

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

VIỆN VỆ SINH DỊCH TỄ TRUNG ƯƠNG

PHẠM VĂN KHANG

**THỰC TRẠNG VÀ MỘT SỐ YẾU TỐ NGUY CƠ
CỦA BỆNH THAN TẠI MỘT SỐ TỈNH MIỀN NÚI
PHÍA BẮC VIỆT NAM, 2010 - 2022**

Ngành : Y học Dự phòng

Mã số : 9 72 01 63

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HÀ NỘI - 2023

**CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU NÀY ĐƯỢC HOÀN THÀNH
TẠI VIỆN VỆ SINH DỊCH TỄ TRUNG ƯƠNG**

Người hướng dẫn khoa học:

1. PGS.TS. Trần Như Dương
2. PGS.TS. Phạm Quang Thái

Phản biện 1:

Phản biện 2:

Phản biện 3:

*Luận án được bảo vệ trước Hội đồng đánh giá luận án cấp Viện họp tại
Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương.*

Vào hồigiờ, ngàythángnăm 2023.

Có thể tìm hiểu luận án tại:

1. Thư viện Quốc gia
2. Thư viện Viện Vệ sinh Dịch tễ Trung ương

MỞ ĐẦU

Bệnh than (Anthrax) là một bệnh truyền nhiễm nguy hiểm lây truyền từ động vật sang người do vi khuẩn *Bacillus anthracis* (*B. anthracis*) gây ra. Trên người, bệnh thường gây tổn thương ở da, ít gặp hơn tổn thương ở họng, đường hô hấp, hoặc tiêu hoá. Đối với động vật, bệnh gây chết đột ngột, trước khi chết có dấu hiệu sốt cao, chảy máu quanh mũi, miệng và hậu môn. *B. anthracis* là vi khuẩn gram dương, hình que, có khả năng tạo nha bào tồn tại lâu dài trong môi trường.

Bệnh xuất hiện ở khắp nơi trên thế giới với khoảng 20.000-100.000 trường hợp mỗi năm chủ yếu ở khu vực nông thôn, miền núi và các nước không có chương trình tiêm chủng vắc xin cho gia súc. Tại Việt Nam, bệnh than là bệnh thường gặp tại một số tỉnh miền núi phía Bắc trong đó có tỉnh Sơn La và Hà Giang. Giai đoạn trước năm 2011 tại khu vực này ghi nhận trung bình từ 12-191 trường hợp mỗi năm.

Bệnh than thường không xuất hiện dưới dạng các ca mắc tản phát mà thành các vụ dịch nhỏ hoặc trung bình với yếu tố nguy cơ mắc phổ biến là sống gần khu vực trang trại nuôi gia súc, tham gia giết mổ, ăn thịt, chế biến... gia súc ốm, chết.

Trên thế giới có khoảng 1.033 chủng *B. anthracis* phân bố thành 12 nhóm phụ và dưới nhóm phụ là 221 kiểu gen khác nhau và phân thành 3 nhóm lớn (A, B, C). Nhóm A được phân tán rộng rãi trên toàn cầu, nhóm B và C có quy mô hẹp hơn. Tại Việt Nam các nghiên cứu về đặc điểm sinh học phân tử của vi khuẩn than còn rất hạn chế.

Hà Giang và Sơn La là những tỉnh thường xuyên ghi nhận ca bệnh than hàng năm, tuy nhiên số liệu báo cáo chưa đầy đủ, yếu tố nguy cơ và nguồn lây chưa được xác định rõ ràng, ngoài ra thông tin về kiểu gen của vi khuẩn than tại đây chưa được nghiên cứu nhiều.

Mục tiêu nghiên cứu

1. *Mô tả thực trạng bệnh than trên người, động vật và tác nhân gây bệnh ở môi trường tại tỉnh Hà Giang, Sơn La giai đoạn 2010-2022.*

2. *Xác định một số yếu tố nguy cơ mắc bệnh than tại tỉnh Hà Giang, Sơn La năm 2019-2022.*

3. *Xác định một số đặc điểm sinh học phân tử của chủng *Bacillus anthracis* phân lập được tại tỉnh Hà Giang, Sơn La năm 2019-2022.*

Những điểm mới về khoa học và giá trị thực tiễn của đề tài

Đề tài đưa ra được bức tranh toàn cảnh về thực trạng của bệnh than tại hai tỉnh Hà Giang, Sơn La giai đoạn năm 2010-2022.

Xác định được rõ ràng các yếu tố nguy cơ của bệnh than trên người.

Sử dụng được phương pháp mới trong phân tích dịch tễ học phân tử để tìm hiểu về tính đa dạng di truyền và nguồn gốc vi khuẩn.

CẤU TRÚC CỦA LUẬN ÁN

Luận án gồm 139 trang không kể tài liệu tham khảo và phụ lục, có 19 bảng, 12 hình, 1 bản đồ và 15 biểu đồ. Mở đầu 2 trang. Tổng quan 36 trang; đối tượng và phương pháp nghiên cứu 25 trang; kết quả nghiên cứu 38 trang; bàn luận 34 trang; kết luận 2 trang và khuyến nghị 2 trang.

Chương 1. TỔNG QUAN

1.1. Đại cương bệnh than

1.1.1. Thông tin chung về bệnh than

Bệnh than là một bệnh truyền nhiễm nguy hiểm lây truyền từ động vật sang người do vi khuẩn *B. anthracis* gây ra.

Bệnh than được chia ra thành bốn thể lâm sàng chính dựa trên đường xâm nhập của vi khuẩn và các triệu chứng lâm sàng, bao gồm bệnh than lây qua đường hô hấp khi hít phải nha bào của vi khuẩn, bệnh lây qua đường tiêu hóa khi ăn phải thực phẩm hay uống nước nhiễm nha bào than, bệnh lây qua da thông qua vết thương hở trên da hoặc niêm mạc và bệnh than lây qua đường tiêm truyền xảy ra chủ yếu ở người tiêm chích ma túy.

1.1.2. Tác nhân gây bệnh

Vi khuẩn *B. anthracis* có kích thước từ 1-1,5 x 3 µm có hai đầu vuông, đứng riêng rẽ hoặc xếp thành chuỗi. Sức đề kháng của trực khuẩn than kém, dễ bị tiêu diệt bởi các chất sát trùng thông thường, nhiệt độ 50-58°C sau 15-40 phút, 100°C sau 10 phút, ánh sáng mặt trời sau 10-16 giờ. Tuy nhiên đây là trực khuẩn gram dương, hình que, có khả năng tạo nha bào. Khi điều kiện môi trường không cho phép, *B. anthracis* có khả năng sinh nha bào và tồn tại lâu dài trong môi trường.

1.1.3. Nguồn truyền nhiễm và phương thức lây truyền của bệnh than

Ô chứa là động vật: thường là động vật ăn cỏ bao gồm vật nuôi (trâu, bò, cừu, ngựa, dê, chó, mèo...) và động vật hoang dã.

1.2. Thực trạng bệnh than trên người

1.2.1. Trên thế giới

Bệnh than là bệnh lưu hành địa phương ở các nước nông nghiệp thuộc Nam và Trung Mỹ, Nam và Đông Âu, Châu Á, Châu Phi do dịch bệnh than trên động vật thường xuyên xảy ra. Hàng năm, trên thế giới có khoảng từ 20.000 - 100.000 ca mắc bệnh than, chủ yếu ở khu vực nông thôn và miền núi.

Số liệu từ hệ thống giám sát ở các nước Châu Âu từ 2000-2010 cho thấy nhiễm *B. anthracis* chiếm 4,1% tổng số các trường hợp mắc bệnh nhiễm trùng do vi khuẩn sinh nha bào.

Tại Siberia, từ năm 1985-2008 đã có 72 trường hợp mắc bệnh than trên người, tương ứng với tỷ lệ mắc trung bình hàng năm là 0,13/1.000.000 dân. Nguồn phơi nhiễm chủ yếu là gia súc lớn như trâu, bò (86%); ngựa (7%) và cừu (3%).

Tại Georgia, từ năm 2000-2009 đã có 340 trường hợp bệnh than được ghi nhận trên người, trung bình mỗi năm có khoảng 33,5 trường hợp (95%CI: 22,5-42,0). Tỷ suất mắc mới hàng năm dao động từ 3,4 - 13,9/1.000.000 dân/ năm.

