanh Bảo (2006) *Vi rút học*, Nhà xuất bản Y Học - Chi nhánh TP Hồ Chí Minh, tr.98-105.
2. Đoàn Thị Ngọc Diệp (2007) Bệnh tay chân miệng ở trẻ em. *Nhi khoa*. Nhà xuất bản Y học, Thành phố Hồ Chí Minh, tr.444-450.
3. Quốc hội (2007) *Luật số 03/2007/QH12: Luật phòng chống bệnh truyền nhiễm*, Government Document, 157, tr.1-22
4. Chế Thanh Đoàn, Trần Thị Việt, Đỗ Châu Việt, Trần Thị Thuý (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". *Tạp chí Y học thành phố Hồ Chí Minh*, 12 (4), tr.24-30.
5. Trương Thị Chiết Ngự và cộng sự (2009) "Đặc điểm bệnh tay chân miệng tại Bệnh viện Nhi đồng 1". *Tạp chí y học Tp. Hồ Chí Minh*, 1 (13), 219.
6. Lê Nam Trà (2011) "Tổng quan về bệnh tay chân miệng do virus đường ruột 71". *Tạp chí Nhi khoa, Hội Nhi khoa Việt Nam*, 4 (4), tr.5-16.
7. Tăng Chí Thượng (2011) "Giá trị các mẫu bệnh phẩm và mật độ vi rút trong chẩn đoán và tiên lượng bệnh tay chân miệng". *Tạp chí y học Tp. Hồ Chí Minh*, 3 (15), 94 - 109.
8. Tăng Chí Thượng, Nguyễn Thanh Hùng, Đỗ Văn Niệm, Trương Hữu Khanh, Bạch Văn Cam, Nguyễn Bạch Huệ (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.87-96.
9. Viện Pasteur Thành phố Hồ Chí Minh (2011) Bệnh tay chân miệng - Kỹ thuật lấy máu, bảo quản và vận chuyển bệnh phẩm. *Tập huấn giám sát và phòng chống bệnh tay chân miệng cho cán bộ y tế khu vực phía Nam*. tr.38-40.
10. Triệu Nguyên Trung (2011) *Dịch bệnh tay chân miệng và các biện pháp phòng chống dịch đã triển khai*, Viện Sốt rét-Ký sinh trùng Quy Nhơn, <http://www.impe-qn.org.vn/impe-qn/vn/portal/InfoPreview.jsp?ID=5230>, truy cập ngày 20/01/2017.

11. Bộ Y tế (2012) *Quyết định số 1003/QĐ-BYT về việc ban hành hướng dẫn chẩn đoán, điều trị bệnh tay-chân-miệng*, Government Document, 3, tr.1-10
12. Alive & Thrive, Viện nghiên cứu Y học - Xã hội học (2012) *Báo cáo điều tra ban đầu thực hành nuôi con bằng sữa mẹ Hà Nội*, tr.40.
13. Bộ Y tế (2013) *Thông tư 13/2013/TT-BYT: Hướng dẫn giám sát bệnh truyền nhiễm*, Government Document, 158, tr.1-8
14. Phan Công Hùng, Nguyễn Thị Phương Thúy, Đoàn Ngọc Minh Quân, Nguyễn Thị Thành Thảo, và cộng sự (2013) "Đặc điểm dịch tễ của dịch tay chân miệng tại khu vực phía Nam, năm 2010-2012". *Tạp chí y học dự phòng*, 10 (146), tr.172-179.
15. Triệu Nguyên Trung (2014) *Những điểm nhấn trong phòng chống dịch bệnh truyền nhiễm năm 2013 và các vấn đề cần ưu tiên trong hoạt động năm 2014*, Viện Sốt rét-Ký sinh trùng Quy Nhơn, <http://www.impe-qn.org.vn/impe-qn/vn/portal/InfoPreview.jsp?ID=6993>, truy cập ngày 10/01/2017.
16. Nguyễn Tấn Giàu (2014) "Diễn tiến mạch, huyết áp bệnh nhi tay chân miệng cao huyết áp có điều trị milrinone tại bệnh viện Nhi Đồng 2". *Tạp chí Y học thành phố Hồ Chí Minh*, 18 (1), tr.315-320.
17. Nguyễn Minh Tiến, Phạm Văn Quang, Trần Hoàng Út, Lý Tổ Khanh, Lâm Thị Thúy Hà, Lê Vũ Phương Thy (2014) "Các yếu tố liên quan đến kết quả lọc máu liên tục trong điều trị bệnh tay chân miệng biến chứng nặng". *Tạp chí Y học thành phố Hồ Chí Minh*, 18 (3), tr.134-143.
18. Ngô Huy Tú (2014) *Dịch bệnh tay - chân - miệng năm 2013*, Tạp chí Y học dự phòng, <http://www.tapchihocduphong.vn/tin-tuc/thong-bao-dich/2014/01/81E21045/dich-benh-tay-chan-mieng-nam-2013/>, truy cập ngày 15/10/2016.
19. Bùi Quốc Thắng, Bùi Quang Vinh, Võ Bích Nga (2014) "Liên quan giữa số lượng bạch cầu máu, tiểu cầu và đường huyết nhanh lúc nhập viện với sự chuyển độ nặng trên bệnh nhi tay chân miệng độ 2a tại bệnh viện Nhi Đồng 1 từ tháng 9/2012 đến tháng 1/2013". *Tạp chí Y học thành phố Hồ Chí Minh*, 18 (1), tr.353-359.
20. Lương Hà Mai Phương (2015) *Đặc điểm lâm sàng và kết quả điều trị, chăm sóc bệnh nhi tay chân miệng tại bệnh viện đa khoa Đức Giang*, Khóa luận Cử nhân Điều dưỡng, Đại học Thăng Long, tr.16-26.

21. Lê Văn Tuấn, Nguyễn Thị Tuyết Vân, Phan Hải Bình, và cộng sự (2015) "Một số đặc điểm dịch tễ và vi rút học bệnh tay chân miệng ở Tây Nguyên, 2011-2014". *Tạp chí y học dự phòng*, 8 (168), tr.121.
22. Bộ Y tế (2015) *Thông tư 54/2015/TT-BYT: Hướng dẫn chế độ thông tin báo cáo và khai báo bệnh, dịch bệnh truyền nhiễm*, Government Document, 156, tr.1-9
23. Ngô Thị Hoa, Phạm Thị Minh Khoa (2015) "Nghiên cứu đặc điểm dịch tễ, lâm sàng, cận lâm sàng và điều trị bệnh tay chân miệng do enterovirus 71 tại trung tâm nhi khoa bệnh viện Trung ương Huế". *Tạp chí Nhi khoa*, 8 (2), tr.19-25.
24. Đỗ Châu Việt (2016) *Khảo sát diễn tiến lâm sàng, cận lâm sàng trẻ bệnh tay chân miệng nặng được lọc máu tại bệnh viện Nhi Đồng 2*, Luận văn bác sĩ chuyên khoa cấp II, Đại Học Y khoa Phạm Ngọc Thạch, tr.52-70.
25. Tổng cục Thống kê (2016) *Điều tra dân số và nhà ở giữa kỳ 2014: Cơ cấu tuổi, giới tính và một số vấn đề kinh tế xã hội tại Việt Nam*, NXB Thông Tấn, Hà Nội, tr.33.
26. Nguyễn Kim Thư (2016) *Nghiên cứu đặc điểm dịch tễ học, lâm sàng, phương pháp chẩn đoán, điều trị, dự phòng bệnh Tay Chân Miệng tại Việt Nam*, Tiến sĩ Y học, Đại Học Y Hà Nội, tr.63-88.
27. Thái Quang Hùng (2017) *Tóm tắt 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, Trường Đại học Y dược, Đại học Huế, tr.14-19.
28. Tổ chức y tế thế giới - Tây Thái Bình Dương (2017) *Bệnh tay chân miệng*, http://www.wpro.who.int/vietnam/topics/hand_foot_mouth/factsheet/vi/, 24/11/2017.

TIẾNG ANH

29. Heeji Lim, Hyun Ju In, Jung-Ah Lee, Jung Sik Yoo, Sang-Won Lee, Gyung Tae Chung, et al. (2018) "The immunogenicity and protection effect of an inactivated coxsackievirus A6, A10, and A16 vaccine against hand, foot, and mouth disease". *Vaccine*, 36 (24), 3445-3452.
30. Robinson CR, Doane FW, Rhodes AJ (1958) "Report of an outbreak of febrile illness with pharyngeal lesions and exanthem: Toronto, summer 1957; isolation of group A Coxsackie virus". *Can Med Assoc J*, 79 (8), pp.615-621.
31. Alsop J, Flewett TH, Foster JR (1960) ""Hand-foot-and-mouth disease" in Birmingham in 1959". *Bristish Medical Journal*, 2 (5214), pp.1708-1711.

32. Magoffin RL, Jackson EW, Lennette EH (1961) "Vesicular stomatitis and exanthem. A syndrome associated with Coxsackie virus, type A16". *JAMA*, 175 (6), pp.441-445.
33. Evans AD, Waddington E (1967) "Hand, foot and mouth disease in south Wales, 1964". *Br J Dermatol*, 79 (6), pp.309-317.
34. Miller GD, Tindall JP (1968) "Hand-foot-and-mouth disease". *JAMA*, 203 (10), pp.827-830.
35. Schmidt NJ, Lennette EH, Ho HH (1974) "An apparently new enterovirus isolated from patients with disease of the central nervous system". *J Infect Dis*, 129 (3), pp.304-309.
36. Chumakov M (1979) "Enterovirus 71 isolated from cases of epidemic poliomyelitis - like disease in Bulgaria". *Archives of Virology*, 60 (3-4), pp.329-340.
37. Melnick JL, et al (1984) "Enterovirus type 71 infection: A varied clinical pattern sometimes mimicking paralytic poliomyelitis". *Review Infectious Disease*, 6 (2), pp.387-390.
38. Sickles GM, Mutterer M, Feorino P, Plager H (1995) "Recently classified types of Coxsackie virus, group A: behavior in tissue culture". *Proc Soc Exp Biol Med*, 90 (2), pp.529-531.
39. Wang SM, 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.
40. Huang CC, Liu CC, Chang YC, Chen CY, Wang ST, Yeh TF (1999) "Neurologic complications in children with enterovirus 71 infection". *The New England Journal of Medicine*, 341 (13), pp.936-942.
41. Chang LY, Lin TY, Hsu KH, Huang YC, Lin KL, Hsueh C, 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.
42. Chang LY, Lin TY, Huang YC, Tsao KC, Shih SR, Kuo ML, et al. (1999) "Comparison of enterovirus 71 and coxsackie-virus A16 clinical illnesses during the Taiwan enterovirus epidemic, 1998". *Pediatr Infect Dis J*, 18 (12), pp.1092-1096.
43. Ho Monto, et al (2000) "Enterovirus 71: the virus, its infections and outbreaks ". *J. Microbiol. Immunol. Infect*, 33 (4), pp.205-216.

44. Sarawak General Hospital-Ministry of Health Malaysia (2000) Guidelines for hospital admission and management of enteroviral infection in Sarawak.
45. Chan LG, Parashar UD, Lye MS, Ong FG, Zaki SR, Alexander JP, 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.
46. Kim KS, Hufnagel G, Chapman NM, Tracy S (2001) "The group B coxsackieviruses and myocarditis". *Rev Med Virol*, 11 (6), pp.355-368.
47. Yang KD, et al (2001) "Altered cellular but not humoral reactions in children with complicated Enterovirus 71 infections in Taiwan". *J. Infect. Dis*, 183 (6), pp.850-856.
48. Chen CY (2001) "Acute flaccid paralysis in infants and young children with Enterovirus 71 infection: MRI imaging findings and clinical correlates". *American Journal Neuroradiol*, 22 (1), pp.200-205.
49. McMinn P, Stratov I, Nagarajan L, Davis S (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.
50. Ooi EE, Phoon MC, Baharudin I, et al (2002) "Seroepidemiology of human enterovirus 71, Singapore". *Emerg Infect Dis*, 8 (9), pp.8995-8997.
51. Chang LY, King CC, Hsu KH, Ning HC, Tsao KC, Li CC, 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.
52. Chan KP, Goh KT, Chong CY, Teo ES, Lau G, Ling AE (2003) "Epidemic hand, foot and mouth disease caused by human enterovirus 71, Singapore". *Emerg Infect Dis*, 9 (1), pp.78-85.
53. Infectious Diseases Surveillance Center (2004) *Hand, foot and mouth disease, 2000-2003, Japan*, pp.224-225.
54. Shekhar K, Lye MS, Norlijah O, Ong F, Looi LM, Khuzaiah R, 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.

