

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO **BỘ Y TẾ**
VIỆN SÓT RÉT - KÝ SINH TRÙNG - CÔN TRÙNG TRUNG ƯƠNG

LÊ ĐÌNH VĨNH PHÚC

**NGHIÊN CỨU ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG
VÀ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ BẰNG THIABENDAZOLE TRÊN
NGƯỜI MẮC BỆNH ẬU TRÙNG GIUN ĐỬA CHÓ, MÈO
TẠI TRUNG TÂM MEDIC THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH
(2017 - 2019)**

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HÀ NỘI - 2021

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO **BỘ Y TẾ**
VIỆN SÓT RÉT - KÝ SINH TRÙNG - CÔN TRÙNG TRUNG ƯƠNG

LÊ ĐÌNH VĨNH PHÚC

**NGHIÊN CỨU ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG
VÀ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ BẰNG THIABENDAZOLE TRÊN
NGƯỜI MẮC BỆNH ẬU TRÙNG GIUN ĐỪA CHÓ, MÈO
TẠI TRUNG TÂM MEDIC THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH
(2017 - 2019)**

Chuyên ngành: Truyền nhiễm và các bệnh nhiệt đới
Mã số: 972 01 09

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

NGƯỜI HƯỚNG DẪN KHOA HỌC:

- 1. TS.BS. HUỲNH HỒNG QUANG**
- 2. PGS.TS. CAO BÁ LỢI**

HÀ NỘI - 2021

LỜI CAM ĐOAN

Tôi xin cam đoan đây là công trình nghiên cứu của riêng tôi, do chính tôi thực hiện. Các số liệu, kết quả trong luận án là trung thực, chính xác và chưa từng được công bố trên bất kỳ công trình nào khác. Các bước tiến hành của đề tài đúng như đề cương nghiên cứu, chấp hành y đức trong tiến hành nghiên cứu.

Tác giả luận án

Lê Đình Vĩnh Phúc

LỜI CẢM ƠN

Với lòng chân thành, tôi xin bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc đối với TS. Huỳnh Hồng Quang, PGS.TS. Cao Bá Lợi - những người Thầy, người cán bộ khoa học đã tận tình chỉ dẫn, giúp đỡ và dìu dắt tôi trong học tập, nghiên cứu để hoàn thành luận án.

Tôi xin trân trọng cảm ơn tới PGS. TS. Trần Thanh Dương, Viện trưởng cùng Ban Lãnh đạo Viện Sốt rét - Ký sinh trùng - Côn trùng Trung ương.

Tôi xin cảm ơn Tập thể cán bộ Phòng Khoa học và Đào tạo Sau Đại học Viện Sốt rét - Ký sinh trùng - Côn trùng Trung ương đã tận tình giúp đỡ tôi trong suốt thời gian học tập.

Tôi biết ơn Thầy Phan Thanh Hải - Giám đốc và tập thể Quý Bác sĩ, Quý đồng nghiệp trung tâm Medic thành phố Hồ Chí Minh đã tạo điều kiện, giúp đỡ tôi trong quá trình học tập, triển khai đề tài nghiên cứu.

Cuối cùng, tôi xin bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc đến Cha Mẹ kính yêu, các Anh Chị Em trong gia đình và người vợ yêu quý, các con gái bé bỏng - tất cả là nguồn động viên, khuyến khích và chia sẻ để tôi hoàn thành luận án này.

Lê Đình Vĩnh Phúc

DANH MỤC MỘT SỐ KÝ HIỆU, TỪ VIẾT TẮT

Từ viết tắt	Tiếng Anh	Tiếng Việt
ALT	Alanine aminotransferase	
AST	Aspartate aminotransferase	
AT		Ấu trùng
ATDC		Ấu trùng di chuyển
ATGĐCM		Ấu trùng giun đũa chó, mèo
ATP	Adenosine triphosphate	
BCAT		Bạch cầu ái toan
BMI	Body Mass Index	Chỉ số khối cơ thể
BN		Bệnh nhân
CDC	Centers for Disease Control and Prevention	Trung tâm Kiểm soát và Phòng ngừa bệnh tật
CLM	Cutaneous Larva Migrans	Ấu trùng di chuyển dưới da
cs		cộng sự
CT	Covert/Common Toxocariasis	Bệnh toxocariasis thể thông thường
CT scan	Computed Tomography scan	Chụp cắt lớp vi tính
DNA	Deoxyribonucleic acid	
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	Phương pháp xét nghiệm miễn dịch hấp phụ liên kết enzyme
FDA	Food and Drug Administration	Cơ quan Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm
IFN- γ	Interferon gamma	
IgE, IgM, IgG	Immunoglobulin E, M, G	Globulin miễn dịch E, M, G
IL	Interleukin	

ITS	Internal transcribed spacer	
KHV		Kính hiển vi
KST		Ký sinh trùng
MRI	Magnetic Resonance Imaging	Chụp cộng hưởng từ
NLM/NT	Neural Larva Migrans/ Neurotoxocariasis	Ấu trùng di chuyển thể thần kinh
OD	Optical density	Mật độ quang
OLM	Ocular Larva Migrans	Ấu trùng di chuyển thể mắt
PCR	Polymerase Chain Reaction	Phản ứng chuỗi trùng hợp
TES - Ag	<i>Toxocara canis</i> Excretory secretory Antigen	Kháng nguyên ngoại tiết của <i>Toxocara canis</i>
TGF- β	Transforming Growth Factor beta	
Th	T helper cell	Tế bào T trợ giúp
VLM	Visceral Larva Migrans	Ấu trùng di chuyển nội tạng
WHO	World Health Organisation	Tổ chức Y tế Thế giới

MỤC LỤC

DANH MỤC MỘT SỐ KÝ HIỆU, TỪ VIẾT TẮT	iii
DANH MỤC HÌNH.....	xii
ĐẶT VẤN ĐỀ	1
Chương 1 TỔNG QUAN TÀI LIỆU	3
1.1. Giới thiệu về bệnh ấu trùng giun đũa chó, mèo <i>Toxocara</i> spp. ở người ...	3
1.2. Lịch sử nghiên cứu bệnh ấu trùng giun đũa chó, mèo ở người	4
1.3. Tác nhân gây bệnh	6
1.3.1. Phân loại khoa học	6
1.3.2. Hình thái học của <i>Toxocara</i> spp.	6
1.4. Một số đặc điểm dịch tễ bệnh ấu trùng giun đũa chó, mèo ở người.....	7
1.4.1. Phân bố dịch tễ bệnh ấu trùng giun đũa chó, mèo	7
1.4.2. Yếu tố nguy cơ nhiễm ấu trùng <i>Toxocara</i> spp.....	9
1.4.3. Tình hình nghiên cứu dịch tễ học bệnh ấu trùng giun đũa chó, mèo	10
1.4.4. Phương thức lây nhiễm	13
1.5. Chu kỳ sinh học của giun đũa chó, mèo	13
1.6. Đặc điểm lâm sàng bệnh ấu trùng giun đũa chó, mèo ở người.....	15
1.6.1. Thể ấu trùng di chuyển nội tạng.....	15
1.6.2. Thể ấu trùng di chuyển ở mắt	16
1.6.3. Thể ấu trùng di chuyển ở thần kinh	16
1.6.4. Thể lâm sàng không đặc hiệu.....	17
1.7. Cơ sở đáp ứng miễn dịch chống lại <i>Toxocara</i> spp. trên người.....	18
1.7.1. Vai trò của kháng thể IgG trong bệnh ấu trùng giun đũa chó, mèo ở người.....	19
1.7.2. Vai trò của IgE trong bệnh ấu trùng giun đũa chó, mèo ở người	20
1.7.3. Vai trò bạch cầu ái toan trong bệnh ấu trùng giun đũa chó, mèo ở người.....	20
1.8. Các phương pháp xét nghiệm trong bệnh ấu trùng giun đũa chó, mèo ...	21
1.8.1. Chẩn đoán sinh học phân tử.....	22

1.8.2. Chẩn đoán huyết thanh học	23
1.9. Chẩn đoán ca bệnh ấu trùng giun đũa chó, mèo trên lâm sàng.....	24
1.9.1. Định nghĩa ca bệnh theo Pawlowski	24
1.9.2. Định nghĩa ca bệnh theo Bộ Y tế (2016)	25
1.9.3. Định nghĩa ca bệnh theo Bộ Y tế (2020)	25
1.9.4. Chẩn đoán các thể bệnh ấu trùng di chuyển do <i>Toxocara</i> spp.	26
1.10. Điều trị bệnh ấu trùng giun đũa chó, mèo ở người	28
1.10.1. Điều trị nội khoa.....	28
1.10.2. Điều trị ngoại khoa.....	30
1.10.3. Đánh giá kết quả và theo dõi sau điều trị.....	30
1.11. Tình hình nghiên cứu điều trị bệnh ấu trùng giun đũa chó, mèo ở người.....	32
1.11.1. Trên thế giới.....	32
1.11.2. Tại Việt Nam.....	33
1.12. Phòng chống bệnh ấu trùng giun đũa chó, mèo ở người	34
1.12.1. Nguyên tắc	34
1.12.2. Vệ sinh môi trường, loại bỏ tác nhân gây bệnh	35
1.12.3. Nghiên cứu vaccine phòng bệnh.....	35
Chương 2 ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	37
2.1. Mục tiêu 1: Mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng ở người mắc bệnh ấu trùng giun đũa chó, mèo điều trị tại trung tâm Medic thành phố Hồ Chí Minh	37
2.1.1. Đối tượng nghiên cứu.....	37
2.1.2. Địa điểm và thời gian nghiên cứu	38
2.1.3. Phương pháp nghiên cứu.....	38
2.1.4. Nội dung nghiên cứu.....	39
2.1.5. Các kỹ thuật sử dụng trong nghiên cứu	40
2.1.6. Các biến số và chỉ số đánh giá	42
2.2. Mục tiêu 2: Đánh giá kết quả và tính an toàn điều trị bằng thiabendazole ở người mắc bệnh ấu trùng giun đũa chó, mèo.....	47
2.2.1. Đối tượng nghiên cứu.....	47

2.2.2. Địa điểm và thời gian nghiên cứu	48
2.2.3. Phương pháp nghiên cứu.....	48
2.2.4. Nội dung nghiên cứu	49
2.2.5. Các kỹ thuật sử dụng trong nghiên cứu	51
2.2.6. Các biến số và chỉ số đánh giá	51
2.2.7. Phương pháp xử lý số liệu.....	54
2.3. Sơ đồ nghiên cứu.....	55
2.4. Phương pháp kiểm soát nhiễu và hạn chế sai số	55
2.5. Đạo đức trong nghiên cứu	56
2.5.1. Thành viên tham gia nghiên cứu.....	56
2.5.2. Đối tượng tham gia nghiên cứu.....	57
2.5.3. Hội đồng Khoa học và Đạo đức Y sinh học	57
2.5.4. Quản lý dữ liệu.....	57
2.5.5. Dịch vụ chăm sóc y tế	58
Chương 3 KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU	59
3.1. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng ở người mắc bệnh ấu trùng giun đũa chó, mèo tại trung tâm Medic thành phố Hồ Chí Minh (2017 - 2019).....	59
3.1.1. Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu.....	59
3.1.3. Đặc điểm cận lâm sàng ở người mắc bệnh ấu trùng giun đũa chó, mèo	66
3.2. Kết quả và tính an toàn điều trị bằng thiabendazole ở người mắc bệnh ấu trùng giun đũa chó, mèo tại trung tâm Medic thành phố Hồ Chí Minh	73
3.2.2. Đánh giá tính an toàn điều trị bằng thiabendazole ở người mắc bệnh ấu trùng giun đũa chó, mèo	96
Chương 4 BÀN LUẬN	99
4.1. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng ở người mắc bệnh ấu trùng giun đũa chó, mèo tại trung tâm Medic thành phố Hồ Chí Minh (2017 - 2019).....	99
4.1.1. Thông tin về đối tượng nghiên cứu.....	99
4.1.2. Một số đặc điểm lâm sàng trên bệnh nhân tham gia nghiên cứu.....	102

