

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 khoa

Mã số: 62720135

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

TP. HỒ CHÍ MINH – NĂM 2020

Công trình được hoàn thành tại:

Đại học Y dược Thành phố Hồ Chí Minh

Người hướng dẫn khoa học:

PGS. TS. BS Tạ Văn Trầm

Phản biện 1:

Phản biện 2:

Phản biện 3:

Luận án được bảo vệ tại Hội đồng đánh giá luận án cấp Trường tại
phòng Hội thảo (lầu 1) Đại học Y Dược TP.HCM

Vào lúcngày.....tháng.... năm 20.....

Có thể tìm hiểu luận án tại:

- Thư viện Quốc gia Việt Nam
- Thư viện Khoa học Tổng hợp Thành phố Hồ Chí Minh
- Thư viện Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh

GIỚI THIỆU LUẬN ÁN

1. 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]. Hiện tại chưa có nhiều công trình nghiên cứu một cách tổng quát về bệnh TCM để từ đó giúp chẩn đoán, điều trị đúng, kịp thời và đề theo dõi, tiên lượng các ca TCM nặng tốt hơn. Chính vì vậy, đề tài: “Các yếu tố liên quan đến bệnh tay chân miệng nặng ở trẻ em” được thực hiện với 04 mục tiêu:

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.

2. Tính cấp thiết của đề tài luận án

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, thần não gây tử vong nhanh chóng, thường là trong vòng 24 đến 48 giờ sau khởi bệnh. 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 dịch 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.

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. Vì vậy nghiên cứu “Các yếu tố liên quan đến bệnh tay chân miệng nặng ở trẻ em” cần thiết thực hiện để xác định 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 sẽ góp phần giúp chẩn đoán, điều trị, theo dõi và tiên lượng các ca bệnh nặng TCM.

3. Những đóng góp của luận án

- 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.
- 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.

4. Bố cục luận án

Luận án có 123 trang, được bố cục: Đặt vấn đề 02 trang, tổng quan tài liệu 47 trang, đối tượng và phương pháp nghiên cứu 20 trang, kết quả nghiên cứu 22 trang, bàn luận 26 trang, kết luận và kiến nghị 03 trang. Luận án có 18 bảng, 02 sơ đồ, 05 hình, 09 biểu đồ và 195 tài liệu tham khảo, trong đó 28 tài liệu tiếng Việt, 167 tài liệu tiếng Anh và 110 tài liệu mới trong 5 năm chiếm 56 %.

CHƯƠNG 1

TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. TÌNH HÌNH DỊCH BỆNH TCM

Thế giới: Theo Tổ chức Y tế thế giới (WHO) năm 2011, thì 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 [86].

Việt Nam: Bệnh TCM lưu hành 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. Tính từ năm 2011, bệnh TCM đang có xu hướng giảm dần, nhưng số lượng ca mắc vẫn cao, bệnh tập trung chủ yếu ở phía Nam Việt Nam.

1.2. TÁC NHÂN GÂY BỆNH

Bệnh TCM do một nhóm virus thuộc nhóm Enterovirus gây nên. Trong đó týp EV-A71, CV-A16, CV-A6, CV-A10...là tác nhân gây bệnh được tìm thấy ở hầu hết các vụ dịch và ở các trường hợp bệnh có biến chứng nặng.

1.3. DỊCH TỄ HỌC

Nguồn lây truyền bệnh TCM bao gồm người bệnh và cả những người mang virus nhưng không biểu hiện triệu chứng. Ở những vùng nhiệt đới và cận nhiệt đới, các đợt bùng phát xảy ra quanh năm. 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. 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.

1.4. ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG

1.4.1. Diễn tiến bệnh và đặc điểm lâm sàng

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. 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

1.4.2. 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/hay tiểu não, liệt mềm cấp và một số hội chứng thần kinh hậu nhiễm trùng.

Hô hấp – tuần hoàn: Các nghiên cứu khám nghiệm tử thi cũng cho thấy tổn thương thần não luôn đi kèm với sự thâm nhiễm các tế bào đơn nhân và bạch cầu đa nhân trung tính do viêm cấp.

1.4.3. Phân độ lâm sàng: Có 4 độ

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 39°C, 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 39,5°C (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, từ 12 tháng đến dưới 24 tháng HA > 110mmHg, từ trên 24 tháng HA > 115mmHg)

- Thở nhanh, thở bất thường: Con ngưng thở, thở bụng, thở nông, rút lõm ngực, khô khè, thở rút hít vào.

