

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

VIỆN VỆ SINH DỊCH TỄ TRUNG ƯƠNG

-----*-----

VỮ VI QUỐC

**THỰC TRẠNG, CĂN NGUYÊN VIÊM NÃO VI RÚT
VÀ CHI PHÍ ĐIỀU TRỊ TRỰC TIẾP
CHO NGƯỜI BỆNH TẠI 3 TỈNH TÂY BẮC
VIỆT NAM, 2017 – 2018**

**Chuyên ngành: Y tế công cộng
Mã số: 62.72.03.01**

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y TẾ CÔNG CỘNG

HÀ NỘI – 2021

**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. TS. Hoàng Minh Đức

Phản biện 1: **GS.TS. Đào Văn Dũng**
 - Trường Đại học Thăng Long

Phản biện 2: **PGS.TS. Hoàng Đức Hạnh**
 - Sở Y tế Thành phố Hà Nội

Phản biện 3: **PGS.TS. Nguyễn Đăng Vững**
 - Trường Đại học Y Hà Nội

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

Vào hồigiờ, ngàythángnăm 2021

Có thể tìm hiểu luận án tại:

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

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

1. Vũ Vi Quốc, Vũ Trọng Dục, Trần Vũ Phong, Hoàng Minh Đức, Vũ Sinh Nam, Nguyễn Thị Yên, Trần Hải Sơn, Trần Công Tú, Trần Chí Cường, Nguyễn Tiến Dũng, Đoàn Ngọc Hùng, Nguyễn Văn Sửu, Trần Như Dương (2018), “Véc tơ truyền bệnh Viêm não Nhật Bản tại một số điểm thuộc khu vực Tây Bắc, 2018”, *Tạp chí Y học dự phòng*, tập 28, số 7, tr. 96-103.
2. Vũ Vi Quốc, Ngũ Duy Nghĩa, Ngô Huy Tú, Trần Ngọc Thanh, Phạm Thị Cẩm Hà, Nguyễn Thị Thường, Lê Thị Hiền Thu, Trần Thị Nguyễn Hòa, Vũ Sinh Nam, Đặng Đức Anh, Trần Như Dương (2019), “Một số tác nhân phổ biến gây Viêm não vi rút tại 3 tỉnh khu vực Tây Bắc, 2017-2018”, *Tạp chí Y học dự phòng*, Tập 29, số 12, tr. 57-62.
3. Vũ Vi Quốc, Phạm Thị Cẩm Hà, Ngũ Duy Nghĩa, Ngô Huy Tú, Lưu Nguyên Thắng, Trần Anh Tú, Trần Ngọc Thanh, Nguyễn Công Khanh, Vũ Sinh Nam, Nguyễn Tiến Dũng, Đoàn Ngọc Hùng, Nguyễn Văn Sửu, Trần Như Dương (2020), “Đặc điểm dịch tễ học của Viêm não vi rút tại một số tỉnh Tây Bắc năm 2017-2018”, *Tạp chí Y học dự phòng*, tập 30, số 1, tr. 64-73.
4. Vũ Vi Quốc, Nguyễn Thị Thi Thơ, Ngô Huy Tú, Ngũ Duy Nghĩa, Trần Ngọc Thanh, Phạm Thị Cẩm Hà, Nguyễn Tiến Dũng, Đoàn Ngọc Hùng, Nguyễn Văn Sửu, Hoàng Minh Đức, Nguyễn Hồng Sơn, Vũ Sinh Nam, Trần Như Dương (2020), “Chi phí điều trị trực tiếp liên quan đến y tế của bệnh nhân Viêm não vi rút tại cơ sở y tế 3 tỉnh Tây Bắc: Sơn La, Điện Biên và Lào Cai, 2017-2019”, *Tạp chí Y học dự phòng*, tập 30, số 6, tr.42-52.

DANH MỤC CHỮ VIẾT TẮT

ARN	Axist ribonucleic	
CI	Khoảng tin cậy	Confidence Interval
Cx	Culex	
CSMĐ	Chỉ số mật độ	
DCCN	Dụng cụ chứa nước	
EBV	Vi rút Epstein Barr (vi rút Herpes 4)	Epstein Barr Virus
ELISA	Kỹ thuật miễn dịch gắn men	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
hCMV	Vi rút Cytomegalo	Human
HCVNC	Hội chứng Viêm não cấp	Cytomegalovirus
HSV	Vi rút Herpes Simplex	Herpes Simplex Virus
NPEV	Các vi rút đường ruột không phải polio	Non-Polio Enterovirus
PCR	Phản ứng khuếch đại chuỗi polymerase	Polymerase Chain Reaction
PTN	Phòng thí nghiệm	
PV	Phỏng vấn	
SL	Số lượng	
RdRP	ARN polymease phụ thuộc ARN	RNR dependent RNR polymerase
TB	Trung bình	
TCM	Tay chân miệng	
TTYTDP	Trung tâm Y tế dự phòng	
VNNB	Viêm não Nhật Bản	Japanese Encephalitis
VNVR	Viêm não vi rút	
VRĐR	Vi rút đường ruột	
VSDTTU	Vệ sinh dịch tễ Trung ương	

ĐẶT VẤN ĐỀ

Viêm não vi rút (VNVR) là một bệnh lý nhiễm vi rút cấp tính xảy ra ở tổ chức nhu mô não, do nhiều loại vi rút có ái lực với tế bào thần kinh gây ra. VNVR đã và đang là vấn đề y tế công cộng lớn trên thế giới, do tỷ lệ tử vong cao và di chứng thần kinh lâu dài. Tỷ lệ mắc VNVR hàng năm trên toàn thế giới dao động từ 3,5 – 7,4 ca trên 100.000 dân, trong đó trẻ nhỏ chiếm tỷ lệ cao hơn, dao động từ 15 - 22 ca trên 100.000 trẻ nhỏ [78].

Cho đến nay, tác nhân gây viêm não phổ biến nhất xác định được là vi rút, chiếm khoảng 70% tổng số tác nhân chẩn đoán được [138]. Ở các khu vực khác nhau sự phân bố vi rút gây viêm não là khác nhau tùy thuộc vào đặc điểm địa lý và khí hậu. Nghiên cứu của Solomon và cộng sự năm 2007 đã thống kê một số tác nhân vi rút gây viêm não đặc trưng cho các lục địa, trong đó: khu vực châu Á là vi rút viêm não Nhật Bản (VNNB), vi rút Tây sông Nin, vi rút Nipah; khu vực châu Âu và châu Mỹ vi rút gây viêm não phổ biến: vi rút do ve truyền, vi rút Tây sông Nin, vi rút Tosana, vi rút dại, vi rút Dengue, vi rút St. Louis, vi rút Rocio. Ở châu Phi thường gặp là vi rút Tây sông Nin, vi rút Dại, vi rút sốt thung lũng Rift, vi rút sốt xuất huyết Công-gô, vi rút Dengue, vi rút Chikungunya, ... [7] [121]. Một số nghiên cứu cũng ghi nhận viêm não do vi rút Herpes, vi rút đường ruột (VRĐR) [138] [42] [97]. Ở châu Á, vi rút VNNB là nguyên nhân hàng đầu gây VNVR với số mắc hàng năm ước tính khoảng 67.900 ca, trong đó, tỷ lệ tử vong chiếm khoảng 20 – 30%, di chứng thần kinh xuất hiện ở khoảng 30 – 50% số ca sống sót [121].

Tại Việt Nam, VNVR là bệnh lưu hành, nằm trong hệ thống giám sát bệnh truyền nhiễm theo quy định của Bộ Y tế. Bệnh được ghi nhận tại hầu hết các tỉnh thành trên toàn quốc, trong đó phổ biến nhất ở miền Bắc. Trong khoảng 10 năm trở lại đây, số mắc VNVR dao động từ 1.000 – 2.000 ca/năm, tập trung ở một số tỉnh miền núi phía Bắc, đặc biệt tại 3 tỉnh Tây Bắc: Sơn La, Điện Biên, Lào Cai [4]. Khu vực này có dân số khoảng 2,5 triệu người, diện tích trải rộng và có đường biên giới với Lào và Trung Quốc. Người dân chủ yếu là đồng bào dân tộc thiểu số bao gồm Thái, H'Mông, Tày, Nùng. Năm 2014, tại Sơn La ghi nhận vụ dịch VNVR kéo dài từ tháng 6 đến tháng 9 với 164 ca mắc, trong đó 21 ca tử vong [10]. Tại Điện Biên và Lào Cai trong 5 năm qua cũng có hàng trăm ca mắc VNVR, hàng chục ca tử vong. Chỉ riêng 6 tháng đầu năm 2016, Điện Biên đã ghi nhận dịch VNVR với 54 trường hợp mắc tại 10/10 huyện/thị. Mặc dù là một dịch bệnh nổi trội tại khu vực, nhưng cho đến nay chưa có nghiên cứu nào đầy đủ để trả lời những câu hỏi về đặc điểm dịch tễ, căn nguyên, véc tơ truyền bệnh cũng như gánh nặng chi phí. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu: “Thực trạng, căn nguyên Viêm não vi rút và chi phí điều trị trực tiếp cho người bệnh tại 3 tỉnh Tây Bắc Việt Nam, 2017-2018” với các mục tiêu:

1. **Mô tả thực trạng của Viêm não vi rút tại 3 tỉnh Tây Bắc: Sơn La, Điện Biên, Lào Cai, 2017-2018.**
2. **Xác định một số tác nhân vi rút gây viêm não và sự có mặt của muỗi truyền bệnh Viêm não Nhật Bản tại 3 tỉnh Tây Bắc: Sơn La, Điện Biên, Lào Cai, 2017-2018.**
3. **Xác định chi phí điều trị trực tiếp cho người bệnh Viêm não vi rút tại các cơ sở y tế ở 3 tỉnh Tây Bắc: Sơn La, Điện Biên, Lào Cai, 2017-2018.**

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

Cung cấp thông tin cập nhật tình hình VNVR tại 3 tỉnh Tây Bắc 2017 – 2018: ghi nhận số lượng lớn VNVR; bệnh xảy ra trên diện rộng, có tính chất mùa; đa số trường hợp mắc và tử vong là trẻ dưới 15 tuổi (chiếm 51,8 và 94,1), 23% số ca tử vong dương tính với VNNB.

Xác định được tính đa dạng tác nhân vi rút gây viêm não ở 3 tỉnh Tây Bắc gồm vi rút VNNB, VRĐR, vi rút HSV, vi rút Dengue, và vi rút hCMV, trong đó vi rút VNNB và VRĐR là 2 tác nhân gây bệnh phổ biến nhất. Ghi nhận 8,9% số mẫu đồng nhiễm 2 loại vi rút VNNB và VRĐR. Đã phát hiện 13 serotype của VRĐR. Hầu hết các trường hợp VNNB chưa được tiêm vắc xin VNNB hoặc tiêm không đầy đủ (97,1%).

Đã xác định sự hiện diện hai loài muỗi (và bọ gây muỗi) véc tơ chính truyền bệnh VNNB, *Cx. tritaeniorhynchus* và *Cx. vishnui* với số lượng chiếm ưu thế (68,48%) tại 3 tỉnh Tây Bắc. Chỉ số mật độ muỗi *Cx. tritaeniorhynchus* và *Cx. vishnui* tại chuồng gia súc cao hơn 19,5 lần (*Cx. tritaeniorhynchus*) và 11,8 lần (*Cx. vishnui*) so với chỉ số mật độ muỗi trong nhà ở.

Xác định chi phí điều trị trực tiếp liên quan đến y tế trung bình của mỗi người bệnh mắc VNVR tại 3 tỉnh Tây Bắc, 2017-2019 tương đối cao (8.010.875 đồng). Trong đó bệnh nhân phải tự chi trả 414.299 đồng, tương đương 5,2%, phần còn lại do nhà nước chi trả qua bảo hiểm y tế. Hai hạng mục y tế chiếm tỷ trọng lớn trong chi phí điều trị bao gồm thuốc, máu, dịch truyền và chi phí giường bệnh. Chi phí điều trị trực tiếp cho y tế có mối liên quan với nhóm tuổi và số ngày điều trị bệnh.