55. Spanakis N, Manolis EN, Tsakris A, Tsiodras S, Panagiotopoulos T, Saroglou G, et al. (2005) "Coxsackievirus B3 sequences in the myocardium of fatal cases in a cluster of acute myocarditis in Greece". *J Clin Pathol*, 58 (4), pp.357-360.
56. Behrman, Kliegman (2007) Nonpolio Enteroviruses. *Nelson textbook of pediatrics*. 18 ed. An Imprint of Elsevier, pp.247.
57. Tu PV, Thao NTT, Perera D, Huu TK, Tien NT, Thuong TC, et al. (2007) "Epidemiologic and virologic investigation of hand, foot and mouth disease, southern Vietnam, 2005". *Emerg Infect Dis*, 13 (7), pp.1733-1741.
58. Lee B, Davies HD (2007) "Aseptic meningitis". *Curr Opin Infect Dis*, 20, pp.272-277.
59. Chen KT, Chang HL, Wang ST, Cheng YT, Yang JY (2007) "Epidemiologic features of hand-foot-mouth disease and hyperangina caused by enterovirus 71 in Taiwan, 1998-2005". *Pediatrics*, 120, e245-252.
60. Chinese Center for Disease Control and Prevention, World Health Organization (2008) *Report on the hand, foot, and mouth disease in Fuyang City, Anhui Province and the prevention and control in China*, Chinese Center for Disease Control and Prevention and the office of the World Health Organization, China.
61. Sano T, Saito T, Kondo M, Watanabe S, Onoue Y, Konnai M, et al. (2008) "Enterovirus detection status of patients with herpangina and hand, foot and mouth disease in epidemic season 2007, Kanagawa Prefecture, Japan". *Jpn J Infect Dis*, 61 (2), pp.162-163.
62. World Health Organization (2008) *WHO child growth standards : training course on child growth assessment*, China, pp.2-9.
63. Ang LW, Koh BK, Chan KP, Chua LT, James L, Goh KT (2009) "Epidemiology and control of hand, foot and mouth disease in Singapore, 2001-2007". *Ann Acad Med Singapore*, 38, pp.106-112.
64. World Health Organization (2009) *Hand, foot and mouth disease a rising menace in Asia*, <http://www.wpro.who.int/mediacentre/news/2009/20090713/en/>, Access on 5 February 2017.
65. AbuBakar S, Sam IC, Yusof J, Lim MK, Misbah S, MatRahim N, et al. (2009) "Enterovirus 71 outbreak, Brunei". *Emerg Infect Dis*, 15 (1), pp.79-82.

66. Yang F, Ren L, Xiong Z, Li J, Xiao Y, Zhao R, et al. (2009) "Enterovirus 71 outbreaks in the People's Republic of China in 2008". *J Clin Microbiol*, 47 (7), pp.2351-2352.
67. Ooi MH, Wong SC, Mohan A, Podin Y, Perera D, Clear D, 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, p.3.
68. Solomon T, Lewthwaite P, Perera D, Cardoso MJ, McMinn P, Ooi MH (2010) "Virology, epidemiology, pathogenesis, and control of enterovirus 71". *Lancet Infect Dis*, 10 (11), pp.778-790.
69. Chu PY, Ke GM, Chen YS, Lu PL, Chen HL, Lee MS, et al. (2010) "Molecular epidemiology of Coxsackievirus B3". *Infect Genet Evol*, 10 (6), pp.777-784.
70. Zhang Y, Zhu Z, Yang W, Ren J, Tan X, Wang Y, 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.94-102.
71. Blomqvist S, Klemola P, Kaijalainen S, Paananen A, Simonen ML, Vuorinen T, et al. (2010) "Co-circulation of coxsackieviruses A6 and A10 in hand, foot and mouth disease outbreak in Finland". *J Clin Virol*, 48, pp.49-54.
72. Kapusinszky B, Szomor KN, Farkas A, Takacs M, Berencsi G (2010) "Detection of non-polioviruses in Hungary 2000-2008 and molecular epidemiology of enterovirus 71, coxsackievirus A16 and echovirus 30". *Virus Genes*, 40 (2), pp.163-173.
73. Wu Y, Yeo A, Phoon MC, Tan EL, Poh CL, Quak SH, et al. (2010) "The largest outbreak of hand, foot and mouth disease in Singapore in 2008: the role of enterovirus 71 and coxsackievirus A strains". *Int J Infect Dis*, 14 (12), pp.1076-1081.
74. Hober D, Sauter P (2010) "Pathogenesis of type 1 diabetes mellitus: interplay between enterovirus and host". *Nat Rev Endocrinol*, 6, pp.279-289.
75. Rabenau HF, Richter M, Doerr HW (2010) "Hand, foot and mouth disease: seroprevalence of Coxsackie A16 and Enterovirus 71 in Germany". *Med Microbiol Immunol*, 199 (1), pp.45-51.

76. Ryu WS, Kang B, Hong J, Hwang S, Kim J, Cheon DS (2010) "Clinical and etiological characteristics of enterovirus 71-related diseases during a recent 2-year period in Korea". *J Clin Microbiol*, 48 (7), pp.2490-2494.
77. Zong W, He Y, Yu S, Yang H, Xian H, Liao Y, et al. (2011) "Molecular phylogeny of Coxsackievirus A16 in Shenzhen, China, from 2005 to 2009". *J Clin Microbiol*, 49, pp.1659-1661.
78. Wang Y, Feng Z, Yang Y, Self S, Gao Y, Longini IM, et al. (2011) "Hand, foot, and mouth disease in China: patterns of spread and transmissibility". *Epidemiology*, 22 (6), pp.781-792.
79. Bracho MA, Gonzales CF, Valero A, Cordoba J, Salazar A (2011) "Enterovirus co-infections and onychomadesis after hand, foot and mouth disease, Spain, 2008". *Emerg Infect Dis*, 17 (12), pp.2223-2231.
80. Lo SH, Huang YC, Huang CG, Tsao KC, Li WC, Hsieh YC, et al. (2011) "Clinical and epidemiologic features of coxsackievirus A6 infection in children in northern Taiwan between 2004 and 2009". *J Microbiol Immunol Infect*, 44 (4), pp.252-257.
81. Davia JL, Bel PH, Ninet VZ, Bracho MA, Gonzalez CF, Salazar A, et al. (2011) "Onychomadesis outbreak in Valencia, Spain associated with hand, foot, and mouth disease caused by enteroviruses". *Pediatr Dermatol*, 28 (1), pp.1-5.
82. Yang F, Zhang T, Hu Y, Wang X, Du J, Li Y, et al. (2011) "Survey of enterovirus infections from hand, foot and mouth disease outbreak in china, 2009". *Virology Journal*, 8 (1), p.508.
83. Chua KB, Kasri AR (2011) "Hand, foot and mouth disease due to enterovirus 71 in Malaysia". *Virol Sin*, 26, pp.221-228.
84. Hsu CH, Lu CY, Shao P, Lee PI, Kao CL, Chung MY, et al. (2011) "Epidemiologic and clinical features of non-polio enteroviral infections in northern Taiwan in 2008". *J Microbiol Immunol Infect* 44 (4), pp.265-273.
85. Lee MH, Huang LM, Wong WW, Wu TZ, Chiu TF, Chang LY (2011) "Molecular diagnosis and clinical presentations of enteroviral infections in Taipei during the 2008 epidemic". *J Microbiol Immunol Infect*, 44 (3), pp.178-183.
86. World Health Organization (2011) *A Guide to Clinical Management and Public Health Response for Hand, Foot and Mouth Disease (HFMD)*, p.10.
87. Baek KA, Yeo SG, Lee BH, Park K, Song J, Yu J, et al. (2011) "Epidemics of enterovirus infection in Chungnam Korea, 2008-2009". *Virol J*, 8, pp.297-305.

88. Yang F, Du J, Hu Y, Wang X, Xue Y, Dong J, et al. (2011) "Enterovirus coinfection during an outbreak of hand, foot and mouth disease in Shangdong, China". *Clin Infect Dis*, 53 (4), pp.400-401.
89. Liu MY, Liu W, Luo J, Liu Y, Zhu Y, Berman H, et al. (2011) "Characterization of an Outbreak of Hand, Foot, and Mouth Disease in Nanchang, China in 2010". *PLoS One*, 6 (9), e25287.
90. Zhao K, Han X, Wang G, Hu W, Zhang W, Yu XF (2011) "Circulating coxsackievirus A16 identified as recombinant type A human enteroviruses, China". *Emerg Infect Dis*, 17, pp.1537-1540.
91. World Health Organization (2011) *Hand, foot and mouth disease*, http://www.wpro.who.int/vietnam/topics/hand_foot_mouth/factsheet/en/, access on 15Oct2016.
92. Han JF, Cao RY, Jiang T, Yu M, Liu W, Tian X, et al. (2011) "Echovirus 30 in EV71-associated hand, foot and mouth disease outbreak, Guanxi, China". *J Clin Virol*, 50 (4), pp.348-349.
93. Yang E, Zhao H, Zhang Y, Liu J, Liao Y, Wang L, et al. (2012) "A comparative study of the characteristics of two Coxsackie A virus type 16 strains (genotype B)". *Sci China Life Sci*, 55, pp.336-342.
94. Chen L, Mou X, Zhang Q, Li Y, Lin J, Liu F, et al. (2012) "Detection of human enterovirus 71 and coxsackievirus A16 in children with hand, foot and mouth disease in China". *Mol Med Rep*, 5, pp.1001-1004.
95. Khanh TH, Sabanathan S, Thanh TT, et al (2012) "Enterovirus 71-associated Hand, Foot, and Mouth Disease, Southern Vietnam, 2011". *Emerg Infect Dis [Internet]*, 18 (12), pp.2002-2005.
96. World Health Organization (2012) *Hand, Foot and Mouth Disease Information Sheet*, http://www.wpro.who.int/emerging_diseases/hfmd.information.sheet/en/, access on 8Feb2017.
97. Seiff A (2012) "Cambodia unravels cause of mystery illness". *The Lancet*, 380 (9838), pp.205.
98. Aizaki K, Tsuru T, Okumura K, Kondo N (2012) "Three pediatric cases of group A coxsackievirus-associated encephalitis/encephalopathy". *No To Hattatsu*, 44 (5), pp.397-400.

99. McMinn P (2012) "Recent advances in the molecular epidemiology and control of human enterovirus 71 infection". *Curr Opin Virol* 2(2), pp.199-205.
100. Gopalkrishna V, Patil PR, Patil GP, Chitambar SD (2012) "Circulation of multiple enterovirus serotypes causing hand, foot and mouth disease in India". *J Med Microbiol*, 61 (3), pp.420-425.
101. Yan XF, Gao S, Xia JF, Ye R, Yu H, Long JE (2012) "Epidemic characteristic of hand, foot and mouth disease in Shanghai from 2009 to 2010: Enterovirus 71 subgenotype C4 as the primary causative agent and a high incidence of mixed infections with coxsackievirus A16". *Scand J Infect Dis*, 44 (4), pp.297-305.
102. Pan J, Chen M, Zhang X (2012) "High Risk Factors for Severe Hand, Foot and Mouth Disease: A Multicenter Retrospective Survey in Anhui Province China, 2008-2009". *Indian Journal of Dermatology*, 57 (4), 316-321.
103. McIntyre MG, Stevens KM, Davidson S, Pippin T, et al. (2012) "Notes from the field: severe hand, foot, and mouth disease associated with coxsackievirus A6 - Alabama, Connecticut, California, and Nevada, November 2011-February 2012". *Morb Mortal Wkly Rep*, 61 (12), pp.213-214.
104. Park SH, Lee BH, Baek KA, Cheon D, Yeo S, Park J, et al. (2012) "Enteroviruses isolated from herpangina and hand, foot and mouth disease in Korean children". *Virol J*, 2012 (9), pp.205-210.
105. Mirand A, Henquell C, Archimbaud C, Ughetto S, Antona D, Bailly JL, et al. (2012) "Outbreak of hand, foot and mouth disease/herpangina associated with coxsackievirus A6 and A10 infections in 2010, France: a large citywide, prospective observational study". *Clin Microbiol Infect*, 18 (5), pp.110-118.
106. Zeng M, Li YF, Wang XH, Lu GP, Shen HG, Yu H, et al. (2012) "Epidemiology of hand, foot and mouth disease in children in Shanghai 2007-2010". *Epidemiol Infect*, 140 (6), pp.1122-1130.
107. Lu QB, Zhang XA, Wo Y, Xu HM, Li XJ, Wang XJ, et al. (2012) "Circulation of coxsackievirus A10 and A6 in hand, foot and mouth disease in China, 2009-2011". *PLoS One*, 7 (12), e52073.
108. Fujimoto T, Lizuka S, Enomoto M, Abe K, Yamashita K, Hanaoka N, et al. (2012) "Hand, foot and mouth disease caused by coxsackievirus A6, Japan, 2011". *Emerg Infect Dis*, 18 (2), pp.337-339.

