

Nâng cao - tham khảo

BỆNH ĐẠI

Tổ chức Y tế thế giới



Bệnh dại là bệnh truyền nhiễm từ động vật gây tử vong lâu đời nhất, một bệnh động vật lây truyền sang người được nhân loại biết đến. Bệnh do lyssavirus, thuộc họ *Rhabdoviridae*, gây ra và có thể ảnh hưởng đến tất cả các loài động vật có vú kể cả con người. Sự lây truyền xảy ra thông qua tiếp xúc/phơi nhiễm với nước bọt chứa mầm bệnh, chủ yếu là qua vết cắn của con vật bị nhiễm bệnh. Một khi các triệu chứng của bệnh phát triển, bệnh dại chắc chắn sẽ gây tử vong cho cả động vật và con người. Tuy nhiên, bệnh dại hoàn toàn có thể phòng ngừa được - làm sạch vết thương cũng như tiêm chủng chủ động (vaccine) và gây miễn dịch thụ động (globulin miễn dịch), được thực hiện càng sớm càng tốt sau khi tiếp xúc với động vật nghi ngờ và tuân theo các khuyến nghị của WHO có thể ngăn ngừa sự khởi phát của bệnh dại ở hầu hết mọi trường hợp phơi nhiễm.

Bệnh dại được phân bố rộng rãi trên toàn cầu. Ước tính có hơn 55.000 người chết vì bệnh dại mỗi năm, trong đó 95% số ca tử vong ở người xảy ra ở châu Á và châu Phi. Hầu hết các trường hợp tử vong ở người đều xảy ra sau khi bị chó dại

cắn. Từ 30% đến 60% nạn nhân bị chó cắn là trẻ em dưới 15 tuổi. Trên toàn cầu, chiến lược hiệu quả nhất để ngăn ngừa bệnh dại ở người là loại trừ bệnh dại ở chó và động vật hoang dã thông qua tiêm chủng cho động vật.

PHÂN LOẠI VIRUS ĐẠI

Bệnh dại gây ra bởi các virus RNA sợi đơn âm thuộc chi Lyssavirus, họ *Rhabdoviridae*, bộ *Mononegavirales*. Theo Ủy ban quốc tế về phân loại virus (ICTV), chi Lyssavirus được phân thành các loài virus khác nhau dựa trên các tiêu chí phân định ranh giới như khoảng cách di truyền, đặc điểm miễn dịch và kiểu kháng nguyên trong các phản ứng với các nhóm kháng thể đơn dòng kháng nucleocapsid. Việc phân định ranh giới này được hỗ trợ thêm bởi sự phân bố địa lý và phạm vi ký chủ (xem bảng 1).

Các loài lyssavirus phân chia thành hai nhóm phylogroup. Phylogroup 1 bao gồm Rabies lyssavirus, Duvenhage lyssavirus, European bat lyssavirus loại 1 và 2, Bokeloh bat lyssavirus và Australian bat lyssavirus. Aravan lyssavirus, Khujand lyssavirus và Irkut lyssavirus cũng là thành viên của phylogroup 1. Phylogroup 2 bao gồm Lagos bat lyssavirus, Mokola lyssavirus và Shimon bat lyssavirus. Lyssavirus West Caucasian bat lyssavirus, Ikoma lyssavirus và Lleida bat lyssavirus tạo thành phylogroup 3 độc lập. Virus dại (RABV), lyssavirus nguyên mẫu, là nguyên nhân gây ra phần lớn các ca bệnh dại ở người. Tuy nhiên, tất cả các loại lyssavirus đều có thể gây ra bệnh viêm não dẫn đến tử vong không thể phân biệt được ở cả người và các động vật có vú khác.

Có sự trùng hòa huyết thanh đáng kể trong các phylogroup, nhưng có rất ít phản ứng trung hòa chéo giữa các phylogroup đã được phát hiện. Do đó, vaccine phòng virus dại có thể không cung cấp

khả năng bảo vệ chéo đủ để chống lại tất cả các loại lyssavirus khác nhau về mặt di truyền. Có ít hoặc không có sự bảo vệ chéo, giữa tiêm chủng

trước phơi nhiễm và điều trị dự phòng sau phơi nhiễm bệnh dại thông thường, chống lại lyssavirus thuộc nhóm phylogroup 2 và 3.

Bảng 1. Sự đa dạng và phân loại hiện tại của các lyssavirus

Các loài được công nhận (ICTV)	Virus	(Các) vector tiềm năng / nguồn tàng trữ	Phân bố
<i>Rabies lyssavirus</i>	Virus dại (RABV)	Động vật ăn thịt (trên toàn thế giới), dơi (châu Mỹ)	Trên toàn thế giới (trừ một số đảo)
<i>Lagos bat lyssavirus</i>	Virus dơi Lagos (LBV)	Dơi ăn cỏ (<i>Megachiroptera</i>)	Châu Phi
<i>Mokola lyssavirus</i>	Virus Mokola (MOKV)	?	Châu Phi cận Sahara
<i>Duvenhage lyssavirus</i>	Virus Duvenhage (DUVV)	Dơi ăn côn trùng	Nam Phi
<i>European bat 1 lyssavirus</i>	Lyssavirus dơi châu Âu 1 (EBLV-1)	Dơi ăn côn trùng (<i>Eptesicus serotinus</i>)	Châu Âu
<i>European bat 2 Lyssavirus</i>	Lyssavirus dơi châu Âu 2 (EBLV-2)	Dơi ăn côn trùng (<i>Myotis daubentonii</i> , <i>M. dasycneme</i>)	Châu Âu
<i>Australian bat lyssavirus</i>	Lyssavirus dơi Úc (ABLV)	Dơi ăn cỏ/ăn côn trùng (<i>Megachiroptera</i> / <i>Microchiroptera</i>)	Châu Úc
<i>Aravan lyssavirus</i>	Virus Aravan (ARAV)	Dơi ăn côn trùng (<i>Myotis blythi</i>)	Trung Á
<i>Khujand lyssavirus</i>	Virus Khujand (KHUV)	Dơi ăn côn trùng (<i>Myotis mystacinus</i>)	Trung Á
<i>Irkut lyssavirus</i>	Irkut Lyssavirus (IRKV)	Dơi ăn côn trùng (<i>Murina leucogaster</i>)	Đông Siberia
<i>West Caucasian bat lyssavirus</i>	Virus dơi Tây Caucasian (WCBV)	Dơi ăn côn trùng (<i>Miniopterus schreibersi</i>)	vùng Caucasian
<i>Shimoni bat lyssavirus</i>	Virus dơi Shimoni (SHBV)	<i>Hipposideros commersoni</i>	Đông Phi
<i>Bokeloh bat lyssavirus</i>	Lyssavirus dơi Bokeloh (BBLV)	Dơi ăn côn trùng (<i>Myotis nattereri</i>)	Châu Âu
<i>Ikoma lyssavirus</i>	Ikoma virus (IKOV)	? (phân lập từ <i>Civettitis civetta</i>)	Châu Phi
<i>Lyssavirus bat Gannoruwa</i>	Lyssavirus dơi Gannoruwa (GBLV)	Phân lập từ <i>Pteropus giganteus</i>	Châu Á
<i>Lleida bat lyssavirus</i>	Lyssavirus dơi Lleida (LLEBV)	Dơi ăn côn trùng (<i>Miniopterus schreibersi</i>)	Châu Âu (Tây Ban Nha)