Cấu trúc của luận án

Luận án gồm 140 trang không kể tài liệu tham khảo và phụ lục, có 25 bảng, 45 hình và biểu đồ. Đặt vấn đề: 2 trang; tổng quan: 41 trang; đối tượng và phương pháp nghiên cứu: 26 trang; kết quả nghiên cứu: 39 trang; bàn luận: 29 trang; kết luận: 2 trang và kiến nghị: 1 trang. 148 tài liệu tham khảo, trong đó có 41 tài liệu tham khảo tiếng Việt và 107 tài liệu tham khảo tiếng nước ngoài.

CHƯƠNG 1. TỔNG QUAN

1.1. Một số điểm đại cương về Viêm não vi rút

1.1.1. Khái niệm hội chứng Viêm não cấp (HCVNC) và Viêm não vi rút (VNVR)

Hội chứng viêm não cấp (HCVNC) là một tình trạng tổn thương não cấp tính biểu hiện trên lâm sàng bằng rối loạn tri giác, co giật, có thể kèm theo dấu hiệu thần kinh khu trú hoặc lan tỏa, tăng bạch cầu đơn nhân trong dịch não tủy, kết quả chẩn đoán hình ảnh sọ não và điện não đồ bất thường [1], [122].

VNVR là một trong những nguyên nhân gây HCVNC. VNVR là một quá trình bệnh lý nhiễm vi rút cấp tính xảy ra ở tổ chức nhu mô não, do nhiều loại vi rút có ái lực với tế bào thần kinh gây ra. Đặc điểm lâm sàng đa dạng, nhưng chủ yếu biểu hiện là hội chứng não cấp gây rối loạn ý thức với nhiều mức độ khác nhau.

1.1.2. Một số loại Viêm não vi rút thường gặp

a. *Viêm não vi rút do muỗi truyền*

Viêm não vi rút do muỗi truyền là loại viêm não phổ biến nhất, gồm các nhóm bệnh: Viêm não Nhật Bản, Viêm não ngựa miền Tây, Viêm não ngựa miền Đông, Viêm não St. Louis, Viêm não thung lũng Murray, Viêm não Lacrosse, Viêm não California, Viêm não Rocio, Viêm não Jamestown Canyon, Viêm não thỏ giày tuyết.

b. *Viêm não vi rút do ve truyền*

Bao gồm các nhóm bệnh: Viêm não Viễn Đông do ve truyền, Viêm não Trung Âu do ve truyền, bệnh Louping, Viêm não do vi rút Powassan. VNVR do ve truyền có đặc điểm lâm sàng tương đối giống với VNVR do muỗi truyền.

c. *Viêm não vi rút do các tác nhân vi rút phổ biến khác*

Ngoài VNVR do muỗi và do ve truyền, ghi nhận hàng trăm tác nhân vi rút gây viêm não khác, phổ biến là: HSV, CMV, Dengue, các VRĐR, vi rút thủy đậu.

1.2. Thực trạng Viêm não vi rút trên thế giới và tại Việt Nam

1.2.1. Thực trạng hội chứng viêm não cấp và Viêm não vi rút trên thế giới

HCVNC thường gây ra bệnh cảnh lâm sàng nặng nề, thời gian nằm viện dài, phải sử dụng nhiều kỹ thuật chẩn đoán và biện pháp điều trị tốn kém nhưng lại để lại nhiều di chứng nặng nề, thậm chí tử vong. Hầu hết các ca bệnh HCVNC không xác định được căn nguyên trực tiếp từ tổ chức não mà phải xác định tác nhân gây bệnh thông qua xét nghiệm huyết thanh, miễn dịch, sinh học phân tử... Trong số tác nhân gây HCVNC, chỉ có khoảng 10% căn nguyên có thuốc điều trị đặc hiệu như vi khuẩn, nấm, ký sinh trùng và một số vi rút gây viêm não như Herpes simplex, Varicella zoster; còn phần lớn các trường hợp không có điều trị đặc hiệu [118, 144].

Jmor và cộng sự, 2008 tập hợp từ 87 nghiên cứu về HCVNC trên toàn thế giới cho thấy tỷ lệ mắc ở các nước phương Tây những năm gần đây là 7,4/100.000 dân,

trong đó ở trẻ em là 10,5 đến 13,8/100.000 trẻ; người trưởng thành là 2,2/100.000. Ở châu Á, HCVNC khá phổ biến, vi rút VNNB là tác nhân hàng đầu gây HCVNC cho trẻ em khu vực Châu Á Thái Bình Dương và các nước Đông Nam Á, trong đó trẻ em <15 tuổi có nguy cơ mắc bệnh cao hơn [50], [72], [88], [133], [143].

1.2.2. Thực trạng hội chứng viêm não cấp và Viêm não vi rút tại Việt Nam

Tại Việt Nam, HCVNC được nghiên cứu từ thế kỷ trước, trong đó VNNB được ghi nhận từ năm 1952. Trong khoảng 10 năm trở lại đây, số mắc VNVR thường ghi nhận cao tại các tỉnh miền núi phía Bắc như Lào Cai, Sơn La, Điện Biên. Số mắc trung bình trong 3 năm 2014 - 2016 tại 3 tỉnh này chiếm 46% tổng số mắc của khu vực miền Bắc. Nghiên cứu của Nguyễn Thị Thu Yến và cộng sự về HCNC tại Việt Nam cho thấy ca bệnh ghi nhận nhiều vào các tháng mùa hè, đặc biệt là tháng 6 [109]. Từ 1993, Việt Nam đã sản xuất được vắc xin phòng VNNB, 1997 vắc xin được đưa vào Chương trình TCMR để tiêm cho trẻ từ 1–5 tuổi tại các huyện nguy cơ cao. Đến nay tỷ lệ mắc VNNB đã giảm đáng kể. Tuy nhiên, tại khu vực miền núi phía Bắc, số mắc vẫn khá cao.

1.3. Tác nhân gây Viêm não vi rút

Có trên 100 loại tác nhân vi rút gây viêm não, trong đó VNNB là một trong những nguyên nhân quan trọng nhất gây viêm não ở trẻ em. Vi rút VNNB lưu hành chủ yếu ở châu Á, trong khi đó, VNVR do ve truyền là nguyên nhân quan trọng gây viêm não tại các quốc gia Đông, Trung và Bắc Âu, phía bắc Trung Quốc, Mông Cổ và Liên bang Nga. Nghiên cứu năm 2017 và 2019 tại Mỹ cho thấy vi rút đường ruột là căn nguyên phổ biến nhất, có khoảng 58% ca bệnh viêm màng não/viêm não ở trẻ em và trẻ sơ sinh và 52% ca bệnh người lớn được chẩn đoán là do VRĐR [51].

Bảng 1.1. Các tác nhân phổ biến gây Viêm não do vi rút [121]

<i>Các nhóm tác nhân vi rút</i>	
Vi rút arbo	VNNB, Viêm não Saint Louis, Tây sông Nin (West Nile), Viêm não tủy ngựa miền Đông, Viêm não tủy ngựa miền Tây, Viêm não do ve truyền, ...
Vi rút đường ruột	Coxsackie, Echo, Enterovirus 70 và 71, Parecho, và vi rút bại liệt
Vi rút Herpes	HSV típ 1 và 2, thủy đậu, Epstein Barr, vi rút Cytomegalo (hCMV), vi rút human herpes típ 6 và 7
Vi rút Paramyxo	Vi rút quai bị và vi rút sởi
Khác	Vi rút cúm, vi rút Adeno, vi rút Parvo, vi rút Lymphocytic choriomeningitis, vi rút Rubella

Dưới đây là một số nhóm vi rút phổ biến gây viêm não:

1.3.1. Vi rút arbo gây Viêm não vi rút

Vi rút arbo (Arthropod borne virus) do các loài chân đốt hút máu mang và lây truyền giữa các động vật có xương sống bao gồm cả người. Vi rút nhân lên trong các loài chân đốt nhưng không gây bệnh cho chúng. Hiện nay đã phát hiện hơn 400 loại vi rút thuộc nhóm Arbo, trong đó, khoảng 150 loại gây bệnh cho người và gia súc. Nguy hiểm nhất là các vi rút gây viêm não và sốt xuất huyết, có khả năng gây tử vong cao.

1.3.2. Vi rút đường ruột gây Viêm não vi rút

VRĐR là một chi thuộc họ Picornaviridae, bao gồm 15 loài. VRĐR loài A, B, C và D có khả năng gây bệnh cho người và mỗi loài gồm nhiều kiểu huyết thanh. Hầu hết các VRĐR lan truyền theo đường phân – miệng. Một số VRĐR có thể nhiễm trực tiếp từ tay đến mắt. Vật chủ tự nhiên của các VRĐR loài A-D là người [1].

1.3.3. Vi rút Herpes gây Viêm não vi rút

a. Vi rút *Herpes simplex* (HSV)

HSV được xếp vào họ Herpesviridae, giống Simplexvirus, gồm hai loài HSV-1 và HSV-2 còn gọi là HSV típ-1 và típ-2. Những nước không lưu hành bệnh VNNB thì HSV là nhóm vi rút quan trọng nhất. Tuy nhiên, tùy thuộc quốc gia, tỷ lệ nhiễm từ 1%-10%, hoặc hơn (Pháp: 14%; Phần Lan: 11%; Nhật Bản: 20%; Hoa kỳ: 20%)[71], [98].

b. Vi rút *Cytomegalo*

Cytomegalovirus (tên thông thường là hCMV) hay vi rút Herpes gây bệnh ở người (human herpes virus, tên tắt là HHV-5), thuộc họ Herpesviridae, giống Cytomegalovirus. hCMV gây nhiễm thể ẩn ở tế bào CD34 tủy xương, tế bào đơn nhân-đại thực bào, tế bào nội mô. hCMV gây viêm não theo đường máu.

1.4. Muỗi truyền bệnh Viêm não Nhật Bản

Có nhiều loài muỗi được xác định là véc tơ truyền vi rút VNNB. Nghiên cứu ở các nước bệnh VNNB lưu hành đã xác định các loài muỗi truyền vi rút VNNB là *Cx. tritaeniorhynchus*, *Cx. vishnui*, *Cx. gelidus*, *Cx. pseudovishnui* và *Cx. fuscocephalus*, *Cx. pipiens*. Trong đó muỗi *Cx. tritaeniorhynchus* và *Cx. vishnui* được xác định là véc tơ chủ yếu truyền vi rút VNNB cho người ở khu vực châu Á. Ngoài ra ít nhất có 11 loài muỗi khác nhiễm vi rút thử nghiệm trong phòng thí nghiệm.

Muỗi *Cx. tritaeniorhynchus* và *Cx. vishnui* ưa hút máu động vật như lợn và chim hơn máu người. Vì vậy, muỗi thường tập trung tìm vật chủ ở chuồng gia súc. Muỗi truyền bệnh VNNB thường hoạt động hút máu vào ban đêm, mạnh nhất là từ 18 giờ đến 22 giờ và tiêu sinh ở ngoài nhà [27].

1.5. Gánh nặng kinh tế và chi phí điều trị của bệnh Viêm não vi rút

1.5.1. Gánh nặng của bệnh Viêm não vi rút

Theo Khetsuriami và cộng sự về gánh nặng bệnh tật của VNVR tại Mỹ, 1988-1997 cho thấy chi phí trung bình cho một lần điều trị bệnh năm 1997 là 28.151 USD, và tổng chi phí quốc gia hàng năm cho VNVR là 650 triệu USD [87]. Giai đoạn 2004 - 2013, tại Mỹ, thời gian điều trị trung bình là 16 ngày, trẻ vào khoa điều trị tích cực nhi, thời gian điều trị lên tới 25 ngày. Chi phí trung bình điều trị cho bệnh nhân cấp tính là 64.604 USD và 260.012 USD cho bệnh nhân ở khoa điều trị tích cực nhi [46]. Tại khu vực Mekong, Tarantola và cộng sự cho thấy chi phí trực tiếp và gián tiếp điều trị VNNB tương đương 10 tháng lương của một người dân ở Campuchia [107].