109. Hu YF, Yang F, Du J, Zhang T, Xue Y, Jin Q (2012) "Coxsackie B5 associated with neurological hand, foot and mouth disease, China". *J Infect*, 65 (2), pp.189-191.
110. Kim HJ, Kang B, Hwang S, Hong J, Kim K, Cheon DS (2012) "Epidemics of viral meningitis cause by echovirus 6 and 30 in Korea in 2008". *Virol J*, 9, pp.38-44.
111. Puenpa J, Chieochansin T, Linsuwanon P, Korkong ST, Hongkomplew S, Vichaiwattana P, et al. (2013) "Hand, foot and mouth disease caused by coxsackievirus A6, Thailand, 2012". *Emerg Infect Dis*, 19 (4), pp.641-643.
112. Montes M, Artieda J, Pineiro LD, Gastesi M, DiezNieves I, Cilla G (2013) "Hand, foot, and mouth disease outbreak and coxsackievirus A6, northern Spain, 2011". *Emerg Infect Dis*, 19 (4), pp.676-678.
113. Kar BR, Dwibedi B, Kar SK (2013) "An outbreak of hand, foot and mouth disease in Bhubaneswar, Odisha". *Indian Pediatr* 2013, 50 (1), pp.139-142.
114. Thoa LPK, Chiang PS, Khanh TH, Luo ST, Dan TN, Wang YF, et al. (2013) "Genetic and antigenic characterization of enterovirus 71 in Ho Chi Minh City, Vietnam, 2011". *PLoS One*, 8 (7), e69895.
115. Eric AF, Simoes (2013) *Polioviruses*, Elsevier Saunders, Kliegman, pp.1081-1088.
116. Yip CCY, Lau SKP, Woo PCY, Yuen KA (2013) "Human enterovirus 71 epidemics: what's next?". *Emerg Health Threats J*, 6, p.19780.
117. Wu Z, Du J, Zhang T, Xue Y, Yang F, Jin Q (2013) "Recombinant human coxsackievirus B3 from children with acute myocarditis in China". *J Clin Microbiol*, 51, pp.3083-3086.
118. Zhang X, Wang H, Ding S, Wang X, Chen X, Wo Y, et al. (2013) "Prevalence of enteroviruses in children with and without hand, foot and mouth disease in China". *BMC Infect Dis*, 13, pp.606-613.
119. He YQ, Chen L, Xu WB, Yang H, Wang HZ, Zong WP, et al. (2013) "Emergence, circulation and spatiotemporal phylogenetic analysis of coxsackievirus a6- and coxsackievirus a10-associated hand, foot and mouth disease infections from 2010 to 2012 in Shenzhen, China". *J Clin Microbiol*, 51 (2), pp.3560-3566.
120. He SJ, Han JF, Ding XX, Wang YD, Qin CF (2013) "Characterization of enterovirus 71 and coxsackievirus A16 isolated in hand, foot and mouth disease patients in Guandong, 2010". *Int J Infect Dis*, 17 (11), e1025-1030.

121. Xu M, Su L, Cao L, Zhong H, Dong N, Xu J (2013) "Enterovirus genotypes causing hand, foot and mouth disease in Shanghai, China: a molecular epidemiological analysis". *BMC Infect Dis*, 13, pp.489-497.
122. Fan X, Jiang J, Liu Y, Huang X, Wang P, Liu L, et al. (2013) "Detection of human enterovirus 71 and Coxsackievirus A16 in an outbreak of hand, foot and mouth disease in Henan Province, China in 2009.". *Virus Genes*, 46 (1), pp.1-9.
123. World Health Organization (2013) *Long-term effects of breastfeeding: a systematic review*, Geneva, pp.1-66.
124. Deng T, Huang Y, Yu S, Gu J, Huang C, Xiao G, et al. (2013) "Spatial-temporal clusters and risk factors of hand, foot, and mouth disease at the district level in Guangdong Province, China". *PloS one*, 8 (2), e56943.
125. Zhang T, Du J, Xue Y, Su H, Yang F, Jin Q (2013) "Epidemics and frequent recombination within species in outbreaks of human enteroviruses B-associated hand, foot and mouth disease in Shangdong China in 2010 and 2011". *PLoS One*, 8 (6), e67157.
126. Kar BR, Dwibedi B, Kar SK (2013) "An outbreak of hand, foot and mouth disease in Bhubaneswar, Odisha". *Indian pediatrics*, 50 (1), pp.139-142.
127. Puenpa J, Chieochansin T, Linsuwanon P, Korkong S, Thongkomplew S, Vichaiwattana P, et al. (2013) "Hand, foot, and mouth disease caused by coxsackievirus A6, Thailand, 2012"". *Emerging infectious diseases*, 19 (4), pp.641-643.
128. Mizuta K, Aoki Y, Matoba Y, Yahagi K, Itagaki T, Katsushima F, et al. (2014) "Molecular epidemiology of enterovirus 71 strains isolated from children in Yamagata, Japan, between 1990 and 2013". *J Med Microbiol*, 63, pp.1356-1362.
129. Downing C, Ramirez-Fort MK, Doan HQ, Benoist F, Oberste MS, Khan F, et al. (2014) "Coxsackievirus A6 associated hand, foot and mouth disease in adults: clinical presentation and review of the literature". *J Clin Virol*, 60 (4), pp.381-386.
130. Ben CE, Wiener WY, Shulman LM, Cohen MJ, Elinav H, Sofer D, et al. (2014) "Coxsackievirus A6-related hand, foot and mouth disease: skin manifestations in a cluster of adult patients". *J Clin Virol*, 59 (3), pp.201-203.
131. Zander A, Britton PN, Navin T, Horsley E, Tobin S, McAnulty JM (2014) "An outbreak of enterovirus 71 in metropolitan Sydney: enhanced surveillance and lessons learnt". *Med J Aust*, 201 (11), pp.663-666.

132. Bessaud M, Razafindratsimandresy R, Nougairède A, Joffret ML, Deshpande JM, Dubot-Pérès A, et al. (2014) "Molecular comparison and evolutionary analyses of VP1 nucleotide sequences of new African human enterovirus 71 isolates reveal a wide genetic diversity". *PLoS One*, 9 (3), e90624.
133. Puenpa J, Mauleekoonphairoj J, Linsuwanon P, Suwannakarn K, Chieochansin T, Korkong S, et al. (2014) "Prevalence and characterization of enterovirus infections among pediatric patients with hand foot mouth disease, herpangina and influenza like illness in Thailand, 2012". *PLoS One*, 9 (6), e98888.
134. Linsuwanon P, Puenpa J, Huang SW, Wang YF, Mauleekoonphairoj J, Wang JR, et al. (2014) "Epidemiology and seroepidemiology of human enterovirus 71 among Thai populations". *J Biomed Sci*, 21, pp.16-28.
135. Li Z, Yu J, Liu L, Wei Z, Ehrlich E.S, Liu G, et al. (2014) "Coxsackievirus A16 infection induces neural cell and non-neural cells apoptosis in vitro". *PLoS One* 9(10), e111174.
136. Xing W, Liao Q, Viboud C, Zhang J, Sun J, Wu JT, et al. (2014) "Hand, foot and mouth disease in China, 2008-12: an epidemiology study". *Lancet Infect Dis*, 14 (4), pp.308-318.
137. Hongyan G, Chengile M, Qiaozhi Y, Wenhao H, Juan L, Lin P, et al. (2014) "Hand, foot and mouth disease caused by coxsackievirus A6, Beijing, 2013". *Pediatr Infect Dis J*, 33 (12), pp.1302-1303.
138. World Health Organization (2014) *Hand, Foot, and Mouth Disease Situation Update Number 452*, Geneva, pp.1-4.
139. Wang J, Cao Z, Zeng D.D, Wang Q, Wang X, Qian H (2014) "Epidemiological analysis, detection, and comparison of space-time patterns of Beijing hand-foot-mouth disease (2008-2012)". *PLoS One*, 9 (3), e92745.
140. Gao SP, Feng GY, Sun JY, Zhao YQ, Li DF (2014) "Epidemiological characteristics of hand-foot-mouth disease in 210 children". *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*, 16 (5), pp.539-540.
141. Wang J, Zhu H, Chen Y, Zhang Y (2014) "Epidemiological analysis on 589 children with hand-foot-mouth disease from Xianju county of Zhejiang province". *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*, 35 (6), pp.708-709.

142. Li W, Teng G, Tong H, Jiao Y, Zhang T, Chen H, et al. (2014) "Study on Risk Factors for Severe Hand, Foot and Mouth Disease in China". *PLoS One*, 9 (1), e87603.
143. Fang Y, Wang S, Zhang L, Z Guo, Huang Z, Tu C, et al. (2014) "Risk factors of severe hand, foot and mouth disease: a meta-analysis". *Scand J Infect Dis*, 46 (7), pp.515-22.
144. Nguyen NT, Pham HV, Hoang CQ, Nguyen TM, Nguyen LT, Phan HC, et al. (2014) "Epidemiological and clinical characteristics of children who died from hand, foot and mouth disease in Vietnam, 2011". *BMC infectious diseases*, 14, p.341.
145. Tian H, Zhang Y, Sun QZ, hu S, Li X, Pan Z, et al. (2014) "Prevalence of multiple enteroviruses associated with hand, foot and mouth disease in Shijiazhuang city, Hebei province, China: outbreaks of coxsackieviruses A10 and B3". *PLoS One*, 9 (1), e84233.
146. Han JF, Zhang Y, Hou PQ, Zhu SY, Wu XY, Zhao H, et al. (2014) "Human enterovirus co-infection in severe HFMD patients in China". *J Clin Virol*, 61 (4), pp.621-622.
147. Guan HY, Yang MJ, Liu LZ, Wang J, Yang GL, Zhang W, et al. (2014) "Pathogenic spectrum of enteroviruses associated with hand, foot and mouth disease by a GeXPTM-based multiplex reverse transcription-PCR assay in Jinan, China, 2009-2012". *Bing Du Xue Bao*, 30 (5), pp.567-571.
148. Yin XG, Yi X, Shu J, Wang XJ, Wu XJ, Yu LH (2014) "Clinical and epidemiological characteristics of adult hand, foot, and mouth disease in northern Zhejiang, China, May 2008-November 2013". *BMC Infect Dis*, 14, p.251.
149. Lee CJ, Huang YC, Yang S, Tsao KC, Chen CJ, Hsieh YC, et al. (2014) "Clinical features of coxsackievirus A4, B3 and B4 infections in infants". *PLoS One*, 9 (2), e87391.
150. Huang SW, Cheng HL, Hsieh HY, Chang CL, Tsai HP, Kuo PH, et al. (2014) "Mutations in the non-structural protein region contribute to intra-genotypic evolution of enterovirus 71". *J Biomed Sci*, 21, pp.33-47.
151. Mao Q, Wang Y, Yao X, Bian L, Wu X, Xu M, et al. (2014) "Coxsackievirus A16: epidemiology, diagnosis, and vaccine". *Hum Vaccin Immunother*, 10 (2), pp.306-307.

152. Di B, Zhang Y, Xie H, Li X, Chen C, Ding P, et al. (2014) "Circulation of coxsackievirus A6 in hand-foot-and-mouth disease in Guangzhou, 2010-2012". *Virol J*, 11, pp.157-163.
153. Fonseca MC, Sarmiento L, Resik S, Martínez Y, Hung LH, Morier L, et al. (2014) "Coxsackievirus A6 and enterovirus 71 causing hand, foot and mouth disease in Cuba, 2011-2013". *Arch Virol*, 159 (9), pp.2451-2455.
154. Cabrerizo M, Tarrago D, Munoz AC, Del E, Dominguez GM, Eiros JM, et al. (2014) "Molecular epidemiology of enterovirus 71, coxsackievirus A16 and A6 associated hand, foot and mouth disease in Spain". *Clin Microbiol Infect*, 20 (3), pp.150-156.
155. Chen JF, Zhang RS, Ou XH, Chen FM, Sun BC (2014) "The role of enterovirus 71 and coxsackievirus A strains in a large outbreak of hand, foot and mouth disease in Changsha, China". *Int J Infect Dis*, 28, pp.17-25.
156. Miyamoto A, Hirata R, Ishimoto K, Hisatomi M, Wasada R, Akita Y, et al. (2014) "An outbreak of hand-foot-and-mouth disease mimicking chicken pox, with a frequent association of onychomadesis in Japan in 2009: a new phenotype caused by coxsackievirus A6". *Eur J Dermatol*, 24, pp.103-104.
157. Du J, Wang X, Hu Y, Li Z, Li Y, Sun S, et al. (2014) "Changing aetiology of hand, foot and mouth disease in Linyi, China, 2009-2011". *Clin Microbiol Infect*, 20 (1), pp.47-49.
158. Chia MY, Chiang PS, Chung WY, Luo ST, Lee MS (2014) "Epidemiology of enterovirus 71 infections in Taiwan". *Pediatr Neonatol*, 55, pp.243-249.
159. Lu J, Zeng H, Zheng H, Yi L, Guo X, Liu L, et al. (2014) "Hand, foot and mouth disease in Guangdong, China, in 2013: new trends in the continuing epidemic". *Clin Microbiol Infect*, 20 (7), pp.O442-O445.
160. Liu W, Wu S, Xiong Y, Li T, Wen Z, Yan M, et al. (2014) "Co-circulation and genomic recombination of coxsackievirus A16 and enterovirus 71 during a large outbreak of hand, foot and mouth disease in Central China". *PLoS One*, 9 (4), e96051.
161. Yang F, Yuan J, Wang X, Li J, Du J, Su H, et al. (2014) "Severe hand, foot, and mouth disease and coxsackievirus A6-Shenzhen, China". *Clin Infect Dis*, 59 (10), pp.1504-1505.