- Rối loạn tri giác (Glasgow < 10 điểm).

- Tăng trương lực cơ.

Độ 4: có một trong các dấu hiệu sau:

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

1.5. TÌNH HÌNH NGHIÊN CỨU TRONG VÀ NGOÀI NƯỚC

1.5.1. Các nghiên cứu nước ngoài:

Hồi cứu đa trung tâm được thực hiện bởi Pan J tại Trung Quốc năm 2008 đến 2009 cho thấy biểu hiện sốt có liên quan đến tình trạng bệnh TCM nặng. 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, cáu gắt, đau đầu và run chi. Tăng đường huyết và tăng bạch cầu là những đặc điểm cận lâm sàng có liên quan.

Tác giả Shao-Ming Chen và cộng sự thực hiện năm 2011-2012 tại Hải Nam, Trung Quốc 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.

Một nghiên cứu hồi cứu các ca bệnh TCM được thực hiện bởi tác giả Li W vào năm 2012, 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.

1.5.2. Nghiên cứu tại Việt Nam:

Năm 2011, tác giả Tăng Chí Thượng và cộng sự nghiên cứu về giá trị các mẫu bệnh phẩm và mật độ vi rút trong chẩn đoán và tiên lượng bệnh Tay chân miệng. 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%). 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]

Trong đợt dịch TCM bùng phát năm 2011, nhóm tác giả Nguyen NT và cộng sự thực hiện 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.

Năm 2011-2012, tác giả Nguyễn Kim Thư và cộng sự thực hiện với đối tượng mẫu được chọn tại các bệnh viện ở cả miền Bắc và Nam. Kết quả nghiên cứu cho thấy 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.

CHƯƠNG 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

2.1.1. Dân số chọn mẫu

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

2.1.2. Tiêu chuẩn 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:

- 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.

2.1.3. Tiêu chuẩn 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.

2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu bệnh chứng, hồi cứu.

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

2.2.3. Cỡ mẫu:

Tính theo công thức kiểm định tỉ số 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:

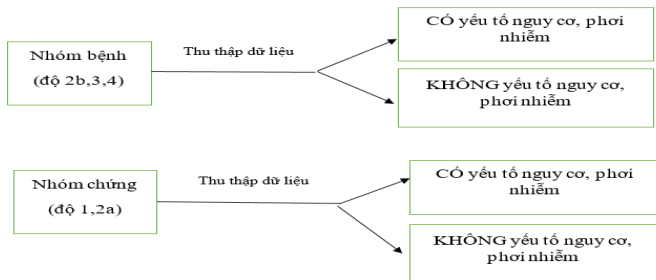
- Giới tính nữ $P_2 = 0,35$ [99] $\rightarrow n = 126$ trẻ
- Độ tuổi từ 12 – 24 tháng $P_2 = 0,48$ [5] $\rightarrow n = 136$ trẻ
- Có dấu hiệu thần kinh (giật mình) $P_2 = 0,26$ [70] $\rightarrow n = 140$ trẻ
- Nôn ói $P_2 = 0,24$ [11] $\rightarrow n = 139$ trẻ
- Nhiễm EV-A71 $P_2 = 0,43$ [85] $\rightarrow n = 133$ trẻ
- Bạch cầu cao $P_2 = 0,43$ [17] $\rightarrow n = 129$ trẻ

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

Tỉ số nhóm chứng:bệnh là 1:1

2.2.4. Kỹ thuật chọn mẫu:

- Chọn thuận tiện.
- Chọn tất cả bệnh nhân có Cha/Mẹ có hộ khẩu, 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:



2.2.5. Phương pháp 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.

2.2.6. Xử lý số liệu: Nhập liệu bằng Epidata 3.1 Xử lý và phân tích bằng Stata 13.0.

CHƯƠNG 3 KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu đã đưa vào phân tích 280 bệnh nhân cho ra kết quả như sau:

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

Bảng 1. 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 (n=140)	Nhẹ (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)				
<12 th	19 (13,6)	30 (21,4)	0,055	1
12-24 th	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)

Đặc điểm	Độ TCM lúc ra viện		p	OR (KTC 95%)
	Nặng (n=140)	Nhẹ (n=140)		
> 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)
Thừa cân, béo phì	5(16,1)	10 (33,4)	0,290	2,66 (0,29- 25,08)