Tại Việt Nam, từ năm 1998 đến năm 2007, viêm não cấp ghi nhận ở cả 64 tỉnh thành, tỷ lệ mắc trung bình ở các tỉnh phía Bắc là 3,0 trường hợp/100.000 dân và phía Nam là 1,9 trường hợp/100.000 dân, căn nguyên chủ yếu là vi rút VNNB [146] [128]. Năm 2017, cả nước ghi nhận 1.180 ca mắc và 37 ca tử vong do VNVR, số mắc/100.000 dân là 1,18, tử vong trên 100.000 dân là 0,04 [8]. Tuy nhiên, đến nay chưa có nghiên cứu nào phân tích về gánh nặng bệnh tật của VNVR.

1.5.2. Chi phí điều trị bệnh tật

a. Phân loại chi phí

(*) *Chi phí trực tiếp cho y tế*: gồm 1) vắc xin, thuốc; 2) xét nghiệm; 3) vật tư y tế; 4) sử dụng các thiết bị chẩn đoán; 5) cho nhân sự như bác sĩ, y tá, kỹ thuật viên; 6) phòng ốc, chi phí vật tư, trang thiết bị cần thiết và dịch vụ liên quan [26], [34], [104].

(*) *Chi phí trực tiếp không cho y tế*: chi phí đi lại, ăn uống của bệnh nhân và người nhà, dịch vụ chăm sóc tại nhà; bảo hiểm; chi phí không do bên thứ ba chi trả [53], [104].

(*) *Chi phí gián tiếp*: mất thu nhập do tạm thời hoặc một phần hoặc vĩnh viễn thương tật; Sự giúp đỡ không được chi trả và mất thu nhập của thành viên trong gia đình do phải nghỉ việc ở nhà chăm sóc người bệnh [5], [41], [76], [111].

CHƯƠNG 2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Mục tiêu 1: Mô tả thực trạng của Viêm não vi rút tại 3 tỉnh Tây Bắc: Sơn La, Điện Biên, Lào Cai, 2017-2018

2.1.1. Đối tượng nghiên cứu

Bệnh nhân được chẩn đoán mắc VNVR nhập viện tại các cơ sở điều trị theo các tiêu chuẩn (Quyết định số 2322/QĐ-BYT ngày 30/6/2006, Hướng dẫn chẩn đoán và xử trí bệnh viêm não cấp do vi rút ở trẻ em)

2.1.2. Địa điểm và thời gian nghiên cứu

4 bệnh viện đa khoa tuyến tỉnh và 31 bệnh viện đa khoa tuyến huyện của 3 tỉnh Sơn La, Điện Biên, Lào Cai từ tháng 1/2017 – tháng 12/2018.

2.1.3. Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả hàng loạt ca bệnh.

2.1.4. Cỡ mẫu:

Tất cả các trường hợp đáp ứng tiêu chuẩn ca bệnh đều được đưa vào nghiên cứu. Theo số liệu giám sát VNVR tại 3 tỉnh Sơn La, Điện Biên và Lào Cai trong 5 năm gần đây, số mắc VNVR trung bình 3 tỉnh khoảng 150 ca/năm. Ước lượng cỡ mẫu $150 \text{ ca} \times 2 \text{ năm} = 300 \text{ ca}$. Thực tế ghi nhận 473 trường hợp VNVR, 2017-2018.

2.1.5. Phương pháp và công cụ thu thập thông tin

Khi có bệnh nhân phù hợp với tiêu chuẩn ca bệnh sẽ thực hiện các bước sau:

- Tuyển chọn bệnh nhân, mời bệnh nhân tham gia nghiên cứu.
- Điều tra theo phiếu điều tra ca bệnh được thiết kế sẵn
- Lấy mẫu bệnh phẩm: 1 mẫu dịch não tủy, 1 mẫu huyết thanh và 1 mẫu phân.

2.2. Mục tiêu 2: Xác định một số tác nhân vi rút gây viêm não và sự có mặt của muỗi truyền VNNB tại 3 tỉnh Sơn La, Điện Biên, Lào Cai, 2017-2018

2.2.1. Xác định một số tác nhân vi rút gây viêm não

2.2.1.1. Đối tượng nghiên cứu

Các mẫu bệnh phẩm thu được của bệnh nhân mắc VNVR ở Mục tiêu 1 bao gồm: Dịch não tủy, Huyết thanh, Mẫu phân

2.2.1.2 Địa điểm và thời gian nghiên cứu

Các xét nghiệm được thực hiện tại 3 phòng thí nghiệm chuẩn thức của Viện VSDTTU gồm: Phòng thí nghiệm vi rút arbo, Phòng thí nghiệm vi rút đường ruột và Phòng thí nghiệm vi rút Herpes trong thời gian từ tháng 1/2017 đến tháng 6/2019.

2.2.1.3 Thiết kế nghiên cứu: Mô tả kết hợp phân tích phòng thí nghiệm.

2.2.1.4 Cỡ mẫu: Toàn bộ mẫu bệnh phẩm thu thập được từ Mục tiêu 1.

2.2.1.5 Phương pháp và công cụ thu thập thông tin

Thu thập 3 loại mẫu: dịch não tủy, huyết thanh và mẫu phân. Cụ thể như sau:

- Dịch não tủy: 2 ml với bệnh nhân trên 1 tuổi và 1 ml với trẻ dưới 1 tuổi tại thời điểm nhập viện hoặc trong vòng 5 ngày từ khi khởi phát.
- Huyết thanh: 5 ml máu tĩnh mạch với bệnh nhân trên 1 tuổi và 3 ml với trẻ dưới 1 tuổi tại thời điểm 7 ngày sau nhập viện hoặc trước khi ra viện.
- Phân: 1 ống, tương đương 5 – 10 gam tại thời điểm nhập viện hoặc trong vòng 5 ngày từ khi khởi phát.

Mẫu bệnh phẩm được chuyển về Viện VSDTTW để xét nghiệm.

b. Phương pháp xét nghiệm

Sử dụng kỹ thuật ELISA phát hiện kháng thể IgM tác nhân: VNNB, Dengue; kỹ thuật Realtime PCR đơn môi với mẫu dịch não tủy, để xác định vi rút: Dengue, VNNB, VRĐR (EV71, ECHO, Coxsackie A), HSV (HSV-1 và HSV-2), hCMV; kỹ thuật Multiplex PCR đối với mẫu phân để xác định tác nhân VRĐR như EV71, và Coxsackie A6, A10, A16; kỹ thuật snRT-PCR/Sequencing để xác định tác nhân vi rút ECHO.

2.2.2 Xác định sự có mặt của muỗi truyền bệnh Viêm não Nhật Bản

2.2.2.1 Đối tượng nghiên cứu: Muỗi và bọ gậy muỗi truyền vi rút VNNB.

2.2.2.2 Địa điểm và thời gian nghiên cứu:

a. **Địa điểm:** tại 12 xã thuộc 3 tỉnh: tỉnh Sơn La: huyện Mai Sơn (thị trấn Hát Lót, xã Cò Nòi), thành phố Sơn La (phường Quyết Thắng, xã Hua La); tỉnh Điện Biên: huyện Điện Biên (xã Thanh Xương, xã Núa Ngăm, xã Thanh Luông, xã Thanh Hưng); tỉnh Lào Cai: huyện Bảo Thắng (xã Xuân Giao, Gia Phú, Phong Hải, Thị trấn Phố Lu)

b. **Thời gian:** điều tra vào tháng 6 – 7/ 2018, cao điểm về Viêm não vi rút.

2.2.2.3 Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang.

2.2.2.4 Cơ mẫu nghiên cứu: Tại mỗi xã, thu thập muỗi tại 30 hộ gia đình và 30 chuồng gia súc theo thường quy giám sát muỗi của Viện Vệ sinh dịch tễ trung ương.

2.2.2.5 Phương pháp và công cụ thu thập số liệu

a. **Thu thập muỗi**

Thời gian bắt muỗi: Bắt muỗi đậu nghỉ trong chuồng gia súc và trong nhà từ 18 đến 22 giờ. Điều tra bọ gậy từ 14 đến 17 giờ cùng ngày.

Kỹ thuật bắt muỗi: Sử dụng máy hút cầm tay bắt muỗi. Mỗi nhóm 2 người, một người bắt muỗi trong nhà ở và một người bắt muỗi ở chuồng gia súc. Mỗi hộ gia đình điều tra trong 15 phút.

b. **Thu thập bọ gậy:**

Sử dụng gáo nhựa có cán, đường kính gáo 15 cm sâu 10 cm để thu thập bọ gậy. Mỗi thủy vực 10 gáo (5 gáo chậm và 5 gáo nhanh). Dùng pipet hút bọ gậy cho vào lọ. Sau khi thu thập bọ gậy, quan sát và ghi nhận sự có mặt của cây thủy sinh.

2.2.3 Định loại muỗi và bọ gậy muỗi:

Định loại muỗi và bọ gậy theo khóa định loại muỗi ở Việt Nam của Chester J. Stojanovich và Harold Georye Scott, 1965 [123].

2.3 Mục tiêu 3: Xác định chi phí trực tiếp cho y tế của bệnh nhân Viêm não vi rút tại các cơ sở y tế ở 3 tỉnh Sơn La, Điện Biên, Lào Cai, 2017-2018

2.3.1 Đối tượng nghiên cứu

Bệnh nhân mắc VNVR là đối tượng nghiên cứu ở Mục tiêu 1.

Bệnh nhân đáp ứng với các tiêu chí về đối tượng nghiên cứu. Bệnh nhân tử vong do VNVR, không tính được chi phí cho cả đợt điều trị nên không đưa vào nghiên cứu.

2.3.2 Địa điểm và thời gian nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện tại các cơ sở y tế nơi bệnh nhân VNVR đã khám, điều trị thuộc 3 tỉnh Sơn La, Điện Biên, và Lào Cai từ 1/2017 đến 12/2018.

2.3.3 Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả kết hợp phân tích chi phí điều trị tại cơ sở y tế, dựa trên hồi cứu các số liệu sẵn có, trên quan điểm của người cung cấp dịch vụ.

2.3.4 Cỡ mẫu

Tổng số có 473 bệnh nhân VNVR. Sau khi loại các trường hợp tử vong, 456 bệnh nhân khỏi bệnh được chọn vào nghiên cứu chi phí điều trị trực tiếp.

2.3.5 Phương pháp và công cụ thu thập thông tin

- Hồi cứu thông tin từ bệnh án, phiếu thanh toán viện phí của bệnh nhân VNVR.

2.3.6 Nội dung và phương pháp phân tích chi phí

Trong nghiên cứu này, chỉ đề cập đến chi phí trực tiếp cho y tế: Chi cho khám bệnh, chi cho ngày giường và chi phí chẩn đoán hình ảnh, xét nghiệm, thuốc điều trị.

2.4 Xử lý số liệu

Số liệu được nhập và xử lý trên phần mềm Epi Data 3.1 và phân tích bằng phần mềm STATA. Các thuật toán thống kê đơn biến được sử dụng để mô tả đặc tính của đối tượng nghiên cứu. Số liệu được trình bày dưới dạng bảng, biểu đồ.