Tại Trung Quốc, số liệu ghi nhận từ hệ thống giám sát bệnh từ năm 1955-2014 cho thấy đã có hơn 120 nghìn trường hợp mắc bệnh than trên lâm sàng và đã có hơn 4300 trường hợp tử vong do bệnh, tỷ lệ tử vong chung là 3,6% (cao nhất lên tới 13% năm 1989).

1.2.2. Tại Việt Nam

Các báo cáo ghi nhận từ thập niên 1955 trở lại đây cho thấy nguy cơ nhiễm bệnh tập trung ở người trồng lúa nước trên ruộng bậc thang (chủ yếu ở miền núi phía Bắc) do tập quán chăn thả tự do gia súc dễ lây sức kéo. Trước đây cũng đã có những ghi nhận về các trường hợp bệnh than ở khu vực miền Nam và miền Bắc dọc theo biên giới với Trung Quốc. Dựa trên số liệu của hệ thống giám sát từ năm 1990-2015 đã có khoảng 1600 trường hợp bệnh than trên người được báo cáo, trung bình là 61,5 trường hợp mỗi năm. Có những năm ghi nhận trên 200 trường hợp, nhưng không có trường hợp tử vong nào được báo cáo.

1.3. Thực trạng bệnh than trên động vật và môi trường

1.3.1. Thực trạng bệnh than trên động vật

Trong một nghiên cứu về sự phân bố toàn cầu và nguy cơ mắc bệnh than trên người, gia súc và động vật hoang dại đã ước tính rằng 1,83 tỷ người (95% CI: 0,59-4,16 tỷ) sống trong các khu vực có nguy cơ mắc bệnh than. Tổng cộng 63,8 triệu người chăn nuôi nghèo trên

toàn cầu (95%CI: 17,5-168,6 triệu) và 1,1 tỷ vật nuôi (95%CI: 0,4-2,3 tỷ) sống trong các khu vực dễ bị nguy cơ mắc bệnh than.

1.3.2. Thực trạng tác nhân gây bệnh than ở môi trường

Dịch bệnh than được ghi nhận ở hầu hết các châu lục trên thế giới với sự phân bố bị giới hạn bởi một số điều kiện môi trường nhất định (như pH của đất, các thành phần hữu cơ trong đất). Nhìn chung, bệnh thường xảy ra ở các khu vực đồng cỏ hoặc thảo nguyên nơi có động vật hoang dã và gia súc sinh sống.

1.4. Các yếu tố nguy cơ của bệnh than trên người

(1) các yếu tố cá nhân tác động tới nguy cơ nhiễm bệnh than trên những người mang các đặc điểm cá nhân nhất định; (2) các yếu tố môi trường (tự nhiên, điều kiện sống); (3) hệ thống y tế - thú y (nhân lực, cơ sở vật chất, chính sách, các hoạt động giám sát đáp ứng...) và (4) kinh tế - văn hoá - xã hội bao gồm cả việc thông thương đi lại và buôn bán gia súc xuyên biên giới giữa các quốc gia, khu vực có dịch lưu hành. Các yếu tố liên quan này có tác động qua lại với nhau để quy định sự xuất hiện và phạm vi, mức độ nghiêm trọng của bệnh trong một bối cảnh cụ thể.



Hình 1.1. Các yếu tố liên quan của bệnh than trên người

1.5. Sinh học phân tử của vi khuẩn *B. anthracis*

1.5.1. Phân bố các chủng *B. anthracis* trên thế giới

Tình hình chung: Trên thế giới có khoảng 1.033 chủng *B. anthracis* phân bố thành 12 nhóm phụ và dưới nhóm phụ là 221 kiểu gen khác nhau. Trong 12 nhóm phụ được phân thành 3 nhóm lớn (A, B, C). Nhóm A được phân tán rộng rãi trên toàn cầu, nhóm B và C quy mô hẹp hơn.

1.5.2. Phân bố các chủng *B. anthracis* tại Việt Nam

Nghiên cứu của Hoàng Thị Thu Hà, Đặng Đức Anh và cộng sự tại khu vực miền Bắc Việt Nam về phân tích so sánh bộ gen cho thấy tính đồng nhất di truyền giữa các dòng *B. anthracis* Việt Nam là rất cao. Tất cả các chủng *B. anthracis* ở Việt Nam đều thuộc dòng canSNP của A.Br.011/009, hầu hết bao gồm các chủng thuộc nhóm TEA.

Chương 2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Phương pháp nghiên cứu cho mục tiêu 1

2.1.1. Thiết kế nghiên cứu: nghiên cứu mô tả loạt trường hợp bệnh.

2.1.2. Thời gian: thời gian của bộ số liệu: Tháng 1/2010 - 12/2022.

2.1.3. Địa điểm: tỉnh Hà Giang, Sơn La.

2.1.4. Đối tượng nghiên cứu

a. Đối tượng nghiên cứu trên người: các trường hợp bệnh than được ghi nhận trong khoảng thời gian từ 01/01/2010 đến 31/12/2022.

b. Đối tượng nghiên cứu trên động vật

- Số liệu trường hợp bệnh than trên gia súc được cung cấp bởi Chi cục thú y tỉnh Hà Giang, Sơn La từ năm 2010-2022.

- Mẫu bệnh phẩm động vật tại tỉnh Hà Giang, Sơn La năm 2010-2022.

- Sổ ghi chép xét nghiệm các mẫu bệnh phẩm trên động vật của Hà Giang, Sơn La lưu tại Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương năm 2010-2022.

c. Đối tượng nghiên cứu ở môi trường

- Mẫu đất thu thập tại hai tỉnh Hà Giang, Sơn La trong giai đoạn nghiên cứu từ năm 2010-2022.

- Sổ ghi chép xét nghiệm các mẫu bệnh phẩm ở môi trường của Hà Giang, Sơn La lưu tại Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương.

2.1.5. Cỡ mẫu

- Tổng số ca bệnh trên người từ năm 2010-2022 là 99 trường hợp.

- Tổng số mẫu thịt đã thu thập là 9, tổng số mẫu đất là 238.

- Tổng số ca bệnh trên động vật là 15.

2.2. Phương pháp nghiên cứu cho mục tiêu 2

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu: nghiên cứu bệnh - chứng.

2.2.2. Thời gian: thời gian nghiên cứu từ năm 2019-2022.

2.2.3. Địa điểm: tỉnh Hà Giang, Sơn La.

2.2.4. Đối tượng nghiên cứu: ca bệnh, chứng.

2.2.5. *Cỡ mẫu*

$$n = \left(\frac{r + 1}{r} \right) \frac{(\bar{p})(1 - \bar{p})(Z_b + Z_{\alpha/2})^2}{(p_1 - p_2)^2}$$

Trong đó:

n là cỡ mẫu cần tính toán.

p1: Tỷ lệ các cá thể phơi nhiễm với yếu tố nguy cơ được ước lượng cho nhóm bệnh, ước tính p1=0,44 (tỷ lệ phơi nhiễm với yếu tố giết mổ gia súc của nhóm mắc bệnh than theo nghiên cứu tại Georgia 2012).

p2: Tỷ lệ các cá thể phơi nhiễm được ước lượng cho nhóm chứng, p2= 0,13 (tỷ lệ phơi nhiễm với yếu tố giết mổ gia súc của nhóm chứng theo nghiên cứu tại Georgia 2012).

α : Mức ý nghĩa thống kê: 5%, $Z_{\alpha/2}=1.96$

1- β : Lực mẫu: 80%, $Z_{\alpha}= 0.84$

r=2, mỗi một trường hợp bệnh sẽ lấy 2 trường hợp chứng

Từ công thức trên ta tính được n= 25

Cỡ mẫu cho nhóm đối chứng với tỷ lệ 1 bệnh ghép cặp với 2 chứng thì cỡ mẫu cho nhóm chứng là 50 người.

Tại nghiên cứu này chúng tôi thu thập được 26 ca bệnh và 52 ca chứng.