4.1.3. Một số đặc điểm cận lâm sàng trên bệnh nhân tham gia nghiên cứu .	112
4.2. Kết quả và tính an toàn của thiabendazole trong điều trị bệnh ấu trùng giun đũa chó, mèo tại điểm nghiên cứu	124
4.2.1. Kết quả điều trị bằng thiabendazole trên người bệnh ấu trùng giun đũa chó, mèo	124
4.2.2. Tính an toàn của thiabendazole trong điều trị bệnh ấu trùng giun đũa chó, mèo ở người.....	134
KẾT LUẬN	140
KIẾN NGHỊ.....	142
TÍNH KHOA HỌC, TÍNH MỚI, TÍNH THỰC TIỄN CỦA LUẬN ÁN.....	143
TÀI LIỆU THAM KHẢO	

DANH MỤC BẢNG

Bảng 1.1. Liều thuốc thiabendazole dùng theo cân nặng	29
Bảng 2.1. Các biến số sử dụng trong nghiên cứu	42
Bảng 2.2. Định nghĩa các chỉ số, biến số và phương pháp thu thập	45
Bảng 2.3. Cỡ mẫu tối thiểu dựa trên tỷ lệ điều trị thất bại của thiabendazole	48
Bảng 2.4. Liều thuốc thiabendazole dùng trong nghiên cứu	49
Bảng 2.5. Các chỉ số đánh giá kết quả điều trị	51
Bảng 2.6. Đánh giá tác dụng không mong muốn của thuốc thiabendazole ...	52
Bảng 3.1. Tỷ lệ bệnh nhân theo tỉnh, thành phố (n = 120)	59
Bảng 3.2. Tuổi trung bình và phân bố theo nhóm tuổi (n = 120)	60
Bảng 3.3. Tỷ lệ bệnh nhân theo tuổi và giới tính (n = 120)	61
Bảng 3.4. Đặc điểm cơ địa và yếu tố tiền sử (n = 120)	61
Bảng 3.5. Tỷ lệ bệnh nhân theo nghề nghiệp (n = 120)	62
Bảng 3.6. Tỷ lệ bệnh nhân theo trình độ học vấn (n = 120)	62
Bảng 3.7. Tỷ lệ bệnh nhân theo dân tộc (n = 120)	63
Bảng 3.8. Tỷ lệ bệnh nhân theo yếu tố liên quan (n = 120)	63
Bảng 3.9. Phân bố thời gian biểu hiện bệnh trước khi khám (n = 120)	64
Bảng 3.10. Phân bố lý do khám bệnh ở nhóm bệnh nhân nghiên cứu (n = 120) ..	64
Bảng 3.11. Triệu chứng trên da và niêm mạc (n = 120)	65
Bảng 3.12. Triệu chứng trên cơ quan thần kinh (n = 120)	65
Bảng 3.13. Triệu chứng trên cơ quan tiêu hóa (n = 120)	65
Bảng 3.14. Triệu chứng trên cơ quan hô hấp (n = 120)	66
Bảng 3.15. Số lượng bạch cầu trong máu ngoại biên (n = 120)	66
Bảng 3.16. Số lượng bạch cầu ái toan trong máu ngoại biên (n = 120)	67
Bảng 3.17. Nồng độ IgE toàn phần trong huyết thanh (n = 120)	68
Bảng 3.18. Mật độ quang anti- <i>Toxocara</i> spp. IgG (n = 120)	69
Bảng 3.19. Chỉ số enzyme gan trong mẫu nghiên cứu (n = 120)	70
Bảng 3.20. Đặc điểm tổn thương gan trên chẩn đoán hình ảnh (n = 120)	70
Bảng 3.21. Sự liên quan giữa đặc điểm lâm sàng và các chỉ tiêu xét nghiệm (BCAT, IgE và IgG) (n = 120)	71
Bảng 3.22. Đặc điểm nhóm điều trị bằng thuốc thiabendazole (n = 80)	73

Bảng 3.23. Triệu chứng da, niêm mạc trước và sau điều trị 1 tháng (n = 80)	75
Bảng 3.24. Triệu chứng tiêu hóa trước và sau điều trị 1 tháng (n = 80).....	75
Bảng 3.25. Triệu chứng thần kinh trước và sau điều trị 1 tháng (n = 80)	76
Bảng 3.26. Triệu chứng hô hấp trước và sau điều trị 1 tháng (n = 80).....	76
Bảng 3.27. Số lượng bạch cầu trước và sau điều trị 1 tháng (n = 80)	77
Bảng 3.28. Số lượng bạch cầu ái toan trước và sau điều trị 1 tháng (n = 80)	77
Bảng 3.29. Nồng độ IgE toàn phần trước và sau điều trị 1 tháng (n = 80).....	78
Bảng 3.30. Mật độ quang của anti- <i>Toxocara</i> spp. IgG bằng xét nghiệm ELISA trước và sau điều trị 1 tháng (n = 80)	78
Bảng 3.31. Chỉ số enzyme gan trước và sau điều trị 1 tháng (n = 80).....	79
Bảng 3.32. Kết quả điều trị trên lâm sàng, cận lâm sàng sau 1 tháng (n = 80).....	80
Bảng 3.33. Triệu chứng da, niêm mạc trước và sau điều trị 1; 3 tháng (n = 80).....	81
Bảng 3.34. Tỷ lệ triệu chứng tiêu hóa trước và sau điều trị 1; 3 tháng (n = 80).....	82
Bảng 3.35. Triệu chứng thần kinh trước và sau điều trị 1; 3 tháng (n = 80) ..	82
Bảng 3.36. Tỷ lệ triệu chứng hô hấp trước và sau điều trị 1; 3 tháng (n = 80).....	83
Bảng 3.37. So sánh số lượng bạch cầu trước và sau điều trị 1; 3 tháng (n = 80)	83
Bảng 3.38. Số lượng bạch cầu ái toan trước và sau điều trị 1; 3 tháng (n = 80).....	84
Bảng 3.39. Chỉ số enzyme gan trước và sau điều trị 1; 3 tháng (n = 80)	84
Bảng 3.40. Nồng độ IgE toàn phần trước và sau điều trị 1; 3 tháng (n = 80).	85
Bảng 3.41. Mật độ quang của anti- <i>Toxocara</i> spp. IgG bằng xét nghiệm ELISA trước và sau điều trị 1; 3 tháng (n = 80)	86
Bảng 3.42. Kết quả điều trị trên lâm sàng, cận lâm sàng sau 3 tháng (n = 80).....	87
Bảng 3.43. Tỷ lệ triệu chứng trên da, niêm mạc trước và sau điều trị (n = 80).....	88
Bảng 3.44. Tỷ lệ triệu chứng tiêu hóa trước và sau điều trị (n = 80).....	89
Bảng 3.45. Tỷ lệ triệu chứng thần kinh trước và sau điều trị (n = 80)	89
Bảng 3.46. Tỷ lệ triệu chứng hô hấp trước và sau điều trị (n = 80).....	90
Bảng 3.47. Tỷ lệ các nhóm bạch cầu trước và sau điều trị (n = 80)	90
Bảng 3.48. Số lượng bạch cầu ái toan trước và sau điều trị (n = 80)	91
Bảng 3.49. Nồng độ IgE toàn phần trước và sau điều trị 6 tháng (n = 80).....	92
Bảng 3.50. Mật độ quang của anti- <i>Toxocara</i> spp. IgG bằng xét nghiệm ELISA trước và sau điều trị (n = 80)	93
Bảng 3.51. Kết quả điều trị trên lâm sàng, cận lâm sàng sau 6 tháng (n = 80).....	95
Bảng 3.52. Kết quả điều trị sau 6 tháng (n = 80).....	96

Bảng 3.53. Chỉ số enzyme gan trước và sau điều trị 6 tháng (n = 80).....	96
Bảng 3.54. Chỉ số huyết học trước và sau điều trị 6 tháng (n = 80)	97
Bảng 3.55. Tác dụng không mong muốn có thể của thiabendazole (n = 80) .	98

DANH MỤC HÌNH

Hình 1.1: Các giai đoạn phôi hóa của trứng <i>T. canis</i>	7
Hình 1.2: Tỷ lệ huyết thanh dương tính <i>Toxocara</i> spp. ở người trên toàn cầu	11
Hình 1.3: Chu trình sinh học phát triển của <i>Toxocara</i> spp.	14
Hình 2.1: Thuốc thiabendazole	50
Hình 3.1: Phân bố bạch cầu ái toan trong mẫu nghiên cứu (n = 120)	67
Hình 3.2: Phân bố nồng độ IgE toàn phần trong mẫu nghiên cứu (n = 120)..	68
Hình 3.3: Phân bố mật độ quang anti- <i>Toxocara</i> spp. IgG (n = 120)	69
Hình 3.4: Mối liên quan giữa nồng độ IgE và bạch cầu ái toan (n = 120)	72
Hình 3.5: Mối liên quan giữa bạch cầu ái toan và mật độ quang (n = 120) ...	72
Hình 3.6: Mối liên quan giữa nồng độ IgE và mật độ quang (n = 120).....	73
Hình 3.7: Diễn biến số lượng bạch cầu ái toan trước và sau điều trị (n = 80)	91
Hình 3.8: Diễn biến nồng độ IgE toàn phần trước và sau điều trị (n = 80)	93
Hình 3.9: Mật độ quang anti- <i>Toxocara</i> spp. IgG trước và sau điều trị (n = 80)	94
Hình 3.10: Tốc độ giảm chỉ tiêu xét nghiệm trước và sau điều trị (n = 80) ...	94

ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh do ấu trùng giun đũa chó, mèo là thuật ngữ lâm sàng chỉ bệnh ký sinh trùng lây truyền từ động vật sang người (parasitic zoonosis) do ấu trùng *Toxocara canis* (từ chó) hoặc *Toxocara cati* (từ mèo) gây ra. Người đóng vai trò là vật chủ tình cờ do nuốt phải trứng có phôi từ đất, từ thức ăn bị ô nhiễm, do tay tiếp xúc trực tiếp với chó, mèo dính trứng *Toxocara* spp. trên lông đưa vào miệng hay ăn thịt hay nội tạng của một số loài gia súc, gia cầm có chứa ấu trùng giai đoạn 3 do chế biến chưa nấu chín [1]. Sau khi nuốt phải, trứng có phôi nở thành ấu trùng ở thành ruột non, ấu trùng đi xuyên qua thành ruột vào tuần hoàn hệ thống đến các cơ quan trong cơ thể gây hội chứng ấu trùng di chuyển, chính là các “vấn đề” của bệnh ấu trùng giun đũa chó, mèo ở người.

Trên thế giới có 1/5 dân số thế giới tương đương 1,4 tỷ người tiếp xúc mầm bệnh *Toxocara* spp. và tỷ lệ lưu hành huyết thanh khác nhau ở các quốc gia, ước tính tỷ lệ trung bình thế giới là 19,0% qua phân tích tổng hợp từ năm 1980 - 2019 [2]. Phân tích xu hướng nghiên cứu bệnh ấu trùng giun đũa chó, mèo ở người từ năm 1932 - 2015 cho thấy sự quan tâm của cộng đồng khoa học quốc tế ngày càng tăng thể hiện qua số lượng ấn phẩm công bố hàng năm [3]. Tuy nhiên, những hiểu biết về tác động sức khỏe của bệnh trên toàn cầu còn hạn chế vì thiếu bằng chứng về mặt dịch tễ, lâm sàng, xét nghiệm cũng như hiệu quả của can thiệp điều trị, điều này được một số tác giả gọi là “khoảng trống kiến thức - knowledge gap” [4], [5], [6]. Tại Việt Nam, các điều tra dịch tễ học huyết thanh bằng phương pháp ELISA và can thiệp cộng đồng bệnh ấu trùng giun đũa chó, mèo ở người cho thấy tỷ lệ nhiễm cao hơn trung bình thế giới [7], [8], [9], [10].