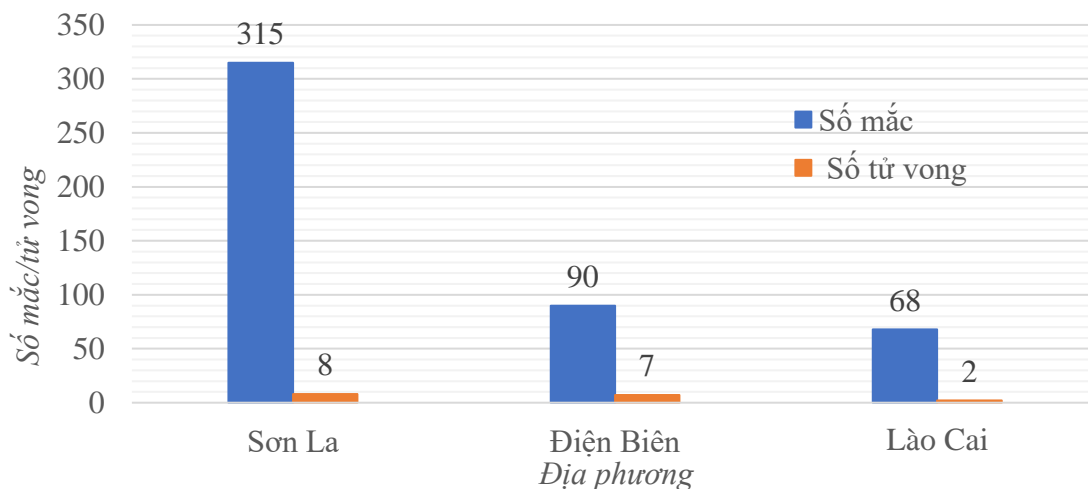
2.6. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu đã được thông qua Hội đồng Y đức của Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương theo Giấy chứng nhận IRB-VN 01057-47/2016 ngày 30/12/2016 số 47/2016.

CHƯƠNG 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Thực trạng Viêm não vi rút tại Sơn La, Điện Biên, và Lào Cai, 2017-2018

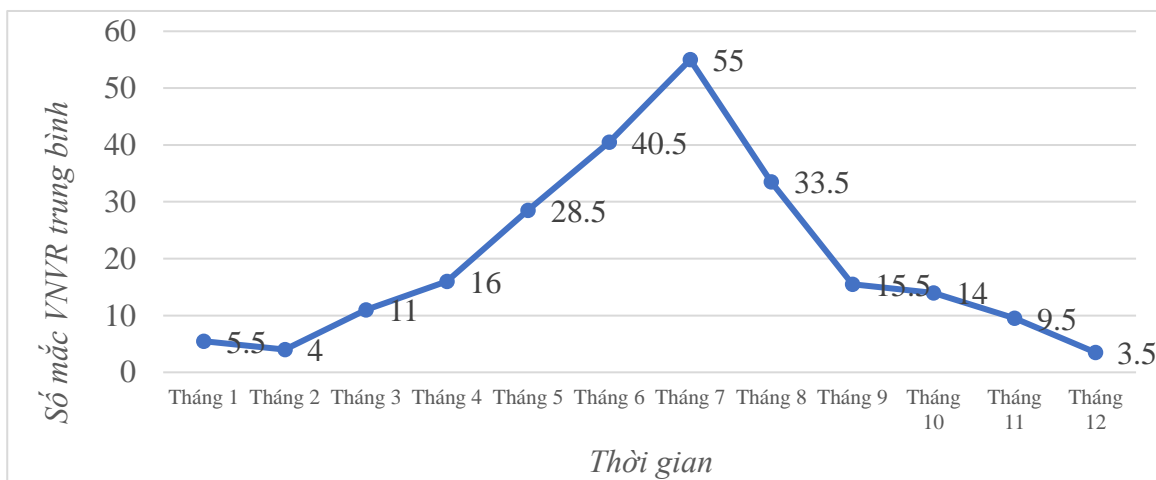
3.1.1. Phân bố bệnh Viêm não vi rút theo địa dư



Hình 3.1. Phân bố số mắc và tử vong do VNVR tại 3 tỉnh Tây Bắc, 2017 – 2018 (n=473)

Trong 2 năm 2017-2018 tại 3 tỉnh Tây Bắc đã ghi nhận 473 trường hợp VNVR lâm sàng, trong đó 17 trường hợp tử vong, tỷ lệ chết/mắc là 3,6%. Tại Sơn La, 315 trường hợp mắc, 8 trường hợp tử vong; tại Điện Biên, 90 trường hợp mắc, 7 trường hợp tử vong; Lào Cai 68 trường hợp mắc, 2 trường hợp tử vong. Tỷ lệ mắc/100.000 dân trung bình tỉnh Sơn La là 13,1, Điện Biên 8,5; Lào Cai là 5,1. Tỷ lệ tử vong cao nhất ở Điện Biên (7,8%), tiếp theo là Lào Cai là 2,9%, tại Sơn La 2,5%. Tại Sơn La, ca bệnh phân bố tại 11/12 huyện/thành phố. Số mắc cao ở thành phố Sơn La, Mai Sơn, Thuận Châu, Sông Mã. Tại Điện Biên, ca bệnh ghi nhận tại 9/10 huyện/thị trong đó số mắc cao ở huyện Mường Chà, Điện Biên Đông, và Nậm Pồ. Tại Lào Cai ghi nhận ca bệnh tại 8/9 huyện/thị, số mắc cao tại Sa Pa, Bảo Yên, Bảo Thắng, và Văn Bàn.

3.1.2. Phân bố bệnh Viêm não vi rút theo thời gian



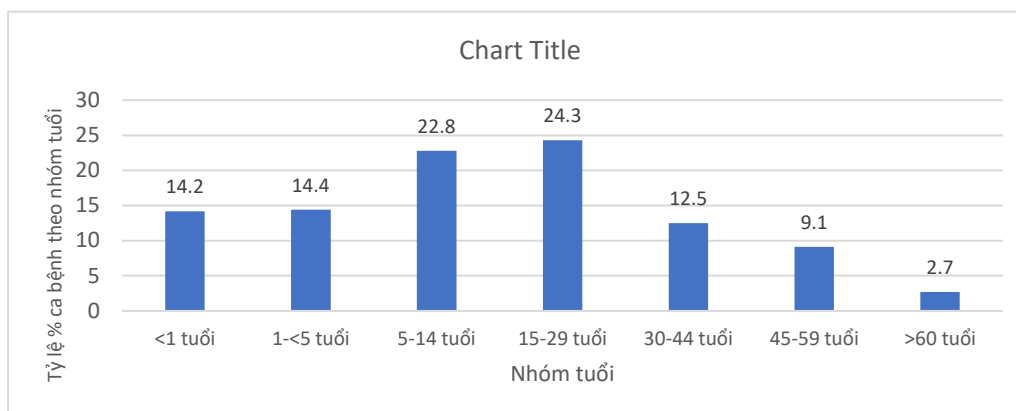
Hình 3.5. Phân bố ca bệnh VNVR theo tháng tại 3 tỉnh Tây Bắc, 2017 – 2018 (n=473)

Ca mắc ghi nhận ở tất cả các tháng trong năm nhưng bắt đầu tăng từ tháng 4 và đạt đỉnh vào các tháng 6 – 7 với số mắc trung bình từ 40 – 55 ca /tháng. Riêng 2 tháng 6 và 7 số mắc chiếm 40,4% tổng số mắc cả năm. Các tháng 12, 1, 2 chỉ ghi nhận số mắc thấp. Các trường hợp tử vong cũng ghi nhận cao nhất trong tháng 6 và tháng 7.

3.1.3. Phân bố bệnh Viêm não vi rút theo giới tính

Ca mắc phân bố ở cả 2 giới tính, tuy nhiên số nam mắc bệnh chiếm tỷ lệ 55% (260 trường hợp) cao hơn không đáng kể so với nữ giới. Xét riêng từng tỉnh, số mắc là nam giới tại Sơn La (173 ca, 54,9%). Điện Biên với 55 ca bệnh nam giới chiếm 61,1%. Tại Lào Cai, ca bệnh nam giới (32 ca, 47,1%) thấp hơn so với nữ giới.

3.1.4. Phân bố bệnh Viêm não vi rút theo nhóm tuổi



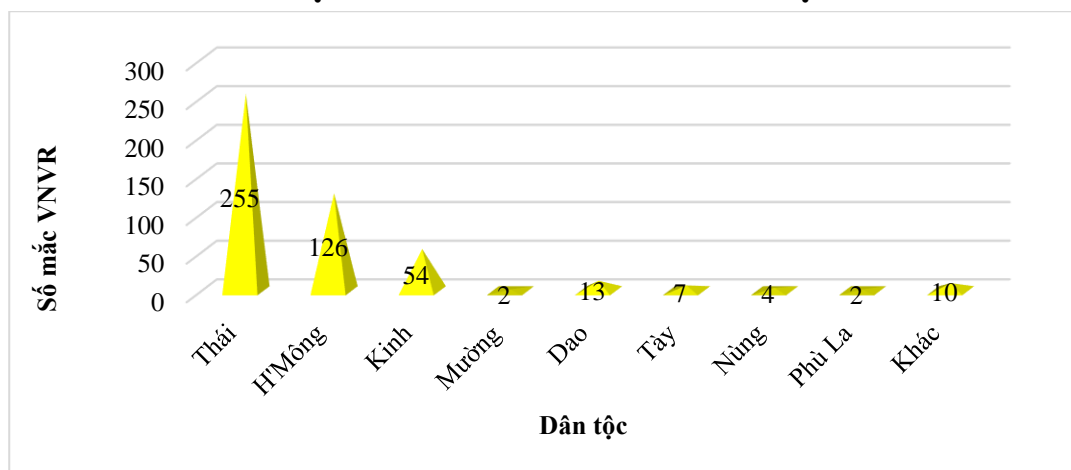
Hình 3.10. Phân bố ca bệnh VNVR, 3 tỉnh theo nhóm tuổi, 2017–2018 (n=473)

Ca bệnh VNVR phân bố ở tất cả các nhóm tuổi, trong đó phần lớn ca bệnh ở nhóm trẻ dưới 5 tuổi, chiếm tỷ lệ 28,6%; tiếp theo là nhóm 15 – 29 tuổi (24,3%); nhóm 5 – 14 tuổi (22,8%). Ghi nhận 13 ca bệnh ở nhóm trên 60 tuổi (2,7%). Tại Sơn La, số mắc cao nhất ở nhóm 15–29 tuổi (29%), tiếp theo là nhóm 5–14 tuổi (24,4%). Tại Điện Biên, số mắc là trẻ <15 tuổi (66,7%). Tại Lào Cai, nhóm 1–<5 tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất (35,3%). Tính chung, 70,6% số mắc <15 tuổi.

3.1.5. Phân bố ca bệnh Viêm não vi rút theo nghề nghiệp

Kết quả cho thấy 58,1% số mắc là trẻ nhỏ, học sinh, tiếp theo là nghề nông chiếm 33,8%, các nghề nghiệp khác ghi nhận với tỷ lệ nhỏ. Tại Sơn La, số mắc thuộc nhóm nghề nông chiếm 41%, học sinh 30,2%. Tại Điện Biên, 48,9% số mắc là trẻ nhỏ chưa đi học. Tại Lào Cai, 57,4% số mắc là trẻ chưa đi học và 22,1% trong nhóm học sinh.

3.1.6. Phân bố ca bệnh Viêm não vi rút theo dân tộc



Hình 3.16. Phân bố ca bệnh VNVR tại 3 tỉnh Tây Bắc theo dân tộc, năm 2017 – 2018 (n=473)

Số mắc là dân tộc Thái chiếm tỷ lệ cao nhất (53,9%), tiếp theo là dân tộc H'Mông (26,6%), dân tộc Kinh chiếm 11,4%. Các dân tộc Mường, Dao, Tày, Nùng, Phù La và

dân tộc thiểu số khác chiếm tỷ lệ nhỏ. Tại Sơn La, số mắc thuộc dân tộc Thái chiếm tỷ lệ cao (72,7%), H'Mông và Kinh cùng chiếm tỷ lệ 12,7%. Tại Điện Biên, số mắc thuộc dân tộc H'Mông chiếm tỷ lệ cao nhất (60%). tiếp theo là dân tộc Thái (28,9%). Tương tự, Lào Cai, số mắc là dân tộc Mông chiếm tỷ lệ cao nhất (47,1%), tiếp theo dân tộc Dao (17,6%), dân tộc Kinh, Tày, Nùng, ... chiếm tỷ lệ nhỏ.