Ghi chú: ICTV: Ủy ban quốc tế về phân loại virus (www.ictvonline.org/)

Đáng chú ý, dơi là vật chủ chính hoặc vật chủ duy nhất của tất cả các loại lyssavirus ngoại trừ MOKV và IKOV (cho đến nay vật chủ của các loài này vẫn chưa được xác định rõ ràng). Các lyssavirus liên quan đến dơi dường như có phạm vi địa lý và phạm vi ký chủ hạn chế hơn, ít ảnh hưởng đến sức khỏe cộng đồng và động vật.

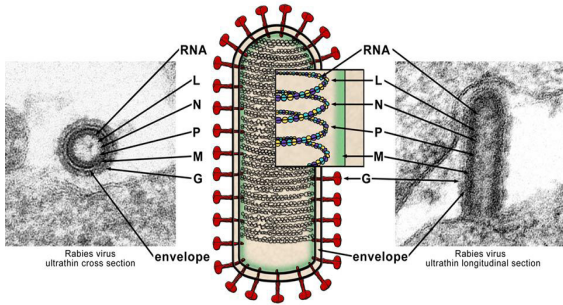
CẤU TRÚC VIRUS DẠI

Bộ gen di truyền RNA của lyssavirus dài 12 kilobase, không phân đoạn và có cực âm mã hóa 5 protein virus (3' đến 5'): nucleoprotein N, phosphoprotein P, Matrix protein M, glycoprotein G và polymerase L. Phân tử lyssavirus có cấu trúc hình

viên đạn có chiều dài 100–300 nm và đường kính 75 nm. Nó bao gồm hai đơn vị cấu trúc và chức năng:

Lớp lipid kép, từ tế bào chủ, tạo nên lớp vỏ bên ngoài. Nó được bao phủ bởi các gai nhọn tương ứng với các bộ phận thụ thể G-Protein, có chức năng nhận biết và liên kết các tế bào tiếp nhận. G-Protein rất cần thiết cho khả năng gây bệnh của lyssavirus và tạo ra phản ứng miễn dịch của lyssavirus.

Ribonucleokapsid bên trong (RNP) có cấu trúc xoắn ốc và bao gồm bộ gen RNA liên kết mật thiết với protein N, polymerase L và đồng yếu tố protein P của nó (trước đây có tên là M1). Phức hợp ribonucleocapsid đảm bảo quá trình sao chép và sao chép bộ gen trong tế bào chất.

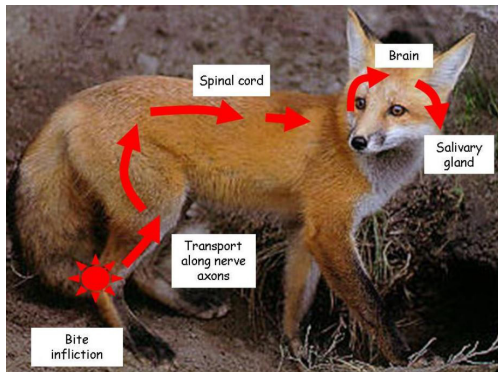


Hình 1. Cấu trúc virus dại

Matrix protein M (trước đây có tên là M2) giữ vị trí trung gian giữa ribonucleocapsid và vỏ bọc, đồng thời chi phối đến sự nảy chồi của virus và hình thái hình viên đạn.

SỰ LÂY TRUYỀN VÀ SINH BỆNH HỌC BỆNH DẠI

Trong hầu hết các trường hợp, bệnh lây truyền qua vết cắn của động vật dại, làm phát tán virus lây nhiễm trong nước bọt của chúng. Virus xâm nhập vào cơ thể qua da (tức là qua vết thương) hoặc do tiếp xúc trực tiếp với chất lây nhiễm (như là nước bọt, dịch não tủy, mô thần kinh) với màng nhầy hoặc da bị tổn thương. Virus không thể xâm nhập vào vùng da còn nguyên vẹn.



Hình 2. Sự lây truyền bệnh dại

Sau khi xâm nhập, virus liên kết với các thụ thể tế bào. Virus có thể nhân lên trong các tế bào cơ vân hoặc lây nhiễm trực tiếp vào các tế bào thần kinh.

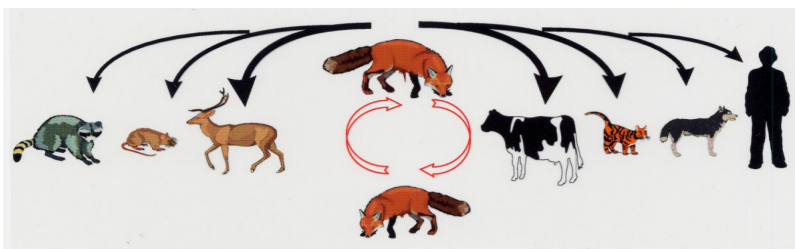
Sau đó, virus di chuyển, theo cơ chế vận chuyển ngược dòng, đến hệ thần kinh trung ương. Cả dây thần kinh vận động và cảm giác đều có thể bị ảnh hưởng, tùy theo con vật bị nhiễm bệnh.

Một khi đã đến được hệ thần kinh trung ương (CNS), virus sẽ nhân lên nhanh chóng, gây ra những tác động bệnh lý lên tế bào thần kinh bình thường. Sau đó, virus di chuyển từ hệ thần kinh trung ương thông qua dòng tế bào chất xuôi theo các dây thần kinh ngoại biên, dẫn đến nhiễm trùng một số mô lân cận, không phải mô thần kinh, ví dụ như các mô bài tiết của tuyến nước bọt. Virus lây lan rộng rãi khắp cơ thể vào thời điểm khởi phát biểu hiện lâm sàng (xem các dấu hiệu bệnh dại). Với việc phát tán virus truyền nhiễm qua nước bọt, chu kỳ lây nhiễm bệnh dại được hoàn tất.