Về mặt chẩn đoán, việc chẩn đoán xác định ca bệnh ấu trùng giun đũa chó, mèo ở người lâm sàng và xét nghiệm không đặc hiệu; bạch cầu ái toan trong máu ngoại biên và nồng độ IgE toàn phần huyết thanh tăng trong nhiều bệnh lý nhiễm ký sinh trùng khác; xét nghiệm ELISA tìm kháng thể IgG trong huyết thanh có thể dương tính tồn tại kéo dài, không phân biệt được tình trạng đang nhiễm hay nhiễm cũ; soi phân dưới kính hiển vi tìm trứng hay ấu trùng không thực hiện vì *Toxocara* spp. không phát triển thành con trưởng thành đẻ trứng trong ruột người, sinh thiết

tồn thương tìm ấu trùng hoặc phát hiện DNA của *Toxocara* spp. trong mô hoặc mẫu bệnh phẩm bằng kỹ thuật sinh học phân tử là tiêu chuẩn vàng chẩn đoán song hiếm khi sinh thiết bắt được ấu trùng và do đó khó khả thi trên lâm sàng [11].

Về điều trị, đến nay, nhiều thuốc kháng ký sinh trùng đã được thử nghiệm lâm sàng trên động vật nhưng thử nghiệm lâm sàng đánh giá hiệu quả thuốc trên người còn ít, được tiến hành trên cỡ mẫu nhỏ, các nghiên cứu đã thực hiện khá lâu và đánh giá các biến số đầu ra còn hạn chế so với bối cảnh hiện nay. Điều này làm hạn chế sự lựa chọn thuốc điều trị trên lâm sàng. Các dẫn xuất benzimidazole được chứng minh có hiệu quả trong điều trị bệnh ấu trùng giun đũa chó, mèo ở người, trong đó albendazole là lựa chọn ưu tiên [12]. Tuy nhiên, liệu trình điều trị albendazole tối ưu và kết quả điều trị khác nhau tùy thuộc vào từng nghiên cứu [13].

Ngoài albendazole, thiabendazole với cơ chế tác động ức chế enzyme fumarate reductase của ký sinh trùng từ đó ức chế quá trình tạo ATP ở ty thể cũng là một lựa chọn trong điều trị bệnh ấu trùng giun đũa chó, mèo được FDA Mỹ công nhận [14] và được đưa vào Hướng dẫn chẩn đoán, điều trị từ năm 2020 [15], nhưng tại Việt Nam các nghiên cứu đánh giá về kết quả và tính an toàn của thiabendazole trong điều trị bệnh ấu trùng giun đũa chó, mèo còn hạn chế về mặt số lượng.

Các khó khăn, tồn tại về chẩn đoán, điều trị bệnh ấu trùng giun đũa chó, mèo ở người nêu trên đặt ra yêu cầu cần thiết phải tiến hành các nghiên cứu chuyên sâu nhằm cung cấp các dữ liệu lâm sàng, xét nghiệm cũng như kết quả điều trị, tính an toàn của thuốc nhất là tại các vùng bệnh có tỷ lệ huyết thanh lưu hành cao như nước ta. Chúng tôi tiến hành đề tài: “Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả điều trị bằng thiabendazole trên người mắc bệnh ấu trùng giun đũa chó, mèo tại trung tâm Medic thành phố Hồ Chí Minh (2017 - 2019)” nhằm mục tiêu:

1. Mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng ở người mắc bệnh ấu trùng giun đũa chó, mèo (toxocariasis) điều trị tại Trung tâm Medic thành phố Hồ Chí Minh (2017 - 2019).
2. Đánh giá kết quả và tính an toàn của thiabendazole trong điều trị người mắc bệnh ấu trùng giun đũa chó, mèo.

Chương 1

TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. Giới thiệu về bệnh ấu trùng giun đũa chó, mèo *Toxocara* spp. ở người

Bệnh ấu trùng giun đũa chó, mèo (ATGĐCM) ở người do tác nhân *T. canis* hoặc *T. cati* gây ra hiện đang là vấn đề sức khỏe được quan tâm của cộng đồng khoa học trên thế giới thể hiện qua số lượng ấn phẩm báo cáo đăng tải trên y văn ngày càng tăng từ các nước Châu Á, Châu Phi, Châu Đại Dương, Châu Âu và Châu Mỹ. Phân tích xu hướng nghiên cứu bệnh ATGĐCM từ năm 1932 - 2015 trên phạm vi toàn cầu cho thấy ấn phẩm dạng bài báo là phổ biến nhất (83,62%). Mỹ và Nhật Bản là hai nước có số nghiên cứu đơn lẻ hoặc hợp tác quốc tế về bệnh ATGĐCM nhiều nhất, tiếp đó là Brazil và Anh [3]. Tại Việt Nam, bệnh ATGĐCM thuộc nhóm C trong Luật Phòng, chống bệnh truyền nhiễm [16] và là một trong những bệnh ký sinh trùng (KST) lây truyền từ động vật sang người phổ biến.

Vật chủ chính của *Toxocara* spp. là chó, mèo trong đó *Toxocara* spp. phát triển thành con trưởng thành sống trong ruột non của vật chủ chính. Chó, mèo mắc do ăn phải trứng có phôi từ nguồn ô nhiễm như đất, thức ăn hoặc nhiễm do chó mẹ bị nhiễm lây truyền cho con qua nhau thai hay mèo mẹ lây truyền cho con qua hoạt động bú sữa mẹ. Trong khi đó, con người là vật chủ tình cờ mắc do nuốt phải trứng *Toxocara* spp. có chứa ấu trùng (AT) giai đoạn 3, trứng nở thành AT nhưng không phát triển thành con trưởng thành, trở thành “ngõ cụt ký sinh” trong cơ thể người. Các AT có khả năng di chuyển đến các mô trong cơ thể, trốn tránh sự tấn công của hệ miễn dịch vật chủ và tồn tại hàng tháng đến vài năm, gây tổn thương mô nơi chúng đi qua [11]. Hành trình AT *Toxocara* spp. chu du trong cơ thể người gây ra phản ứng viêm làm tổn thương mô, cơ quan liên quan nơi chúng đi qua, đưa đến hội chứng ấu trùng di chuyển (ATDC), chính là các “vấn đề” của bệnh ATGĐCM. Hội chứng ATDC do *Toxocara* spp. được đa số các nhà chuyên môn phân thành 4 thể lâm sàng chính dựa theo cơ quan bị ảnh hưởng do tính chất di chuyển của AT là: thể ATDC nội tạng (Visceral Larva Migrans - VLM) thường gặp ở gan, phổi; thể ATDC ở thần kinh (Neural Larva Migrans - NLM hay Neurotoxocarosis - NT) gây bệnh cảnh viêm não, viêm tủy, viêm màng não tăng bạch cầu ái toan; thể ATDC ở

mắt (Ocular Larva Migrans - OLM) có thể gây tổn thương mắt nghiêm trọng, không hồi phục bao gồm bong võng mạc, hình thành sẹo hoặc u hạt dưới võng mạc gây mất thị lực vĩnh viễn một bên và thể thông thường (Covert Toxocariasis hoặc Common Toxocariasis - CT) với triệu chứng nhẹ, không đặc hiệu [11].

Những thay đổi về mắt xét nghiệm thường thấy trong thể ATDC nội tạng hơn thể ATDC ở mắt. Xét nghiệm tìm kháng thể kháng *Toxocara* spp. trong huyết thanh bằng phương pháp miễn dịch liên kết enzyme (ELISA: Enzyme - linked immunosorbent assay) sử dụng kháng nguyên ngoại tiết của *Toxocara canis* (TES - Ag: *Toxocara canis* Excretory secretory Antigen) để phát hiện kháng thể IgG. Hiệu giá kháng thể có thể ở mức cao trong thời gian dài gây khó khăn trong việc xác định xét nghiệm huyết thanh dương tính là nhiễm AT *Toxocara* spp. trong quá khứ hay nhiễm đang hoạt động. Xét nghiệm phân tìm trứng và AT không được thực hiện vì AT không phát triển đến giai đoạn trưởng thành để đẻ trứng trong cơ thể người [12].

1.2. Lịch sử nghiên cứu bệnh ấu trùng giun đũa chó, mèo ở người

Năm 1782, Werner - nhà KST học người Đức mô tả loài giun tròn ở chó và đặt tên là *Lumbricus canis*. Năm 1905, Johnston xác định loài KST mà Werner mô tả là thành viên thuộc giống *Toxocara* và được Stiles chứng minh là đúng. Đến năm 1947, Perlingiero và Gyorgy mô tả ca đầu tiên có khả năng là ATGĐCM trên bệnh nhân (BN) bé trai 2 tuổi từ Florida (Mỹ) với triệu chứng lâm sàng kinh điển và thương tổn dạng u hạt hoại tử có tầng bạch cầu ái toan (BCAT). Năm 1950, Fülleborn suy đoán các nốt tổn thương dạng u hạt ở người là do *T. canis* và cũng trong năm này, ca bệnh ATGĐCM đầu tiên ở người do bác sĩ Campbell Wilder mô tả, gây tổn thương u hạt võng mạc ở BN trẻ em bị phẫu thuật bỏ nhãn cầu do nghi ngờ u nguyên bào võng mạc (retinoblastoma) [17]. Lúc này tác giả Wilder chưa xác định được chính xác loài gây bệnh. Sau đó, nhờ chứng minh của Nichols, được coi là một tiền bộ trong nghiên cứu ATDC đã xác định hình thái học của AT trong mô sinh thiết dưới kính hiển vi, khẳng định tác nhân gây bệnh chính là AT *Toxocara* spp. giai đoạn 2 [18]. Từ sau phát hiện quan trọng của Wilder, nhiều ca bệnh do AT *Toxocara* spp. gây ra ở mắt và các mô trong cơ thể được báo cáo từ nhiều nơi trên thế giới. Năm 1952, Beaver và cộng sự (cs) báo cáo loạt ba ca bệnh trẻ em với các

biểu hiện tương tự gồm sốt, ho, chán ăn, gan to, tăng BCAT trong máu ngoại biên kéo dài, đặc biệt là tổn thương dạng u hạt ở gan (granulomatous lesions), sinh thiết tổn thương làm mô bệnh học xác định chính xác tác nhân gây bệnh là *T. canis* hoặc *T. cati*. Từ nhóm BN này, các tác giả mô tả hầu hết các dấu hiệu lâm sàng và đề xuất thuật ngữ ATDC nội tạng (visceral larva migrans) [19]. Năm 1958, Sprent mô tả những điểm nổi bật nhất qua nghiên cứu sự phát triển của *T. canis* ở chó, mở ra sự hiểu biết của con người về bệnh do *T. canis* về chu kỳ sinh học và vẽ ra cơ chế lây truyền của loài này [20]. Các nghiên cứu sau đó đã làm rõ thêm nhiều khía cạnh quan trọng về bệnh ATGĐCM, mặc dù sự chú ý chủ yếu tập trung vào chẩn đoán thể ATDC ở mắt. Qua thời gian, người ta khám phá ra rằng các thể bệnh ATDC nội tạng thường gặp hơn thể mắt. Các nghiên cứu sau đó tiếp tục tiến hành với hy vọng hiểu rõ hơn về tính phức tạp trong bệnh lý học và tiềm năng các liệu pháp điều trị mới. Gần đây, số lượng ấn phẩm trên thế giới về bệnh do ATGĐCM ở người tăng lên và nhấn mạnh đến tác động của bệnh đến sức khỏe cộng đồng, xem đây là một trong năm bệnh KST bị lãng quên ở Mỹ (gồm bệnh Chagas do *Trypanosoma cruzi*, bệnh AT sán dây lợn, bệnh ATGĐCM, bệnh do *Toxoplasma gondii* và bệnh do *Trichomonas vaginalis*) được Trung tâm Kiểm soát và Phòng ngừa bệnh tật Mỹ ưu tiên hành động vì sức khỏe cộng đồng do số lượng người phơi nhiễm với mầm bệnh lớn, chẩn đoán dễ bị bỏ sót do nhận thức chưa đầy đủ của thầy thuốc và sự thiếu phương tiện chẩn đoán bệnh cũng như khả năng điều trị, phòng ngừa [21].