2.3. Phương pháp nghiên cứu cho mục tiêu 3

2.3.1. Thiết kế nghiên cứu: nghiên cứu mô tả qua phân tích phòng thí nghiệm.

2.3.2. Thời gian: tháng 1/2019 - 12/2022.

2.3.3. Địa điểm: các xét nghiệm và phân tích được thực hiện tại phòng thí nghiệm Vi khuẩn đặc biệt, Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương.

2.3.4. Đối tượng nghiên cứu: các chủng *B. anthracis*.

2.3.5. Cỡ mẫu: chọn mẫu toàn bộ, phân lập được 15 chủng.

2.4. Quản lý, phân tích số liệu: số liệu được nhập liệu và quản lý bằng phần mềm KoboToolbox và Excel và được phân tích bằng phần mềm SPSS 20, R. Sử dụng các phương pháp thống kê y sinh học với ngưỡng thống kê $\alpha=0,05$.

2.5. Đạo đức trong nghiên cứu: nghiên cứu thực hiện theo các nguyên tắc đạo đức trong nghiên cứu y sinh học theo quy định chung trong nước và thông qua Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu y sinh học Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương số HĐĐĐ-04/2022 ngày 12/4/2022.

Chương 3. KẾT QUẢ

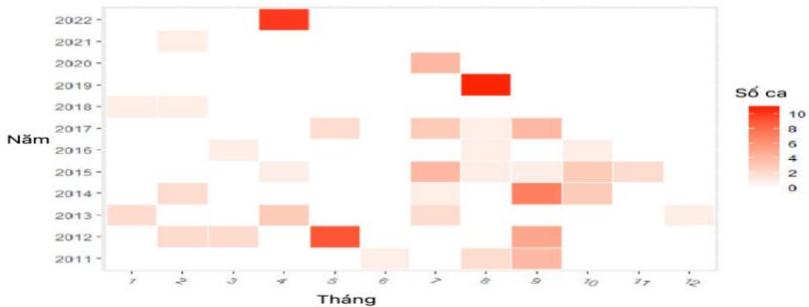
3.1. Thực trạng bệnh than

3.1.1. Bệnh than trên người

Bảng 3.1. Tổng hợp bệnh than tại Hà Giang, Sơn La (n=99)

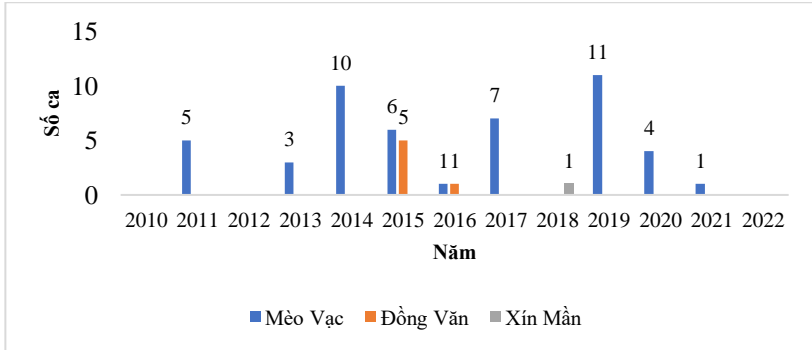
TT	Tỉnh	Loại chẩn đoán				Tổng	
		Lâm sàng	Tỷ lệ %	Xét nghiệm	Tỷ lệ %	Số lượng	Tỷ lệ %
1	Hà Giang	32	58,2	23	41,8	55	100
2	Sơn La	34	77,3	10	22,7	44	100
Tổng		66	66,7	33	33,3	99	100

Tổng số trường hợp mắc than trong thời gian nghiên cứu tại hai tỉnh là 99 trường hợp, tại Hà Giang là 55 chiếm 55,6%, tại Sơn La là 44 trường hợp chiếm 44,4%. Tỷ lệ chẩn đoán trường hợp bệnh than bằng lâm sàng tại hai tỉnh (66,7%) cao hơn phương pháp chẩn đoán xét nghiệm (33,3%). Tại Hà Giang phương pháp chẩn đoán bằng xét nghiệm đạt 41,8% cao hơn tỷ lệ chẩn đoán bằng xét nghiệm tại tỉnh Sơn La.



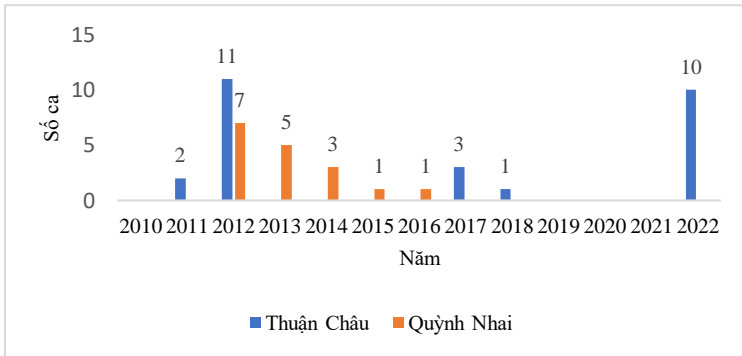
Biểu đồ 3.1. Phân bố trường hợp bệnh than theo thời gian (n = 99)

Các trường hợp bệnh than xảy ra ở hầu hết các năm trong giai đoạn nghiên cứu, từ năm 2014 đến 2019 số trường hợp bệnh xuất hiện nhiều hơn, năm 2020-2021 số trường hợp mắc ít chiếm 5% trường hợp mắc. Ổ dịch thường xảy ra vào từ tháng 7 đến tháng 9 của hầu hết các năm với trên 50% trường hợp mắc.



Biểu đồ 3.2. Phân bố trường hợp bệnh than theo huyện, tỉnh Hà Giang ($n=55$)

Trường hợp bệnh than chủ yếu xuất hiện ở huyện Mèo Vạc tỉnh Hà Giang tại hầu hết các năm từ giai đoạn 2010-2022. Tại huyện Đông Văn xuất hiện bệnh than vào các năm 2015-2016, tại huyện Xin Mần chỉ xuất hiện bệnh vào năm 2018.



Biểu đồ 3.3. Phân bố trường hợp bệnh than theo huyện, tỉnh Sơn La ($n=44$)

Tại huyện Thuận Châu tỉnh Sơn La, bệnh than xuất hiện vào các năm từ 2011, 2012 sau đó bệnh tiếp tục xảy ra tại các năm 2017, 2018, 2022. Tại huyện Quỳnh Nhai bệnh than xảy ra liên tục từ năm 2012-2016.

Bảng 3.2. Phân bố trường hợp bệnh than theo tuổi và giới (n = 99)

Thông tin chung	Số lượng	Tỷ lệ
	n	%
Tuổi		
< 5 tuổi	13	13,1
6 - 10 tuổi	2	2,0
11 - 15 tuổi	10	10,1
16 - 20 tuổi	5	5,05
21 - 25 tuổi	10	10,1
26 - 30 tuổi	19	19,2
31 - 35 tuổi	12	12,1
36 - 40 tuổi	7	7,1
41 - 45 tuổi	8	8,1
46 - 50 tuổi	6	6,1
51-55 tuổi	2	2,0
>55 tuổi	5	5,05
Tổng	99	100
$\bar{X} \pm SD$; Max; Min	27,8 \pm 15,3; 61; 1	
Giới		
Nam	75	75,8
Nữ	24	24,2
Tổng	99	100

Tuổi mắc bệnh than phân bố hầu hết các nhóm từ 1 đến trên 50, tuy nhiên có 3 nhóm tuổi chiếm tỷ lệ cao hơn: ở nhóm dưới 5 tuổi (13,1%), 26-30 tuổi (19,2%) và nhóm 31-35 tuổi (12,1%). Tuổi mắc bệnh trung bình là 27,8, tuổi cao nhất là 61 và thấp nhất là 1 tuổi. Phần lớn trường hợp mắc bệnh than là nam chiếm 75,8%, cao gấp 3,1 lần so với nữ.

Bảng 3.3. Phân loại bệnh theo thể bệnh và kết quả điều trị (n=99)

Thể bệnh	Kết quả điều trị			
	Khỏi bệnh	Tỷ lệ %	Tử vong	Tỷ lệ %
Thể da	97	100	0	0
Thể phổi	0	0	1	100
Thể tiêu hoá	0	0	1	100
Tổng số	97	98	2	2

Kết quả cho thấy có 98% trường hợp mắc bệnh than là thể ngoài da, 100% thể bệnh da được điều trị khỏi bệnh. Chỉ có 2% thể bệnh là phổi và tiêu hoá, tuy nhiên hai người bệnh thể này đều tử vong. Tỷ lệ chết/mắc thấp (2,02%).