162. Li JL, Yuan J, Yang F, Wu ZQ, Hu YF, Xue Y, et al. (2014) "Epidemic characteristics of hand, foot and mouth disease in southern China, 2013: coxsackievirus A6 has emerged as the predominant causative agent". *J. Infect*, 69 (3), pp.299-303.
163. Lin H, Sun L, Lin J, He J, Deng A, Kang M, et al. (2014) "Protective effect of exclusive breastfeeding against hand, foot and mouth disease". *BMC Infect Dis*, 14 (645), pp.1-7.
164. Huang X, Wei H, Wu S, Du Y, Liu L, Su J, et al. (2015) "Epidemiological and etiological characteristics of hand, foot, and mouth disease in Henan, China, 2008-2013". *Sci Rep*, 5, p.8904.
165. Yang Q, Ding J, Cao J, Huang Q, Hong C, Yang B (2015) "Epidemiological and etiological characteristics of hand, foot, and mouth disease in Wuhan, China from 2012 to 2013: outbreaks of coxsackieviruses A10". *J Med Virol*, 87 (6), pp.954-960.
166. Agarwal N, Mittal A, Kayal A, Khare AK, Kuldeep C, Gupta LK (2015) "Outbreak of hand, foot, and mouth disease in udaipur". *Indian J Dermatol*, 60 (1), pp.108.
167. World Health Organization (2015) *China produces world's first vaccine against virus that causes Hand, Foot and Mouth Disease*, <http://www.wpro.who.int/china/mediacentre/releases/2015/20151208/en/>, access on Dec 4th 2018.
168. World Health Organization (2015) *Hand, Foot, and Mouth Disease Situation Update Number 478*, Geneva, pp.1-3.
169. Liu B, Luo L, Yan S, Wen T (2015) "Clinical Features for Mild Hand, Foot and Mouth Disease in China". *PloS one*, 10 (8), e0135503.
170. Gui J, Liu Z, Zhang T, Hua Q, Jiang Z, Chen B, et al. (2015) "Epidemiological Characteristics and Spatial-Temporal Clusters of Hand, Foot, and Mouth Disease in Zhejiang Province, China, 2008-2012". *PloS one*, 10 (9), e0139109.
171. Zhu L, Yuan Z, Wang X, Li J, Wang L, Liu Y, et al. (2015) "The Impact of Ambient Temperature on Childhood HFMD Incidence in Inland and Coastal Area: A Two-City Study in Shandong Province, China". *Int J Environ Res Public Health*, 12 (8), pp.8691-704.
172. Yan X, Zhang ZZ, Yang ZH, Zhu CM, Hu YG, Liu QB (2015) "Clinical and Etiological Characteristics of Atypical Hand-Foot-and-Mouth Disease in Children

from Chongqing, China: A Retrospective Study". *BioMed research international*, 2015, e802046.

173. Liu SL, Pan H, Liu P, Amer S, Chan TC, Zhan J, et al. (2015) "Comparative epidemiology and virology of fatal and nonfatal cases of hand, foot and mouth disease in mainland China from 2008 to 2014". *Rev Med Virol*, 25 (2), pp.115-128.
174. Chen SM, Du JW, Jin YM, Qiu L, Du ZH, Li DD, 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.715-22.
175. Chew SP, Chong SL, Barbier S, Matthew A, Lee JH, Chan YH (2015) "Risk factors for severe hand foot mouth disease in Singapore: a case control study". *BMC infectious diseases*, 15, p.486.
176. Liu B, Luo L, Yan S, Wen T, Bai W, Li H, et al. (2015) "Clinical Features for Mild Hand, Foot and Mouth Disease in China". *PloS one*, 10 (8), e0135503.
177. Lee MS, Tseng FC, Wang JR, Chi CY, Chong P, Su IJ (2015) "Challenges to licensure of enterovirus 71 vaccines". *PLoS Negl Trop Dis*, 6 (8), e1737.
178. Chong P, Liu CC, Chow YH, Chou AH, Klein M (2015) "Review of enterovirus 71 vaccines". *Clin Infect Dis*, 60 (5), pp.797-803.
179. Tan X, Li L, Zhang B, Jorba J, Su X, Y Ji T, et al. (2015) "Molecular epidemiology of coxsackievirus A6 associated with outbreaks of hand, foot and mouth disease in Tianjin, China, in 2013". *Arch Virol*, 160 (4), pp.1097-1104.
180. Ang LW, Tay J, Phoon MC, Hsu JP, Cutter J, James L, et al. (2015) "Seroepidemiology of Coxsackievirus A6, Coxsackievirus A16, and Enterovirus 71 Infections among Children and Adolescents in Singapore, 2008-2010". *PloS one*, 10 (5), e0127999.
181. Ge Y, Zheng Y, Pan H, Mao S, Li Y, Xia A, et al. (2015) "Epidemiological surveillance of hand, foot and mouth disease in Shanghai, 2010-2014". *Zhonghua Er Ke Za Zhi*, 53 (9), pp.676-683.
182. McMinn PC (2015) "Enterovirus vaccines for an emerging cause of brain-stem encephalitis". *N Engl J Med*, 370, pp.792-794.
183. Owatanapanich S, Wutthanarungsan R, Jaksupa W, Thisyakorn U (2015) "Risk factors for severe hand, foot and mouth disease". *Southeast Asian J Trop Med Public Health*, 46 (3), 449-59.

184. Chen Z, Sun H, Yan Y, Wang Y, Zhu C, Zhou W, et al. (2015) "Epidemiological profiles of hand, foot, and mouth disease, including meteorological factors, in Suzhou, China". *Arch Virol*, 160 (1), pp.315-321.
185. Mirand A, le Sage FV, Pereira B, Cohen R, Levy C, Archimbaud C, et al. (2016) "Ambulatory Pediatric Surveillance of Hand, Foot and Mouth Disease as Signal of an Outbreak of Coxsackievirus A6 Infections, France, 2014-2015". *Emerging infectious diseases*, 22 (11), pp.1884-1893.
186. Yu W, Xu H, Yin C (2016) "Molecular epidemiology of human coxsackievirus A16 strains". *Biomedical reports*, 4 (6), pp.761-764.
187. NikNadia N, Sam IC, Rampal S, WanNorAmalina W, NurAtifah G, Verasahib K, et al. (2016) "Cyclical Patterns of Hand, Foot and Mouth Disease Caused by Enterovirus A71 in Malaysia". *PLoS neglected tropical diseases*, 10 (3), e0004562.
188. World Health Organization (2016) *Hand, Foot and Mouth Disease Situation Update Number 503*, Geneva, pp.1-4.
189. Takahashi Q, Liao TP, Van B (2016) "Hand, Foot, and Mouth Disease in China: Modeling Epidemic Dynamics of Enterovirus Serotypes and Implications for Vaccination". *PLoS medicine*, 13 (2), e1001958.
190. Mao YJ, Sun L, Xie JG, Yau KK (2016) "Epidemiological features and spatio-temporal clusters of hand-foot-mouth disease at town level in Fuyang, Anhui Province, China (2008-2013)". *Epidemiol Infect*, 144 (15), pp.1-14.
191. Luo KW, Gao LD, Hu SX, Zhang H, Deng ZH, Huang W, et al. (2016) "Hand, Foot, and Mouth Disease in Hunan Province, China, 2009-2014: Epidemiology and Death Risk Factors". *PloS one*, 11 (11), e0167269.
192. Zhang D, Li R, Zhang W, Li G, Ma Z, Chen X, et al. (2017) "A Case-control Study on Risk Factors for Severe Hand, Foot and Mouth Disease". *Sci Rep*, 7, 40282.
193. World Health Organization (2018) "Hand, Foot and Mouth Disease Situation Update 2018". *Regional Office for the Western Pacific*,
194. Fang CY, Liu CC (2018) *Recent development of enterovirus A vaccine candidates for the prevention of hand, foot, and mouth disease*, 819-831.
195. S Gopalakrishnan (2012) "A public health perspective of road traffic accidents". *Journal of family medicine and primary care*, 1 (2), 144.

Phụ lục 1

PHIẾU ĐIỀU TRA CA BỆNH TAY CHÂN MIỆNG (TCM)

Ngày khảo sát:/...../20...

1. THÔNG TIN HÀNH CHÍNH CỦA CA BỆNH

- A1. Họ, tên bệnh nhân:..... Mã số:.....
- A2. Ngày/tháng/ năm sinh:...../...../20
- A3. Giới: 1. Nam 2. Nữ
- A4. Dân tộc:.....
- A5. Ngày vào viện:...../...../ 20....
- A6.Địa chỉ: Thôn/xóm/tổ:.....Xã.....Huyện.....
- A7. Họ, tên người chăm sóc chính (Cha/Mẹ)..... Tuổi (năm).....
- A8.Nghề nghiệp:..... Trình độ văn hóa:.....
- A9. Điện thoại cần liên hệ:.....
- A10. Cân nặng hiện tại của trẻ:.....kg
- A11. Chiều cao:.....cm

2. LÂM SÀNG

- B1. Ngày bắt đầu có triệu chứng bệnh:...../...../ 20....
- B2. Triệu chứng đầu tiên người nhà phát hiện là:
1. Sốt 2. Loét miệng 3. Phát ban, mụn nước 4. Khác
- B3. Tiền căn bệnh:.....
- B4. Lý do nhập viện:.....
- B5. Nơi nhập viện: 1. Khu khám bệnh 2. Cấp cứu

B. Những triệu chứng chính từ lúc khởi phát bệnh đến khi nhập viện:

- B6. Đau miệng 1. có 2. không
- B7. Nôn (ói) 1. có 2. không
- B8. Tiêu chảy 1. có 2. không
- B9. Sốt 1. $\leq 39^{\circ}\text{C}$ 2. $>39^{\circ}\text{C}$
- B10. Quấy khóc 1. có 2. Không
- B11. Loét miệng 1. có 2. Không
- B12. Ban, vị trí:
- | | |
|---------|--------------|
| 1. Tay | 4. Đầu gối |
| 2. Chân | 5. Khuỷu tay |
| 3. Mông | 6. Toàn thân |

B13. Bóng nước:

- | | |
|---------|--------------|
| 1. Tay | 4. Đầu gối |
| 2. Chân | 5. Khuỷu tay |
| 3. Mông | 6. Toàn thân |

- | | | |
|------------------------|-------|----------|
| B14. Thở nhanh | 1. có | 2. Không |
| B15. Thở bất thường | 1. có | 2. Không |
| B16. Co giật | 1. có | 2. Không |
| B17. Tím tái | 1. có | 2. Không |
| B18. Dấu hiệu màng não | 1. có | 2. Không |
| B19. Liệt mềm cấp | 1. có | 2. Không |
| B20. Rối loạn tri giác | 1. có | 2. Không |

B20. Khác:.....

C. Những triệu chứng xuất hiện thêm khi nhập viện:

- | | | |
|----------------------------------|------------------------------------|----------------------------------|
| C1. Mạch > 130l/p (không sốt) | C8. Chới với | C15. Rung giật nhãn cầu, lác mắt |
| 1. có 2. không | 1. có 2. không | 1. có 2. không |
| C2. CRT > 2 giây | C9. Giật mình | C16. Thở bất thường |
| 1. có 2. không | 1. có 2. không | 1. có 2. không |
| C3. HA hạ/HA kẹt | C10. Tăng trương lực cơ | C17. Tím tái |
| 1. có 2. Không | 1. có 2. Không | 1. có 2. Không |
| C4. SpO2 < 92% | C11. Ngủ gà | C18. Ngưng thở, thở nấc |
| 1. có 2. Không | 1. có 2. Không | 1. có 2. Không |
| C5. Rối loạn tri giác (GCS <10) | C12. Thở nhanh | C19. Phù phổi cấp |
| 1. có 2. Không | 1. có 2. Không | 1. có 2. Không |
| C6. Yếu liệt chi | C13. Lơ mơ/hôn mê | |
| 1. có 2. Không | 1. có 2. Không | |
| C7. Nuốt sặc, thay đổi giọng nói | C14. Run chi, Đi đứng loạng choạng | |
| 1. có 2. Không | 1. có 2. Không | |

C20. Khác:

C21. Chẩn đoán độ TCM lúc nhập viện:.....

C22. Chẩn đoán độ TCM ra viện:.....

C23. Ngày ra viện: //20.....