Ngược lại, bệnh do AT *T. cati* từ mèo được phát hiện đầu tiên vào năm 1824 nhưng không gặp nhiều ca nhiễm *T. cati* trên người nên sự chú ý tập trung vào tác nhân *T. canis* nhiều hơn so với *T. cati*. Trên vật chủ chính là mèo, nhiễm *T. cati* trưởng thành thường không có triệu chứng lâm sàng, trong khi đó mèo con nhiễm *T. cati* qua đường bú sữa mẹ thường có biểu hiện lâm sàng. Khi nhiễm *T. cati* trên người có thể dẫn đến các biến chứng nghiêm trọng do sự di chuyển của AT. Việc phân loài *T. canis* hay *T. cati* có giá trị về cơ cấu bệnh nhiễm.

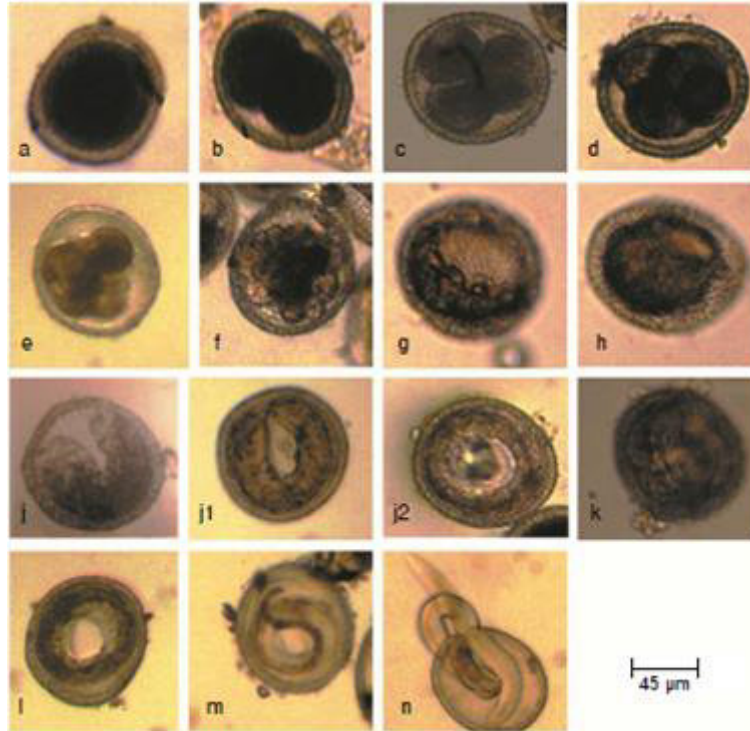
1.3. Tác nhân gây bệnh

1.3.1. Phân loại khoa học

Toxocara spp. là KST thuộc giới động vật, ngành giun tròn, lớp Secernentae, bộ Ascaridia, liên họ Ascaridoidea, họ Ascarididae, phân họ Toxocaridae, giống *Toxocara* và có nhiều loài trong giống này, bao gồm *T. canis*, *T. cati*, *T. malaysiensis*, *T. vitulorum* ký sinh ở chó, mèo nuôi trong nhà. Ngoài ra, một số loài được phát hiện ký sinh và thải trứng trong phân các loài động vật hoang dã như *T. tanuki*, *T. pteropodis*, *T. apodemi*, *T. lynxus*, *T. mackerrasae*, *T. paradoxura*, *T. sprenti* và *T. vajrasthiraе*. Trong đó có hai loài phổ biến nhất là *T. canis*, *T. cati* [11]. Hai loài mới được phát hiện gần đây là loài *T. malaysiensis* công bố năm 2001 ở mèo nhà phân bố ở các nước Trung Quốc, Việt Nam, Malaysia và loài *T. lynxus* ở cừu Châu Á công bố năm 1999 [22].

1.3.2. Hình thái học của *Toxocara* spp.

Về hình thái, *T. canis* trưởng thành có ruột hoàn chỉnh dạng hình ống đơn giản. Tùy thuộc vào vật chủ KST xâm nhập sẽ phát triển thành các giai đoạn AT khác nhau và hình thái *T. canis* giữa con đực và con cái khác nhau. *T. canis* trưởng thành có màu kem hay trắng trên mẫu tươi, sau đó có khuynh hướng ngả sang màu xám. Con cái dài trung bình 6,5 - 10cm và có con đực chiều dài 15cm. Cơ quan sinh dục con cái chiếm 1/3 chiều dài cơ thể tính từ đầu phía trước, buồng trứng lớn và rộng, tử cung có thể chứa tới 27 triệu trứng cùng lúc. Con đực nhỏ hơn và có chiều dài trung bình 4 - 6cm, hình dáng con đực cong về phía sau, đuôi nhọn, tinh hoàn đơn hình ống. Miệng của *T. canis* có 3 cặp môi (1 cặp ở mặt lưng và 2 cặp ở mặt bụng), mỗi cặp môi có nhú nhỏ, dây thần kinh dưới da ở mặt bên có thể nhìn thấy bằng mắt thường. Tuy nhiên, *Toxocara* spp. không có cấu trúc dây chằng nhưng cấu trúc tuyến nội bào phasmid có chức năng cảm nhận sự thay đổi môi trường về mặt hóa học. Con cái tiết ra chất pheromone để cuốn hút con đực [22], [23].



Hình 1.1: Các giai đoạn phát triển của trứng *T. canis* [24]

a, b, c, d: các giai đoạn phân chia tế bào trong trứng; e, f, g, h: giai đoạn phôi dậu; j, j1, j2: giai đoạn tiền AT; k, l, m: AT giai đoạn 1, 2, 3; n: AT thoát ra khỏi vỏ trứng.

Con trưởng thành hút chất dinh dưỡng ở ruột non của vật chủ chính và chuyển hóa kỵ khí tạo ATP. Dưới KHV quang học, trứng *T. canis* có vỏ dày, bề mặt rỗ, màu nâu, dạng hình cầu, đường kính trung bình 75 - 90μm, trải qua nhiều giai đoạn phát triển khi ra môi trường bên ngoài cơ thể vật chủ chính. AT giai đoạn 3 nở ra từ trứng có kích thước dài trung bình 290 - 350μm, bề rộng trung bình 18 - 21μm và là giai đoạn có khả năng gây nhiễm trên người [23].

1.4. Một số đặc điểm dịch tễ bệnh ấu trùng giun đũa chó, mèo ở người

1.4.1. Phân bố dịch tễ bệnh ấu trùng giun đũa chó, mèo

Chó, mèo lây truyền bệnh KST sang người qua hoạt động thải phân chứa trứng vào vườn, công viên, sân chơi trẻ em. Bằng kỹ thuật lắng đọng nước thu thập được từ các vị trí nguy cơ, người ta thấy hiện diện trứng *Toxocara* spp. và tính được tải lượng trứng trong cát, trên cỏ ở những nơi chó, mèo thường lui tới, đồng thời có mối liên quan giữa những trẻ có kháng thể kháng *Toxocara* spp. trong huyết thanh dương tính với tần suất hoạt động vui chơi của trẻ ở nơi công cộng. Người nhiễm AT *Toxocara* spp. qua một số đường truyền gồm nuốt phải trứng từ đất, nước, rau

sống hoặc trái cây ô nhiễm và tiếp xúc gần với chó, mèo vì trứng có phôi được tìm thấy trên lông của chúng. Người cũng có thể bị nhiễm do ăn phải AT giai đoạn 3 trong thịt hoặc nội tạng chưa nấu chín từ các vật chủ như thỏ, cừu, gia súc và gà. Như vậy, *Toxocara* spp. có nhiều đường lây truyền khác nhau từ động vật sang người và do đó bệnh ATGĐCM trở nên phổ biến ở một số vùng, khu vực trên thế giới. Tỷ lệ lưu hành kháng thể kháng *Toxocara* spp. trong huyết thanh ở người thay đổi phụ thuộc vào phức hợp các biến số bao gồm dân số, môi trường, địa lý, văn hóa, tình trạng kinh tế - xã hội và các yếu tố thuộc về ký chủ bao gồm, tuổi, giới, khả năng đáp ứng miễn dịch, dinh dưỡng, thói quen ăn uống [25].

Qua công trình phân tích tổng hợp của Rostami và cs (2019) qua các điều tra quy mô ở 250 nghiên cứu trên 71 quốc gia về bệnh ATGĐCM ở người bằng xét nghiệm ELISA hoặc kết hợp ELISA và Western - blot thấy tỷ lệ lưu hành kháng thể kháng *T. canis* cao nhất là 37,7% ở Châu Phi, thấp nhất là 8,2% ở Đông Địa Trung Hải. Tỷ lệ ở các vùng khác là: Đông Nam Á (34,1%), Tây Thái Bình Dương (24,2%), Châu Mỹ (22,8%) và Châu Âu (10,5%). Tỷ lệ huyết thanh dương tính rất cao ở một số dân tộc và nhóm dân số có điều kiện kinh tế - xã hội khó khăn. Chẳng hạn, tỷ lệ huyết thanh dương tính với *T. canis* trên người ở La Reunion (92,8%), Nepal (81,0%), quần đảo Marshall (86,7%), đảo Lucia (86,6%), Indonesia (63,0%), Việt Nam (45,2%) [2]. Khảo sát quy mô cấp quốc gia ở Mỹ do Won và cs thực hiện trên các mẫu đại diện với cỡ mẫu 30.930 người, kỹ thuật phát hiện kháng thể kháng *Toxocara* spp. là pha loãng huyết thanh, xét nghiệm miễn dịch được dùng để thu thập dữ liệu về huyết thanh học cho thấy tỷ lệ lưu hành huyết thanh điều chỉnh theo tuổi của bệnh ATGĐCM là 13,9%. Đặc biệt, kết quả nghiên cứu cũng chỉ ra có mối liên quan giữa tỷ lệ lưu hành huyết thanh với yếu tố chủng tộc, tỷ lệ cao ở người da đen không có nguồn gốc Tây Ban Nha (21,2%) so với người da trắng không nguồn gốc Tây Ban Nha (12,0%) và người Mỹ gốc Mexico (10,7%) [26]. Nhìn chung, tỷ lệ lưu hành huyết thanh khác nhau ở các nước một phần còn phụ thuộc vào phương pháp sử dụng để phát hiện kháng thể IgG kháng *Toxocara* spp. huyết thanh trong nghiên cứu (Western - blot hay ELISA).

1.4.2. Yếu tố nguy cơ nhiễm ấu trùng *Toxocara* spp.

Một số yếu tố có liên quan đến nhiễm AT *Toxocara* spp. đã được nghiên cứu. Jarosz và cs khảo sát tổng số 200 mẫu đất thu thập ở sân vườn vùng nông thôn Ba Lan thấy 14,5% mẫu đất có trứng *Toxocara* spp. Xét nghiệm huyết thanh học bằng ELISA ở học sinh trung học cơ sở thấy 16,5% nam và 12,8% nữ dương tính trong tổng số 242 học sinh được khảo sát. Tỷ lệ nhiễm AT *Toxocara* spp. cao gấp 2 lần ở nhóm người sở hữu chó hoặc mèo nuôi trong nhà [27]. Trẻ em và thanh thiếu niên dưới 20 tuổi có tỷ lệ huyết thanh dương tính với *Toxocara* spp. cao (76,6%) qua nghiên cứu trên đối tượng là học sinh trẻ em thổ dân miền núi ở Đài Loan, có thể do trẻ em thường ăn đất và chơi ở môi trường bên ngoài, như các hộp cát, nơi mà chó, mèo hay thải phân vào đó. Trẻ thường xuyên chơi với chó nuôi trong nhà hay chơi với đất có nguy cơ nhiễm *Toxocara* spp. cao hơn nhóm trẻ không có các thói quen này với OR lần lượt là 1,83 và 2,52. Trong khi đó, trẻ có thói quen rửa tay trước khi ăn thì nguy cơ nhiễm thấp hơn (OR = 0,57) [28].