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

Bảng 2. Mối liên quan giữa đặc điểm dịch tễ và bệnh TCM nặng

Đặc điểm	Độ TCM lúc ra viện		p	OR (KTC 95%)
	Nặng (n=140)	Nhẹ (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 ^e	1
Cha	9 (6,4)	3 (2,1)		3,03 (0,80 - 11,46)
Ông bà	14 (10,0)	19 (13,6)		0,74 (0,36 - 1,55)
Giới				
Nam	8 (5,7)	2 (1,4)	0,103 ^e	4,18 (0,87 - 20,06)
Nữ	132 (94,3)	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)

Đặc điểm	Độ TCM lúc ra viện		p	OR (KTC 95%)
	Nặng (n=140)	Nhẹ (n=140)		
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
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 (n=140)	Nhẹ (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)
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; ^eKiểm định chính xác Fisher

Người chăm sóc có trình độ học vấn THCS thì có khả năng mắc TCM nặng gấp 1,63 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 so với những người chăm sóc có trình độ học vấn THPT ($p < 0,05$).

Những trẻ bú sữa mẹ và sữa công thức thì có khả năng mắc TCM nặng chỉ bằng 0,41 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 ($p < 0,05$).

Gia đình chỉ có 01 trẻ (dưới 5 tuổi) thì có khả năng mắc TCM nặng chỉ bằng 0,46 lần so với những gia đình có từ 02 trẻ dưới 5 tuổi trở lên ($p < 0,05$).

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

Bảng 3. 1. 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 (n=140)	Nhẹ (n=140)		
Dau miệng				
Có	83 (59,3)	104 (74,3)	0,008	0,50 (0,30 - 0,84)
Không	57 (40,7)	36 (25,7)		
Nôn ói				
Có	54 (38,6)	36 (25,7)	0,021	1,81 (1,09 - 3,02)
Không	86 (61,4)	104 (74,3)		
Tiêu chảy				
Có	19 (13,6)	19 (13,6)	0,999	1,00 (0,50 - 1,98)
Không	121 (86,4)	121 (86,4)		
Sốt $> 39^{\circ}\text{C}$				
Có	8 (5,7)	1 (0,7)	0,036 ^e	8,42 (1,04 - 68,28)
Không	132 (94,3)	139 (99,3)		
Quấy khóc				
Có	99 (70,7)	105 (75,0)	0,420	0,80 (0,47 - 1,36)
Không	41 (29,3)	35 (25,0)		

Đặc điểm	Độ TCM lúc ra viện		p	OR (KTC 95%)
	Nặng (n=140)	Nhẹ (n=140)		
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
Bóng nước				
Có	132 (94,3)	137 (97,9)	0,217 ^c	0,36 (0,09 - 1,39)
Không	8 (5,7)	3 (2,1)		1
Thở nhanh				
Có	9 (6,4)	1 (0,7)	0,019 ^c	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 ^c	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 ^c	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 ^c	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 ^c	//
Không	140 (100)	137 (97,9)		
Rối loạn tri giác				
Có	3 (2,1)	1 (0,7)	0,622 ^c	3,04 (0,31 - 29,62)
Không	137 (97,9)	139 (99,3)		1

^cKiểm định chính xác Fisher

Nghiên cứu tìm thấy mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa triệu chứng đau miệng, nôn ói, sốt > 39⁰C, 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 .

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

Bảng 3. 2. 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 $>16.000/\text{mm}^3$				
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 $>400.000/\text{mm}^3$				
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 $>180\text{mg}\%$				
Có	29 (20,7)	5 (3,6)	0,046	1,02 (1,01 – 1,23)
Không	111 (79,3)	135 (96,4)		1
CRP $> 10\text{mg/l}$				
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

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.

3.4. 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, chói với, tiểu cầu > 400.000/mm³, đường huyết > 180mg%, chủng EV-A71, cụ thể:

Bảng 3. 3. 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	0,017
Sốt >39 ⁰ C	8,42	1,04 - 68,28	23,92	2,33 – 245,20	0,007
Mạch >130 lần/phút	67,28	23,4 - 193,1	86,34	26,0 – 278,4	<0,001
Chói 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:

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

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

4.1. Các yếu tố dịch tễ học liên quan đến bệnh TCM 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. 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 mắc 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 mắc bệnh nặng cao hơn ở những nhóm có học vấn thấp hơn [55]. Như vậy, trình độ học vấn của người chăm sóc có liên quan tích cực đến tình trạng bệnh, 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 trẻ được nuôi hoàn toàn bằng sữa mẹ trong 6 tháng đầu có số chênh mắc 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 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 [30].

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. 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.