DỊCH TỄ HỌC BỆNH DẠI

Tất cả các lyssavirus đều tiến hóa chặt chẽ với các vật chủ tự nhiên riêng biệt. Vật chủ tự nhiên riêng biệt là các loài động vật mà cho phép mầm bệnh truyền nhiễm được duy trì độc lập trong nó. Đối với lyssavirus, vật chủ tự nhiên riêng biệt là một loạt các loài động vật có vú trong bộ Carnivora và Chiroptera (dơi) phân bố trên toàn cầu.

Người ta thường chấp nhận rằng dơi là vật chủ chính thực sự của hầu hết các loại lyssavirus (xem bệnh dại ở dơi). Tuy nhiên, không giống như tất cả các loại lyssavirus khác, virus dại (RABV) là loài điển hình của lyssavirus, đã thiết lập nhiều chu kỳ lây truyền độc lập trong một loạt các vật chủ là động vật ăn thịt, trong đó, các dòng RABV riêng biệt lưu hành trong cùng loài vật chủ. Từ vật chủ chính, virus lây truyền rải rác sang vật nuôi và sang người (hình 3).



Hình 3. Dịch tễ học bệnh dại

Trong số tất cả các vật chủ là động vật ăn thịt, chó nhà là nguyên nhân gây ra hơn 90% số ca tử vong do bệnh dại ở người, trên toàn thế giới.

Các vật chủ là động vật ăn thịt điển hình của RABV (hình 4) là:

Châu Phi: chó nhà (*Canis lupus quensis*), chó rừng (*Canis adustus* và *C. mesomelas*), cây mangut (*Herpestes spp.*).

Trung Đông và châu Á: chó nhà (*Canis lupus quensis*), cáo đỏ (*Vulpes vulpes*), chồn furô (*Melogale moschata*), chó rừng vàng (*Canis aureus*).

Châu Âu: cáo đỏ (*Vulpes vulpes*), chó gấu trúc (*Nyctereutes procyonoides*).

Bắc Mỹ: gấu mèo (*Procyon lotor*), cáo xám (*Urocyon cinereoargenteus*), chồn hôi sọc (*Mephitis mephitis*), chó sói (*Canis latrans*).

Nam Mỹ: chó nhà (*Canis lupus quensis*), cáo ăn cua (*Cerdocyon thos*), marmoset (*Callithrix jacchus*).

Quần đảo Caribe: chó nhà (*Canis lupus quensis*), cây mangut Ấn Độ nhỏ (*Herpestes auropunctatus*).

Các vùng Á-Âu và châu Mỹ Bắc Cực và cận Bắc Cực: cáo Bắc Cực (*Alopex lagopus*).

Trong một khu vực địa lý, các chu kỳ lây nhiễm độc lập khác nhau có thể xảy ra đồng thời, như ở châu Mỹ, nơi gấu trúc, chồn hôi, cáo đỏ, cáo xám, chó sói và cáo Bắc Cực là những vật chủ chính.



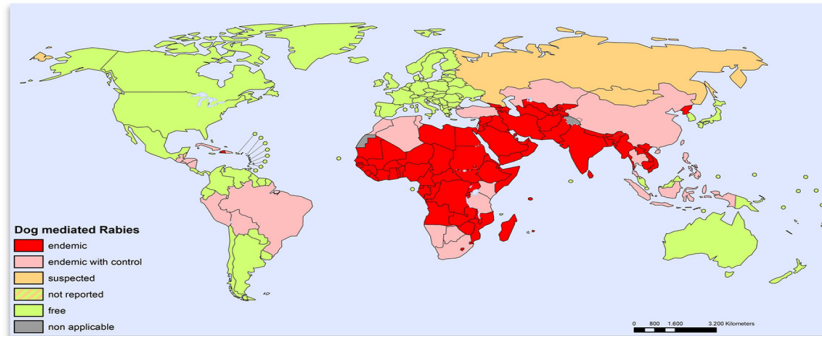
Hình 4. Sự phân bố vật chủ là động vật ăn thịt điển hình của RABV

SỰ LƯU HÀNH BỆNH DẠI

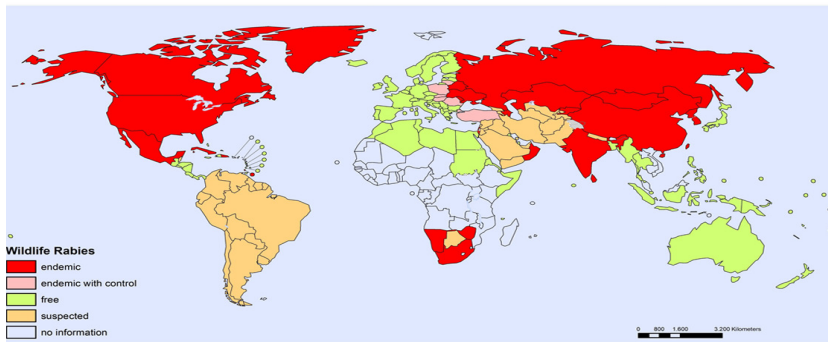
Bệnh dại cổ điển do RABV xảy ra trên toàn thế giới, ngoại trừ một số quốc gia bị cô lập và Tây Âu, được coi là không có bệnh dại. Động vật ăn thịt, đặc biệt thuộc họ *Canidae*, bao gồm nhiều loài là vật chủ chính và đóng vai trò duy trì chu kỳ lây nhiễm và vì thế duy trì sự xuất hiện của bệnh (xem Dịch tễ học bệnh dại). Trong khi bệnh dại ở động vật hoang dã được duy trì bởi các vật chủ khác nhau, chủ yếu xảy ra ở Bắc bán cầu, thì bệnh dại ở chó lại quan trọng hơn nhiều đối với sức khỏe cộng đồng ở các nước đang phát triển. Tại đây, bệnh dại ở chó góp phần gây ra 99% số ca tử vong ở người, tổng

số người thương vong do chó dại mỗi năm là hơn 50.000 người. Bệnh chủ yếu xảy ra và gây hậu quả nặng nề ở các nước đang phát triển ở châu Á và châu Phi. WHO coi bệnh dại là một căn bệnh bị lãng quên và đang nỗ lực thúc đẩy để thiết lập khả năng tiếp cận rộng rãi hơn với phương pháp điều trị sau phơi nhiễm thích hợp cho con người. Việc kiểm soát bệnh dại ở chó bằng các chiến dịch tiêm phòng đại trà và quản lý đàn chó được hỗ trợ và là cách duy nhất để kiểm soát bệnh. Nam Mỹ đã đạt được thành công to lớn trong việc loại trừ bệnh dại ở chó.