3.1.2. Bệnh than trên động vật

Bảng 3.4. Phân bố trường hợp mắc bệnh than trên gia súc tại tỉnh Sơn La, Hà Giang năm 2010 – 2022, theo số liệu thống kê của Chi cục Thú y tỉnh (n = 15)

Năm	Hà Giang		Sơn La	
	Trâu, bò	Đê	Trâu, bò	Đê
2010	5	0	0	0
2014	1	4	0	0
2015	2	0	0	0
2017	0	1	0	0
2020	1	0	0	0
2022	0	0	1	0
Tổng	9	5	1	0

Tại Hà Giang, số trường hợp gia súc mắc bệnh được ghi nhận rải rác từ năm 2010 - 2020, trong đó 2 năm có số trường hợp mắc nhiều nhất là năm 2010 (5) và 2014 (5). Tại Sơn La không được ghi nhận trường hợp gia súc mắc than các năm trước kia, tuy nhiên năm 2022 ghi nhận 1 trường hợp trâu mắc tại huyện Thuận Châu.

3.1.3. Tác nhân gây bệnh than trong môi trường (đất)

Bảng 3.5. Kết quả xét nghiệm PCR các mẫu đất tại tỉnh Sơn La, Hà Giang năm 2016-2022 (n=238)

Năm	Loại Mẫu	Số lượng	Địa điểm	+ B. Bacillus (Ba813)	+ gen cap	+ gen pag	+ cả gen cap/pag
2016	Đất	64	Hà Giang	55	15	6	2
2017	Đất	45	Hà Giang	30	4	5	3
2018	Đất	55	Hà Giang	26	4	5	4
2019	Đất	48	Hà Giang	10	10	7	1
2020	Đất	5	Hà Giang	0	0	0	0
2021	Đất	11	Sơn La	1	1	0	0
2021	Đất	9	Hà Giang	0	0	0	0
2022	Đất	1	Sơn La	1	0	0	1
Tổng		238		123	34	23	11

Kết quả cho thấy có 123 mẫu (51,7%) dương tính với gen *Ba813*, 34 mẫu (14,3%) dương tính với gen *cap*, 9,6% mẫu đất cho kết quả dương tính với gen *pag*, 4,6% số mẫu dương tính với cả hai gen *cap/pag*.

3.2. Một số yếu tố nguy cơ của bệnh than

Bảng 3.6. Các yếu tố nguy cơ bên ngoài đến khả năng mắc bệnh than

Yếu tố		Nhóm bệnh (n=26)	Nhóm chứng (n=52)	OR 95% CI
Trong quá khứ đã có bệnh than xung quanh gia đình (thôn, bản)	Có	11	6	5,62 (1,78-17,80)
	Không	15	46	1
Tiền sử tiếp xúc với gia súc ốm, chết 1 tuần trước khi mắc bệnh	Có	19	6	20,81 (6,18-70,09)
	Không	7	46	1
Sinh hoạt gần chuồng nuôi gia súc 1 tuần trước khi mắc bệnh	Có	10	8	3,44 (1,15-10,24)
	Không	16	44	1
Từng nghe về bệnh than (triệu chứng bệnh)	Có	10	7	4,02 (1,3-12,34)
	Không	16	45	1
Xử lý phân gia súc (chôn)	Không	17	17	4 (1,31-12,25)
	Có	6	24	1
Làm sạch thức ăn cho gia súc	Có	9	32	0,33 (0,12-0,88)
	Không	17	20	1
Người chăn thả gia súc	Bệnh nhân	15	16	3,1 (1,2-8,1)
	Người khác	11	36	1
Đã nghe về bệnh nhiệt thán (triệu chứng)	Có	10	20	1 (0,4-2,6)
	Không	16	32	1
Tiêm vắc xin cho gia súc (tiêm chiến dịch)	Có	10	15	1,54 (0,6-4,2)
	Không	16	37	1
Mổ lấy thịt gia súc ốm, chết	Có	17	19	3,28 (1,2-8,8)
	Không	9	33	1

Kết quả phân tích các yếu tố nguy cơ bên ngoài đến khả năng mắc bệnh than cho thấy trường hợp sống tại nơi có bệnh than xung quanh trong quá khứ (thôn, bản) có nguy cơ mắc bệnh cao gấp 5,62 lần người sống tại nơi chưa từng ghi nhận bệnh than trong quá khứ. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (95%CI: 1,78 - 17,80).

Về tiền sử tiếp xúc trực tiếp với gia súc ốm, chết 1 tuần trước thời điểm mắc bệnh cho thấy những trường hợp có tiếp xúc (như giết mổ, chăn nuôi) có nguy cơ mắc bệnh cao gấp 20,81 lần so với nhóm không tiếp xúc. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (95%CI: 6,18 - 70,09).

Những trường hợp có nhà ngay bên cạnh hoặc sinh hoạt (rửa rau, nấu nướng) bên cạnh chuồng nuôi gia súc có nguy cơ mắc bệnh than cao gấp 3,44 lần trường hợp có nhà ở xa hoặc không có hoạt động cạnh chuồng nuôi trong vòng 1 tuần trước khi bị bệnh. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (95%CI: 1,15 - 10,24).

Phân tích về yếu tố thông tin về bệnh than cho thấy, những nhóm từng nghe về bệnh than (thông qua việc tuyên truyền của nhân viên y tế, hoặc trên loa đài) có tỷ lệ mắc bệnh cao hơn 4,02 lần so với nhóm chưa nghe về bệnh, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (95%CI: 1,3 - 12,34).

Đối với hành vi xử lý phân gia súc (chôn) cho thấy những trường hợp không xử lý phân gia súc (không chôn) sẽ làm tăng nguy cơ mắc bệnh than lên 4 lần so với nhóm có xử lý phân gia súc, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (95%CI: 1,31 - 12,25).

Thực hiện làm sạch thức ăn (cỏ, lá cây) trước khi cho gia súc ăn sẽ là yếu tố bảo vệ khi làm giảm nguy cơ mắc bệnh xuống còn 0,33 lần so với thức ăn chưa được rửa sạch. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (95%CI: 0,12 - 0,88).

Người trực tiếp tham gia vào công việc chăn thả gia súc có nguy cơ mắc bệnh cao gấp 3,1 lần người không tham gia vào việc chăn thả. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (95%CI: 1,2 - 8,1).

Không có sự khác biệt về nguy cơ mắc bệnh than đối với nhóm đã từng nghe về bệnh nhiệt thán hoặc chưa từng nghe về bệnh trên động vật (95%CI: 0,4 - 2,6).

Về hoạt động tiêm phòng vắc xin trên gia súc (tiêm chiến dịch) cho thấy không có sự khác biệt về nguy cơ mắc bệnh than trên người đối với nhóm người đã tiêm vắc xin phòng chống bệnh than cho gia súc trong gia đình hoặc chưa được tiêm vắc xin (95%CI: 0,6 - 4,2).

Kết quả cho thấy những người tham gia mổ lấy thịt gia súc ốm, chết có nguy cơ mắc bệnh than cao gấp 3,28 lần những người không tham gia vào hoạt động giết mổ. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (95%CI: 1,2 - 8,8).