C24. Tình trạng khi ra viện:

- | | | | |
|-------------|----------------|-------------|------------|
| 1. Hồi phục | 2. Chuyển viện | 3. Di chứng | 4. Tử vong |
|-------------|----------------|-------------|------------|

3. CẬN LÂM SÀNG

D1. Bạch cầu máu:.....x 1000/mm³

D2. Tiểu cầu máu:..... x 1000/mm³

D3. Dextrotix/ đường huyết :.....mg %

D4. CRP > 10mg/l : 1. Có 2. Không

D5. Troponin I (bình thường < 2µg/L): 1. Dương tính 2. Âm tính

D6. Lactate máu:.....mg %

D7. Bệnh phẩm:

D7.1 Phân: 1. Dương tính 2. Âm tính

D7.2. Ngoáy họng: 1. Dương tính 2. Âm tính

D7.3. Phết trực tràng: 1. Dương tính 2. Âm tính

D7.4. Bóng nước: 1. Dương tính 2. Âm tính

D7.5. Dịch não tủy: 1. Dương tính 2. Âm tính

D8. Chủng vi rút gây bệnh: 1. EV 71 2. Khác

4. DỊCH TỄ

4.1 Cha/Mẹ/Người chăm sóc khác

E. Người chăm sóc trẻ trong vòng 14 ngày trước khi phát bệnh:

1. Cha 2. Mẹ 3. Ông/Bà 4. Cô/Chú 5. Khác.....

4.1.1. Thông tin người chăm sóc trẻ:

E1. Giới: 1. Nữ 2. Nam	Tuổi:	
E2. Nghề nghiệp:	Văn hóa:	
E3. Tiền sử bị TCM	1. Có	2. Không
E4. Rửa tay sau khi đi vệ sinh (12 tháng)	1. Có	2. Không
E5. Rửa tay trước khi chăm sóc trẻ (12 tháng)	1. Có	2. Không
E6. Rửa tay sau khi chăm sóc trẻ (12 tháng)	1. Có	2. Không
E7. Rửa tay trước khi chế biến TĂ(12 tháng)	1. Có	2. Không
E8. Rửa tay trước khi cho trẻ ăn (12 tháng)	1. Có	2. Không
E9. Rửa đồ chơi của trẻ	1. Có	2. Không
E10. Anh/Chị có tiếp xúc với người bị bệnh TCM trong vòng 14 ngày trước khi trẻ bị bệnh không?	1. Có	2. Không

4.1.2. Chế độ ăn của trẻ:

F1. Sữa:

1. Sữa Mẹ 2. Sữa mẹ + Sữa công thức 3. Sữa công thức

F2. Bột, cháo, cơm: 1. Tự chế biến 2. Chế biến sẵn

3. Khác:.....

4.1.3. Trường học:

F3. Trẻ có đang đi học không: 1. Có 2. Không

F4. Nếu trả lời CÓ, vậy thời gian học là 1. Bán trú 2. Nội trú

4.1.4. Tiền sử phơi nhiễm

F5. Trong vòng 14 ngày trước khi bệnh, trẻ có tiếp xúc với người bệnh tương tự?

1. Có 2. Không

F6. Trước khi bệnh 14 ngày, trẻ có đến chơi tại các khu giải trí?

1. Có 2. Không

4.2. Điều kiện vệ sinh môi trường trong và xung quanh nhà:

G1. Số người sống trong gia đình:.....người

G2. Số trẻ em < 5 tuổi:.....trẻ

G3. Tình trạng nhà ở: 1. Rộng rãi 2. Trung bình 3. Chật chội

G4. Điều kiện vệ sinh nhà ở: 1. Tốt 2. Trung bình 3. Kém

G5. Lau nhà: 1. Không 2. Thỉnh thoảng 3. Hàng ngày 4. Khác....

G6. Dung dịch lau nhà:

1. Nước thường 2. Xà bông 3. CloraminB 4. Khác.....

G7. Loại nước sinh hoạt: 1. Nước máy 2. Nước giếng 3. Nước ao hồ

G8. Hố xí (Toilet) sử dụng: 1. Riêng 2. Chung với gia đình khác

G9. Xung quanh nhà có ai bệnh TCM trong vòng 14 ngày từ lúc khởi bệnh không?

1. Có 2. Không

5. ĐIỀU TRỊ

G10. Phenobarbital uống: 1. Có 2. Không

G11. Milrinone 1. Có 2. Không

G12. Phenobarbital TTM: 1. Có 2. Không

G13. Gammaglobulin TTM: 1. Có 2. Không

G13.1. Nếu CÓ, Số liều (lần) sử dụng:.....

G14. Lọc máu 1. Có 2. Không

G15. Kháng sinh 1. Có 2. Không

G16. Cung cấp oxy

1. Có

2. Không

G16.1. Nếu CÓ

1. Thở máy

2. Khác.....

Người khảo sát

Phụ lục 2

CÁC CHỈ SỐ SINH HIỆU VÀ XÉT NGHIỆM THAM CHIẾU

1. Chỉ số sinh hiệu:

- **Hô hấp:** nhịp thở bình thường theo lứa tuổi:
 - + Sơ sinh: 40-60l/phút;
 - + 3 tháng : 40-45 lần/phút;
 - + 6 tháng: 35-40 lần/phút;
 - + 1 tuổi: 30-35 lần/phút;
 - + 3 tuổi: 25-30 lần/phút;
 - + 6 tuổi: 20-25 lần/phút;
 - + 12 tuổi: 20-22 lần/phút;
 - + Từ 15 tuổi: 18-20 lần/phút.
- **Tim mạch:**
 - + Nhịp tim: *Nhịp tim nhanh được xác định khi:*
 - *Trẻ sơ sinh- 2 tuổi : ≥ 160 lần/phút;*
 - *3-5 tuổi: ≥ 150 lần/phút;*
 - *6-10 tuổi: ≥ 120 lần/phút;*
 - *Trên 10 tuổi: ≥ 120 lần/phút.*
 - + Huyết áp (HA) tăng: được xác định khi HA tâm thu
 - *Trẻ dưới 1 tuổi ≥ 110 mmHg,*
 - *Trẻ từ 1-2 tuổi ≥ 115 mmHg,*
 - *Trẻ trên 2 tuổi ≥ 120 mmHg.*
 - + Tụt HA được xác định khi HA tâm trương (HA min) dưới mức bình thường:
 - *Tức là $HA\ min < HA\ max/2 + 10$ mmHg [76].*
 - *Trong đó $HA\ max$ bình thường $= 80 + 2n$ (n : số tuổi của trẻ)*

2. Xét nghiệm:

- **Huyết học:**
 - + Trẻ sơ sinh, số lượng tiểu cầu từ 100000-400000/mm³
 - + Ngoài tuổi sơ sinh, số lượng tiểu cầu từ 150 000-400 000/mm³.
 - + Số lượng BC: 4000-10000 tb/mm³
- **Hóa sinh máu:**
 - + AST, ALT bình thường : ≤ 40 UI/l.

- + Ure máu bình thường: 2,5-7,5 mmol/l.
- + Creatinin máu bình thường: 60-120 μ mol/l.
- + CRP bình thường: < 5mg/l.
- + CK bình thường: 33-194 U/l.

Phụ lục 3

CÁC BƯỚC THỰC HIỆN KỸ THUẬT XÉT NGHIỆM RT-PCR

I. Chuẩn bị vật liệu

1. Vật liệu để tách ARN tổng số

- Ống eppendorf 2,0ml.
- Pippett.
- Cốc thủy tinh.
- Bút ghi kính.
- Giấy thấm.
- Dung dịch sát khuẩn.
- Bộ tách ARN của hãng Geneproof (PathogenFree RNA Isolation Kit, Cat.No. IRNA050).

- Găng tay.
- Khẩu trang.

2. Vật liệu cho phản ứng RT-PCR

- Primer cho EV (dùng để xác định tất cả các loài của enterovirus bao gồm CA, Rhinovirus, EV71..) : của hãng IDT (Singapore)
 - + MD90 (5'-ATT GTC ACC ATA AGC AGC CA-3')
 - + MD91 (5'-CCT CCG GCC CCT GAA TGC GGC TAA T-3')
- Cho sản phẩm PCR có kích cỡ 154 bp
- Primer cho EV 71: của hãng IDT (Singapore)
 - + MAS01S (5'- ATAATAGCA(C/T)T(A/G)GCGGCAGCCCCA -3')
 - + MAS02A (5'-AGAGGGAG(A/G)TCTATCTC(C/T)CC -3')
- Cho sản phẩm PCR có kích cỡ 376 bp
- Vật liệu khác: Bộ sinh phẩm One step RT PCR của hãng Invitrogen (SuperScript III Platium Onestep Quantitative RT PCR System, Cat.No.11732-020).

3. Vật liệu giải trình tự gen

- Primer cho EV 71: của hãng IDT (Singapore): Sử dụng mỗi MAS01S và MAS02A (trình tự ở trên)
- Primer cho EV khác: của hãng IDT (Singapore): Sử dụng mỗi MD90 và MD91
- Vật liệu khác:
 - + Bộ kit tinh sạch sản phẩm PCR của hãng Zymo (DNA Clean & Concentrator-5, Cat.No. D4003).

- + Bộ kit cho phản ứng Sequencing của hãng Applied Biosystems (Bigdye Terminator V3.1 cycle sequencing kit, Cat.No. 4337035).
- + Bộ kit tinh sạch sản phẩm để giải trình tự gen của hãng Zymo (ZR DNA Sequencing Clean up Kit, Cat.No. D4050).
- + POP 7 (Applied Biosystem).
- + Capillary 4 x 50 cm (Applied Biosystem).

II. Các kỹ thuật tách chiết và PCR

1. Kỹ thuật tách chiết ARN

Sử dụng các bộ kit thương mại để tách chiết ARN theo qui trình của nhà sản xuất

Sử dụng bộ kit tách ARN của Geneproof (PathogenFree RNA Isolation Kit, Cat.No. IRNA050).

Chuẩn bị Buffer và các hóa chất theo hướng dẫn.

- Bước 1: Ly giải

Cho 600 µl Buffer RAV1 đã có chứa ARN carrier vào tube đựng 150 µl mẫu, vortex đều. Ủ trong 5 phút ở 70°C.

- Bước 2: Gắn

Cho 600 µl ethanol (96-100%) vào hỗn dịch đã được xử lý ở bước 1 và vortex đều.

Chuyển 700 µl hỗn dịch trên lên cột tách và ly tâm 8000xg/1 phút.

Loại bỏ dịch thừa trong ống hứng.

Chuyển nốt phần còn lại của hỗn dịch lên cột tách và ly tâm 8000xg/1 phút.

Loại bỏ dịch thừa trong ống hứng.

- Bước 3: Rửa

Cho 500 µl Buffer RAW vào cột tách, ly tâm 8000xg/1 phút.

Loại bỏ dịch thừa trong ống hứng.

Cho 600 µl Buffer RAV3 vào cột tách, ly tâm 8000xg/1 phút.

Loại bỏ dịch thừa trong ống hứng.

Cho 200 µl Buffer RAV3 vào cột tách, ly tâm 11000xg/3 phút.

Loại bỏ dịch thừa và ống hứng.

- Bước 4: Làm khô

Đặt cột tách sang ống hứng mới, ly tâm 11000xg/1 phút.

- Bước 5: Thu ARN

Đặt cột tách sang ống eppendorf vô khuẩn loại 2,0ml.

Cho 50 µl nước (đã ủ ở 70°C, không chứa RNase) vào cột tách, để ở nhiệt độ phòng trong 1 phút, l tâm 11000xg/2 phút.

Loại bỏ cột tách, ta thu được ARN trong ống eppendorf.

2. Kỹ thuật RT-PCR xác định EV

Sử dụng cặp mồi MD91/MD90 khuếch đại vùng gen ở đầu 5'UTR *PCR primers*:

MD90 (5'-ATT GTC ACC ATA AGC AGC CA-3') MD91 (5'-CCT CCG GCC CCT GAA TGC GGC TAA T-3')

Các bước của PCR:

Sử dụng bộ phản ứng Onestep RT PCR của hãng Invitrogen (SuperScript III Platinum Onestep Quantitative RT PCR System, Cat.No.11732-020).

Sản phẩm ARN sau khi tách chiết được sử dụng để chạy phản ứng one step RT PCR theo quy trình sau:

Hỗn hợp one step RT PCR:

Thành phần:	Thể tích (µl)
2X Reaction Mix	12,5
SuperScript III RT/Platinum <i>Taq</i> Mix	0,5
Primer MD 90 (10µM)	0,5
Primer MD 91 (10 µM)	0,5
Nước	6,0
ARN mẫu	5,0
Tổng thể tích phản ứng	25,0

Chu trình nhiệt:

Thành phần:	Nhiệt độ	Thời gian
Tổng hợp cDNA	50 0C	30 phút
Biến tính giai đoạn 1	94 0C	5 phút
Biến tính giai đoạn 2	94 0C	30 giây
Gắn mồi	55 0C	30 giây
Kéo dài	72 0C	1 phút
Kéo dài lần cuối	72 0C	5 phút

- Sản phẩm PCR có kích thước 154 bp được điện di trên agarose gel 2% (v/v) trong đệm TAE 1x. Sử dụng marker của Kapa (Kapa Universal Ladder Kit, Cat.No. KK6302) để so sánh kích thước.

3. Qui trình xác định EV71 bằng PCR

Sử dụng cặp mồi MAS01S/MAS02A khuếch đại vùng gen VP1

MAS01S (5'- ATAATAGCA(C/T)T(A/G)GCGGCAGCCCA -3')

MAS02A (5'-AGAGGGAG(A/G)TCTATCTC(C/T)CC -3')

Hỗn hợp one step RT-PCR:

Thành phần	Thể tích (μl)
2X Reaction Mix	12,5
SuperScript III RT/Platinum <i>Taq</i> Mix	0,5
Primer MSA01S (10μM)	0,5
Primer MSA02A (10 μM)	0,5
Nước	6,0
ARN mẫu	5,0
Tổng thể tích phản ứng	25,0

Chu trình nhiệt:

Thành phần:	Thể tích (μl)	Thời gian
Tổng hợp cDNA	50 0C	30 phút
Biến tính giai đoạn 1	94 0C	5 phút
Biến tính giai đoạn 2	94 0C	30 giây
Gắn mồi	55 0C	30 giây
Kéo dài	72 0C	1 phút
Kéo dài lần cuối	72 0C	5 phút

- Sản phẩm PCR có kích thước 376 bp được điện di trên agarose gel 2% (v/v) trong đệm TAE 1x. Sử dụng marker của Kapa (Kapa Universal Ladder Kit, Cat.No. KK6302) để so sánh kích thước.