Ở châu Mỹ, loài dơi cũng là nguồn tàng trữ RABV (xem Bệnh dại và dơi).



Hình 5. Sự xuất hiện của bệnh dại ở chó



Hình 6. Sự xuất hiện bệnh dại qua trung gian động vật hoang dã

BIỂU HIỆN CỦA BỆNH DẠI

Thời gian ủ bệnh (thời gian virus lây lan từ các dây thần kinh ngoại biên gần vị trí vết cắn qua tủy sống đến não - xem đường lây truyền và sinh bệnh học) thông thường dao động từ 2 đến 3 tháng (đã có báo cáo là 2 tuần đến 6 năm) tùy thuộc vào vị trí gây bệnh, số lượng virus và chủng virus. Do tính hướng thần kinh của nó, tất cả các lyssavirus đã biết đều gây ra các triệu chứng thần kinh nghiêm trọng, hậu quả của viêm não cấp tính. Vì vậy, các dấu hiệu lâm sàng ở người và động vật rất giống nhau.

Bệnh lây nhiễm tiến triển theo cách có thể dự đoán được, từ giai đoạn tiền phát đến cao trào, biểu hiện dưới dạng bệnh dại dữ dội hoặc liệt; kết quả hầu như luôn luôn gây tử vong.

Ở người

Sau khi phơi nhiễm (vết cắn) với động vật bị dại, các triệu chứng ban đầu của bệnh dại không đặc trưng và có thể rất giống với các bệnh truyền nhiễm khác bao gồm thể trạng suy nhược hoặc khó chịu, sốt hoặc đau đầu. Dấu hiệu lâm sàng đặc trưng đầu tiên là đau thần kinh hoặc cảm giác bị kim châm hoặc ngứa ở vị trí vết cắn. Các dấu hiệu tiến triển nhanh chóng và bao gồm rối loạn chức năng não, lo lắng, lú

lẫn, kích động, mê sảng, hành vi bất thường, ảo giác và mất ngủ. Khi các biểu hiện lâm sàng của bệnh dại xuất hiện mà không được chăm sóc tích cực, tử vong sẽ xảy ra trong vòng 2 tuần sau khi xuất hiện triệu chứng. Không có phương pháp điều trị nào có sẵn.

Ở con vật

Động vật bị nhiễm bệnh bắt đầu biểu hiện các dấu hiệu không đặc trưng. Thông thường chúng bỏ ăn uống, lẩn trốn, có thể hôn mê hoặc sốt, nôn mửa và chán ăn. Do bệnh tiến triển nhanh chóng, con vật có thể trở nên hung hăng hoặc bắt đầu có dấu hiệu tê liệt. Các dấu hiệu lâm sàng bao gồm rối loạn chức năng thần kinh sọ não, mất điều hòa, suy nhược, tê liệt, co giật, khó thở, khó nuốt, tiết nước bọt quá nhiều, hành vi bất thường và hung hăng.

Một số động vật mắc bệnh dại có xu hướng hung dữ, cắn bất cứ thứ gì, trong khi những con khác lại ngủ gà ngủ gật và chỉ cắn khi có người đến gần, với mục đích muốn xem chúng có vấn đề gì. Bệnh dại với các dấu hiệu lâm sàng không điển hình ngày càng được ghi nhận nhiều hơn và các dấu hiệu lâm sàng của bệnh dại có thể rất khác nhau, tùy theo từng loài động vật. Một khi con vật có dấu hiệu nghiêm trọng, chúng sẽ chết trong vòng 5 đến 6 ngày.

Để biết rõ hơn về các biểu hiện lâm sàng của bệnh dại ở động vật, đặc biệt là chó, hãy xem video của Mission Rabies, có tựa đề <Bác thầy lừa dối - các dấu hiệu bệnh dại ở chó> [https:// www.youtube.com/watch?v=keeigDzDf34](https://www.youtube.com/watch?v=keeigDzDf34)

CHẨN ĐOÁN BỆNH

Ngay cả khi có các dấu hiệu bệnh khá đặc trưng của bệnh dại, như thay đổi hành vi hoặc khó nuốt, việc quan sát và khám lâm sàng không thể loại trừ, cũng như không chẩn đoán chắc chắn bệnh dại được và do đó, chỉ có thể dẫn đến nghi ngờ mắc bệnh dại. Do đó, việc phát hiện virus hoặc một số thành phần cụ thể của nó bằng cách sử dụng các xét nghiệm tiêu chuẩn trong phòng thí nghiệm, được WHO và OIE khuyến nghị, là cách duy nhất để thực hiện chẩn đoán bệnh dại đáng tin cậy.

Mô não là mẫu phù hợp nhất để chẩn đoán, sau khi chết, ở cả người và động vật. Mặc dù, việc chẩn đoán bằng intra-vitam bệnh dại ở động vật không được khuyến khích nhưng đây là cách duy nhất để xác nhận tình trạng nhiễm bệnh ở bệnh nhân nghi ngờ mắc bệnh. Chẩn đoán intra-vitam ở bệnh nhân nghi ngờ dựa trên việc phát hiện virus hoặc RNA virus trong nước bọt, trong các mẫu sinh thiết da hoặc nang lông. Tuy nhiên, do sự phát tán virus không liên tục trong nước bọt và độ nhạy của các phương pháp chẩn đoán, được áp dụng khác nhau, nên chỉ có kết quả dương tính mới có giá trị.