4.2. Các yếu tố triệu chứng lâm sàng 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 và thở nấc.

Số chênh mắc bệnh nặng ở nhóm có triệu chứng đau miệng thấp hơn so với nhóm không có triệu chứng này với $\text{OR}=0,5$ (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 [191], [211]. 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.

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 [158], [211]. 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 [27]; Thái Quang Hùng [30] và còn nhận thấy mối liên quan mạnh hơn giữa triệu chứng sốt và tình trạng bệnh nặng. Triệu chứng hô hấp biểu hiện thông qua thở nhanh được ghi nhận có số chênh bệnh nặng cao hơn với $\text{OR}=7,32$ (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. 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). Như vậy, việc theo dõi nhịp tim, mạch của trẻ có ý nghĩa quan trọng trong theo dõi, đánh giá tình trạng bệnh.

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. 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 [29]. 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 chơi với [4]

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

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 [27], [20].

Nghiên cứu nhận thấy mối liên quan giữa đường huyết và tình trạng bệnh nặng với $p < 0,05$ và $OR = 1,02$. 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 [113]. Nghiên cứu của Nguyễn Minh Tiến cho thấy tăng đường huyết trên $180\text{mg}\%$ có liên quan đến các trường hợp tử vong hoặc di chứng lệ thuộc máy thở [20].

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 $p < 0,05$. 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 [116], [81], [129], 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 [186]. Như vậy khi phân lập chủng virus trong bệnh TCM cần đặc biệt quan tâm đến những trẻ nhiễm EV-A71.

4.4. 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 $>39^{\circ}\text{C}$, triệu chứng chói với [12]. 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 [12], 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 [12] gồm tiểu cầu $> 400.000/\text{mm}^3$, đường huyết $>180\text{mg}\%$, và chủng virus EV-A71. 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, nhưng các nghiên cứu gần đây của Nguyễn Kim Thư và Bùi Quốc Thắng đều cho thấy mối liên hệ này [17], [27]. Tăng đường huyết cũng được phát hiện trong nghiên cứu của Nguyễn Kim Thư [27] 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 $>160\text{mg}\%$ thường liên quan đến biến chứng nhưng lại không đưa tiêu chí này vào các biểu hiện theo dõi đánh giá phân độ [12]. 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.

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 [46], [45], [53], [38], [39]. Chủng virus EV-A71 càng đáng quan tâm hơn khi nghiên cứu của chúng tôi và Nguyễn Kim Thư [27] cho thấy sự phổ biến của EV-A71 trong hơn 70% các trường hợp. 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.

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 lấy ở 2 bệnh viện lớn ở miền Nam.
- Khi xem xét 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 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.

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.
- 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

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. Mối 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. Mối 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 loạng choạng.

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

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 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 chới với có khả năng mắc TCM nặng gấp 6,4 lần (KTC 95%: 1,47 – 27,8) so với những trẻ không có chới 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, chới 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 chới 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./

DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH LIÊN QUAN ĐẾN ĐỀ TÀI LUẬN ÁN ĐÃ CÔNG BỐ

1. Đỗ Quang Thành, Tạ Văn Trầm (2018), “Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng bệnh Tay chân miệng ở trẻ em”, *Tạp chí Y học Thành phố Hồ Chí Minh*, Hội nghị KHKT Đại học Y Dược TP HCM lần thứ 35 ngày 30/3/2018, Phụ bản tập 22, Số 1 (ISSN 1859-1779).
2. Đỗ Quang Thành, Tạ Văn Trầm (2018), “Đặc điểm dịch tễ bệnh Tay chân miệng trẻ em”, *Tạp chí Y học Thành phố Hồ Chí Minh*, Hội nghị KHKT Đại học Y Dược TP HCM lần thứ 35 ngày 30/3/2018, Phụ bản tập 22, Số 1 (ISSN 1859-1779)
3. Đỗ Quang Thành, Tạ Văn Trầm, Nam Thanh Nguyen (2019), “Factors related to severe hand, foot, and mouth disease among Vietnamese children patients”, *Systematic Reviews in Pharmacy*, 2020; 11(1): 7-13. doi:10.5530/srp.2020.1.02 (E-ISSN 0976-2779 | ISSN 0975-8453)
4. Đỗ Quang Thành (2018), “Mô hình quản lý điều trị bệnh tay chân miệng nặng tại cơ sở khám chữa bệnh”, *Đề tài cấp Tỉnh đã nghiệm thu*, Quyết định số: 4311/QĐ-UBND, ngày 28/12/2018 của Ủy ban nhân dân tỉnh Tiền Giang.