Phụ lục 4

THÔNG TIN DÀNH CHO ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU VÀ ĐỒNG THUẬN THAM GIA NGHIÊN CỨU

Tên nghiên cứu: Các yếu tố liên quan đến bệnh Tay chân miệng nặng ở trẻ em

Nghiên cứu viên chính: Đỗ Quang Thành

THÔNG TIN VỀ NGHIÊN CỨU

Chúng tôi muốn mời con của Ông/Bà tham gia vào một nghiên cứu về bệnh Tay chân miệng ở trẻ em.

Bệnh tay chân miệng (TCM) là một bệnh truyền nhiễm lây từ người sang người, chủ yếu là trẻ dưới 5 tuổi, hơn 80% là trẻ dưới 3 tuổi. Bệnh có thể lây rất nhanh từ trẻ này sang trẻ khác theo 2 đường phân – miệng và đường hô hấp. Bệnh TCM phần lớn lành tính, tự khỏi trong vòng 07 ngày. Tuy nhiên, nếu do Enterovirus 71 (EV- A71), CA 6, CA 10 thì có thể gây ra các vụ dịch lớn hoặc lưu hành và có thể tử vong một cách nhanh chóng cho trẻ em, nhất là trẻ nhỏ. Bệnh Tay chân miệng có thể gây ra các bệnh cảnh lâm sàng rất khác nhau trên thế giới và đặc điểm bệnh TCM ở Châu Á- Thái Bình Dương lại rất khác so với Châu Âu và Châu Mỹ với các biến chứng nguy hiểm. Tại Việt Nam, trong vài năm gần đây đã ghi nhận rất nhiều trẻ bệnh TCM và một số trẻ có thể mắc những biến chứng nguy hiểm như viêm màng não, viêm não màng não, viêm cơ tim hay phù phổi cấp do thần kinh.

Tham gia khảo sát này là tự nguyện nên dù Ông/Bà có đồng ý tham gia vào nghiên cứu này hay không, Ông/Bà và trẻ sẽ không bị mất đi bất kỳ quyền lợi nào mà trẻ đáng được hưởng.

Bảo mật

Tất cả những thông tin có được chúng tôi đều giữ bí mật tuyệt đối. Những kết quả thăm khám do nghiên cứu viên chính quản lý. Tên của trẻ sẽ không được nêu trong bất cứ giấy tờ hay thông tin nào về khảo sát

Nguy cơ

Không có nguy cơ khi tham gia nghiên cứu này.

Ích lợi từ nghiên cứu:

Kết quả nghiên cứu sẽ giúp cho việc chẩn đoán và điều trị bệnh TCM tốt hơn; đồng thời giúp việc tiên lượng bệnh tay chân miệng nặng sớm hơn trong tương lai.

Chi phí

Ông/Bà sẽ không tốn bất cứ chi phí nào khi tham gia nghiên cứu này.

Từ chối tham gia

Ông/Bà có thể từ chối tham gia cuộc nghiên cứu bất cứ lúc nào. Việc Ông/Bà không muốn trẻ tham gia cũng không ảnh hưởng đến bất cứ quyền lợi khám chữa bệnh nào của trẻ.

Giải đáp thắc mắc

Nếu bạn có bất kỳ thắc mắc nào về nghiên cứu này, xin vui lòng liên hệ BS Quang Thành (SĐT: 0918808747) để được giải đáp.

PHIẾU LẤY CHẤP THUẬN CỦA THÂN NHÂN BỆNH NHÂN
Tên đề tài: Các yếu tố liên quan đến bệnh Tay chân miệng nặng ở trẻ em

Chấp thuận từ bệnh nhân hoặc người bảo hộ

Tôi đã được thông tin đầy đủ về những nguy cơ có thể có và lợi ích của khảo sát này, và đồng ý cho trẻ _____ tham gia cuộc khảo sát

Họ tên thân nhân: _____ Ký tên: _____

Quan hệ với bệnh nhân: _____

Họ tên bác sĩ điều trị: BS Đỗ Quang Thành _____ Ký tên: _____

Ngày: _____

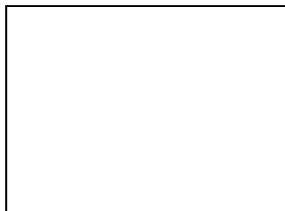
Chấp thuận từ bệnh nhân hoặc người bảo hộ không biết đọc và viết

Tôi đã được thông tin đầy đủ về những nguy cơ có thể có và lợi ích của nghiên cứu này, và đồng ý cho trẻ _____ tham gia nghiên cứu

Họ tên thân nhân: _____

Quan hệ với bệnh nhân: _____

Dấu vân tay:



Họ tên bác sĩ điều trị: BS Đỗ Quang Thành _____

Ký tên: _____

Ngày: _____

Phụ lục 5
DANH SÁCH 280 BỆNH NHÂN THAM GIA NGHIÊN CỨU

1. Bệnh nhân điều trị tại Bệnh viện Nhi Đồng 1

STT	Họ và tên	Số hồ sơ	Huyện/TP (thuộc tỉnh TG)	Ngày xuất	Chẩn đoán ra viện
1	NGUYEN H. N.	82749/14	TIỀN GIANG	25/2/2014	HC TCM 3
2	DOAN P. T.	85929/14	TIỀN GIANG	5/3/2014	HC TCM 3
3	NGUYEN G. B.	137004/14	TIỀN GIANG	4/4/2014	HC TCM 3
4	LE NGUYEN Y. P.	85403/14	TIỀN GIANG	18/4/2014	HC TCM 3
5	HUYNH T. A.	202744/14	TIỀN GIANG	27/5/2014	HC TCM 3
6	LE HOANG B. T.	476024/13	TIỀN GIANG	31/7/2014	HC TCM 3
7	TRAN Q. H.	342720/14	TIỀN GIANG	28/7/2014	HC TCM 2B
8	PHAM T. T.	401426/14	TIỀN GIANG	29/8/2014	HC TCM 3
9	NGUYEN THI H. Y.	28238/14	TIỀN GIANG	12/9/2014	HC TCM 3
10	HUYNH T. G.	429571/14	TIỀN GIANG	17/9/2014	HC TCM 3
11	PHAM P. T.	461618/12	TIỀN GIANG	14/05/2013	HC TCM 3
12	PHAN NGUYEN D. O.	584024/14	TIỀN GIANG	7/2/2015	HC TCM 4
13	TRIEU Q. T.	295439/13	TIỀN GIANG	25/12/2014	HC TCM 2B
14	NGUYEN NGOC A. T.	6590/15	TIỀN GIANG	9/1/2015	HC TCM 3
15	NGUYEN K T. S.	602620/14	TIỀN GIANG	9/1/2015	HC TCM 4
16	PHAM T. N.	343843/14	TIỀN GIANG	21/1/2015	HC TCM 2B
17	PHAN THI T. N.	218711/13	TIỀN GIANG	21/3/2015	HC TCM
18	NGUYEN CAO T. Q.	119645/15	TIỀN GIANG	30/3/2015	HC TCM 3
19	LE T. T.	129389/15	TIỀN GIANG	3/4/2015	HC TCM 3
20	HUYNH T. L.	337345/13	TIỀN GIANG	31/3/215	HC TCM 3
21	NGUYEN D. K.	146536/15	TIỀN GIANG	14/4/2015	HC TCM 2B
22	PHAN THI N. N.	424370/14	TIỀN GIANG	27/04/2015	HC TCM 2B
23	HUYNH T. A.	6600/15	TIỀN GIANG	19/06/2015	HC TCM 2B
24	TRAN NGOC T. V.	349641/15	TIỀN GIANG	29/07/2015	HC TCM 3
25	PHAN T. P.	390185/15	TIỀN GIANG	01/09/2015	HC TCM 4
26	PHAM VAN T. N.	487658/15	TIỀN GIANG	17/10/2015	HC TCM 3
27	NGUYEN N. G.	503854/15	TIỀN GIANG	26/10/2015	HC TCM 2B
28	PHAN NGOC P. T.	634427/12	TIỀN GIANG	02/01/2013	HC TCM 2B
29	NGUYEN C. K.	50034/13	TIỀN GIANG	06/02/2013	HC TCM 2B
30	NGUYEN LE N. L.	50122/13	TIỀN GIANG	15/02/2013	HC TCM 3

31	NGUYEN THI N. Q.	66363/13	TIỀN GIANG	21/02/2013	HC TCM 2B
32	NGUYEN D. D.	98972/13	TIỀN GIANG	18/03/2013	HC TCM 2B
33	NGUYEN HOANG T. M.	131264/11	TIỀN GIANG	19/03/2013	HC TCM 2B
34	TRAN NGUYEN T. N.	108647/13	TIỀN GIANG	25/03/2013	HC TCM 3
35	NGUYEN T. T.	587604/12	TIỀN GIANG	25/03/2013	HC TCM 2B
36	HUYNH THI T. V.	237217/12	TIỀN GIANG	03/04/2013	HC TCM 3
37	LE T. P.	175551/13	TIỀN GIANG	02/05/2013	HC TCM 3
38	NGUYEN T. S.	174833/13	TIỀN GIANG	02/05/2013	HC TCM 2B
39	VO TRAN H. V.	326314/13	TIỀN GIANG	27/7/2013	HC TCM 2B
40	NGUYEN T. D.	252704/13	TIỀN GIANG	29/06/2013	HC TCM 4

2. Bệnh nhân điều trị Bệnh viện Đa khoa Trung tâm Tiền Giang

STT	Họ và tên	Số hồ sơ	Huyện/TP (thuộc tỉnh TG)	Ngày xuất	Chẩn đoán ra viện
1	LÊ T.L.	14.050060	TIỀN GIANG	05/01/2015	HC TCM IIB Nhóm 1
2	ĐẶNG NGỌC M. N.	14.049934	TIỀN GIANG	05/01/2015	HC TCM IIB Nhóm 1
3	VŨ T. A.	14.050413	TIỀN GIANG	05/01/2015	HC TCM IIB Nhóm 1
4	LÊ M. P.	15.003835	TIỀN GIANG	04/02/2015	HC TCM IIB Nhóm 1
5	LÊ G. H.	15.001428	TIỀN GIANG	16/01/2015	HC TCM IIB Nhóm 1
6	TRẦN NGUYỄN G. V.	15.002866	TIỀN GIANG	26/01/2015	HC TCM IIB Nhóm 1
7	ĐẶNG LÊ B. N.	15.004774	TIỀN GIANG	09/02/2015	HC TCM IIB Nhóm 1
8	NGUYỄN THỊ K. P.	15.006013	TIỀN GIANG	17/02/2015	HC TCM IIB Nhóm 1
9	NGUYỄN LÊ Q. B.	15.008257	TIỀN GIANG	09/03/2015	HC TCM IIB Nhóm 2
10	PHẠM H. A.	15.006609	TIỀN GIANG	27/02/2015	HC TCM IIB Nhóm 1
11	DƯƠNG C. T.	15.008806	TIỀN GIANG	09/03/2015	HC TCM IIB Nhóm 1
12	BÙI A. T.	15.008810	TIỀN GIANG	13/03/2015	HC TCM IIB Nhóm 1
13	ĐOÀN B. N.	15.005693	TIỀN GIANG	17/02/2015	HC TCM IIB Nhóm 1