Phát hiện kháng nguyên bệnh dại



Xét nghiệm kháng thể huỳnh quang (FAT) là xét nghiệm chẩn đoán chính và được sử dụng rộng rãi nhất trong chẩn đoán bệnh dại ở cả người và động vật. Xét nghiệm này dựa trên việc phát hiện kháng nguyên và được cả WHO và OIE khuyến nghị là tiêu chuẩn vàng trong chẩn đoán bệnh dại. Các phiên kính được phết mẫu hỗn hợp mô não, được xử lý bằng huyết thanh kháng bệnh dại hoặc globulin được gắn huỳnh quang/fluorescein isothiocyanate (FITC). Các mảng kháng nguyên virus bệnh dại được phát hiện bằng huỳnh quang dưới kính hiển vi huỳnh quang

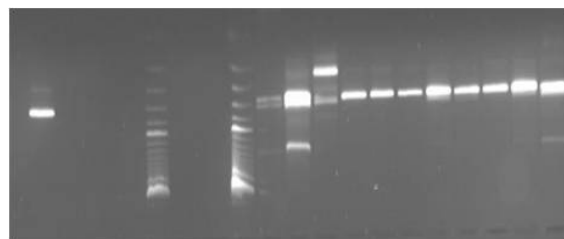
soi ngược (ánh sáng tới). FAT chính xác, nhạy và nhanh, thông thường có thể thu được kết quả trong vòng 1 đến 2 giờ sau khi nhận mẫu. Bên cạnh đó, ở những nơi không có kính hiển vi huỳnh quang, xét nghiệm hóa mô miễn dịch nhanh trực tiếp (dRIT) đã được phát triển với độ nhạy và độ đặc hiệu tương tự như FAT. Nguyên lý của xét nghiệm này cũng giống như của FAT, ngoại trừ việc dRIT sử dụng phương pháp nhuộm streptavidin-biotin peroxidase.

Các thiết bị theo dòng (Lateral Flow Devices-LFD) để phát hiện nhanh kháng nguyên virus dại trong điều kiện thực địa đã được phát triển, tuy nhiên, chúng chỉ đáp ứng một phần mong đợi về yêu cầu xét nghiệm (độ nhạy và độ đặc hiệu). Để công nhận kết quả, xét nghiệm đầy đủ theo tiêu chuẩn quốc tế vẫn cần thiết, vì thế, chúng có thể hữu ích trong các tình huống giám sát mà nguồn lực để sử dụng các thử nghiệm được khuyến nghị còn bị thiếu.

Phát hiện sự nhân lên của virus dại: xét nghiệm nuôi cấy

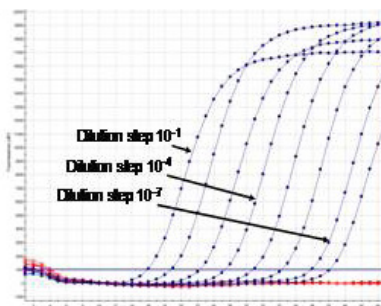
Nhóm kỹ thuật hiện có khác nhằm mục đích phát hiện sự nhân lên của virus trên cơ chất sống, ví dụ như tế bào. Việc phân lập virus có thể cần thiết để xác nhận các kết quả không thuyết phục về FAT/dRIT và để xác định đặc tính của chủng virus. Trong các tế bào nguyên bào thần kinh, virus dại thường phát triển mà không có tác dụng gây bệnh tích tế bào; một lần nữa cần phải sử dụng FAT để khẳng định sự hiện diện của virus dại. Sau khi tiêm vào nội sọ, virus dại gây ra các dấu hiệu lâm sàng của bệnh dại ở chuột tương đối điển hình nhưng phải được FAT xác nhận. Bởi vì độ nhạy của nuôi cấy tế bào, cũng tương đương thử nghiệm gây nhiễm trên chuột, nó nên được thiết lập trong phòng thí nghiệm của các đơn vị để thay thế các thử nghiệm gây nhiễm trên chuột nhằm tránh sử dụng động vật sống, ít tốn kém hơn và cho kết quả nhanh hơn.

Phát hiện RNA virus dại



Kỹ thuật Reverse transcriptase (RT-PCR) được sử dụng để khuếch đại một đoạn nhất định

của bộ gen virus (RNA virus). Gần đây, realtime-PCR đã được phát triển để tăng độ nhạy và thu được kết quả nhanh hơn. Những kỹ thuật đó có độ nhạy cao nhất.



RT-PCR có thể được sử dụng làm xét nghiệm khẳng định và đặc biệt hữu ích cho chẩn đoán intra-vitam ở người. Tiêu chuẩn hóa và kiểm soát chất lượng nghiêm ngặt là rất cần thiết. Vì PCR có thể tạo ra kết quả dương tính giả hoặc âm tính giả nên chỉ nên sử dụng kết hợp với các kỹ thuật thông thường/truyền thống khác.

Xét nghiệm huyết thanh học



Xét nghiệm huyết thanh học không phù hợp để chẩn đoán bệnh dại ở người và động vật vì các kháng thể đặc hiệu với virus trong huyết thanh có xu hướng xuất hiện tương đối muộn, sau khi xuất hiện các dấu hiệu lâm sàng. Chúng chủ yếu được sử dụng để đánh giá phản ứng miễn dịch đối với vaccin bệnh dại ở người và động vật.

Tiêu chuẩn vàng là xét nghiệm trung hòa virus. Hiệu giá kháng thể trung hòa virus trực tiếp tương ứng với mức độ bảo vệ. Các thử nghiệm trung hòa virus cũng là các xét nghiệm được quy định đối với hoạt động buôn bán và du lịch quốc tế cùng với thú cưng. Cả FAVN (Xét nghiệm trung hòa kháng thể huỳnh quang) và RFFIT (Xét nghiệm nhanh ức chế tiêu điểm huỳnh quang) đều được phê duyệt để xác định hiệu giá của kháng thể trung hòa virus.

ELISA cho kết quả xét nghiệm huyết thanh nhanh chóng, giúp tránh yêu cầu xử lý virus dại sống. Những xét nghiệm này phát hiện các kháng thể có thể liên kết đặc hiệu với kháng nguyên virus dại, chủ yếu là glycoprotein và nucleoprotein của virus dại.

Để biết thêm thông tin, hãy xem Kế hoạch giám sát bệnh dại và Sổ tay hướng dẫn xét nghiệm chẩn đoán và vaccin cho động vật trên cạn của OIE.

PHÒNG CHỐNG BỆNH DẠI

Do tỷ lệ tử vong cao nên việc phòng ngừa bệnh dại là hết sức quan trọng. Vui lòng truy cập trang web của WHO để biết các khuyến nghị mới nhất về điều trị dự phòng bệnh dại Hướng dẫn điều trị dự phòng bệnh dại của WHO.

WHO khuyến cáo mạnh mẽ việc ngừng sử dụng vaccin mô thần kinh và thay thế bằng vaccin có nguồn gốc từ nuôi cấy tế bào cô đặc và tinh khiết (CCDV) và vaccin bệnh dại có nguồn gốc từ phôi trứng. Các loại vaccin được sử dụng phải đáp ứng các tiêu chí về hiệu lực và độ an toàn đối với vaccin của WHO, được đánh giá tốt sau khi trải qua các thử nghiệm được thiết kế phù hợp trên người, ở thực địa.