Bảng 3.7. Phân tích đa biến các yếu tố nguy cơ mắc bệnh than

	Xác suất hệ số hồi quy khác 0 (p! = 0)	Mô hình 1	Mô hình 2	Mô hình 3
Giá trị dự đoán biến phụ thuộc khi các biến độc lập bằng 0 (Intercept)	100	-11,57	-60,17	-9,9
Trong quá khứ đã có bệnh than xung quanh gia đình (thôn, bản)	13		19,92	
Tiền sử tiếp xúc với gia súc ốm, chết 1 tuần trước khi mắc bệnh	87	4,27		4,07
Sinh hoạt gần chuồng nuôi gia súc 1 tuần trước khi mắc bệnh	0			
Từng nghe về bệnh than (triệu chứng bệnh)	0			
Xử lý phân gia súc (chôn)	7,5			2,7
Làm sạch thức ăn cho gia súc	0			
Bệnh nhân là người chăn thả	0			
Đã nghe về bệnh nhiệt thán (triệu chứng)	0			
Tiêm vắc xin cho gia súc (tiêm chiến dịch)	0			
Mồ lấy thịt gia súc ốm, chết	92,5	3,28	19,92	
BIC		-210,21	-206,6	-205,5
Xác suất hậu định (Post prob)		0,795	0,13	0,075

Kết quả cho thấy phương pháp BMA nhận dạng ra 3 mô hình tối ưu. Mô hình 1 gồm hai yếu tố nguy cơ là: tiền sử tiếp xúc với gia súc ốm, chết 1 tuần trước khi mắc bệnh và mổ lấy thịt gia súc ốm, chết; mô hình 2 gồm hai yếu tố nguy cơ: trong quá khứ đã có bệnh than xung quanh gia đình (thôn, bản) và mổ lấy thịt gia súc ốm, chết; mô hình 3 gồm 2 yếu tố nguy cơ: tiền sử tiếp xúc với gia súc ốm, chết 1 tuần trước khi mắc bệnh và không xử lý phân gia súc (chôn). Tuy nhiên, mô hình 1 giá trị BIC thấp nhất (-210,21) và có xác suất hậu định (xác suất mô hình xuất hiện) cao nhất (79,5%), vì thế hai yếu tố có xác suất liên quan đến nguy cơ mắc bệnh than là: tiền sử tiếp xúc với gia súc ốm, chết 1 tuần trước khi mắc bệnh (xác suất biến xuất hiện trong mô hình 87%) và mổ lấy thịt gia súc ốm, chết (xác suất biến xuất hiện trong mô hình 92,5%).

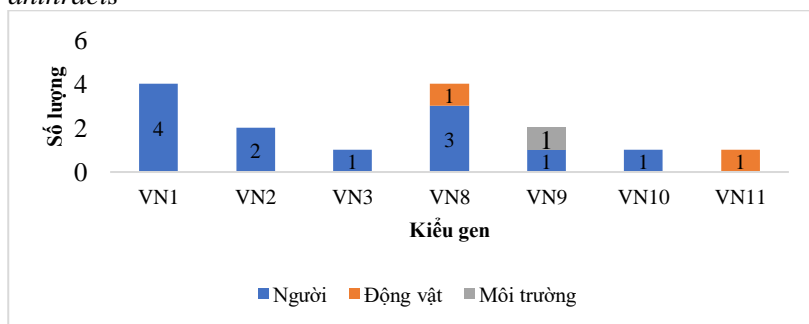
Bảng 3.8. Mô hình khả dĩ đến đánh giá và tiên lượng nguy cơ mắc bệnh

	Hệ số hồi quy chưa chuẩn hóa (Coef)	Sai số chuẩn (S.E.)	aOR 95%CI	P
Intercept	-7,13	1,86	0,0008 0,00001-0,02	0,0001
Tiền sử tiếp xúc với gia súc ốm, chết 1 tuần trước khi mắc bệnh	3,32	0,72	27,8 7,7-137	< 0,0001
Mổ lấy thịt gia súc ốm, chết	1,67	0,71	5,3 1,4-25,7	0,0188

R² = 0,53

Theo hệ số xác định R² = 0,523, mô hình trên giải thích được 52,3% nguy cơ gây bệnh than. Hai yếu tố nguy cơ mắc bệnh than là: tiền sử tiếp xúc với gia súc ốm, chết 1 tuần trước khi mắc bệnh (aOR=27,8; 95%CI=7,7-137) và mổ thịt gia súc ốm, chết (aOR=5,3; 95%CI=1,4-25,7).

3.3. Một số đặc điểm sinh học phân tử của vi khuẩn *Bacillus anthracis*



Biểu đồ 3.4. Phân bố kiểu gen tại hai tỉnh Hà Giang, Sơn La theo nguồn gốc mẫu phân lập (n=15)

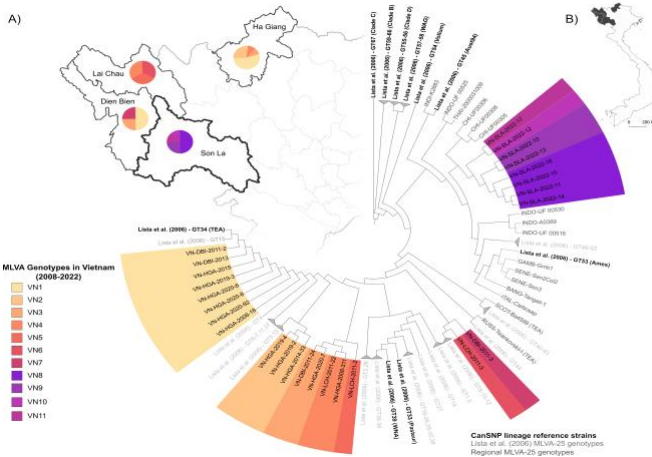
Phần lớn các kiểu gen có nguồn gốc từ mẫu bệnh phẩm trên người. Các mẫu trên động vật cho các kiểu gen VN8, VN11. Mẫu bệnh phẩm môi trường có kiểu gen VN9. Tại Hà Giang ghi nhận các kiểu gen VN1, VN2, VN3. Trong vụ dịch bệnh than tại Sơn La năm 2022, kiểu gen VN8 có đồng thời trên người và động vật, 3 người có kiểu gen VN8 tham gia giết mổ trâu vào ngày 31/3/2022 và được lấy

mẫu vào các ngày 7/4; 8/4; 19/4/2022, mẫu thịt trâu được lấy vào ngày 13/4/2022. Kiểu gen VN9 có đồng thời trên người và môi trường, người tham gia giết mổ trâu và được lấy mẫu vào ngày 8/4/2023, mẫu môi trường đất được thu thập vào ngày 21/4/2023.



Biểu đồ 3.5. Phân bố các chủng *B.anthraxis* tại các tỉnh Hà Giang, Sơn La phân lập được theo thời gian (n=15)

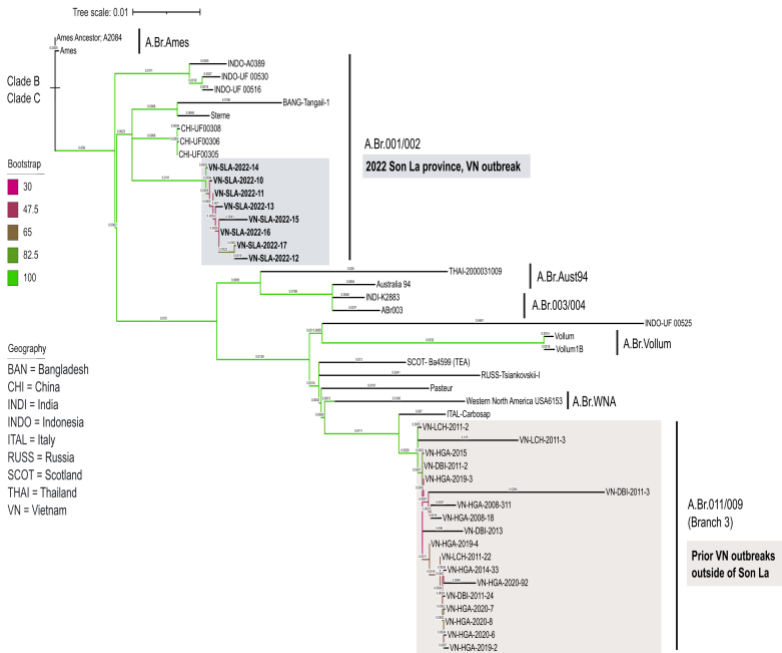
Biểu đồ phân bố các chủng *B.anthraxis* phân lập được tại hai tỉnh Hà Giang, Sơn La giai đoạn 2019-2022 cho thấy, tại tỉnh Hà Giang phân lập được 07 chủng vào các năm 2019, 2020. Tại tỉnh Sơn La chỉ phân lập được 08 chủng trong năm 2022.