3.1.8. Một số đặc điểm của các ca bệnh tử vong do VNVR

Trong 2 năm nghiên cứu, 3 tỉnh Tây Bắc đã ghi nhận 17 ca tử vong trên tổng số 473 ca mắc VNVR, tỷ lệ chết/mắc là 3,6%. Sơn La ghi nhận tỷ lệ chết/mắc là 2,5%; tại Điện Biên là 7,8% và Lào Cai là 2,9%.

3.2. Một số tác nhân vi rút gây viêm não và sự có mặt của muỗi truyền bệnh Viêm não Nhật Bản tại 3 tỉnh Tây Bắc: Sơn La, Điện Biên, Lào Cai, 2017-2018

3.2.1. Một số tác nhân vi rút gây viêm não tại 3 tỉnh Tây Bắc, 2017-2018

Trong tổng số 473 bệnh nhân nghiên cứu, đã thu thập được 393 mẫu máu (83,1%); 396 mẫu dịch não tủy (84%) và 126 mẫu phân (26,6%).

3.2.1.1 Kết quả xét nghiệm tác nhân vi rút trên tổng số bệnh nhân nghiên cứu

Trong tổng số 473 bệnh nhân, đã phát hiện 135 trường hợp dương tính với ít nhất một loại tác nhân vi rút. Tỷ lệ dương tính chung là 28,5%.

Bảng 3.5. Kết quả xét nghiệm tác nhân vi rút ở bệnh nhân VNVR (n = 473)

Tác nhân	Dịch não tủy		Huyết thanh		Phân		Tổng số dương tính / Tổng số ca bệnh (%)
	Số mẫu XN	Dương tính	Số mẫu XN	Dương tính	Số mẫu XN	Dương tính	
VNNB	396	79 (19,9%)	393	89 (22,6%)	-	-	105/468 (22,4%)
VRĐR	173	4 (2,3%)	-	-	126	34 (27,0%)	38/265 (14,3%)
Dengue	-	-	69	1 (1,4%)	-	-	1/69 (1,4%)
hCMV	377	2 (0,53%)	-	-	-	-	2/377 (0,53%)
HSV	377	1 (0,26%)	-	-	-	-	1/377 (0,26%)
Tổng cộng							135/473 (28,5%)

Tác nhân vi rút gây viêm não được phát hiện khá đa dạng bao gồm vi rút VNNB, VRĐR, vi rút HSV, vi rút Dengue, vi rút hCMV. Tỷ lệ dương tính với vi rút VNNB là cao nhất (22,4%); tiếp theo là VRĐR (14,3%). Các vi rút khác: Dengue (1,4%), vi rút hCMV (0,53%), vi rút HSV (0,27%). Tại Sơn La, 58/315 bệnh nhân VNVR dương tính

với ít nhất một tác nhân vi rút (chiếm 18,4%). Tại Điện Biên, tỷ lệ dương tính là 42,2% (38/90 bệnh nhân). Tại Lào cai, tỷ lệ dương tính cao nhất 39/68 bệnh nhân (57,4%).

3.2.1.2. Các loại tác nhân phát hiện được trong các mẫu xét nghiệm tại từng tỉnh

Tỷ lệ dương tính với VNNB tại Sơn La là 12,1%, tại Điện Biên là 38,9%, cao nhất tại Lào Cai (49,2%). Với vi rút đường ruột, tỷ lệ dương tính cao nhất tại Điện Biên (30,4%), tiếp theo là Lào Cai (19,6%), thấp nhất tại Sơn La (12,3%). Vi rút Dengue, hCMV và HSV chỉ phát hiện được ở Sơn La với tỷ lệ lần lượt là 1,7%; 0,7% và 0,35%.

3.2.1.3. Phân bố các loại tác nhân phát hiện được trong số mẫu dương tính

Trong tổng số 135 mẫu dương tính, tỷ lệ dương tính với vi rút VNNB là cao nhất chiếm 68,9%; tiếp theo là VRĐR chiếm 19,3%. Ghi nhận 12 mẫu đồng nhiễm vi rút VNNB và VRĐR, chiếm tỷ lệ 8,9%. Các tác nhân vi rút khác ghi nhận với tỷ lệ thấp: vi rút hCMV (1,5%), vi rút HSV (0,7%) và vi rút Dengue (0,7%).

Tại Sơn La ghi nhận sự có mặt của cả 5 tác nhân: vi rút VNNB, VRĐR, vi rút HSV, vi rút hCMV và vi rút Dengue, trong đó vi rút VNNB chiếm tỷ lệ 58,6%, VRĐR chiếm 27,6%; 4 mẫu đồng nhiễm vi rút VNNB và VRĐR (chiếm 6,9%). Tại Điện Biên ghi nhận 2 vi rút VNNB và VRĐR, trong đó VNNB chiếm ưu thế (86,8%), VRĐR chiếm 7,9%. Có 2 mẫu đồng nhiễm vi rút VNNB và VRĐR (5,3%). Tại Lào Cai ghi nhận 2 vi rút VNNB và VRĐR, trong đó VNNB chiếm tỷ lệ 66,7%; VRĐR, 17,9%. Ghi nhận 6 mẫu đồng nhiễm vi rút VNNB và VRĐR, chiếm 15,4%.

3.2.1.4. Phân bố loại tác nhân theo loại mẫu bệnh phẩm

Phân tích mẫu dịch não tủy dương tính cho thấy vi rút VNNB chiếm đa số với tỷ lệ 91,9%. Vi rút khác bao gồm VRĐR, vi rút hCMV và vi rút Herpes được phát hiện với tỷ lệ thấp, lần lượt là 4,6%, 2,3% và 1,2%. Trong 90 mẫu huyết thanh dương tính, 89 mẫu dương tính với vi rút VNNB (chiếm 98,9%), có 1 mẫu với vi rút Dengue chiếm 1,1%. Trong số 34 mẫu phân dương tính có 22 mẫu xác định thành công kiểu serotype VRĐR gồm 13 serotype: EV-A71, các virút Coxsackie A (CV-A6, 10, 20, 24), các vi rút ECHO (E-6, 11, 18), vi rút CV-B5, EV-B73, EV-B80, EV-C96 và PV-3. Kiểu VRĐR nổi trội nhất là CV-A6 chiếm 11,8%, tiếp theo là E-6 và EV-A71 (cùng 8,8%) và ba serotype CV-A24, CV-B5 (cùng chiếm 5,9%).

3.2.1.7. Tiền sử tiêm chủng của các trường hợp dương tính với VNNB

Trong tổng số 105 trường hợp dương tính với vi rút VNNB ghi nhận 3 trường hợp tiêm đầy đủ 3 mũi vắc xin VNNB (chiếm 2,9%). Các trường hợp còn lại là không tiêm/không nhớ (79%), tiêm không đủ mũi (4,8%) và chưa đến tuổi tiêm (13,3%).

3.2.2. Sự có mặt của muỗi truyền bệnh VNNB tại khu vực nghiên cứu

3.2.2.1. Kết quả về thành phần các loài muỗi tại các điểm nghiên cứu

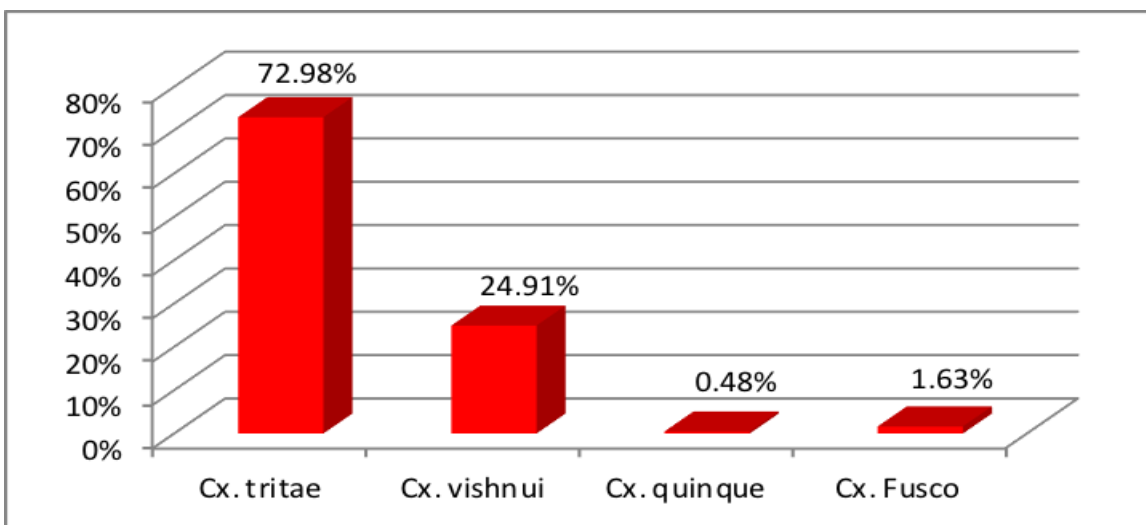
a. Các loại muỗi thu thập được tại điểm nghiên cứu

Bảng 3.12. Các loài muỗi thu thập được tại các điểm nghiên cứu

St t	Tên loài muỗi	Tỉnh							
		Sơn La (n_1 nhà điều tra= 120)		Điện Biên ($n_2=120$)		Lào Cai ($n_3=120$)		Tổng số	
		Số muỗi	Tỷ lệ %	Số muỗi	Tỷ lệ %	Số muỗi	Tỷ lệ %	Số muỗi	Tỷ lệ %
1	<i>Cx. tritaeniorhynchus</i>	167	29,67	995	63,83	676	46,59	1838	51,06
2	<i>Cx. vishnui</i>	5	0,9	239	15,3	383	25,9	627	17,42
3	<i>Cx. quinquefasciatus</i>	10	2,0	2	0,12	1	0	13	0,36
4	<i>Cx. fuscocephalus</i>	0	0	0	0	42	2,8	42	1,17
5	<i>Ar. kuchingensis</i>	68	11,73	11	0,7	16	1,0	95	2,64
6	<i>An. vagus</i>	312	55,4	310	19,8	349	23,6	971	26,97
7	<i>Ma. indiana</i>	1	0,3	3	0,19	7	0,04	11	0,31
8	<i>Ae. albopictus</i>	0	0	1	0,06	2	0,07	3	0,08
Tổng số		563	100	1.561	100	1.476	100	3600	100

Kết quả thu thập 8 loài muỗi tại điểm nghiên cứu thuộc 5 giống. Muỗi ghi nhận nhiều nhất là giống *Culex* (Cx), trong đó 1.838 muỗi *Cx. tritaeniorhynchus* (51,06%), 627 muỗi *Cx. vishnui* (17,42%), 42 muỗi *Cx. fuscocephalus* (1,17%), 13 muỗi *Cx. quinquefasciatus* (0,36%).

b. Sự có mặt của muỗi truyền bệnh VNNB (muỗi *Culex*) tại các điểm nghiên cứu



Hình 3.25. Tỷ lệ muỗi *Culex* tại 3 tỉnh Sơn La, Điện Biên và Lào Cai, 2018

Kết quả ghi nhận 4 loài muỗi thuộc giống *Culex* trong đó có 3 loài có khả năng truyền VNNB là *Cx. tritaeniorhynchus*, *Cx. vishnui* và *Cx. fuscocephalus* tại các điểm nghiên cứu. Muỗi *Cx. tritaeniorhynchus* chiếm tỷ lệ cao nhất 72,98%, tiếp theo là *Cx. vishnui* 24,91% (hai loài muỗi chính truyền VNNB).

3.2.2.2. Sự phân bố muỗi giống *Culex* tại các điểm nghiên cứu

Muỗi *Cx. tritaeniorhynchus* ghi nhận với số lượng cao ở khu vực nông thôn, cao nhất tại Điện Biên, sau đó đến Lào Cai và ít nhất là Sơn La. Tương tự, muỗi *Cx. vishnui* được ghi nhận với số lượng cao khu vực nông thôn tại Lào Cai, sau đó đến Điện Biên và ít nhất là Sơn La.