Phòng bệnh trước phơi nhiễm

Nói chung, nên tiêm vaccin phòng bệnh trước khi phơi nhiễm cho bất kỳ ai có nguy cơ tiếp xúc với virus bệnh dại liên tục, thường xuyên hoặc nhóm có nguy cơ cao, chẳng hạn như những người làm việc trong phòng thí nghiệm nghiên cứu hoặc chẩn đoán bệnh dại, bác sĩ thú y, người xử lý động vật (bao gồm cả người xử lý dơi), người cứu trợ động vật và nhân viên quản lý động vật hoang dã, cũng như những đối tượng khác (đặc biệt là trẻ em) sống trong hoặc đi du lịch đến các khu vực có nguy cơ cao.

Điều trị sau phơi nhiễm

Sau khi phơi nhiễm, việc ngăn ngừa nhiễm trùng hầu như được đảm bảo bằng điều trị dự phòng sau phơi nhiễm, bao gồm điều trị vết thương tại chỗ (xem bên dưới), cần được bắt đầu càng sớm càng tốt sau khi phơi nhiễm, tiếp đó là tiêm vaccin bệnh dại có hiệu lực và hiệu quả đáp ứng các tiêu chí của WHO và gây miễn dịch thụ động khi được chỉ định (mức độ III). Việc đánh giá rủi ro phải được thực hiện bởi một chuyên gia y tế am hiểu về dịch tễ học bệnh dại trong khu vực. Tùy thuộc vào sự giám sát chặt chẽ của phòng thí

nghiêm có thẩm quyền, có thể không khuyến nghị điều trị dự phòng sau phơi nhiễm.

Điều trị vết thương tại chỗ

Bất kỳ vết cắn hoặc vết trầy xước nào có thể bị nhiễm virus bệnh dại cần được rửa ngay bằng nước rửa theo quy trình sơ cứu. Sau đó, phải rửa kỹ trong tối thiểu 15 phút bằng xà phòng và nước, chất tẩy rửa, povidone iod hoặc các chất khác đã được chứng minh có tác dụng tiêu diệt virus bệnh dại hoặc các chất tẩy rửa khác. Điều này sẽ làm

giảm đáng kể khả năng lây nhiễm của virus, nên tránh khâu vết thương. Chảy máu ở bất kỳ vị trí vết thương nào cho thấy khả năng phơi nhiễm nghiêm trọng và phải được tiêm globulin miễn dịch bệnh dại từ người hoặc ngựa. Các phương pháp điều trị khác sau vết cắn nên bao gồm sử dụng kháng sinh và điều trị dự phòng uốn ván.

Ở các quốc gia hoặc khu vực có bệnh dại, việc tiếp xúc với động vật bị nghi ngờ hoặc được xác nhận mắc bệnh dại được WHO phân loại như sau:

Mức độ phơi nhiễm	Mô tả	Điều trị dự phòng sau phơi nhiễm
I	Chạm hoặc cho con vật ăn, liếm chỗ da không lành lặn, tiếp xúc vùng da lành có dịch tiết hoặc chất bài tiết của con vật hoặc người bị bệnh dại	Không được coi là phơi nhiễm nên không yêu cầu điều trị dự phòng sau phơi nhiễm
II	Cắn vào vùng da hở, vết xước nhỏ hoặc vết trầy xước không chảy máu	Cần được tiêm vaccin sớm nhất có thể
III	Cắn thủng hoặc xước da một hoặc nhiều lần, liếm trên vùng da bị trầy xước, làm ô nhiễm màng nhầy bằng nước bọt do liếm và tiếp xúc với dơi	Cần tiêm vaccin và kháng huyết thanh dại ở vị trí cách xa nhau sớm nhất có thể. Kháng huyết thanh có thể được tiêm trong vòng 7 ngày sau khi tiêm mũi vaccin đầu tiên

Để biết thông tin chi tiết về chế độ tiêm chủng, hãy hỏi cơ quan y tế quốc gia có thẩm quyền hoặc xem các trang của WHO về bệnh dại: www.who.int/rabies

Tuy nhiên, cách tốt nhất có thể để ngăn ngừa bệnh dại là tránh xa những động vật nghi ngờ mắc bệnh dại (xem các dấu hiệu lâm sàng).

KIỂM SOÁT BỆNH DẠI

Kiểm soát bệnh dại ở chó

Đặc biệt những động vật cảnh như chó, mèo là những vật trung gian truyền bệnh dại sang người. Bệnh dại do chó gây ra chiếm hơn 99% tổng số ca bệnh dại ở người; một nửa dân số toàn cầu, đặc biệt là ở các nước đang phát triển sống ở các khu vực lưu hành bệnh dại ở chó và được coi là có nguy cơ mắc bệnh dại.

Hiện có nhiều loại vaccin phòng bệnh dại hiệu quả cho động vật, tạo miễn dịch tương đối lâu dài. Ở các quốc gia chịu ảnh hưởng của bệnh chó dại, chương trình tiêm vaccin phòng dại cho chó vẫn là trụ cột trong việc kiểm soát bệnh dại.

Một công cụ mới toàn diện nhằm hướng dẫn những người thực thi các chương trình kiểm

soát bệnh dại ở chó với mục tiêu chung là ngăn ngừa tử vong do bệnh dại ở người là: Kế hoạch phòng ngừa và kiểm soát bệnh dại (Blueprint for Rabies Prevention and Control, www.rabiesblueprint.com).



Ngày nay, nhiều khu vực rộng lớn ở châu Âu đã đạt đến tình trạng không còn bệnh dại, tuy nhiên việc tiêm phòng cho vật nuôi vẫn là một

phần quan trọng trong công tác phòng ngừa. Đi du lịch cùng vật nuôi từ các quốc gia có dịch bệnh dại ở chó và/hoặc có động vật hoang dã đặc hữu là nguy cơ đối với sức khỏe cộng đồng ở châu Âu và có thể dẫn đến tái nhiễm ở các khu vực không có bệnh. Do đó, các luật và quy định

ng nghiêm ngặt đã được thiết lập để kiểm soát việc di chuyển của thú cưng, ví dụ như chó, mèo và chồn sương, phải được tiêm phòng trước khi đi du lịch và phải đạt được đáp ứng miễn dịch đầy đủ (xem chuyển du lịch với thú cưng).