Hình 3.1. Cây phát sinh loài các chủng *B.anthraxis* tại Sơn La, Hà Giang có so sánh với các khu vực khác dựa trên phân tích Multiple Locus Variable number tandem repeat Analysis (MLVA-25)

Mô tả cây kiểu gen gắn liền với phân tích kiểu gen MLVA-25 dựa trên 15 chủng *B.anthraxis* tại hai tỉnh Hà Giang, Sơn La (năm 2019-

2022) và sử dụng các chủng bổ sung tại các tỉnh khác của Việt Nam từ 2008-2018 (11 chủng) cho thấy sự đa dạng di truyền địa phương của các chủng *B. anthracis*. Có 11 kiểu gen *B. anthracis* MLVA được tìm thấy ở Việt Nam, từ VN1 đến VN11. Trong số 11 kiểu gen này, có 4 kiểu gen chỉ được tìm thấy tại ổ dịch ở tỉnh Sơn La năm 2022 gồm VN8, VN9, VN10, VN11 và chưa được ghi nhận ở tỉnh nào khác tại Việt Nam. Tại Hà Giang giai đoạn 2019-2022 ghi nhận các kiểu gen VN1, VN2, VN3; các kiểu gen VN1, VN3 ghi nhận đồng thời tại Hà Giang, Điện Biên và Lai Châu; kiểu gen VN4 ghi nhận tại Hà Giang và Lai Châu giai đoạn năm 2008, 2011; kiểu gen VN5, VN6, VN7 ghi nhận tại Điện Biên và Lai Châu.



Hình 3.2. Cây phát sinh loài các chủng *B. anthracis* tại Sơn La, Hà Giang và các khu vực khác dựa trên phân tích Whole genome Single Nucleotide Polymorphism (wgSNP)

Tám chủng *B. anthracis* thu thập được từ đợt bùng phát năm 2022 tại Sơn La thuộc phân nhánh A.Br.001/002 của nhánh A. Cây

wgSNP cho thấy các chủng thu thập từ đợt bùng phát năm 2022 có liên quan chặt chẽ với các chủng được báo cáo ở Trung Quốc (UF00305, UF00306, UF00308) và Bangladesh (Tangail-1). Các chủng từ Indonesia (UF00516, UF00525, UF00530) giống với các chủng từ vụ dịch Sơn La hơn về mặt di truyền so với các chủng phân lập khác ở Việt Nam. Chúng tôi nhận thấy 12 các chủng bổ sung được thu thập từ Hà Giang và các tỉnh lân cận ở Việt Nam có gen giống với các chủng được xác định trước đó ở Ý, Nga, tây bắc Mỹ. Giống như báo cáo trước đó, tất cả các chủng này đều thuộc dòng phụ A.Br.011/009 của nhánh A.

Chương 4. BÀN LUẬN

4.1. Thực trạng bệnh than

Các trường hợp bệnh than xảy ra ở các tháng trong năm, trong đó tập trung nhiều vào các tháng 7 - 9 của năm, nghiên cứu này cùng kết quả với nghiên cứu của Trần Như Dương và cộng sự về đặc điểm bệnh than tại Việt Nam giai đoạn 1998 - 2011. Tại các tỉnh miền Bắc Việt Nam các tháng 7 - 9 của năm sau mùa mưa hiện tượng đất bị xói mòn đi lớp trên cùng kết hợp cây cỏ bị dính bẩn nhiều bởi đất. Kết quả này cũng tương tự nghiên cứu tại Trung Quốc từ 2005-2013 các trường hợp chủ yếu ghi nhận vào tháng 7 - 8 của năm. Nghiên cứu cho thấy tỷ lệ mắc bệnh tại nam giới (75,8%) cao gấp 3,1 lần so với nữ, kết quả cũng phù hợp với nghiên cứu tại Việt Nam giai đoạn trước, tại Zambia và tại Trung Quốc giai đoạn 2017 - 2019 với nam giới gấp 3 lần. Tại nước ta việc chăn thả, giết mổ gia súc chủ yếu do nam giới phụ trách, điển hình là hai vụ dịch than tại Sơn La và Hà Giang đến 95% nam giới tham gia vào việc giết mổ, phụ nữ chỉ tham gia công việc nấu nướng, điều đó đã giải thích được lý do có sự chênh lệch tỷ lệ. Về nhóm tuổi chiếm tỷ lệ cao hơn ở nhóm dưới 5 tuổi (13,1%), 26 - 30 tuổi (19,2%) và nhóm 31 - 35 tuổi (12,1%), kết quả này khá tương đồng với những nghiên cứu khác về nhóm tuổi mắc nhiều từ 20 - 59 tuổi, tuy nhiên sự khác biệt trong nghiên cứu này là nhóm dưới 5 tuổi, giải thích cho vấn đề này là một vụ dịch tại

Hà Giang do những trẻ dưới 5 tuổi tiếp xúc với đất tại khu vực đất trũng bị nhiễm chất thải của gia súc. Phần lớn các trường hợp (64,6%) có tiền sử tiếp xúc với động vật, trong đó chiếm tỷ lệ cao là tiếp xúc với trâu và bò, kết quả này cũng tương đồng với nghiên cứu tại Thổ Nhĩ Kỳ năm 2009 (62%). Bệnh than là một bệnh lây truyền từ động vật sang người đã được biết từ lâu nên tiền sử tiếp xúc với gia súc trước khi bị bệnh là một yếu tố nguy cơ gây bệnh đã được giải thích tại nhiều nghiên cứu khác. Từ kết quả nghiên cứu cho thấy tác nhân vi khuẩn than vẫn còn tồn tại ở Sơn La và Hà Giang trong môi trường và trên động vật với các ổ dịch trên động vật vẫn được ghi nhận. Những năm trước khi hoạt động xét nghiệm các mẫu động vật và môi trường chưa được thực hiện nhiều, số liệu về tác nhân tại Việt Nam còn nhiều hạn chế, thời gian gần đây công tác xét nghiệm đã thực hiện được đầy đủ hơn các mẫu động vật và môi trường. Kết quả tìm ra cho thấy các mẫu đất thu thập tại Hà Giang, Sơn La, các khu vực có ổ dịch có tồn tại vi khuẩn *B. cereus* mang gen độc lực của vi khuẩn *B. anthracis* và vi khuẩn *Bacillus anthracis*. Điều này cũng đã được tìm thấy ở nghiên cứu tại Châu Phi cận Sahara. Chủng *B. cereus* mang gen độc lực của vi khuẩn *B. anthracis* đã được CDC Hoa Kỳ đưa vào danh mục nhóm các vi khuẩn nguy hiểm và có tên là *B. cereus biovar anthracis*. Từ kết quả trên cho thấy tại môi trường đất tại các tỉnh Hà Giang, Sơn La đang chứa tác nhân gây bệnh than.

4.2. Một số yếu tố nguy cơ của bệnh than

Nghiên cứu chỉ ra rằng những trường hợp thuộc địa phương có trường hợp bệnh than trên người hoặc có gia súc chết do bệnh than có nguy cơ mắc bệnh cao hơn trường hợp sống tại địa phương khác, kết quả này cũng giống với nghiên cứu tại Kuwirirana ward, Gokwe North, Zimbabwe (OR = 6,5; 95% CI: 1,3-32). Những địa phương có bệnh than hoặc gia súc chết do bệnh than, vi khuẩn than (*Bacillus anthracis*) có thể hình thành một loại tế bào chuyên biệt được gọi là nha bào tồn tại lâu dài trong đất, đây là hạt lây nhiễm bệnh than. Mặc dù ở trạng thái ngủ đông, nha bào có thể cảm nhận được sự hiện diện của chất dinh dưỡng và nhanh chóng quay trở lại quá trình sinh trưởng sinh dưỡng và gây bệnh cho vật chủ mới.

Trường hợp có tiền sử tiếp xúc trực tiếp với gia súc ốm, chết có nguy cơ mắc bệnh cao hơn trường hợp không tiếp xúc. Kết quả nghiên cứu này hoàn toàn phù hợp với nghiên cứu tại Zimbabwe khi phân tích tiền sử ăn thịt nhiễm bệnh, thuộc hộ gia đình có gia súc chết hay hỗ trợ lột da xác chết gia súc đều cho thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về nguy cơ mắc bệnh than khi có tiền sử tiếp xúc.