Vị trí địa lý đóng vai trò quan trọng vì *Toxocara* spp. thường lưu hành tại các vùng khí hậu ẩm, ấm và nóng do ở đó trứng có thể tồn tại lâu trong đất. Tình trạng kinh tế nghèo đói, thiếu giáo dục vệ sinh phòng bệnh, thiếu kiểm soát sự gia tăng số lượng và điều trị bệnh ở vật chủ chính đưa đến môi trường ô nhiễm mầm bệnh *Toxocara* spp. trong điều kiện nhiệt độ, độ ẩm phù hợp sẽ làm cho sự lây nhiễm sang người dễ dàng hơn. Nghiên cứu tìm trứng *T. canis* ở lông chó thực hiện tại Ai Cập thấy có 10,7% chó nhà có chứa trứng trong bộ lông, gồm cả trứng có phôi [29]. Điều này tiềm ẩn nguy cơ lây truyền trực tiếp trứng có phôi từ chó nuôi sang người khi có các hoạt động tiếp xúc gần.

Ngoài ra, tiêu thụ nội tạng hoặc thịt động vật chưa nấu chín cũng là nguy cơ lây nhiễm *Toxocara* spp. sang người. AT giai đoạn 3 tồn tại kéo dài trong mô của vật chủ trung gian bị nhiễm đã trở thành nguồn lây nhiễm tiềm tàng [30]. Nghiên cứu của Choi và cs (2008) tại Trung tâm Y học Samsung, Hàn Quốc với 120 BN có BCAT tăng không rõ nguyên nhân, thấy tỷ lệ huyết thanh dương tính *Toxocara* spp. là 86,7%. Trong số mẫu huyết thanh dương tính, có 87,5% người có tiền sử ăn gan bò sống, trong khi đó trong các mẫu huyết thanh âm tính chỉ có 25,0% có tiền sử ăn

gan bò sống. Trong 28 ca bệnh ăn gan bò sống thường xuyên (≥ 4 lần/năm) thì tỷ lệ dương tính là 96,4%. Trong 45 BN có tiền sử ăn gan bò sống trong vòng 6 tháng trước phỏng vấn tỷ lệ huyết thanh dương tính là 95,6%. Có 21 BN có tiền sử ăn gan sống của các loài động vật khác như lợn, chó, dê, gà, thỏ, vịt và họ cũng có tiền sử ăn sống gan bò. Có 19 ca uống tiết sống các loại động vật nai, dê, vịt, bò, lợn. Từ đó nghiên cứu cho thấy gan của các loài vật chủ trung gian của *Toxocara* spp. là nguồn lây nhiễm tiềm tàng và có mối liên hệ nhân quả giữa hành vi ăn gan sống động vật và nhiễm ATGĐCM ở người [31].

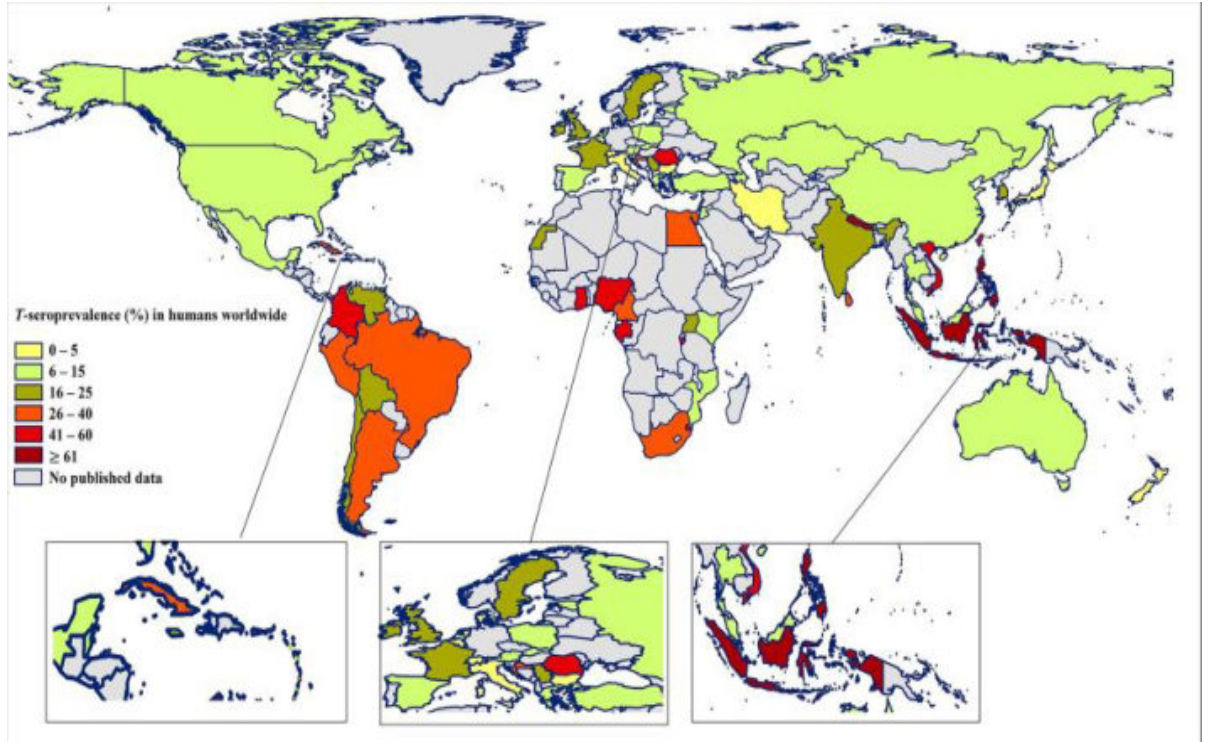
Ở Việt Nam, người dân nuôi chó chủ yếu là giữ nhà và lấy thịt, không giống như các nước phương Tây nuôi chó làm vật cưng. Tỷ lệ nuôi chó thả rông ở nước ta rất cao, nhưng tỷ lệ tẩy giun cho chó lại thấp, điều này sẽ tạo điều kiện phát tán mầm bệnh ra ngoại cảnh. Theo điều tra của Bùi Văn Tuấn tại Quảng Ngãi, tỷ lệ nuôi chó thả rông là 83,5%, trong khi tỷ lệ hộ gia đình tẩy giun cho chó chỉ có 11,9% [32].

1.4.3. Tình hình nghiên cứu dịch tễ học bệnh ấu trùng giun đũa chó, mèo

1.4.3.1. Trên thế giới

Trong một nghiên cứu mới, Rostami và cs đã phân tích tổng hợp và ước đoán về tỷ lệ nhiễm hoặc phơi nhiễm với *Toxocara* spp. cho thấy trên phạm vi toàn cầu có khoảng 1,4 tỷ người phơi nhiễm với *Toxocara* spp., trong đó gánh nặng bệnh tật nặng nề nhất là khu vực Đông Nam Á với 664 triệu người. Các quốc gia Đông Nam Á như Indonesia, Philippines, Việt Nam cũng như Nepal ở Nam Á, Gabon, Ghana, Nigeria ở Tây Phi, Colombia ở Mỹ Latinh và Romania ở Đông Âu có tỷ lệ huyết thanh dương tính cao trên thế giới [2].

Nghiên cứu này cũng cho thấy một số yếu tố có ảnh hưởng đến tỷ lệ huyết thanh dương tính bao gồm: người dân sống ở khu vực nông thôn nguy cơ cao gấp 1,76 lần người dân sống ở thành thị (OR = 1,76); tiếp xúc với chó OR = 1,72; tiếp xúc với mèo OR = 1,61; tiếp xúc với đất OR = 2,1; ăn thịt sống OR = 1,59; uống nước lã OR = 1,97 [2].



Hình 1.2: Tỷ lệ huyết thanh dương tính *Toxocara* spp. ở người trên toàn cầu [2]

Trước năm 2007, số liệu dịch tễ ở Hoa Kỳ cho thấy tỷ lệ huyết thanh dương tính chỉ khoảng 5,0%. Sau đó, Won và cs phát hiện tỷ lệ này ở dân số nói chung là xấp xỉ 14,0%. Khoảng 10.000 ca bệnh mỗi năm ở Mỹ trong đó 10,0% là thể ATDC ở mắt với 700 ca bệnh để lại hậu quả nặng nề là mù vĩnh viễn [22].

1.4.3.2. Tại Việt Nam

Trường hợp bệnh đầu tiên được phát hiện vào năm 1988 tại Bệnh viện Nhi Đồng 2, thành phố Hồ Chí Minh là bệnh nhi ở huyện Đức Hòa, tỉnh Long An có triệu chứng lâm sàng gan to, BCAT tăng cao, huyết thanh xác định chẩn đoán bệnh có kháng thể kháng *T. canis* trong huyết thanh tại Viện Montpellier, Pháp. Từ đó, các bác sĩ chú ý hơn về bệnh toxocariasis ở người trên lâm sàng.

Năm 2013, Nguyễn Văn Đề công bố trường hợp bệnh toxocariasis thể ATDC mắt ở người nam 34 tuổi ở tỉnh Sơn La biểu hiện sưng đau mắt trái và mắt dần thị lực 3 tháng trước khi vào viện, soi đáy mắt thấy có hình ảnh xơ hóa, bong võng mạc và hiện diện tổn thương dạng nang KST dưới võng mạc, BCAT trong máu ngoại biên tăng 30,2%, xét nghiệm ELISA huyết thanh *Toxocara* spp. IgG dương tính. BN được phẫu thuật bắt ra AT *Toxocara* spp. từ tổn thương, chiều dài AT là 350 μ m và bề ngang 20 μ m, tiếp tục xác định trình tự nucleotides bằng phương pháp sinh

học phân tử ở vùng ITS - 2, xác định loài gây bệnh là *T. canis* [7].

Theo thời gian, các nghiên cứu về mặt dịch tễ, can thiệp điều trị được thực hiện rải rác trên cộng đồng và các bệnh viện ở nước ta. Tại miền Trung, nghiên cứu của Bùi Văn Tuấn và Nguyễn Văn Chương (2012) ở điểm nghiên cứu là Bình Định và Gia Lai cho thấy tỷ lệ huyết thanh dương tính bằng xét nghiệm ELISA ở người từ 13,1 - 16,8%. Bằng kỹ thuật xét nghiệm phân chó và xét nghiệm đất tìm trứng ở ngoại cảnh, các tác giả xác định tỷ lệ chó bị nhiễm tại các điểm nghiên cứu là 41,3%. Tỷ lệ nhiễm trứng giun ở đất tại những hộ có nuôi chó là 35,7 - 42,9%, tại những hộ không nuôi chó thấp hơn từ 8,6 - 20,5%. Các yếu tố nguy cơ nhiễm AT *Toxocara* spp. ở người là tiếp xúc đất, bông bẻ chó, mèo thường xuyên [33].

Năm 2014, Nguyễn Văn Chương và cs nghiên cứu về đặc điểm dịch tễ, triệu chứng lâm sàng, cận lâm sàng bệnh ATGĐCM ở người và hiệu quả điều trị bằng albendazole tại hai tỉnh Bình Định và Đắk Lắk, tỷ lệ huyết thanh dương tính *Toxocara* spp. tại Bình Định từ 29,4 - 30,0%, tại Đắk Lắk từ 19,4 - 26,9%. Các yếu tố liên quan đến tỷ lệ huyết thanh dương tính là chủ của chó, tiếp xúc đất và bông bẻ chó, mèo. Nghiên cứu cũng thấy tỷ lệ có triệu chứng lâm sàng trên số ca huyết thanh dương tính là 52,0% và mô tả một số triệu chứng lâm sàng thường gặp như ngứa, nổi mẩn đỏ (69,0%), đau đầu (63,9%), đau bụng (45,6%), nhức mỗi chân tay (38,8%), mệt mỏi (35,0%), tê bì da (31,6%), các triệu chứng khác như tức ngực, đau thượng vị, sốt (10,5%), các triệu chứng ở mắt trong nghiên cứu này chưa phát hiện. Các tác giả đã đề nghị tiêu chuẩn chẩn đoán ca bệnh ATGĐCM gồm hai tiêu chí là xét nghiệm ELISA dương tính kết hợp với ít nhất một triệu chứng lâm sàng. Kết quả điều trị bằng albendazole 15 mg/kg/ngày trong 14 ngày thấy hiệu quả cao sau 6 tháng, tỷ lệ khỏi bệnh là 71,7% và với liều 15 mg/kg/ngày trong 21 ngày cho tỷ lệ khỏi bệnh 86,3%. Tác dụng ngoại ý của albendazole ít, chỉ thoáng qua và không cần can thiệp [8].