Kiểm soát bệnh dại ở cáo

Bệnh dại ở châu Âu chủ yếu là bệnh dại hoang dã, với các loài động vật hoang dã chiếm khoảng 80% tổng số trường hợp mắc bệnh dại. Trong số này, hơn 80% là cáo đỏ (*Vulpes vulpes*), thuộc họ *Canidae*. Trước đây, các phương pháp kiểm soát bệnh dại ở cáo thông thường như tiêu hủy hoặc đặt bẫy chuyên dụng nhằm mục đích phá vỡ đường lây nhiễm tự nhiên của cáo bằng cách giảm mật độ của chúng. Trên thực tế, tất cả các phương pháp này nhìn chung không có khả năng giảm và duy trì số lượng cáo ở dưới một mức nhất định. Vì vậy, dựa trên nhiều trải nghiệm, không thể giảm tỷ lệ mắc bệnh dại một cách hiệu quả.

Để trả lời hầu hết các câu hỏi về việc kiểm soát bệnh dại ở cáo, module thứ hai (www.foxrabiesblueprint.org) đã được tích hợp nhằm giúp việc kiểm soát bệnh dại ở cáo đỏ bằng cách sử dụng vaccin bệnh dại đường uống (ORV). Kế hoạch chi tiết về phòng chống và kiểm soát bệnh dại ở cáo này đã được phát triển bởi một số chuyên gia về bệnh dại toàn cầu, thuộc “Đội tác phòng chống bệnh dại”. Sáng kiến này được điều phối bởi Liên minh toàn cầu về kiểm soát bệnh dại và được WHO và OIE hỗ trợ nhằm bổ sung cho kế hoạch hiện có với hướng dẫn tương tự để kiểm soát hoặc thậm chí là loại trừ bệnh dại ở cáo, sử dụng chiến lược phòng bệnh dại bằng vaccin đường uống (ORV).



Việc phòng bệnh dại cho cáo bằng vaccin qua đường miệng đã được phát triển cách đây 25 năm, đã mang lại một góc nhìn mới trong việc kiểm soát bệnh dại ở động vật hoang dã. Thử nghiệm thực địa đầu tiên về vaccin phòng bệnh dại bằng đường uống (ORV) cho cáo đã được tiến hành thành công ở Thụy Sĩ vào năm 1978, sau đó là ở Đức vào năm 1983.

Kể từ đó, phương pháp này đã được chứng minh là cách hiệu quả duy nhất để loại bỏ bệnh dại ở cáo. Nếu bệnh dại được loại bỏ ở cáo thì bệnh cũng sẽ biến mất ở vật nuôi. Bệnh dại ở chó gấu trúc du nhập vào các vùng phía đông châu Âu cũng có thể được loại bỏ thành công bằng phương pháp tương tự như đối với cáo.

Kết quả thu được bằng phương pháp này thật nổi bật - số ca mắc bệnh dại hàng năm ở châu Âu đã giảm từ 21.000 ca năm 1990 xuống còn 5.400 ca năm 2004. Ở hầu hết các vùng Tây và Trung Âu, bệnh dại đã được kiểm soát và thanh toán thành công. Cho đến nay một số nước như Phần Lan, Hà

Lan (1991), Ý (1997), Thụy Sĩ (1998), Pháp (2000), Bỉ, Luxembourg (2001), Cộng hòa Séc (2004), Đức (2008) và Áo (2008) đã được tuyên bố chính thức không còn bệnh dại trên cạn.

Năm 2009, Ý tái nhiễm bệnh dại cáo và hiện nay ORV được thực hiện như một biện pháp phòng trừ.



Đối với ORV của cáo và chó gấu trúc, vaccin phòng bệnh dại virus sống đã được biến đổi, sử dụng virus dại sống giảm độc lực hoặc virus tái tổ hợp. Một gói chứa vaccin được bao bọc bởi một lớp mỡ, thường bao gồm bột cá, mỡ và parafin.

Mỗi vaccin cần được rải khắp mọi môi trường sống tiềm năng của cáo (tức là hầu hết mọi nơi). Các hệ thống phân phối mỗi vaccin khác nhau đã được phát triển. Phân phối trên không bằng máy bay, hoặc bằng trực thăng là cách thích hợp và hiệu quả nhất. Phân phối mỗi vaccin thủ công là biện pháp bổ sung và tốt nhất nên được sử dụng ở các khu vực thành thị và ngoại ô (công viên thành phố, nghĩa trang, khu công nghiệp, khu vực tư nhân, v.v.).



BỆNH DẠI DƠI

Thông tin chung

Dơi là ổ chứa và truyền lây lyssavirus bao gồm RABV và các loài, các dòng lyssavirus đặc biệt đa dạng khác nhau trên toàn thế giới (xem Phân loại). Thật không may, những hiểu biết về việc truyền lyssavirus trong các ổ chứa dơi còn rất ít (xem Dơi và Bảo tồn). Các loài dơi cùng khu vực phân bố có thể góp phần vào sự lưu hành của lyssavirus trong

một hoặc nhiều vật chủ chứa.

Bệnh dại có thể lây truyền sang người qua vết cắn của dơi bị nhiễm bệnh. Tiêm vaccin phòng bệnh dại được phép lưu hành, có thể ngăn ngừa bệnh, và những người xử lý dơi được khuyến cáo nên tiêm vaccin phòng bệnh. Nên cân nhắc điều trị dự phòng sau phơi nhiễm khi xảy ra tiếp xúc giữa người và dơi, trừ khi người bị phơi nhiễm có thể loại trừ vết cắn hoặc vết xước hoặc tiếp xúc với dịch màng nhầy (xem Phòng ngừa).

Ở châu Âu, sáu loài lyssavirus khác nhau được biết là lưu hành ở dơi. European bat Lyssavirus 1 (EBLV-1) phổ biến rộng rãi và có mối liên hệ đặc hiệu với dơi Serotine (*Eptesicus serotinus*, *E. isabellinus* trên bán đảo Iberia), trong khi EBLV-2 có liên quan đến dơi Daubenton (*M. daubentonii*) và chỉ được báo cáo ở một số quốc gia. Bokeloh bat Lyssavirus (BBLV), một loại lyssavirus mới, đã được phân lập nhiều lần từ loài dơi Natterer (*Myotis nattereri*) ở Đức và Pháp. Các chủng virus được phân lập từ một loài dơi cánh cong bình thường ở vùng Caucasus (*Miniopterus schreibersi*) đã cho kết quả xét nghiệm dương tính với bệnh dại và lyssavirus phân lập được đặt tên là West Caucasian Bat Lyssavirus (WCBV). Ngoài ra, Lleida bat lyssavirus (LLEBV) được phân lập từ loài dơi cánh cong, bị dại, ở Tây Ban Nha và Pháp. Gần đây, một thành viên dự bị mới thuộc chi lyssavirus, được đặt tên là Kotlahti bat lyssavirus, đã được phát hiện ở loài dơi Brandt (*Myotis brandtii*) ở Phần Lan.