3.2.2.3. Mật độ các loài muỗi *Culex* và bọ gậy tại các điểm nghiên cứu

a. Mật độ các loài muỗi *Culex* tại các điểm nghiên cứu

Bảng 3.13. Chỉ số mật độ các loài muỗi *Culex*

Tỉnh	CSMĐ <i>Cx. tritaeniorhynchus</i>		CSMĐ <i>Cx. vishnui</i>		CSMĐ <i>Cx. quinquefasciatus</i>		CSMĐ <i>Cx. fuscocephalus</i>	
	Trong nhà	Chuồng gia súc	Trong nhà	Chuồng gia súc	Trong nhà	Chuồng gia súc	Trong nhà	Chuồng gia súc
Sơn La	0,36	3,36	0,00	0,12	0,16	0,06	0,00	0,00
Điện Biên	0,82	21,28	0,16	5,16	0,00	0,04	0,08	0,66
Lào Cai	0,78	13,34	0,94	7,74	0,00	0,00	0,02	0,88
Trung bình	0,65	12,68	0,36	4,28	0,05	0,03	0,03	0,52

Muỗi muỗi *Cx. tritaeniorhynchus* và *Cx. vishnui* có chỉ số mật độ cao ở chuồng gia súc. Trung bình mật độ muỗi *Cx. tritaeniorhynchus* và *Cx. vishnui* ở chuồng gia súc cao hơn ở trong nhà lần lượt là 19,5 và 11,8 lần.

b. Bọ gậy muỗi *Culex* trong các thủy vực tại các điểm nghiên cứu

Tổng số 2682 bọ gậy thu được từ 244 thủy vực, bao gồm 110 ruộng lúa nước; 36 nương dẫn nước; 57 vũng nước và 31 DCCN của người dân. Kết quả cho thấy có sự hiện diện bọ gậy của 4 loài: *Cx. tritaeniorhynchus*; *Cx. vishnui*; *Cx. quinquefasciatus* và *Cx. fuscocephalus*. Bọ gậy *Cx. tritaeniorhynchus* có mặt ở tất cả các loại thủy vực với số lượng cao, tập trung chủ yếu ở ruộng lúa nước. Tiếp theo là bọ gậy muỗi *Cx. vishnui* phân bố chủ yếu tại ruộng lúa, nương nước và DCCN.

3.2.2.4. Một số yếu tố ảnh hưởng đến sự hiện diện của muỗi Culex và bọ gậy

Tỷ lệ muỗi bắt được rất cao tại chuồng trâu/bò, tiếp theo là chuồng lợn/gia cầm, và ít nhất ở trong nhà ($p < 0,01$). Tỷ lệ muỗi bắt được cao ở nông thôn so với ở thành thị ($p < 0,01$). Bọ gậy muỗi thu được tại thủy vực có mực nước < 10 cm, có cây thủy sinh nhiều hơn ở thủy vực có mực nước > 10 cm, và không có cây thủy sinh ($p < 0,01$).

3.3. Chi phí điều trị trực tiếp liên quan đến y tế của bệnh nhân Viêm não vi rút tại các cơ sở y tế ở 3 tỉnh Tây Bắc: Sơn La, Điện Biên, Lào Cai, 2017-2018

Tổng số có 473 bệnh nhân VNNB, sau khi loại các trường hợp tử vong, 456 bệnh nhân được chọn vào nghiên cứu chi phí điều trị trực tiếp.

Bảng 3.17. Thông tin chung của đối tượng nghiên cứu (n = 456)

13	Điện Biên		Lào Cai		Sơn La		Chung	
	SL	%	SL	%	SL	%	SL	%
Độ tuổi								
< 5 tuổi	37	44,6	31	47,0	37	12,0	105	23,3
5- <15 tuổi	17	20,5	18	27,3	89	29,0	124	27,2
15 - 45 tuổi	21	25,3	12	18,2	146	47,6	179	39,2
>45 tuổi	8	9,6	5	7,6	35	11,4	48	10,5
Giới tính								
Nam	52	62,6	31	47,0	169	55,0	252	55,3
Nữ	31	37,4	35	53,0	138	45,0	203	44,7
Dân tộc								
Kinh	40	48,2	9	13,6	5	1,6	54	11,8
Dân tộc khác	43	51,8	57	86,4	302	98,4	402	88,2
Trình độ học vấn								
Không đi học	8	19,0	12	20,0	4	1,3	24	5,9
Học hết tiểu học	11	26,2	23	38,3	30	9,9	64	15,8
Học hết THCS	19	45,2	18	30,0	79	26,2	116	28,7
Học hết THPT	3	7,1	2	3,3	157	52,0	162	40,1
CD/ĐH	1	2,4	5	8,3	32	10,6	38	9,4
Trên đại học	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Nghề nghiệp								
Còn nhỏ	38	45,8	38	57,6	59	19,2	135	29,6
Học sinh/sinh viên	0	0	6	9,1	129	42,0	135	29,6
Nông dân	17	20,5	15	22,7	93	30,3	125	27,4
Khác	28	33,7	7	10,6	26	8,5	61	13,4
Tổng cộng	83	100,0	66	100,0	307	100,0	456	100,0

Nhóm trẻ <15 tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất (50,5%), trong đó ở Điện Biên 65,1%, Lào Cai 74,3% và ở Sơn La 41,0%. Nhóm 15-45 tuổi chiếm 39,2%. Nhóm người bệnh > 45 tuổi chiếm tỷ lệ thấp nhất (10,5%). Tỷ lệ người bệnh là nam giới (55,3%), dân tộc thiểu số (88,2%), cao nhất ở Sơn La (98,4%), tiếp đến là Lào Cai (86,4%) và Điện Biên (51,8%). Người bệnh nhỏ tuổi chưa đi học: 29,6 %. Người bệnh nghề nông 27,4 %.

Trung bình mỗi người bệnh VNVR điều trị 9,7 ngày, trong đó ở bệnh viện tỉnh cao hơn so với bệnh viện huyện (9,8 ngày và 8,4 ngày). Số ngày điều trị cao nhất là 58 ngày tại bệnh viện tỉnh và 17 ngày tại bệnh viện huyện.

3.3.1. Chi phí trực tiếp cho điều trị Viêm não vi rút

Bảng 3.20. Chi phí điều trị theo tuyến điều trị (Đơn vị tính: VNĐ)

Chi phí điều trị	Trung bình	SD	Trung vị	Thấp nhất	Cao nhất
Tại BV huyện	5.203.333	2.349.986	4.131.977	2.777.265	10.546.786
Tại BV tỉnh	8.174.104	8.838.778	5.867.518	2.658.390	102.275.320
Chi phí cho cả đợt	8.010.875	8.635.579	5.844.793	2.658.390	102.275.320
Miễn trừ	7.596.576	8.601.578	5.491.865	0	102.275.320
Tự chi trả	414.299	1.069.683	0	0	9.304.963

Chi phí điều trị trung bình cho một người bệnh là 8.010.875 đồng, cao nhất là 102.275.320 đồng. Trong tổng chi phí, người bệnh chỉ phải chi trả 414.299 đồng (tương đương 5,2%), số còn lại được nhà nước hỗ trợ thông qua bảo hiểm y tế.

Bảng 3.21. Chi phí trực tiếp cho điều trị VNVR theo hạng mục y tế

Chi phí điều trị	Trung bình	SD	Trung vị	Thấp nhất	Cao nhất
Giường bệnh	2.349.215	2.030.586	1.949.000	99.550	25.607.400
Cận lâm sàng	1.154.749	1.270.147	804.100	39.200	10.594.500
Thuốc, máu, dịch truyền	3.358.140	3.974.314	2.424.912	9.335	44.552.357
Vật tư tiêu hao	228.927	221.902	171.270	25.053	2.307.798
Thủ thuật	829.674	2.838.981	139.000	26.200	32.804.600
Vận chuyển	77.274	493.190	0	0	4.797.000
Khác	11.847	104.311	0	0	1.292.000
Chi phí cho cả đợt	8.010.875	8.635.579	0	0	102.275.320

Dẫn liệu bảng 3.21 cho thấy chi phí thuốc, máu, dịch truyền là cao nhất (41,9%), tiếp đến là chi phí giường bệnh (29,3%), cận lâm sàng (14,4%), chi phí thủ thuật (10,4%). Các chi phí khác chiếm tỷ lệ thấp. Người bệnh điều trị ở khoa điều trị tích cực và khoa cấp cứu có chi phí cao (10.224.857 đồng và 10.216.609 đồng), tiếp theo là tại khoa truyền nhiễm (7.438.035 đồng) và các khoa khác (7.047.294 đồng).

3.3.2. Một số yếu tố ảnh hưởng đến chi phí điều trị trực tiếp cho y tế

Nhóm người bệnh >45 tuổi có mức chi phí điều trị trung bình cao nhất (7.733.876 đồng), tiếp đến là nhóm < 5 tuổi (5.992.298 đồng) và nhóm từ 15-45 tuổi (5.912.022 đồng), thấp nhất là nhóm từ 5-15 tuổi ($p < 0,001$). Chưa thấy có sự khác biệt về chi phí điều trị giữa người bệnh nam và nữ, giữa các nhóm dân tộc ($p > 0,05$). Người bệnh càng điều trị dài ngày thì chi phí điều trị càng tăng. Người bệnh điều trị trên 14 ngày, chi phí điều trị trung bình 11.764.325 đồng, cao gần gấp đôi so với nhóm có số ngày điều trị từ 7-14 ngày (6.166.919 đồng) và gần gấp ba so với nhóm điều trị dưới 7 ngày. Chi phí điều trị theo tác nhân gây bệnh dao động từ 4.367.165 đồng với các vi rút HSV, Dengue, hCMV, ... đến 6.403.675 đồng với tác nhân là vi rút VNNB. Tuy nhiên chưa thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

CHƯƠNG 4. BÀN LUẬN

4.1. Thực trạng của Viêm não vi rút tại 3 tỉnh Tây Bắc, 2017-2018

4.1.1. Tỷ lệ mắc VNVR ở Tây Bắc, Việt Nam năm 2017 - 2018

Kết quả nghiên cứu ghi nhận 473 trường hợp mắc VNVR, trong số đó 17 trường hợp tử vong tại 3 tỉnh Sơn La, Điện Biên, Lào Cai, 2017-2018, tỷ lệ chết/mắc là 3,6%. Tỷ lệ này thấp hơn so với kết quả của Gurav và cộng sự tại Ấn Độ, 2014 là 28,9% [64]. Tại Sơn La, ca bệnh VNVR, 2017– 2018 phân bố tại 11/12 huyện/thành phố. Tại Điện Biên, 9/10 huyện/thành phố ghi nhận ca bệnh. Tại Lào Cai, ghi nhận ca bệnh tại 8/9 huyện/thành phố. Kết quả này tương đồng với kết quả của Dương Thị Hiền tại Bắc Giang, 2004-2017 và Phạm Khánh Tùng tại Tây Nguyên, 2005-2018 [21, 39].

Tỷ lệ mắc/100.000 dân tại Sơn La là 13,1, tại Điện Biên là 8,5 và Lào Cai là 5,1. Tỷ lệ này cao hơn so với các khu vực khác trong nước (miền Bắc năm 2018 là 1,4 trường hợp/100.000 dân) [3]. Nghiên cứu tại Mỹ của Benjamin P. George và cộng sự, 2000 – 2010, tỷ lệ viêm não nhập viện được xác định là 7,3 ca/100.000 dân (95% CI: 7,1–7,6). Ở các nước phương Tây, tỷ lệ mắc ước tính khoảng 10,5 – 13,8 ca/100.000 dân ở trẻ em, ở người lớn là 2,2 ca/100.000 dân. Như vậy, tỷ lệ mắc VNVR của 3 tỉnh khu vực Tây Bắc Việt Nam, 2017 – 2018 là cao hơn các khu vực khác trong nước và một số vùng lưu hành trên thế giới.