Việc xử lý phân gia súc như chôn, khử trùng đúng cách sẽ hạn chế sự hình thành nha bào và làm giảm nguy cơ lây lan vi khuẩn than từ đó giảm nguy cơ mắc bệnh. Kết quả này cũng phù hợp với nghiên cứu tại Georgia từ 2008-2015 cho thấy việc xử lý tốt sản phẩm của động vật, khử trùng chỗ chất thải sẽ làm giảm sự lây lan và mắc bệnh than.

Thức ăn cho gia súc được làm sạch sẽ là một yếu tố bảo vệ làm giảm tỷ lệ mắc bệnh than trên gia súc, nghiên cứu cũng phù hợp với một đánh giá tại Bangladesh với 607 trường hợp mắc bệnh ở người trong năm 2010.

Những người trực tiếp tham gia vào công việc chăn thả gia súc là một yếu tố nguy cơ làm tăng khả năng mắc bệnh than, kết quả này cũng tương đồng với một nghiên cứu về lập bản đồ để xác định các khu vực nguy cơ có bệnh than tại Châu Phi cho thấy rằng các khu vực có nguy cơ mắc bệnh than cao có liên quan tích cực với các yếu tố làm tăng khả năng tiếp xúc với các nha bào *B.anthraxis* hơn là các yếu tố liên quan đến sự tồn tại của mầm bệnh: gần các vùng nước nội địa, nơi tập trung động vật hoang dã và gia súc, và hàm lượng carbon hữu cơ thấp.

Trong nghiên cứu của chúng tôi không cho thấy sự khác biệt về tỷ lệ mắc bệnh than trên người đối với nhóm được tiêm vắc xin trên gia súc hay không được tiêm, điều này có thể được giải thích do hoạt động tiêm vắc xin phòng bệnh nhiệt thán trên gia súc tại các tỉnh trên địa bàn nghiên cứu không được thực hiện thường xuyên mà chỉ thực hiện khi ở địa phương đó xảy ra ổ dịch than trên người hoặc gia súc. Tuy nhiên hoạt động tiêm vắc xin phòng bệnh than cho gia súc đã được chứng minh là giảm đáng kể tỷ lệ mắc bệnh than trên gia súc ($p < 0,001$) thông qua một nghiên cứu về yếu tố nguy cơ gây bệnh than tại Georgia giai đoạn 2013-2015.

Những người tham gia mổ lấy thịt gia súc ốm, chết có nguy cơ mắc bệnh than cao gấp 3,28 lần những người không tham gia vào hoạt động giết mổ, nghiên cứu của chúng tôi tương đồng yếu tố nguy cơ về giết mổ gia súc với một số nghiên cứu tại các quốc gia khác nhau cũng đưa ra bằng chứng về yếu tố nguy cơ đối với việc nhiễm bệnh than trên người bao gồm tham gia giết mổ động vật bị nhiễm bệnh (RR=21,9; 95%CI: 14,5 - 32,9).

Khi phân tích hồi quy logistic đơn biến cho kết quả có tám yếu tố nguy cơ liên quan đến việc mắc bệnh than, tuy nhiên sau khi sử dụng phương pháp Bayesian Model Average dựa vào các tài liệu tổng quan để đưa tất cả các yếu tố liên quan đến khả năng mắc bệnh than vào các mô hình thống kê khác nhau để chọn ra mô hình tối ưu nhất kết luận những yếu tố nguy cơ gây bệnh than là: tiền sử tiếp xúc với gia súc ốm, chết trong vòng 1 tuần trước khi mắc bệnh (aOR=27,8; 95%CI=7,7-137) và trực tiếp mổ thịt gia súc ốm, chết (aOR=5,3; 95%CI=1,4-25,7). Với kết quả của mô hình này đã giải thích được 52,3% sự khác biệt về nguy cơ mắc bệnh than.

4.3. Một số đặc điểm sinh học phân tử vi khuẩn *Bacillus anthracis*

Tại ổ dịch ở Sơn La năm 2022, nghiên cứu này đã xác định nhiều kiểu gen của *B. anthracis* từ các chủng thu hồi từ trường hợp bệnh ở người, trâu bị giết thịt và đất liên quan đến khu vực giết mổ. Trong số tám chủng được thu thập trong đợt bùng phát này, bốn kiểu gen MLVA-25 đã được quan sát thấy tại Sơn La và khác so với các kiểu gen trước kia tại Việt Nam, với biến thể xảy ra ở hai locus là Bams03 và Bams13. Điều này có thể gợi ý rằng có một số kiểu gen lưu hành trong môi trường ở khu vực này, dẫn đến sự đa dạng trong các đợt bùng phát dịch. Ở vụ dịch Sơn La, nguyên nhân của sự đa dạng di truyền có thể xuất phát từ nhiều nguồn lây nhiễm hoặc gợi ý trâu mang nhiều kiểu gen (đồng nhiễm). Tuy nhiên để hiện tượng đồng nhiễm xảy ra phải được thực hiện trên một diện tích rộng lớn với rất nhiều gia súc bị nhiễm bệnh than qua thời gian dài. Điều này trái ngược với đợt bùng phát ở Sơn La năm 2022 ở Việt Nam, nơi phát hiện nhiều kiểu gen *B. anthracis* mặc dù có diện tích địa lý nhỏ hơn so với các đợt bùng phát ở ENP và Tây Texas, cả hai khu vực đều

trái rộng hàng nghìn km². Ngoài ra, mặc dù tỉnh Sơn La có lịch sử ghi nhận về trường hợp mắc bệnh than, tỷ lệ mắc bệnh được báo cáo thấp hơn nhiều so với ở Namibia hoặc Tây Texas. Điều này cho thấy rằng sự đa dạng di truyền quan sát được ở Sơn La có nhiều khả năng liên quan đến nhiều nguồn lây nhiễm hơn là một nguồn duy nhất là trâu bị đồng nhiễm. Sau khi có những điều tra về mặt dịch tễ học, tại ổ dịch trên gia súc tại Sơn La chúng tôi còn thấy các báo cáo về dịch bệnh than từ nguồn khác của địa phương trong cùng thời điểm có nêu rõ nhiều trường hợp động vật bị nghi ngờ bệnh than (dựa trên các dấu hiệu lâm sàng) trong các cộng đồng xung quanh các thôn bản được báo cáo về đợt bùng phát dịch này.

Cũng là một tỉnh thuộc khu vực miền núi phía Bắc Việt Nam, khác biệt với ổ dịch tại Sơn La, tại tỉnh Hà Giang các chủng thuộc phân dòng A.Br.011/009 đã được tìm thấy từ những năm 2008 đến nay. Trong vụ dịch năm 2019 đã cho thấy rằng, vụ dịch năm 2019 không khai thác được tiền sử tiếp xúc với gia súc mà chỉ khai khác được tiền sử tiếp xúc với đất khu vực chất thải chuồng nuôi gia súc, đã thu thập được hai kiểu gen trong vụ dịch này tuy nhiên nguồn lây không rõ ràng nên có thể giải thích được sự đa dạng về kiểu gen. Mặc dù các nha bào của *B. anthracis* thường xuất hiện trong đất nhưng các báo cáo về sự lây truyền từ đất sang người vẫn còn khan hiếm. Trong vụ dịch tại Sơn La năm 2022, có một trường hợp lâm sàng trên người và mẫu đất tại nơi giết mổ gia súc có cùng một kiểu gen VN9, tuy nhiên hai thời điểm lấy mẫu trên người và mẫu đất khác nhau và cỡ mẫu trên một trường hợp nên chưa thể kết luận được là người bệnh bị nhiễm trực tiếp từ đất hay tác nhân từ người bệnh thải ra môi trường. Theo đánh giá về nguy cơ lây nhiễm trực tiếp bệnh than từ đất nhiễm nha bào sang người, về lý thuyết, các ổ bệnh than có thể tiềm ẩn nguy cơ lây nhiễm cho động vật và con người nếu có đủ số lượng nha bào độc hại trong đất sau một thời gian dài. Tuy nhiên, trong thực tế, việc lây truyền thường là do tiếp xúc với các sản phẩm động vật và các trường hợp lây truyền qua đất được báo cáo là rất hiếm. Trong lịch sử chiến tranh, ngay cả trong các chiến hào của Thế chiến thứ nhất, các trường hợp mắc bệnh than do vết thương nhiễm

đất hầu như không có. Tại Hà Giang trong vụ dịch tại khu vực đất quanh chất thải cũng đã được lấy mẫu đất để làm xét nghiệm, tuy nhiên chưa tìm thấy vi khuẩn *B. anthracis* trong đó, giả thiết có thể các trường hợp bệnh này trong quá trình chơi tại khu vực chất thải có tiếp xúc với gia súc nhưng trong quá trình điều tra dịch tễ chưa khai thác được.