Trong bốn thập kỷ qua, hơn 1.100 trường hợp mắc bệnh dại ở dơi đã được báo cáo ở châu Âu. Phần lớn số dơi dương tính có nguồn gốc từ Đan Mạch, Hà Lan, Đức, Pháp và Ba Lan, chiếm hơn 90% tổng số dơi dương tính được ghi nhận trong khoảng thời gian này. Các trường hợp dơi dại cũng được phát hiện lẻ tẻ ở Tây Ban Nha, Thụy Sĩ, Anh, Cộng hòa Séc, Slovakia, Hungary, Ukraine, Nga, Na Uy và Phần Lan. Phần lớn các trường hợp bệnh dại ở dơi là do EBLV-1 gây ra. Mặc dù mức độ giám sát bệnh dại ở châu Âu vẫn còn rất không đồng đều, nhưng có thể thừa nhận rằng bệnh dại ở dơi xảy ra trên khắp châu Âu.

Sự lây truyền bệnh dại từ dơi sang động vật có vú trên cạn (lan truyền) hiếm khi xảy ra. Năm 1998 và 2002, các ca bệnh dại do EBLV-1 gây ra đã được phát hiện trên cừu ở Đan Mạch. Vụ lây lan đầu tiên sang các loài động vật hoang dã được xác nhận vào năm 2001 khi ở Đức, một con chồn đã có kết quả xét nghiệm dương tính với EBLV-1. Pháp cũng báo

cáo trường hợp nhiễm EBLV-1 ở hai con mèo, lần lượt vào năm 2003 và 2007. Cho đến nay, sự lây lan

của EBLV-2, BBLV, WCBV và LLEBV sang động vật vẫn chưa được báo cáo.



Hình 7. Các trường hợp mắc bệnh dại ở dơi được báo cáo ở châu Âu trong giai đoạn 2000-2018, được hiển thị trực quan bằng công cụ lập bản đồ, được triển khai trên trang web Bản tin Bệnh dại ở châu Âu

Mặc dù nguy cơ phơi nhiễm với lyssavirus ở dơi là thấp, nhưng các trường hợp mắc bệnh dại lẻ tẻ ở người sau khi bị dơi cắn, đã từng được mô tả. Năm 1977, trường hợp nhiễm EBLV-1 đầu tiên ở người được xác nhận, liên quan đến vết cắn của dơi ở châu Âu đã được báo cáo ở Ukraine. Một trường hợp nữa, nhiễm EBLV-1 gây tử vong ở người, xảy ra vào năm 1985 ở Nga. Một nhà sinh vật học người Thụy Sĩ bị dơi cắn nhiều lần đã chết ở Phần Lan vào năm 1985. Bệnh dại đã được phòng thí nghiệm xác nhận và EBLV-2 lần đầu tiên được phân lập. Trường hợp thứ hai được xác nhận nhiễm EBLV-2, sau khi tiếp xúc với dơi, là một nhà bảo tồn dơi, 56 tuổi đến từ Angus, Scotland, qua đời vào tháng 11 năm 2002. Cả hai nhà sinh vật học về dơi đều không được tiêm phòng bệnh dại. Một trường hợp khác mắc bệnh dại liên quan đến dơi đã được báo cáo ở Ukraine, mặc dù các xét nghiệm trong phòng thí nghiệm chưa được xác nhận.

Vấn đề bảo tồn

Dơi là loài động vật có tính chuyên biệt cao, rất hấp dẫn. Chúng là loài động vật có vú duy nhất có khả năng bay thực sự. Với hơn 1.200 loài dơi trên khắp thế giới, chúng chiếm 1/4 tổng số loài động vật có vú. Dơi thường được coi là “loài chủ chốt” vì chúng rất cần thiết cho hệ sinh thái trên toàn thế giới. Ví dụ, phần lớn dơi là loài ăn côn trùng và chỉ ăn côn trùng bay đêm, bao gồm nhiều loài gây hại nông nghiệp. Do là loài ăn côn trùng bay đêm chính, dơi đóng vai trò quan trọng trong việc kiểm soát quần thể côn trùng. Khoảng một phần ba tổng số loài dơi hiện có ăn trái cây hoặc mật

hoa, và bằng cách đó sẽ thụ phấn cho nhiều loại cây và phát tán hạt giống, bao gồm cả các loại cây thương phẩm mà chúng ta sử dụng. Thật không may, loài dơi thường không nhận được sự ghi nhận toàn diện mà chúng xứng đáng được nhận.

Với 53 loài dơi khác nhau được biết đến, châu Âu là một trong những nơi có số lượng loài dơi phong phú và đa dạng nhất so với các nơi khác trên thế giới. Nhiều loài dơi châu Âu đang bị đe dọa, theo Danh sách đỏ các loài bị đe dọa (IUCN), và do đó được bảo vệ bằng các quy định tại Chỉ thị 92/43/EEC của Hội đồng Liên minh châu Âu về bảo tồn môi trường sống tự nhiên và các loài động, thực vật hoang dã; Hiệp định về Bảo tồn Dơi ở châu Âu (EUROBATS) năm 1991 hoặc theo luật pháp quốc gia.

Ở châu Âu, hầu hết dơi đậu hoặc ngủ đông trên cây, tòa nhà hoặc các phòng dưới lòng đất như hang động, đường hầm hoặc hầm mỏ. Trong các tòa nhà, chúng thích ở gác mái, ván sàn hoặc các khu vực phía sau cửa chớp. Dơi không hung dữ, mặc dù giống như bất kỳ loài động vật hoang dã nào, chúng có thể cắn để tự vệ nếu bị chạm vào. Mặc cho thực tế là một số loài dơi là ổ chứa lyssavirus, nhưng không có lý do gì để tiêu diệt đàn dơi vì (i) có rất ít cơ hội tiếp xúc với con người và (ii) có sẵn phương pháp dự phòng trước và sau phơi nhiễm. Giết dơi là bất hợp pháp.

Người dịch: **TS. Ngô Chung Thủy** - Viện Thú y (theo: <https://www.who-rabies-bulletin.org/site-page/bat-rabies-conservation-issues/>).