Nghiên cứu đánh giá ở vùng đô thị Việt Nam thực hiện tại Hà Nội năm 2016 về tỷ lệ lưu hành nhiễm *Toxocara* spp. ở chó, mèo nuôi ở các hộ gia đình cùng với sự hiện diện kháng thể kháng *Toxocara* spp. IgG ở người và mức độ nhiễm trứng ở mẫu đất, rau, lông chó thu thập cho thấy tỷ lệ lưu hành nhiễm *Toxocara* spp. là

37,7% ở chó, 47,8% ở mèo, trong khi đó có 35,8% mẫu đất, 25,0% mẫu rau và 56,3% mẫu lông chó trong nghiên cứu có hiện diện trứng *Toxocara* spp. Tỷ lệ huyết thanh có kháng thể kháng *Toxocara* spp. IgG là 58,7% [34].

1.4.4. Phương thức lây nhiễm

- Trên vật chủ chính là chó hoặc mèo:

Hình thức lây truyền dọc từ mẹ sang con qua nhau thai hoặc qua bú sữa mẹ hay hình thức lây truyền ngang qua tiêu hóa do nuốt phải trứng có phôi từ môi trường đất, phân, nước, thực phẩm hay ăn thịt của vật chủ trung gian có chứa AT *Toxocara* spp. trong mô hoặc tạng. *T. canis* có khả năng tồn tại nhiều năm trong mô một số động vật có xương sống cũng như phát triển đến con trưởng thành, có khả năng sinh sản trong đường ruột vật chủ chính. Chó con bị nhiễm khi còn nằm trong tử cung do *T. canis* tái hoạt động từ chó mẹ từ ngày thứ 42 của thai kỳ. Con đường lây nhiễm qua nhau thai từ chó mẹ sang chó con dẫn đến sự đào thải trứng qua phân ở chó con khoảng 16 ngày sau sinh. Trong khi đó, mèo con bị nhiễm AT do truyền *T. cati* theo chiều dọc từ sữa mèo mẹ và bắt đầu đào thải trứng trong phân 7 ngày sau sinh. Sau khi bị nhiễm bệnh, chó con thải trứng ra môi trường mỗi ngày tùy thuộc vào cường độ nhiễm *T. canis* và tình trạng miễn dịch của vật chủ [1].

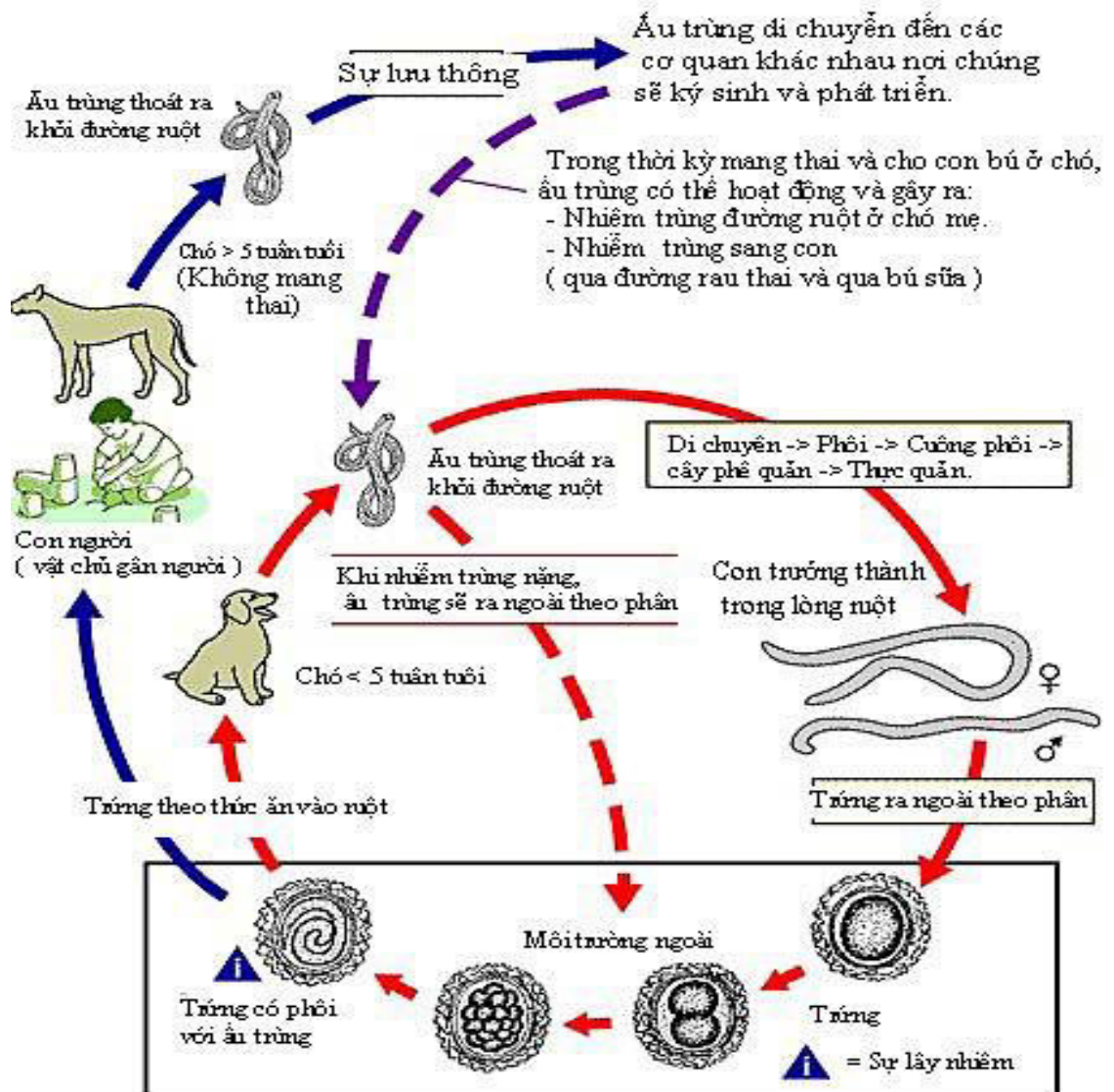
- Trên người:

Người bị lây nhiễm do ăn phải trứng *Toxocara* spp. có phôi từ đất hay thực phẩm chứa AT như nội tạng của vật chủ trung gian chưa nấu chín (bò, đà điểu, gà, lợn...) hoặc trái cây, rau không được rửa sạch. Ngoài ra, phương thức lây truyền khác do tiếp xúc trực tiếp bằng tay từ lông chó nhiễm trứng *T. canis* có phôi [35].

1.5. Chu kỳ sinh học của giun đũa chó, mèo

Chó nhiễm bệnh do ăn phải những trứng giun có phôi hay mô động vật có chứa AT giun đũa chó. Trên những con chó nhỏ (< 3 tháng), *Toxocara* spp. trưởng thành sẽ đẻ trứng trong tá tràng, AT xâm nhập qua thành ruột vào trong hệ bạch huyết và mao tĩnh mạch, từ đây chúng sẽ được theo dòng máu đến gan, tim, phổi, não, cơ, mắt... Tiếp đến AT sẽ lên khí quản vào thực quản và xuống trở lại ruột non. Những trứng đầu tiên xuất hiện trong phân là vào thời điểm 4 - 5 tuần sau khi chó bị nhiễm. Tuy nhiên, ở những con chó lớn tuổi hơn, AT hiếm khi xuyên qua phổi đến

khí quản theo đường di chuyển. Hầu hết chúng vào trong dòng máu rồi phân tán trong toàn bộ cơ thể và mô của vật chủ, đặc biệt là chúng vẫn giữ nguyên AT giai đoạn nhiễm khi chúng đến mô. Tầm quan trọng của quá trình di chuyển này (khác với di chuyển đến phổi và khí quản ở chó nhỏ) là thuận lợi trong lây truyền chu sinh, khi chó lớn mang thai, AT xuyên qua bọc thai đến phát triển trong phôi thai. AT vẫn tồn tại trong gan phôi thai cho đến khi sinh và chúng tiếp tục di chuyển đến phổi, khí quản và ruột non, tại đó AT sẽ phát triển thành con trưởng thành đẻ trứng.



Hình 1.3: Chu trình sinh học phát triển của *Toxocara* spp.

Nguồn: CDC (2014).

Chu kỳ sinh học của *T. cati* tương tự *T. canis*. Khi trứng có phôi trưởng thành được nuốt vào, chúng phát triển đến giai đoạn trưởng thành thông qua đường di

chuyển phổi - khí quản. Trong những ca nhiễm ở mèo trưởng thành, một vài trứng bị ăn vào sẽ phát triển theo hướng này, nhưng một số khác sẽ ký sinh trong mô khác nhau như giai đoạn AT. Mặc dù nhiễm trùng qua con đường nhau thai không xảy ra, AT ở mèo cái đi vào tuyến sữa, nhiễm cho mèo con qua đường bú sữa mẹ.

1.6. Đặc điểm lâm sàng bệnh ấu trùng giun đũa chó, mèo ở người

Các triệu chứng của bệnh ATGĐCM khác nhau tùy thuộc vào cơ quan bị ảnh hưởng, mật độ AT xâm nhập, khoảng thời gian ATDC và khả năng đáp ứng miễn dịch của cơ thể người bệnh. Các biểu hiện lâm sàng của bệnh đa dạng, từ không triệu chứng đến có triệu chứng không đặc hiệu hay biểu hiện nghiêm trọng ở cơ quan, nội tạng. Nhìn chung, các nhà chuyên môn thống nhất chia bệnh ATGĐCM ở người thành bốn thể lâm sàng là thể ATDC nội tạng (visceral larva migrans), thể ATDC ở mắt (ocular larva migrans), thể thần kinh (neurotoxocariasis) và thể lâm sàng không đặc hiệu (covert toxocariasis hoặc common toxocariasis) [11].

1.6.1. Thể ấu trùng di chuyển nội tạng

Thể ATDC nội tạng là hậu quả của AT *Toxocara* spp. xâm nhập và di chuyển trong mô tạng của cơ thể người. Năm 1952, Beaver và cs đã sử dụng thuật ngữ “ấu trùng di chuyển nội tạng” để mô tả một nhóm các triệu chứng liên quan đến tổn thương dạng u hạt kèm thâm nhiễm BCAT ở gan có chứa AT *Toxocara* spp. ở loạt ca bệnh gồm ba trẻ em có tiền sử tiếp xúc với đất với biểu hiện thiếu máu, gan to, ho khan, tăng BCAT trong máu kéo dài [19]. Các ca bệnh xảy ra trên người lớn được báo cáo ở các nước Đông Á như Hàn Quốc, Nhật Bản gặp ở người trước đó có tiền sử ăn tươi gan bò, cừu, gà, đà điểu chưa qua chế biến chín [36], [37]. Trong thể bệnh này, gan là cơ quan tổn thương thường gặp nhất với tổn thương tạo u hạt và viêm gan, xơ hóa khoảng cửa, đường dẫn mật trong gan trên hình ảnh sinh thiết tổn thương gan [37]. Trên hình ảnh CT scan, viêm gan do AT *Toxocara* spp. thấy tổn thương đa nốt kích thước nhỏ có đậm độ thấp trong gan [38].

Ngoài ra, AT *Toxocara* spp. có thể di chuyển đến một số cơ quan khác ít gặp hơn như tim, phổi, thận, cơ gây viêm cơ tim, viêm cầu thận, viêm khớp, viêm đa cơ kèm tăng BCAT. Những biểu hiện ở da gồm phát ban, ngứa, chàm, viêm mô mỡ dưới da, viêm mạch cũng phát hiện trong thể ATDC nội tạng do *Toxocara* spp.