Từ kết quả phân tích sinh học phân tử kiểu gen các chủng *B. anthracis* phân lập được tại Sơn La, Hà Giang và một số tỉnh miền núi phía Bắc Việt Nam có thể thấy rằng, các tỉnh miền núi phía Bắc Việt Nam vẫn là nơi có lưu hành thường xuyên bệnh than, các tác nhân gây bệnh than vẫn còn tồn tại nhiều năm trong môi trường tại các địa bàn này. Việc giám sát bệnh than trên người và động vật còn hạn chế dẫn đến bỏ sót các trường hợp bệnh trên người và trên gia súc hàng năm.

KẾT LUẬN

1. Thực trạng bệnh than

Bệnh than là bệnh lưu hành địa phương tại một số huyện của 02 tỉnh Hà Giang và Sơn La. Các ổ dịch bệnh than nhiều năm chủ yếu lưu hành tại một số huyện miền núi Mèo Vạc, Đồng Văn của Hà Giang và Thuận Châu, Quỳnh Nhai của Sơn La do sự tồn tại của mầm bệnh tại môi trường.

Bệnh xuất hiện ở hầu hết các tháng trong năm, tập trung nhiều từ tháng 7 đến tháng 9. Tuổi mắc bệnh chiếm tỷ lệ cao ở nhóm dưới 5 tuổi, 26 - 30 tuổi và nhóm 31 - 35 tuổi (lần lượt là 13,1%, 19,2%, 12,1%). Bệnh gặp nhiều ở nam giới hơn nữ giới (75,8% và 24,2%). Biểu hiện lâm sàng chủ yếu là thể da (98%). Tỷ lệ chết/mắc thấp (2,02%), chỉ có 02 trường hợp mắc thể hô hấp và tiêu hoá đều tử vong.

Có một tỷ lệ thấp gia súc mắc bệnh than được phát hiện tại các ổ dịch trên người (15 mẫu dương tính giai đoạn năm 2010-2022). Động vật mắc bệnh than chủ yếu là trâu, bò và dê.

Có sự tồn tại của vi khuẩn *B. cereus* mang gen độc lực của vi khuẩn *B. anthracis* trong môi trường đất nơi giết mổ gia súc hoặc

chuồng nuôi gia súc tại các khu vực ổ dịch bệnh than ở người (11 mẫu đất (4,6%) dương tính với cả 2 gen *cap/pag*).

2. Một số yếu tố nguy cơ của bệnh than

Kết quả cuối cùng của phân tích đa biến cho thấy, có 02 yếu tố nguy cơ độc lập thực sự liên quan đến mắc bệnh than bao gồm:

Có tiền sử tiếp xúc với gia súc ốm, chết trong vòng 1 tuần trước khi mắc bệnh (aOR=27,8; 95%CI=7,7-137).

Trực tiếp giết mổ gia súc ốm, chết trước khi mắc bệnh (aOR=5,3; 95%CI=1,4-25,7).

3. Đặc điểm sinh học phân tử của vi khuẩn *Bacillus anthracis*

Có sự đa dạng di truyền của các chủng vi khuẩn *B. anthracis* phát hiện được tại địa điểm nghiên cứu (gồm 15 chủng, 7 kiểu gen tại Hà Giang và Sơn La 2019-2022).

Tám chủng *B. anthracis* tại Sơn La năm 2022 thuộc 04 kiểu gen VN8, VN9, VN10, VN11; đây là những kiểu gen mới chưa từng được phát hiện trước đây tại Việt Nam. Các chủng thu thập từ đợt dịch than năm 2022 tại Sơn La có liên quan chặt chẽ với các chủng được báo cáo ở Trung Quốc, Bangladesh và Indonesia. Các chủng này thuộc nhóm A, dòng phụ A.Br.001/002.

Bảy chủng *B. anthracis* tại Hà Giang thuộc 03 kiểu gen VN1, VN2, VN3 có đặc điểm di truyền tương tự như các chủng phân lập được ở các địa phương khác của Việt Nam trong nhiều năm qua và giống với các chủng ở Ý, tây bắc Mỹ và Nga. Các chủng này cũng thuộc nhóm A, dòng phụ A.Br.011/009.

KHUYẾN NGHỊ

Đối với ngành y tế

Tăng cường công tác giám sát và phòng chống dịch bệnh than ở người, đặc biệt tại các địa phương có lưu hành bệnh than để phát hiện sớm và xử lý triệt để ổ dịch, giảm số ca mắc mới.

Thường xuyên tập huấn, hỗ trợ cho nhân viên y tế tại các địa phương có dịch bệnh lưu hành để nâng cao kiến thức cho cán bộ trong giám sát, xử lý ổ dịch cũng như chẩn đoán, điều trị bệnh than ở người.

Tiếp tục thực hiện những nghiên cứu với qui mô lớn hơn, đánh giá toàn diện hơn các yếu tố nguy cơ và nguồn gốc tác nhân các vụ dịch than (đặc điểm về yếu tố lây nhiễm từ môi trường).

Đối với ngành thú y

Tăng cường công tác giám sát và phòng chống dịch bệnh than (nhiệt than) trên đàn gia súc, đặc biệt tại các khu vực lưu hành bệnh than ở động vật để phát hiện và dự phòng sớm bệnh lây truyền từ động vật sang người.

Đẩy mạnh tiêm vắc xin phòng chống bệnh than cho đàn gia súc tại những địa phương đã, đang và có nguy cơ xảy ra ổ dịch than.

Phối hợp chặt chẽ liên ngành y tế và thú y trong công tác giám sát và phòng chống bệnh truyền nhiễm lây truyền từ động vật sang người trong đó có bệnh than trong khuôn khổ “Một sức khỏe”.

Đối với các địa phương có dịch bệnh lưu hành

Tăng cường truyền thông cho người dân đặc biệt tại những địa phương lưu hành bệnh than về đặc điểm của bệnh cũng như các biện pháp phòng chống để người dân hiểu và chủ động trong công tác phòng chống bệnh than cho mỗi cá nhân cũng như cho cộng đồng.

Hướng dẫn, vận động người dân thay đổi một số thói quen sinh hoạt, hành vi nguy cơ mắc bệnh than đặc biệt là việc hạn chế tiếp xúc với động vật khi không cần thiết và tuyệt đối không buôn bán; vận chuyển; giết mổ; ăn thịt động vật ốm, chết nói chung và động vật ốm, chết nghi mắc bệnh than nói riêng.

DANH MỤC CÁC BÀI BÁO ĐÃ XUẤT BẢN LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN

1. Phạm Văn Khang, Trần Như Dương, Phạm Quang Thái và cộng sự (2023). Thực trạng bệnh than trên người, động vật và môi trường tại tỉnh Hà Giang, Sơn La năm 2010 - 2022. *Tạp chí Y học dự phòng*, 33(1): 48 - 57.
2. Pham Van Khang, Dang Duc Anh, Hoang Thi Thu Ha, et al (2023). Some risk factors of human anthrax disease: A case - control study in Ha Giang and Son La provinces, Vietnam, 2019 - 2022. *Vietnam journal of preventive medicine*, 33 (3): 7 - 13.
3. Morgan C. Metrailler, Thi Thu Ha Hoang, Treenate Jiranantasak, Tan Luong, Quang Thai Pham, Van Khang Pham, et al (2023). Spatial and phylogenetic patterns reveal hidden infection sources of *Bacillus anthracis* in an anthrax outbreak in Son La province, Vietnam. *Infection, Genetics and Evolution*, 114 (2023): 1 - 12.