14	VÕ T. A.	15.010234	TIỀN GIANG	20/03/2015	HC TCM IIB
15	NGUYỄN Đ. K.	15.013971	TIỀN GIANG	11/04/2015	HC TCM IIB
16	PHAN LÊ M. D.	15.012295	TIỀN GIANG	06/04/2015	HC TCM IIB Nhóm 1
17	DƯƠNG T. L.	15.012353	TIỀN GIANG	03/04/2015	HC TCM IIB Nhóm 1
18	NGUYỄN N. N.	15.012966	TIỀN GIANG	07/04/2015	HC TCM IIB
19	TRƯƠNG G. K.	15.013035	TIỀN GIANG	10/04/2015	HC TCM IIB
20	NGUYỄN G. K.	15.011430	TIỀN GIANG	27/03/2015	HC TCM IIB
21	NGUYỄN TIẾN T. V.	15.010949	TIỀN GIANG	25/03/2015	HC TCM IIB Nhóm 1
22	LÊ QUAN T. A.	15.014740	TIỀN GIANG	16/04/2015	HC TCM IIB
23	TRẦN M. L.	15.013775	TIỀN GIANG	16/04/2015	HC TCM IIB Nhóm 1
24	NGUYỄN HOÀNG G. B.	15.013508	TIỀN GIANG	13/04/2015	HC TCM IIB Nhóm 1
25	NGUYỄN THỊ D. A.	15.012028	TIỀN GIANG	03/04/2015	HC TCM IIB Nhóm 1
26	NGUYỄN T. P.	15.011303	TIỀN GIANG	30/3/2015	HC TCM IIB Nhóm 1
27	HUỲNH NGỌC Đ. T.	15.013445	TIỀN GIANG	13/04/2015	HC TCM IIB Nhóm 1
28	VĂNG T. P.	15.014795	TIỀN GIANG	20/04/2015	HC TCM IIB
29	DƯƠNG C. T.	15.021307	TIỀN GIANG	05/06/2015	HC TCM IIB
30	BÙI LÊ N. N.	15.017797	TIỀN GIANG	12/05/2015	HC TCM IIB Nhóm 1
31	NGUYỄN H. B.	15.011143	TIỀN GIANG	26/3/2015	HC TCM Độ IIa
32	LÊ NGUYỄN H. L.	15.011205	TIỀN GIANG	26/3/2015	HC TCM Độ IIa
33	NGUYỄN T. K.	15.010418	TIỀN GIANG	23/3/2015	HC TCM Độ IIa
34	TRẦN PHẠM T. PH.	15.012084	TIỀN GIANG	3/4/2015	HC TCM Độ IIa
35	NGUYỄN NG. P.L.	15.013360	TIỀN GIANG	10/4/2015	HC TCM Độ IIa
36	HUỲNH THỊ T. T.	15.014876	TIỀN GIANG	22/4/2015	HC TCM Độ IIa
37	LÊ QUAN T. A.	15.014910	TIỀN GIANG	20/4/2015	HC TCM Độ IIa
38	NGUYỄN N. T.	15.014890	TIỀN GIANG	22/4/2015	HC TCM Độ IIa
39	HUỲNH A. T.	15.015386	TIỀN GIANG	24/4/2015	HC TCM Độ IIa
40	NGUYỄN LÂM Q. T.	15.016870	TIỀN GIANG	5/5/2015	HC TCM Độ IIa
41	NGUYỄN K. A.	14.050438	TIỀN GIANG	5/1/2015	HC TCM Độ IIa
42	PHẠM G. A.	15.000245	TIỀN GIANG	7/1/2015	HC TCM Độ IIa
43	CAO HOÀNG C. N.L	15.000654	TIỀNGIANG	9/1/2015	HC TCM Độ IIa
44	PHẠM NGUYỄN M. X.	15.000618	TIỀN GIANG	12/1/2015	HC TCM Độ IIa

45	LÝ P. T.	15.001046	TIỀN GIANG	12/1/2015	HC TCM Độ IIa
46	NGUYỄN NG. N. U.	15.001136	TIỀN GIANG	12/1/2015	HC TCM Độ IIa
47	LÊ P. N.	15.004016	TIỀN GIANG	2/2/2015	HC TCM Độ IIa
48	NGUYỄN N. N.	15.001781	TIỀN GIANG	26/1/2015	HC TCM Độ IIa
49	MAI H. T.	15.004490	TIỀN GIANG	5/2/2015	HC TCM Độ IIa
50	NGUYỄN T. L.	15.003819	TIỀN GIANG	2/2/2015	HC TCM Độ IIa
51	ĐẶNG THANH T. V.	15.002374	TIỀN GIANG	23/1/2015	HC TCM Độ IIa
52	TRẦN NGUYỄN H. D.	15.003728	TIỀN GIANG	30/1/2015	HC TCM Độ IIa
53	NGUYỄN C. C.	15.001453	TIỀN GIANG	19/1/2015	HC TCM Độ IIa
54	NGUYỄN V. H.	15.001559	TIỀN GIANG	19/1/2015	HC TCM Độ IIa
55	VÕ T. T.	15.002875	TIỀN GIANG	26/1/2015	HC TCM Độ IIa
56	NGUYỄN H. L.	15.002121	TIỀN GIANG	23/1/2015	HC TCM Độ IIa
57	TỔ T. V.	15.002375	TIỀN GIANG	23/1/2015	HC TCM Độ IIa
58	HUỖNH D. K.	15.007712	TIỀN GIANG	2/3/2015	HC TCM Độ IIa
59	NGUYỄN PHAN G. P.	15.007688	TIỀN GIANG	2/3/2015	HC TCM Độ IIa
60	LÊ NGUYỄN T. A.	15.005636	TIỀN GIANG	13/2/2015	HC TCM Độ IIa
61	NGUYỄN H. M. K.	15.005623	TIỀN GIANG	13/2/2015	HC TCM Độ IIa
62	LÊ NGUYỄN K. D.	15.008371	TIỀN GIANG	11/3/2015	HC TCM Độ IIa
63	TRẦN PHAN N. H.	15.006240	TIỀN GIANG	18/2/2015	HC TCM Độ IIa
64	NGUYỄN THỊ M. T.	15.007462	TIỀN GIANG	27/2/2015	HC TCM Độ IIa
65	ĐOÀN HỒ H. T.	15.009997	TIỀN GIANG	19/3/2015	HC TCM Độ IIa
66	NGUYỄN D. K.	15.009924	TIỀN GIANG	16/3/2015	HC TCM Độ IIa
67	NGUY P. K.	15.010002	TIỀN GIANG	20/3/2015	HC TCM Độ IIa
68	NGUYỄN P. D.	15.000214	TIỀN GIANG	5/1/2015	HC TCM Độ II a
69	NGUYỄN H. H.	15.015222	TIỀN GIANG	24/4/2015	HC TCM Độ II a
70	TRẦN A. K.	15.016522	TIỀN GIANG	4/5/2015	HC TCM Độ II a
71	LÊ HỒ T. P.	15.011761	TIỀN GIANG	30/3/2015	HC TCM Độ II a
72	ĐOÀN VĂN H. B.	15.013280	TIỀN GIANG	10/4/2015	HC TCM Độ II a
73	HỒ H. T.	15.013277	TIỀN GIANG	10/4/2015	HC TCM Độ II a
74	LÊ H. T.	15.014093	TIỀN GIANG	14/4/2015	HC TCM Độ II a
75	LÊ VÕ H. T.	15.016167	TIỀN GIANG	30/4/2015	HC TCM Độ II a
76	TRẦN K. N.	15.016162	TIỀN GIANG	4/5/2015	HC TCM Độ II a
77	NGUYỄN NGỌC M. T.	15.010960	TIỀN GIANG	26/3/2015	HC TCM Độ II a
78	BÙI M. H.	15.010985	TIỀN GIANG	25/3/2015	HC TCM Độ II a
79	PHẠM THỊ T. N.	15.010552	TIỀN GIANG	23/3/2015	HC TCM Độ II a
80	TRƯƠNG NG. A. T.	15.014762	TIỀN GIANG	20/4/2015	HC TCM Độ II a
81	NGUYỄN T. C.	14.020222	TIỀN GIANG	4/6/2014	HC TCM IIB Nhóm 1

82	NGUYỄN LÊ N. K.	14.000302	TIỀN GIANG	9/1/2014	HC TCM IIB Nhóm 1
83	PHẠM T. V.	14.000032	TIỀN GIANG	9/1/2014	HC TCM IIB Nhóm 1
84	HUỖNH TR. H. H.	14.000124	TIỀN GIANG	1/10/2014	HC TCM IIB
85	NGUYỄN T. T.	14.000904	TIỀN GIANG	13/1/2014	HC TCM IIB
86	ĐINH THỊ L. A.	14.002926	TIỀN GIANG	27/1/2014	HC TCM IIB Nhóm 1
87	PHAN NGUYỄN N. H.	14.002299	TIỀN GIANG	27/1/2014	HC TCM IIB
88	NGUYỄN T. L.	14.006931	TIỀN GIANG	28/2/2014	HC TCM IIB Nhóm 1
89	HUỖNH B. N.	14.009882	TIỀN GIANG	21/3/2014	HC TCM IIB Nhóm 1
90	MAI VÕ H. N.	14.010881	TIỀN GIANG	31/3/2014	HC TCM IIB Nhóm 1
91	NGUYỄN H. H.	14.013902	TIỀN GIANG	21/4/2014	HC TCM IIB Nhóm 1
92	TRẦN THỊ T. N.	14.018971	TIỀN GIANG	27/5/2014	HC TCM IIB Nhóm 1
93	NGUYỄN T. Q.	14.019095	TIỀN GIANG	26/5/2014	HC TCM IIB Nhóm 1
94	NGUYỄN S. N.	14.015749	TIỀN GIANG	7/5/2014	HC TCM IIB Nhóm 1
95	NGUYỄN NGỌC V. K.	14.016505	TIỀN GIANG	12/5/2014	HC TCM IIB Nhóm 2
96	NGUYỄN K. V.	14.017244	TIỀN GIANG	6/5/2014	HC TCM IIB Nhóm 1
97	LÊ NGỌC K. V.	14.017362	TIỀN GIANG	16/5/2014	HC TCM IIB Nhóm 1
98	TRẦN Q. H.	14.027401	TIỀN GIANG	25/7/2014	HC TCM IIB Nhóm 2
99	PHAN N. T.	14.018404	TIỀN GIANG	23/5/2014	HC TCM IIB Nhóm 1
100	NGUYỄN S. T.	14.011594	TIỀN GIANG	8/4/2014	HC TCM IIB Nhóm 1
101	TRẦN Đ. K.	14.012383	TIỀN GIANG	28/4/2014	HC TCM IIB Nhóm 2
102	LÊ NGUYỄN T. T.	14.021994	TIỀN GIANG	16/6/2014	HC TCM IIB Nhóm 1
103	BÙI S. K.	14.025665	TIỀN GIANG	17/4/2014	HC TCM IIB Nhóm 1
104	TRẦN H. G.	14.025425	TIỀN GIANG	18/7/2014	HC TCM IIB
105	NGUYỄN LÊ N. N.	14.019713	TIỀN GIANG	4/6/2014	HC TCM IIB Nhóm 1

106	LÊ T. N.	14.019981	TIỀN GIANG	4/6/2014	HC TCM IIB Nhóm 1
107	PHAN M. T.	14.022232	TIỀN GIANG	17/6/2014	HC TCM IIB Nhóm 1
108	PHAN T. A.	14.021093	TIỀN GIANG	13/6/2014	HC TCM IIB
109	NGÔ T. L.	14.025597	TIỀN GIANG	15/7/2014	HC TCM IIB Nhóm 1
110	NGÔ N. H.	14.024061	TIỀN GIANG	30/6/2014	HC TCM IIB Nhóm 1
111	VÕ ĐỖ T. T.	14.042924	TIỀN GIANG	10/11/2014	HC TCM Độ IIa
112	TRẦN LÊ K. H.	14.048193	TIỀN GIANG	17/12/2014	HC TCM Độ IIa
113	NGUYỄN K. H.	14.046153	TIỀN GIANG	3/12/2014	HC TCM Độ IIa
114	NGUYỄN HUỖNH H. P.	14.047147	TIỀN GIANG	11/12/2014	HC TCM Độ IIa
115	NGUYỄN V. H.	14.047737	TIỀN GIANG	17/12/2014	HC TCM Độ IIa
116	LÊ N. H.	14.005589	TIỀN GIANG	19/2/2014	HC TCM Độ IIa
117	ĐÀO M. Q.	14.000118	TIỀN GIANG	7/1/2014	HC TCM Độ IIa
118	NGUYỄN T. H.	14.000170	TIỀN GIANG	7/1/2014	HC TCM Độ IIa
119	TRẦN THỊ T. V.	14.000037	TIỀN GIANG	7/1/2014	HC TCM Độ IIa
120	LÊ ĐÌNH C. K.	14.000298	TIỀN GIANG	7/1/2014	HC TCM Độ IIa
121	NGUYỄN P. L.	14.000633	TIỀN GIANG	8/1/2014	HC TCM Độ IIa
122	LÊ NGUYỄN Y. N.	14.001016	TIỀN GIANG	9/1/2014	HC TCM Độ IIa
123	NGUYỄN NGỌC K. N.	14.000753	TIỀN GIANG	9/1/2014	HC TCM Độ IIa
124	NGUYỄN QUYÊN T. H.	14.000771	TIỀN GIANG	10/1/2014	HC TCM Độ IIa
125	LÊ A. B.	14.000989	TIỀN GIANG	10/1/2014	HC TCM Độ IIa
126	LÊ T. P.	14.001008	TIỀN GIANG	14/1/2014	HC TCM Độ IIa
127	NGUYỄN H. L.	14.001519	TIỀN GIANG	15/1/2014	HC TCM Độ IIa
128	TRẦN NHÃ K. M.	14.002879	TIỀN GIANG	27/1/2014	HC TCM Độ IIa
129	LÊ NGUYỄN H. P.	14.001069	TIỀN GIANG	20/1/2014	HC TCM Độ IIa
130	VÕ NGỌC T. T.	14.003569	TIỀN GIANG	3/2/2014	HC TCM Độ IIa
131	LÊ H. D.	14.001287	TIỀN GIANG	20/1/2014	HC TCM Độ IIa
132	NGUYỄN T. P.	14.001296	TIỀN GIANG	17/1/2014	HC TCM Độ IIa
133	LÂM P. N.	14.001463	TIỀN GIANG	15/1/2014	HC TCM Độ IIa
134	HUỖNH G. T.	14.001479	TIỀN GIANG	15/1/2014	HC TCM Độ IIa
135	ĐOÀN NGỌC B. T.	14.001479	TIỀN GIANG	15/1/2014	HC TCM Độ IIa
136	PHẠM THỊ H. G.	14.001542	TIỀN GIANG	20/1/2014	HC TCM Độ IIa
137	PHẠM THỊ N. N.	14.002154	TIỀN GIANG	20/1/2014	HC TCM Độ IIa
138	NGUYỄN NG. T. V.	14.002540	TIỀN GIANG	24/1/2014	HC TCM Độ IIa
139	TRẦN M. S.	14.001934	TIỀN GIANG	20/1/2014	HC TCM Độ IIa
140	ĐỖ T. T.	14.004514	TIỀN GIANG	7/2/2014	HC TCM Độ IIa
141	MAI B. L.	14.002466	TIỀN GIANG	24/6/2014	HC TCM Độ IIa
142	HỒ HOÀNG K. K.	14.002483	TIỀN GIANG	21/1/2014	HC TCM Độ IIa
143	ĐẶNG THỊ X. M.	14.002520	TIỀN GIANG	22/1/2014	HC TCM Độ IIa