4.1.2. Diễn biến bệnh VNVR tại 3 tỉnh Tây Bắc, Việt Nam, 2017 – 2018

Ca bệnh phân bố ở tất cả các tháng trong năm nhưng tập trung cao vào tháng 6 – 7, là những tháng mùa hè, quần thể muỗi truyền bệnh VNNB phát triển mạnh, là điều kiện thuận lợi cho sự gia tăng của bệnh. Kết quả nghiên cứu tại Việt Nam, 2012 cho thấy tính chất mùa rõ rệt các trường hợp viêm não nhập viện, với đỉnh dịch vào tháng 6 ($p < 0,001$) [10]. Nghiên cứu tại Sơn La, 2015, tại Bắc Giang, 2004-2017, và tại Tây Nguyên, 2005-2018, tại Ấn Độ, 2014, Tại Đài Loan cho kết quả tương tự [14, 87, 21, 39] [64] [126]. Tuy nhiên, tính mùa còn tùy thuộc vào tác nhân gây bệnh. Nghiên cứu tại Mỹ 11 năm cho thấy, vi rút HSV, vi rút thủy đậu, vi rút Herpes lưu hành quanh năm, nhóm vi rút arbo, vi rút Tây sông Nin, VRĐR gia tăng vào tháng 7–9 [60]. Tại 3 tỉnh Tây Bắc, VNVR chủ yếu do vi rút VNNB và VRĐR, vì vậy mang tính mùa rõ rệt và tăng cao vào mùa hè (tháng 6 và tháng 7).

4.1.3. Phân bố ca bệnh VNVR theo một số yếu tố dịch tễ

Số mắc VNVR tại 3 tỉnh Tây Bắc, 2017 – 2018 có tỷ lệ nam: nữ là 1,22: 1. Kết quả này phù hợp với kết quả Hồ Đặng Trung Nghĩa, 2007 – 2010 [142], nghiên cứu tại Campuchia [133], của Dương Thị Hiền, 2020 [21], của Benjamin P. George tại Mỹ, 2000 – 2010 [60]. Trong nghiên cứu này, nhóm người trưởng thành chiếm tỷ lệ khá cao (24,3%). Các tỉnh Tây Bắc nhiều năm trước đây ghi nhận tỷ lệ mắc VNVR thấp, có thể nhiều người ở tuổi trưởng thành chưa có phơi nhiễm với VNVR, do vậy số mắc cao. Tuy nhiên, tỷ lệ mắc ở trẻ <5 tuổi cao nhất (28,6%) tiếp theo là nhóm 15 – 29 tuổi (24,3%). Trẻ <1 tuổi (chưa đến tuổi tiêm vắc xin VNNB) cũng có tỷ lệ khá cao (14,2%). Các tỉnh miền núi với nhiều huyện/xã vùng sâu, vùng xa, có thể độ bao phủ của Chương trình TCMR còn thấp, việc tiếp cận dịch vụ tiêm chủng còn hạn chế.

Trên thế giới, phân bố tuổi của VNVR khá đa dạng. Tại Mỹ, trong 48.598 ca viêm não nhập viện, nhóm 45–64 tuổi chiếm 29%; nhóm 20–44 tuổi 28,2%, trẻ dưới 1 tuổi và 1–4 tuổi chiếm tỷ lệ rất thấp: 2,5% và 3,7% [60]. Vụ dịch ở Ấn Độ, trẻ dưới 10 tuổi chiếm 16,8%, vị thành niên 12,3%, cao nhất thuộc nhóm > 20 tuổi (70,8%) [64]. Tại Phần Lan tỷ lệ VNVR ở trẻ <10 tuổi cao nhất (29,5%), nhóm > 71 tuổi (12%). Tại Thái Lan, 68% ca bệnh VNNB ở nhóm <20 tuổi. Như vậy, phân bố VNVR theo nhóm tuổi rất đa dạng theo vùng địa lý và quốc gia, phụ thuộc vào sự lưu hành của các tác nhân gây bệnh và hiệu quả chương trình tiêm phòng bằng vắc xin. Các trường hợp VNVR ở Tây Bắc năm 2017–2018 thuộc nhiều dân tộc khác nhau. Sơn La ghi nhận số mắc chủ yếu là đồng bào dân tộc Thái, do dân tộc Thái chiếm 53,2% dân số toàn tỉnh. Tương tự, tại Điện Biên và Lào Cai, dân tộc H'Mông chiếm tỷ lệ cao nhất. Ngoài ra Lào Cai ghi nhận số ca mắc đáng kể là người dân tộc Dao.

4.2. Một số tác nhân VNVR và muỗi truyền bệnh VNNB tại 3 tỉnh Tây Bắc

4.2.1. Một số tác nhân vi rút gây viêm não tại 3 tỉnh Tây Bắc năm 2017-2018

Kết quả xét nghiệm mẫu bệnh phẩm nghi VNVR tại 3 tỉnh Tây Bắc năm 2017-2018, tỷ lệ dương tính với các tác nhân vi rút là 28,5%. Vẫn còn hơn 70% chưa xác định được tác nhân gây bệnh. Tại từng tỉnh, tỷ lệ dương tính dao động từ 18,4% đến 57,4%. Tỷ lệ này thấp hơn so với ở khu vực miền Bắc, 2015 (44,4%) [16] và miền Trung, 2015-2017 (47,3%) [25]. Tại Mỹ, 2000–2010, tỷ lệ dương tính với vi rút các trường hợp viêm não và 25,6% [60], tại Phần Lan là 20,4% [97].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, vi rút VNNB có tỷ lệ dương tính là 22,4% (bao gồm VNNB và đồng nhiễm VNNB–VRĐR), kết quả này thấp hơn so với nghiên cứu ở Sơn La, 2015 (49,4%) [16]; nhưng cao hơn so với tỷ lệ dương tính VNNB ở miền Trung, 2015-2017 là 12,68% [25]. Sự khác nhau có thể do sự lưu hành của vi rút VNNB khác nhau giữa các năm, khu vực địa lý, dân cư, và mức độ bao phủ tiêm vắc xin VNNB. Kết quả nghiên cứu cũng cho thấy, mặc dù đã có vắc xin phòng bệnh, VNNB vẫn là tác nhân phổ biến gây VNVR ở khu vực này. Trong 105 mẫu dương tính với VNNB, có 3 trường hợp tiêm đủ 3 mũi vắc xin vẫn mắc bệnh, có thể liên quan đến khả năng đáp ứng miễn dịch của cá thể, kỹ thuật tiêm chủng hoặc do quá trình vận chuyển bảo quản vắc xin ở vùng sâu, vùng xa cần được tiếp tục rà soát và hoàn thiện. Tại Việt Nam, tỷ lệ căn nguyên VNNB trong HCVNC là 26%-49% [12], [31], [33], [115], [129]. Tại nhiều quốc gia châu Á, vi rút VNNB vẫn là căn nguyên hàng đầu gây HCVNC: Ấn Độ, Philippines, Malaysia, Thái Lan, Đài Loan [59], [70], [79], [108], [110].

Bên cạnh vi rút VNNB, đã ghi nhận tỷ lệ dương tính với các VRĐR là 14,3% (bao gồm cả mẫu đồng nhiễm VNNB – VRĐR). Kết quả này thấp hơn so với nghiên cứu ở một số tỉnh miền Bắc, cao hơn so với ở Bắc Giang (13,13%) [19], và ở Sơn La năm 2015 (2,3%) [16]; Tác nhân EV71 có thể gây diễn biến nặng và biến chứng nguy hiểm, vì vậy cần tăng cường giám sát, nghiên cứu thêm về đặc điểm lâm sàng các trường hợp VNVR do các VRĐR, để có khuyến cáo phòng bệnh phù hợp. Nghiên cứu đã phát hiện 13 típ huyết thanh gây bệnh của VRĐR trong đó chiếm tỷ lệ cao hơn là CA6 và EV-A71. Không có ca bệnh nào có kết quả dương tính với VRĐR đồng thời trên hai loại mẫu phân và dịch não tủy. Trong số 34 mẫu dương tính, có 22 mẫu phân và 2 mẫu dịch não tủy xác định thành công kiểu gen (serotype) VRĐR. Hai mẫu dịch não tủy được xác định là E-6 và E-11. 22 mẫu phân được xác định gồm EV-A71, các vi rút Coxsackie A CV-A6, 10, 20, 24, các vi rút ECHO E-6, 11, 18, vi rút CV-B5, EV-B73, EV-B80, EV-C96 và PV-3. Có tất cả 13 kiểu VRĐR được xác định, trong đó, kiểu VRĐR nổi trội nhất là CV-A6 và E-6 (chiếm 16,67%), tiếp theo là EV-A71 (12,5%) và ba serotype CV-A24, CV-B5 và E-11 (cùng chiếm 8,33%).

Nghiên cứu cũng phát hiện các tác nhân gây viêm não cấp như Herpes (HSV) (0,27%), Dengue (1,45%) và hCMV (0,53%). Tỷ lệ dương tính với vi rút Herpes thấp hơn so với một số nghiên cứu trong nước. Nghiên cứu 624 trường hợp nhập viện tại

Việt Nam, 2012, tỷ lệ dương tính với vi rút Herpes là 2% [107]; nghiên cứu tại Sơn La, tỷ lệ dương tính với vi rút HSV là 2,8% [16], ở miền Trung là 10,7% [25]. Vi rút Herpes chưa có vắc xin nhưng có thể điều trị đặc hiệu bằng thuốc kháng vi rút (acyclovir), do vậy, việc chẩn đoán VNVR do HSV sớm có thể giúp điều trị hiệu quả, giảm di chứng. Đối với vi rút Dengue, mặc dù là tác nhân lưu hành phổ biến tại Việt Nam và hiện chưa có vắc xin phòng bệnh, tuy nhiên cũng chỉ ghi nhận số ít trường hợp SXHD ở miền núi phía Bắc [25]. Tại 3 tỉnh Tây Bắc, sự lưu hành và chỉ số mật độ véc tơ thấp, không thuận lợi cho sự lan truyền của SXHD. Trong hai năm, chỉ phát hiện được 1 trường hợp dương tính với vi rút Dengue. Ngoài ra cũng phát hiện 2 trường hợp dương tính với vi rút hCMV. Kết quả cho thấy bên cạnh giám sát vi rút VNNB, cũng cần quan tâm giám sát một số tác nhân khác để có biện pháp dự phòng hiệu quả.

Như vậy, tại 3 tỉnh Tây Bắc mới chỉ xác định được tác nhân vi rút gây VNVR của 28,5% số mẫu thu thập. Hơn 70% chưa xác định được tác nhân gây bệnh. Đặc biệt, 17 ca tử vong tại 3 tỉnh, mới xác định tác nhân của 7 ca, số còn lại chưa xác minh được. Một phương pháp mới (peptidomic) phát hiện peptid của tác nhân gây bệnh trong máu bệnh nhân VNVR đang được phối hợp nghiên cứu giữa Viện VSDTTW và trường đại học Hadassah Hebrew (Israel) tại các tỉnh Tây Bắc, hy vọng sẽ bổ sung danh mục tác nhân mới gây VNVR giúp hỗ trợ chẩn đoán và điều trị.

4.2.2. Sự có mặt của muỗi truyền bệnh VNNB tại khu vực nghiên cứu

4.2.2.1. Sự phân bố của muỗi véc tơ truyền bệnh VNNB

Vi rút VNNB không lây trực tiếp từ người sang người mà lây qua muỗi truyền. Nhiều nghiên cứu đã xác định hai loài muỗi *Cx. tritaeniorhynchus* và *Cx. vishnui* là véc tơ chủ yếu truyền vi rút VNNB. Theo David W. Vaughn thì có hơn 17 loài muỗi truyền bệnh VNNB [100].