1.6.2. Thể ấu trùng di chuyển ở mắt

Phát hiện có tính chất lịch sử năm 1950 của bác sĩ Campbell Wilder là lần đầu tiên mô tả thể ATDC ở mắt qua phát hiện các trường hợp bệnh ở trẻ em nghi ngờ bệnh u nguyên bào võng mạc (retinoblastoma) lúc bấy giờ [17]. Các tổn thương gặp trong thể AT *Toxocara* spp. di chuyển ở mắt là viêm võng mạc - mạch ngoại vi hay cực sau nhãn cầu với tổn thương u hạt, viêm xơ cứng, viêm nội nhãn và viêm màng bồ đào. Diễn hình của thể bệnh ATGĐCM ở mắt thường thấy ở lứa tuổi 3 - 16 tuổi, tổn thương một bên khi AT di trú đến mắt. BN có thể có tăng BCAT, giảm thị lực bên mắt bị ảnh hưởng, điều này có thể gây nhầm lẫn với bệnh lý u nguyên bào võng mạc. Viêm võng mạc thần kinh bán cấp lan tỏa một bên hay dải băng ở dịch kính có thể thấy. Hậu quả nghiêm trọng sau đó ở thể bệnh này là mù vĩnh viễn hay glaucoma thứ phát do viêm thủy tinh thể nặng, phù hoàng điểm và bong võng mạc [11], [22].

Báo cáo của CDC Mỹ mô tả kết quả khảo sát năm 2009 - 2010 của các chuyên gia nhãn khoa nhi để thu thập thông tin dịch tễ học và lâm sàng bệnh toxocariasis thể ATDC ở mắt. Tuổi trung bình của BN là 8,5 tuổi. Trong số 30 BN có dữ liệu lâm sàng, triệu chứng phổ biến nhất là giảm thị lực (chiếm 83,0%), trong số BN giảm thị lực có đến 68,0% tiến triển mù vĩnh viễn. Kết quả của khảo sát cho thấy thể ATDC ở mắt thường xuyên ảnh hưởng đến trẻ em và gây mù vĩnh viễn ở phần lớn BN mắc bệnh [39].

1.6.3. Thể ấu trùng di chuyển ở thần kinh

AT *Toxocara* spp. xâm nhập vào hệ thần kinh trung ương (não, tủy sống) gây tổn thương chủ yếu ở chất trắng bán cầu đại não và tiểu não kèm tắc mạch não gây bệnh cảnh viêm não, viêm tủy, viêm màng não, rối loạn tâm thần. Các triệu chứng liên quan bao gồm đau đầu, sốt, sợ ánh sáng, suy nhược, đau lưng, lú lẫn, mệt mỏi, động kinh, rối loạn tâm thần kinh, sa sút trí tuệ, trầm cảm, suy giảm vận động [40]. Khi điếm lại y văn từ năm 1950 - 2001, người ta thấy có ít hơn 20 báo cáo về bệnh ATGĐCM thể thần kinh ở người, xác định bằng tìm thấy AT *Toxocara* spp. trong dịch não tủy, trong nhu mô não, trong màng não và bằng chẩn đoán miễn dịch trên dịch não tủy [41].

Nghiên cứu trên 17 BN tại Lebanon về đặc điểm lâm sàng, hình ảnh MRI của viêm tủy do AT *T. canis*. Biểu hiện lâm sàng bệnh lý tủy bao gồm rối loạn chức năng cảm giác, vận động chủ yếu ở chi dưới. Cận lâm sàng một số trường hợp có tăng BCAT trong máu và trong dịch não tủy, tất cả các trường hợp đều có huyết thanh và dịch não tủy dương tính kháng thể kháng *Toxocara* spp. IgG kèm theo hình ảnh tổn thương bất thường ở tủy sống trên MRI với đặc trưng tăng tín hiệu sau khi tiêm gadolinium. Điều trị bằng albendazole và steroids cải thiện tốt về mặt lâm sàng và hình ảnh MRI [42].

Viêm màng não do *T. canis* sau khi ăn gan sống đã điều khi nghiên cứu các BN tại khoa thần kinh, ĐH Sungkyunkwan, Seoul (Hàn Quốc). Một BN nam 17 tuổi có biểu hiện nhức đầu, sốt, khó thở và chán ăn 8 ngày trước khi vào viện. Xét nghiệm máu có BCAT tăng 24,3% (với giá trị tuyệt đối 2.440 tế bào/mm³), BCAT trong dịch não tủy chiếm 75,0%. Kháng thể IgG với kháng nguyên AT dương tính trong huyết thanh và trong dịch não tủy bằng xét nghiệm ELISA với OD tương ứng là 0,375 và 0,439 (OD ngưỡng > 0,25). BN có tiền sử ăn gan đã điều sống 4 tuần trước khi khởi phát triệu chứng. Cha mẹ BN trong gia đình cũng dương tính huyết thanh với kháng thể IgG kháng *T. canis* nhưng không biểu hiện triệu chứng bệnh. Điều trị với albendazole liệu trình 2 tuần cải thiện triệu chứng và xét nghiệm (BCAT trong máu giảm còn 10,2% sau 1 tháng và về bình thường 2,3% sau 1 năm theo dõi) [43].

1.6.4. Thể lâm sàng không đặc hiệu

Người ta nhận thấy số lượng các ca bệnh thể ATDC nội tạng, thể ở mắt và thể thần kinh được báo cáo hàng năm ít. Từ năm 1952 - 1978 thế giới chỉ ghi nhận tổng cộng 970 trường hợp ATDC nội tạng, điều này khác biệt so với tỷ lệ huyết thanh dương tính rất cao được ghi nhận ở nhiều quốc gia [44]. Do đó đòi hỏi phải tìm kiếm các biểu hiện lâm sàng khác của bệnh ATGĐCM ở người. Hai nghiên cứu bệnh chứng gồm nghiên cứu được thực hiện trên người lớn ở Pháp và nghiên cứu trên trẻ em ở Ireland đã được thực hiện để giải quyết vấn đề này.

Năm 1987, Glickman và cs nghiên cứu trên người lớn Pháp, bệnh ATGĐCM biểu hiện lâm sàng là yếu, ngứa, phát ban, khó thở và đau bụng. Xét nghiệm BCAT

tăng (trung bình 1.444 tế bào/mm³), tăng nồng độ IgE huyết thanh (IgE trung bình 851 IU/mL) và tăng hiệu giá kháng thể đối với *T. canis*. Hội chứng này được tác giả đề nghị gọi là “bệnh ATGĐCM thể thông thường” ở người lớn với thuật ngữ “common toxocariasis” [45].

Năm 1988, Taylor và cs nghiên cứu trên trẻ em Ireland, các biểu hiện lâm sàng thường xuyên nhất là sốt, biếng ăn, nhức đầu, đau bụng, buồn nôn, nôn, rối loạn giấc ngủ và hành vi, viêm họng, viêm phổi, ho, thở khò khè, đau nhức chân tay, viêm hạch cổ và gan to. Có 27,0% BN có hiệu giá kháng thể kháng *Toxocara* spp. cao nhưng số lượng BCAT trong máu bình thường. Hội chứng này được gọi là “bệnh ATGĐCM thể ẩn” ở trẻ em với thuật ngữ “covert toxocariasis” [46].

1.7. Cơ sở đáp ứng miễn dịch chống lại *Toxocara* spp. trên người

Ở các nước công nghiệp phát triển, nồng độ IgE toàn phần và BCAT tăng thường liên quan đến các bệnh dị ứng, trong khi ở các nước đang phát triển, chúng liên quan nhiều đến bệnh lý nhiễm KST [47]. Trong trường hợp bệnh toxocariasis ở người, khi AT xâm nhập, phản ứng miễn dịch của cơ thể đối với kháng nguyên của AT *Toxocara* spp. bao gồm sự biệt hóa tế bào TCD4⁺ giúp đỡ type 2 (Th2 - T helper type 2 cell) sản xuất và giải phóng các cytokine điều hòa loại 2 như IL-4, IL-5, IL-10, IL-13 dẫn đến sự biệt hóa tế bào B và tăng BCAT thâm nhiễm xung quanh vị trí xâm nhập của AT và tăng nồng độ kháng thể IgE [48].

Khi AT tiếp tục phóng thích kháng nguyên ngoại tiết (*Toxocara* excretory - secretory antigen: TES - Ag) thành phần gồm lectin, mucin và enzyme, các kháng nguyên hòa tan này sẽ tiếp tục kích thích phản ứng miễn dịch bằng việc sản xuất kháng thể IgE và BCAT. Chức năng chính của BCAT là loại bỏ KST qua cơ chế độc tế bào. Trong khi đó, IL-5 điều chỉnh sự tập trung và trưởng thành của BCAT ở mô viêm có AT *Toxocara* spp. IL-4 chịu trách nhiệm chuyển đổi tế bào B thành IgG4 và IgE và điều chỉnh sự sản xuất các phân tử phức hợp tương hợp mô chính (major histocompatibility complex - MCHC) loại II, đồng thời giảm sản xuất gamma interferon (IFN- γ), tế bào IL-12, Th1 và đại thực bào. Đại thực bào đóng vai trò quan trọng trong sửa chữa vết thương và viêm mãn tính. IL-4 trong các mô ngoại bào hoạt hóa đại thực bào M2 và ức chế đại thực bào cổ điển thành tế bào

M1. Sự gia tăng các đại thực bào M2, cùng với sự bài tiết IL-10 và TGF- β làm giảm tổn thương viêm dẫn đến lành vết thương và/hoặc trở nên xơ hóa [11], [49].

1.7.1. Vai trò của kháng thể IgG trong bệnh ấu trùng giun đũa chó, mèo ở người

Năm 1975, Savigny mô tả phương pháp nuôi cấy trong hệ thống ống nghiệm (in vitro) nhằm duy trì sự sống của AT *T. canis* trong môi trường không có huyết thanh [50]. AT được nuôi cấy trong ống nghiệm là nguồn vật liệu lý tưởng để chẩn đoán miễn dịch vì AT vẫn di chuyển và có hoạt động trao đổi chất, tiết ra các kháng nguyên tương tự như khi nhiễm vào cơ thể người. Các nhà nghiên cứu đã chỉ ra có bốn type huyết thanh IgG (IgG1 - 4) được tạo ra chống lại kháng nguyên ngoại tiết của *Toxocara* spp. (TES - Ag). Trong đó IgG2 có độ nhạy cao nhất và IgG3 có độ đặc hiệu cao nhất [51]. Thời gian tồn tại của kháng thể sau khi điều trị khỏi bệnh hoặc khỏi tự nhiên là không rõ, tùy nghiên cứu nhưng chắc chắn rằng kháng thể giảm dần sau khi KST chết. Theo dõi kháng thể sau khi điều trị bằng thuốc diệt AT cho thấy IgG suy giảm nhưng vẫn có thể phát hiện được sau 4 - 5 năm. Các nghiên cứu khác báo cáo rằng kháng thể IgG chống lại TES - Ag tồn tại khoảng 1 năm. Thử nghiệm đo hoạt độ (avidity) của IgG đã cho thấy có thể phân biệt tình trạng nhiễm mới và nhiễm cũ, tuy nhiên chưa được ứng dụng trên lâm sàng [51]. Trong khi đó, bài báo tổng quan của Joy và cs năm 2017 cho thấy thời gian trung bình kháng thể IgG dương tính là 2,7 năm theo phương pháp xét nghiệm ELISA và IgG tồn tại tới 5 năm đối với phương pháp Western - blot [22]. Do đó, chẩn đoán huyết thanh dương tính không có ý nghĩa chẩn đoán nếu tách biệt khỏi bối cảnh dịch tễ tiếp xúc, lâm sàng và các xét nghiệm bổ trợ khác.

Về mặt động học của kháng thể IgG, nghiên cứu theo dõi huyết thanh học thực hiện trên 27 trẻ em (từ 1 - 12 tuổi) bệnh toxocariasis thể nội tạng và thể mắt điều trị bằng thiabendazole. Có tất cả 159 mẫu huyết thanh được thu thập trong khoảng thời gian từ 22 - 116 tháng. Xét nghiệm ELISA sử dụng các kháng nguyên tiết từ AT giai đoạn 2 của *T. canis* nuôi cấy. Kết quả cho thấy hiệu giá kháng thể IgG giảm rất chậm từ năm thứ tư trở đi [52].