144	LÊ M. S.	14.002901	TIỀN GIANG	31/1/2014	HC TCM Độ IIa
145	PHAN Đ. K.	14.001335	TIỀN GIANG	17/1/2014	HC TCM Độ IIa
146	HỒ Á. N.	14.002326	TIỀN GIANG	23/1/2014	HC TCM Độ IIa
147	NGUYỄN H. L.	14.000932	TIỀN GIANG	15/1/2014	HC TCM Độ IIa
148	ĐOÀN NGUYỄN H. D.	14.009296	TIỀN GIANG	13/3/2014	HC TCM Độ IIa
149	NGUYỄN M. H.	14.006162	TIỀN GIANG	24/2/2014	HC TCM Độ IIa
150	VÕ M. Q.	14.011039	TIỀN GIANG	1/4/2014	HC TCM Độ IIa
151	NGUYỄN K. T.	14.011077	TIỀN GIANG	31/3/2014	HC TCM Độ IIa
152	VU T. Q.	14.011107	TIỀN GIANG	31/3/2014	HC TCM Độ IIa
153	LÊ M. K.	14.007143	TIỀN GIANG	3/3/2014	HC TCM Độ IIa
154	NGUYỄN T. P.	14.007215	TIỀN GIANG	3/3/2014	HC TCM Độ IIa
155	NGUYỄN ĐÌNH T. P.	14.007243	TIỀN GIANG	3/3/2014	HC TCM Độ IIa
156	NGUYỄN HUỖNH B. L.	14.006425	TIỀN GIANG	24/2/2014	HC TCM Độ IIa
157	PHAN H. P.	14.006439	TIỀN GIANG	24/2/2014	HC TCM Độ IIa
158	PHAM LÊ G. P.	14.008647	TIỀN GIANG	12/3/2014	HC TCM Độ IIa
159	TRẦN T. P.	14.008681	TIỀN GIANG	12/3/2014	HC TCM Độ IIa
160	NGUYỄN H. H. V.	14.008683	TIỀN GIANG	17/3/2014	HC TCM Độ IIa
161	NGUYỄN D. P.	14.008212	TIỀN GIANG	10/3/2014	HC TCM Độ IIa
162	VÕ D. K.	14.010384	TIỀN GIANG	24/3/2014	HC TCM Độ IIa
163	VÕ NGUYỄN A. K.	14.007578	TIỀN GIANG	5/3/2014	HC TCM Độ IIa
164	HỒ N. T.	14.005775	TIỀN GIANG	21/2/2014	HC TCM Độ IIa
165	VĂN THỊ G. H.	14.005767	TIỀN GIANG	18/2/2014	HC TCM Độ IIa
166	NGUYỄN G. H.	14.005522	TIỀN GIANG	17/2/2014	HC TCM Độ IIa
167	TRẦN D. K.	14.005540	TIỀN GIANG	18/2/2014	HC TCM Độ IIa
168	HUỖNH T. P.	14.005577	TIỀN GIANG	18/2/2014	HC TCM Độ IIa
169	NGUYỄN T. Đ.	13.020896	TIỀN GIANG	12/6/2013	HC TCM Độ 4
170	NGUYỄN K. H.	13.019542	TIỀN GIANG	14/06/2013	HC TCM IIB Nhóm 1
171	HUỖNH Á. T.	13.022004	TIỀN GIANG	24/06/2013	HC TCM IIB Nhóm 1
172	NGÔ P. C.	13.018894	TIỀN GIANG	13/06/2013	HC TCM IIB Nhóm 2
173	ĐOÀN H. M.	13.020002	TIỀN GIANG	11/06/2013	HC TCM IIB Nhóm 1
174	VÕ THỊ T. V.	13.024678	TIỀN GIANG	15/7/2013	HC TCM IIB Nhóm 1
175	NGÔ VŨ P. U.	13.024799	TIỀN GIANG	15/7/2013	HC TCM IIB Nhóm 1
176	VÕ THỊ C. T.	13.033981	TIỀN GIANG	19/9/2013	HC TCM IIB Nhóm 2
177	LÊ H. N.	13.019302	TIỀN GIANG	5/6/2013	HC TCM IIB Nhóm 2

178	DIỆP M. N.	13.023683	TIỀN GIANG	5/7/2013	HC TCM IIB Nhóm 1
179	BÙI THỊ N. P.	13.024875	TIỀN GIANG	15/7/2013	HC TCM IIB Nhóm 1
180	TRẦN T. L.	13.025799	TIỀN GIANG	22/7/2013	HC TCM IIB
181	NGUYỄN THỊ T. M.	13.019780	TIỀN GIANG	7/6/2013	HC TCM IIB Nhóm 1
182	ĐẶNG Q. Đ.	13.021328	TIỀN GIANG	18/6/2013	HC TCM IIB Nhóm 1
183	LÊ NGUYỄN T. P.	13.027972	TIỀN GIANG	7/8/2013	HC TCM IIB Nhóm 1
184	LÊ HUỖNH T. D.	13.27968	TIỀN GIANG	5/8/2013	HC TCM IIB Nhóm 1
185	NGUYỄN M. T.	13.28840	TIỀN GIANG	12/8/2013	HC TCM IIB Nhóm 1
186	NGUYỄN G. K.	13.032160	TIỀN GIANG	9/9/2013	HC TCM IIB Nhóm 1
187	NGUYỄN H. N.	13.031127	TIỀN GIANG	30/8/2013	HC TCM IIB Nhóm 1
188	NGUYỄN T. P.	13.028393	TIỀN GIANG	12/8/2013	HC TCM IIB Nhóm 2
189	VŨ H. N.	13.002406	TIỀN GIANG	24/1/2013	HC TCM Độ IIa
190	LÊ NGUYỄN T. P.	13.009614	TIỀN GIANG	22/3/2013	HC TCM Độ IIa
191	TRẦN N. D.	13.005151	TIỀN GIANG	18/2/2013	HC TCM Độ IIa
192	NGUYỄN H. A.	13.011734	TIỀN GIANG	5/4/2013	HC TCM Độ IIa
193	HUỖNH H. L.	13.009421	TIỀN GIANG	22/3/2013	HC TCM Độ IIa
194	NGUYỄN T. Đ.	13.000126	TIỀN GIANG	2/1/2013	HC TCM Độ IIa
195	CAO P. D.	13.000137	TIỀN GIANG	4/1/2013	HC TCM Độ IIa
196	NGUYỄN P. T.	13.000172	TIỀN GIANG	7/1/2013	HC TCM Độ IIa
197	LÊ NGUYỄN N. Q.	13.0000396	TIỀN GIANG	8/1/2013	HC TCM Độ IIa
198	LÊ HỒNG G. B.	13.000486	TIỀN GIANG	8/1/2013	HC TCM Độ IIa
199	NGUYỄN BÙI T. T.	13.000503	TIỀN GIANG	8/1/2013	HC TCM Độ IIa
200	LÊ G. B.	13.000612	TIỀN GIANG	8/1/2013	HC TCM Độ IIa
201	VÕ TRẦN H. T.	13.000478	TIỀN GIANG	9/1/2013	HC TCM Độ IIa
202	LÊ H. B.	13.000982	TIỀN GIANG	14/1/2013	HC TCM Độ IIa
203	NGUYỄN NGỌC H. T.	13.001002	TIỀN GIANG	14/1/2013	HC TCM Độ IIa
204	ĐẶNG HOÀNG K. Đ.	13.001008	TIỀN GIANG	14/1/2013	HC TCM Độ IIa
205	NGÔ TRẦN K. V.	13.004633	TIỀN GIANG	8/2/2013	HC TCM Độ IIa
206	NGUYỄN T. T.	13.003925	TIỀN GIANG	4/2/2013	HC TCM Độ IIa
207	ĐOÀN M. D.	13.002676	TIỀN GIANG	24/1/2013	HC TCM Độ IIa
208	NGUYỄN THỊ T. D.	13.001960	TIỀN GIANG	18/1/2013	HC TCM Độ IIa
209	PHẠM THỊ T. L.	13.003225	TIỀN GIANG	29/1/2013	HC TCM Độ IIa
210	HÀ T. N.	13.004793	TIỀN GIANG	9/2/2013	HC TCM Độ IIa

211	NGUYỄN QUỐC T. H.	13.002294	TIỀN GIANG	21/12/2013	HC TCM Độ IIa
212	NGUYỄN H. P.	13.002279	TIỀN GIANG	22/1/2013	HC TCM Độ IIa
213	NGUYỄN TRẦN T. T.	13.002920	TIỀN GIANG	24/1/2013	HC TCM Độ IIa
214	VÕ TRẦN Đ. K.	13.002778	TIỀN GIANG	25/1/2013	HC TCM Độ IIa
215	NGUYỄN T. B.	13.002195	TIỀN GIANG	21/1/2013	HC TCM Độ IIa
216	VÕ M. T.	13.003567	TIỀN GIANG	1/2/2013	HC TCM Độ IIa
217	LÊ NGỌC T. T.	13.002978	TIỀN GIANG	26/1/2013	HC TCM Độ IIa
218	ĐÀO Đ. H.	13.003069	TIỀN GIANG	28/1/2013	HC TCM Độ IIa
219	TRẦN Q. A.	13.002377	TIỀN GIANG	24/1/2013	HC TCM Độ IIa
220	HUỖNH H. H.	13.002400	TIỀN GIANG	19/1/2013	HC TCM Độ IIa
221	NGUYỄN M. T.	15.023298	TIỀN GIANG	22/6/2015	HC TCM IIb Nhóm 1
222	PHẠM C. T.	15.023083	TIỀN GIANG	18/6/2015	HC TCM IIb Nhóm 1
223	NGÔ N. N.	15.018522	TIỀN GIANG	18/5/2015	HC TCM IIb Nhóm 1
224	LÊ NGUYỄN T. A.	15.017471	TIỀN GIANG	11/5/2015	HC TCM IIb Nhóm 1
225	LÊ Q. T.	15.022613	TIỀN GIANG	17/6/2015	HC TCM IIb Nhóm 1
226	NGUYỄN T. N.	15.034374	TIỀN GIANG	3/9/2015	HC TCM IIb Nhóm 1
227	NGUYỄN THỊ N. N.	15.033858	TIỀN GIANG	31/8/2015	HC TCM IIb
228	LÊ NGỌC T. T.	15.035566	TIỀN GIANG	11/9/2015	HC TCM IIb Nhóm 1
229	NGUYỄN NGỌC T. V.	15.037972	TIỀN GIANG	28/9/2015	HC TCM IIb Nhóm 1
230	ĐỖ H. L.	15.042266	TIỀN GIANG	26/10/2015	HC TCM IIb
231	ĐINH LÊ T. L.	15.038506	TIỀN GIANG	29/9/2015	HC TCM IIb Nhóm 1
232	NGUYỄN NGỌC Y. N.	15.042130	TIỀN GIANG	23/10/2015	HC TCM IIb Nhóm 1
233	PHAN M. T.	15.041617	TIỀN GIANG	21/10/2015	HC TCM IIb Nhóm 1
234	NGÔ N. H.	15.036929	TIỀN GIANG	23/9/2015	HC TCM IIb Nhóm 1
235	LÊ NGUYỄN N. T.	15.043978	TIỀN GIANG	4/11/2015	HC TCM IIb
236	PHẠM P. T.	15.043645	TIỀN GIANG	4/11/2015	HC TCM IIb Nhóm 1
237	HỒ HOÀNG A. T.	15.045511	TIỀN GIANG	15/11/2015	HC TCM IIb
238	LÊ M. H.	15.045950	TIỀN GIANG	14/11/2015	HC TCM IIb Nhóm 2

239	VÃNG T. P.	15.047289	TIỀN GIANG	24/11/2015	HC TCM IIb
240	NGUYỄN H. M. P.	15.042767	TIỀN GIANG	29/10/2015	HC TCM IIb Nhóm 1