Kết quả đã thu thập 8 loài muỗi thuộc 5 giống. Số cá thể muỗi ghi nhận nhiều nhất là giống *Culex* (Cx). 4 loài muỗi thuộc giống *Culex*, trong đó có 3 loài có khả năng truyền bệnh VNNB là *Cx. tritaeniorhynchus*, *Cx. vishnui* và *Cx. fuscocephalus* đều có mặt tại các điểm nghiên cứu. Trong đó, muỗi *Cx. tritaeniorhynchus* chiếm tỷ lệ cao nhất 72,98%, tiếp theo là *Cx. vishnui* 24,91%. Hai loài muỗi này (bao gồm muỗi trưởng thành và bọ gậy) có mặt ở cả 3 tỉnh nghiên cứu. Tại Tây Nguyên, 2005-2018 cũng xác định 9 loài muỗi *Culex*, trong đó *Culex tritaeniorhynchus* và *Culex vishnui* chiếm ưu thế. Tại đây đã phân lập được 9 chủng vi rút từ muỗi, khẳng định vai trò truyền VNNB của muỗi *Culex* [39]. Muỗi VNNB bắt được chủ yếu ở vùng nông thôn, chỉ số mật độ cao ở chuồng gia súc. Trung bình mật độ muỗi *Cx. tritaeniorhynchus* và *Cx. vishnui* ở chuồng gia súc cao hơn ở trong nhà lần lượt là 19,5 và 11,8 lần.

4.3. Chi phí trực tiếp cho y tế của bệnh nhân Viêm não vi rút tại các cơ sở y tế ở 3 tỉnh Tây Bắc: Sơn La, Điện Biên, Lào Cai, 2017-2018

4.3.1 Chi phí trực tiếp cho y tế của bệnh nhân Viêm não vi rút

Kết quả phân tích chi phí điều trị trực tiếp cho y tế của 456 bệnh nhân VNVR cho thấy chi phí trung bình cho mỗi người bệnh là 8.010.875 đồng. Chi phí trực tiếp cho y tế của mỗi người bệnh tương đương 2,7 lần thu nhập đầu người bình quân/tháng ở khu vực nông thôn năm 2018 (2.990.000 đồng); 3,3 lần thu nhập đầu người bình quân/tháng ở khu vực Trung du và miền núi phía Bắc trong cùng năm (2.455.000 đồng) và dao động từ 3,4 đến 5,4 lần thu nhập đầu người bình quân/tháng ở các tỉnh Lào Cai (2.324.000 đồng), Điện Biên (1.477,000 đồng), Lai Châu (1.493.000 đồng). So với định mức chi tiêu ăn, uống, chi phí trực tiếp cho y tế của người bệnh VNVR tương đương 8,6 lần ở khu vực nông thôn (933.000 đồng) và 9,4 lần ở Trung du và miền núi phía Bắc [101]. Nghiên cứu tại Mỹ, 2016, chi phí trung bình điều trị cho người bệnh cấp tính là 64.604 USD và 260.012 USD cho người bệnh ở khoa điều trị tích cực nhi [89]. So với nghiên cứu tại Mỹ thì chi phí điều trị VNVR tại các tỉnh Tây Bắc thấp hơn rất nhiều lần, nhưng do khác nhau về mức sống, thu nhập. Tương tự, chi phí trực tiếp cho y tế trong nghiên cứu này thấp hơn so với nghiên cứu của Griffiths và cộng sự, 2013 tại Nepal. Ở đây, chi phí của gia đình có trẻ điều trị viêm não cấp/VNNB mức độ nặng/trung bình là 1.151 USD (10 lần thu nhập trung bình/tháng của hộ gia đình) và với các ca bệnh nhẹ là 524 USD (4,6 lần thu nhập/tháng của gia đình) [92].

Mặc dù vậy, 3 tỉnh tham gia nghiên cứu là những tỉnh miền núi, số người nghèo và cận nghèo cao. Đây cũng là những tỉnh thuộc danh sách trợ cấp của nhà nước. Tỷ lệ người dân có thẻ bảo hiểm y tế cao. Do đó, trong tổng chi phí trực tiếp chi trả cho điều trị bệnh, bệnh nhân chỉ phải đồng chi trả 414.299 đồng, tương đương với 5,2%, số tiền chi phí trực tiếp cho y tế. 94,8% chi phí được nhà nước hỗ trợ thông qua bảo hiểm y tế. Chi phí được miễn trừ khá lớn thể hiện sự quan tâm của nhà nước đối với người dân miền núi trong khám chữa bệnh.

4.3.2 Các yếu tố ảnh hưởng đến chi phí điều trị trực tiếp cho y tế của bệnh nhân Viêm não vi rút

Kết quả phân tích cho thấy nhóm người bệnh > 45 tuổi có mức chi phí điều trị trung bình cao nhất (7.733.876 đồng), tiếp đến là nhóm < 5 tuổi (5.992.298 đồng), nhóm 15-45 tuổi (5.912.022 đồng) và thấp nhất là nhóm từ 5-15 tuổi (4.636.132 đồng) ($p < 0,001$). Bệnh nhân càng điều trị dài ngày thì chi phí điều trị càng gia tăng. Cụ thể người bệnh điều trị trên 14 ngày thì chi phí điều trị trung bình lên tới 11.764.325 đồng, cao gần gấp đôi so với nhóm có số ngày điều trị từ 7-14 ngày (6.166.919 đồng) và gần gấp ba so với nhóm điều trị dưới 7 ngày (4.438.378 đồng). Việc phát hiện, chẩn đoán

và điều trị bệnh kịp thời sẽ giúp giảm thời gian điều trị bệnh từ đó giảm chi phí điều trị, đồng thời giúp hạn chế tối đa các di chứng sau này.

Trong số các tác nhân gây VNVR, vi rút VNNB gây ra bệnh cảnh lâm sàng nặng nề nhất. Do đó, chi phí điều trị cho người bệnh VNNB cao nhất. Tuy nhiên, với cỡ mẫu hạn chế, nghiên cứu này chưa tìm thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa chi phí trực tiếp cho y tế đối với các tác nhân gây VNVR.

KẾT LUẬN

1. Thực trạng Viêm não vi rút tại 3 tỉnh Sơn La, Điện Biên, Lào Cai, 2017-2018

Năm 2017 - 2018, tại 3 tỉnh Tây Bắc gồm Sơn La, Điện Biên và Lào Cai ghi nhận số lượng lớn trường hợp VNVR với 473 ca mắc, 17 ca tử vong. Ca bệnh xảy ra trên diện rộng, tại 28/31 huyện/thị xã/thành phố của 3 tỉnh. Số mắc và tử vong tại Sơn La là cao nhất (315 mắc, chiếm 66,6%), tiếp theo là Điện Biên (90 mắc, chiếm 19%) và Lào Cai (68 mắc, chiếm 14,4%). Ca bệnh xuất hiện rải rác từ những tháng đầu năm, tăng dần và đạt đỉnh vào các tháng mùa hè, tháng 6 - 7, thoái lui và xuất hiện lẻ tẻ vào những tháng cuối năm. Đa số trường hợp mắc là trẻ dưới 15 tuổi (chiếm 51,8%), tuy nhiên cũng ghi nhận tỷ lệ không nhỏ các trường hợp mắc ở lứa tuổi 15 - 29 tuổi (24,3%). Số nam mắc bệnh chiếm tỷ lệ 55% cao hơn không đáng kể so với nữ giới (45%). Các trường hợp tử vong chủ yếu là trẻ dưới 15 tuổi (chiếm 94,1%); 23% số ca tử vong dương tính với VNNB.

2. Một số tác nhân vi rút gây viêm não và sự có mặt của muỗi truyền bệnh Viêm não Nhật Bản tại 3 tỉnh Tây Bắc: Sơn La, Điện Biên, Lào Cai, 2017-2018

Đã phát hiện 28,5% số mẫu dương tính với tác nhân vi rút ở người bệnh VNVR lâm sàng ở Tây Bắc. Tác nhân vi rút phổ biến gây viêm não khá đa dạng, bao gồm VNNB, VRĐR, vi rút HSV, vi rút Dengue, và vi rút hCMV. Vi rút VNNB và VRĐR là 2 tác nhân phổ biến nhất gây Viêm não vi rút tại 3 tỉnh Tây Bắc năm 2017-2018, với tỷ lệ dương tính lần lượt là 68,9% và 19,3%. Bên cạnh đó ghi nhận 8,9% số mẫu dương tính đồng nhiễm 2 loại vi rút VNNB và VRĐR. Vi rút VNNB là tác nhân phổ biến nhất (91,9%) được phát hiện trong dịch não tủy. Các tác nhân vi rút khác chiếm tỷ lệ thấp, gồm vi rút HSV, vi rút Dengue và vi rút hCMV. Đối với VRĐR, đã phát hiện 13 serotype trong đó nổi trội nhất là CV-A6 (11,8%), tiếp theo là E-6 và EV-A71 (8,8%) và CV-A24, CV-B5 (5,9%). Hầu hết các trường hợp dương tính với VNNB chưa tiêm vắc xin VNNB hoặc tiêm không đầy đủ (97,1%).

Tại 3 tỉnh Sơn La, Điện Biên và Lào Cai - đã thu thập được 8 loài muỗi thuộc 5 giống, trong đó có hai loài muỗi là véc tơ chính truyền bệnh Viêm Não Nhật Bản, *Cx. tritaeniorhynchus* và *Cx. vishnui* với số lượng chiếm ưu thế (68,48%). Chỉ số mật độ muỗi *Cx. tritaeniorhynchus* và *Cx. vishnui* cao tại chuồng gia súc (3,36 – 21,28

con/chuồng đối với *Cx. tritaeniorhynchus*, 0,12 – 7,74 con/chuồng đối với *Cx. vishnui*) cao hơn 19,5 lần (*Cx. tritaeniorhynchus*) và 11,8 lần (*Cx. vishnui*) so với chỉ số mật độ muỗi trong nhà ở. Ghi nhận sự có mặt của bọ gậy muỗi truyền bệnh VNNB trong các thủy vực: ruộng lúa nước, mương dẫn nước, vũng nước nhỏ và DCCN gia đình, trong đó ruộng lúa nước là nơi tập trung chủ yếu của bọ gậy muỗi VNNB (81,8% bọ gậy *Cx. tritaeniorhynchus* và 98% bọ gậy *Cx. vishnui*).

3. Chi phí điều trị trực tiếp liên quan đến y tế của bệnh nhân VNVR điều trị tại các cơ sở y tế ở 3 tỉnh Tây Bắc: Sơn La, Điện Biên, Lào Cai, 2017-2018

Chi phí điều trị trực tiếp liên quan đến y tế trung bình của mỗi người bệnh VNVR tại 3 tỉnh Sơn La, Điện Biên và Lào Cai, 2017-2019 tương đối cao (8.010.875 đồng). Trong đó người bệnh tự chi trả 414.299 đồng, tương đương 5,2%, phần còn lại do nhà nước chi trả qua bảo hiểm y tế. Chi phí ở trung vị là 5.844.793 đồng. Hai hạng mục y tế chiếm tỷ trọng lớn trong chi phí điều trị của người bệnh gồm chi phí thuốc, máu, dịch truyền (3.358.140 đồng, chiếm 41,9%) và chi phí giường bệnh (2.349.215 đồng, chiếm 29,3%). Chi phí điều trị trực tiếp cho y tế có mối liên quan với nhóm tuổi và số ngày điều trị của người bệnh. Theo đó bệnh nhân tuổi càng cao và số ngày điều trị càng nhiều thì chi phí trực tiếp cho điều trị càng nhiều.

KIẾN NGHỊ

1. Đẩy mạnh việc tiêm vắc xin VNNB cho cả trẻ em và người lớn trong Chương trình tiêm chủng mở rộng cũng như ngoài Chương trình tiêm chủng mở rộng.
2. Tiếp tục và mở rộng nghiên cứu về dịch tễ học (nguồn truyền nhiễm của bệnh, yếu tố nguy cơ...), tác nhân vi rút mới gây VNVR và gánh nặng bệnh tật liên quan tới VNVR để có bức tranh tổng thể và toàn diện hơn.
3. Nghiên cứu thí điểm các biện pháp làm giảm nguồn véc tơ truyền bệnh như thâm canh, tưới tiêu phù hợp, vận động cộng đồng xây dựng chuồng trại gia súc, gia cầm tập trung, xa nhà ở, giảm tiếp xúc người- véc tơ- vật chủ.