1.7.2. Vai trò của IgE trong bệnh ấu trùng giun đũa chó, mèo ở người

IgE là một trong năm lớp immunoglobulin, bình thường hiện diện với lượng nhỏ trong huyết thanh và IgE tăng lên khi có KST xâm nhập vào cơ thể. IgE đóng vai trò chính trong việc tiêu diệt KST thông qua cơ chế độc tế bào trung gian phụ thuộc kháng thể (Antibody - Dependent Cell - mediated Cytotoxicity: ADCC) [53]. Hiện tượng tăng nồng độ IgE toàn phần trong huyết thanh lần đầu tiên được mô tả vào năm 1968 ở trẻ em Ethiopia bị bệnh giun đũa [54]. Một năm sau đó, bài báo cáo khoa học ghi nhận sự gia tăng nồng độ IgE cao gấp 10 - 15 lần ở nhóm BN thể ATDC nội tạng có bằng chứng mô học do tác nhân *Toxocara* spp. xâm nhập, sự gia tăng nồng độ IgE này khác biệt rất có ý nghĩa [55]. Theo một số tác giả, có mối liên quan có ý nghĩa giữa nhiễm AT *Toxocara* spp. với chỉ số BCAT tăng trên 10,0% và nồng độ IgE toàn phần cao [56]. Glickman và cs chứng minh rằng những BN có BCAT và nồng độ IgE toàn phần tăng cao có giá trị tiên đoán khả năng 82,0% bị nhiễm *T. canis*, điều này giải thích do cơ chế miễn dịch học [45]. Cũng có ý kiến cho rằng nồng độ IgE toàn phần tăng trên 500 IU/mL có ý nghĩa tiên đoán nhiễm AT *Toxocara* spp. trong thời gian gần đây [41]. Việc ứng dụng chỉ số nồng độ IgE huyết thanh trên lâm sàng nhằm khắc phục khó khăn trong chẩn đoán bệnh toxocariasis ở người hiện nay là dựa chủ yếu vào xét nghiệm ELISA tìm kháng thể IgG đối với kháng nguyên TES, trong khi IgG tồn tại kéo dài trong máu và khó phân biệt nhiễm cũ hoặc nhiễm đang hoạt động và khó đánh giá kết quả điều trị. Vì thế trong nghiên cứu của mình, Dattoli đề nghị đưa nồng độ IgE huyết thanh là một chỉ số cận lâm sàng trong chẩn đoán bên cạnh kháng thể IgG [56]. Nghiên cứu công bố năm 2019 trên 130 BN ở Bulgaria cho thấy nồng độ IgE toàn phần trung bình trong huyết thanh ở nhóm BN toxocariasis cao gấp 3 lần so với người khỏe mạnh ở nhóm đối chứng [57]. Về mặt động học của IgE, nghiên cứu theo dõi huyết thanh học nhóm BN sau điều trị bằng thuốc diệt AT *Toxocara* spp., cho thấy nồng độ IgE giảm rõ một năm sau điều trị, giảm sớm hơn so với kháng thể IgG [52].

1.7.3. Vai trò bạch cầu ái toan trong bệnh ấu trùng giun đũa chó, mèo ở người

Sự xâm nhập và di chuyển của AT *Toxocara* spp. trong cơ thể người kích hoạt sản xuất BCAT nhằm tiêu diệt KST qua cơ chế độc tế bào. Sự sản xuất BCAT

phụ thuộc vào loài KST nhiễm, số lượng KST xâm nhập và thời gian nhiễm. Một số tác giả cho rằng KST xâm nhập mô dẫn đến sự gia tăng BCAT mạnh mẽ hơn do quá trình phát triển và di cư của AT. Số lượng và tỷ lệ BCAT trong máu ngoại biên là một thành tố góp phần chẩn đoán bệnh ATGĐCM bên cạnh các xét nghiệm miễn dịch khác [12], [58]. Qua nghiên cứu 1.000 trường hợp ở Hàn Quốc, Yoon và cs (2018) thấy bệnh toxocariasis là nguyên nhân phổ biến nhất gây tăng BCAT trong máu ngoại biên, chiếm 53,4% với số lượng BCAT trung bình là 971 tế bào/mm³. Nồng độ IgE toàn phần trong huyết thanh là một chỉ số kém hiệu quả hơn số lượng BCAT để đánh giá nhiễm giun đũa chó, mèo nhưng nồng độ IgE cao thường quan sát thấy những BN bệnh toxocariasis với tổn thương ở da. Tuy nhiên, AT giun đũa chó, mèo là KST xâm nhập mô, do đó, số lượng BCAT trong máu ngoại vi có thể không phản ánh đầy đủ tình trạng nhiễm trùng thực sự đang diễn ra do khả năng AT bị cô lập trong các mô bị nhiễm bệnh. Do đó, các tác giả đề nghị kết hợp đánh giá BCAT và nồng độ IgE toàn phần trong huyết thanh hữu ích trong việc chẩn đoán và theo dõi điều trị bệnh toxocariasis [59]. Nhận xét về các biến số cận lâm sàng trong bệnh ATGĐCM trên 633 người khám tại Trung tâm Y khoa Samsung (Hàn Quốc), Lee và cs nhận thấy có mối tương quan giữa BCAT và mật độ quang (OD) của kháng thể IgG xác định bằng xét nghiệm ELISA. Giá trị OD trung bình là 0,67 ở nhóm BCAT và nồng độ IgE bình thường, OD trung bình là 0,85 ở nhóm có BCAT tăng, OD trung bình là 2,14 ở nhóm tăng nồng độ IgE và OD trung bình rất cao 3,12 ở nhóm vừa tăng BCAT vừa tăng nồng độ IgE toàn phần trong huyết thanh [60]. Trong một nghiên cứu của Song và cs (2020) theo dõi động học của BCAT dưới tác động của điều trị đặc hiệu cho thấy có 12/14 trường hợp BCAT trở về mức bình thường hoặc giảm số lượng với thời gian trung bình là 3 tháng và đề xuất thời gian theo dõi BCAT sau điều trị nên là 3 - 4 tháng [61].

1.8. Các phương pháp xét nghiệm trong bệnh ấu trùng giun đũa chó, mèo

Trên vật chủ chính là chó và mèo, xét nghiệm phân chẩn đoán dựa trên đặc điểm hình thái trứng hoặc tìm thấy giun trưởng thành trong mẫu phân.

Người là vật chủ tình cờ, cả trứng và con *Toxocara* spp. trưởng thành đều không đi qua phân. Việc chẩn đoán xác định bệnh ATGĐCM trên người có thể

được thực hiện bằng xét nghiệm mô bệnh học tổn thương, đánh giá hình thái của AT (nếu bắt được) hoặc phát hiện DNA của AT từ mẫu mô hoặc dịch cơ thể bằng kỹ thuật sinh học phân tử là tiêu chuẩn vàng. Việc lấy mẫu mô sinh thiết hoặc mẫu bệnh phẩm dịch của cơ thể là thủ thuật xâm lấn và khó thực hiện rộng rãi trên lâm sàng, do đó, chẩn đoán nhiễm *Toxocara* spp. ở người hiện nay dựa vào việc sử dụng kỹ thuật xét nghiệm huyết thanh học. Xét nghiệm ELISA sử dụng kháng nguyên ngoại tiết của AT *T. canis* để chẩn đoán và nghiên cứu dịch tễ học về bệnh toxocariasis ở người. Nhược điểm của phương pháp ELISA là không có tiêu chí rõ ràng để phân biệt nhiễm *Toxocara* spp. đang hoạt động với nhiễm trong quá khứ hoặc đã khỏi. Vì thế, chẩn đoán miễn dịch hoặc huyết thanh học đơn độc không cho phép chẩn đoán xác định ca bệnh ATGĐCM trên lâm sàng [11].

1.8.1. Chẩn đoán sinh học phân tử

Kỹ thuật sinh học phân tử PCR (polymerase chain reaction) được sử dụng để chẩn đoán theo nguyên lý khuếch đại DNA từ trứng và các thành phần của AT hoặc giun trưởng thành. Vùng giao gen ITS (internal transcribed spacer) gồm ITS-1 và ITS-2 của DNA trong nhân được chứng minh là đáng tin cậy để xác định và phân biệt các loài *Toxocara* spp. Kỹ thuật PCR cũng cho phép khám phá ra loài *Toxocara* spp. mới [11]. Năm 1998, bằng việc xác định trình tự gen ở vùng ITS-1 và ITS-2 của DNA ribosom nhân của loài giun tròn phân lập từ mèo Malaysia, Zhu và cs chứng minh có sự khác biệt so với trình tự của *T. canis* và *T. cati* đã biết. Loài này về sau được xác định là loài mới *T. malaysiensis*, từ đó làm thay đổi nhận thức trong chuyên ngành KST [62]. Năm 2006, Li tiếp tục công bố loài *T. malaysiensis* phân lập từ mèo ở Trung Quốc [63]. Gần đây hơn, năm 2016, nhóm tác giả Lê Thanh Hòa xác định loài *T. malaysiensis* cũng hiện diện ở mèo Việt Nam [64]. Điều đó cho thấy, kỹ thuật sinh học phân tử dựa trên nguyên lý khuếch đại gen là chìa khóa để xác định loài *Toxocara* spp. gây bệnh và phát hiện loài mới. Tuy nhiên, do khó bắt được AT xâm nhập trong cơ thể người nên việc sử dụng PCR trên lâm sàng rất hạn hữu. Năm 2013, Nguyễn Văn Đề bắt được AT từ tổn thương mắt ở BN khám ở Viện mắt trung ương và xác định 97,0 - 99,0% trình tự của 264 nucleotides ở vùng ITS-2 DNA ribosom nhân tương đồng với loài *T. canis* đã biết [7].

1.8.2. Chẩn đoán huyết thanh học

Chẩn đoán bệnh ATGĐCM ở người phụ thuộc vào việc sử dụng các kỹ thuật huyết thanh học và miễn dịch học. Phương pháp xét nghiệm ELISA sử dụng kháng nguyên ngoại tiết của AT *T. canis* dùng rộng rãi trong chẩn đoán huyết thanh học và nghiên cứu dịch tễ học phơi nhiễm của người đối với *Toxocara* spp. Về mặt lý thuyết, xét nghiệm huyết thanh học cần loại bỏ kết quả dương tính giả và phản ứng dương tính chéo với các loài KST tương đồng khác [65].

Độ nhạy và độ đặc hiệu của xét nghiệm huyết thanh học chẩn đoán bệnh ATGĐCM phụ thuộc vào kháng nguyên (các kháng nguyên thô từ AT *T. canis*, kháng nguyên TES tái tổ hợp, kháng nguyên glycan...) và loại kháng thể (IgG toàn phần, IgG phân lớp, IgM). Độ nhạy và độ đặc hiệu của xét nghiệm lớp IgG2 và IgG3 cao hơn. Phát hiện phân lớp IgG4 sử dụng TES-120 tái tổ hợp (rTES-120) và rTES-30 có độ nhạy 93,0% và IgG toàn phần sử dụng TES glycosyl hóa làm tăng độ nhạy và độ đặc hiệu đến 100%. Ngoài ra, đo nồng độ protein cation BCAT hoặc đo hoạt độ IgG để phân biệt nhiễm *Toxocara* spp. hiện tại hoặc quá khứ [11], [22].

Cho đến nay, hầu hết các dữ liệu dịch tễ học bệnh ATGĐCM thu thập từ xét nghiệm ELISA phát hiện kháng thể kháng *Toxocara* spp. trong huyết thanh, kể cả các nước phát triển như Châu Âu và Mỹ. Trong những năm gần đây, tỷ lệ lưu hành huyết thanh có xu hướng tăng lên ở Châu Âu có thể do số lượng chó, mèo được nuôi ngày càng tăng kết hợp với sự gần gũi hơn trong mối quan hệ giữa con người và động vật, sự thay đổi trong các hoạt động giải trí khi con người dành nhiều thời gian hơn cho thiên nhiên [66]. Qua xét nghiệm ELISA phát hiện IgG người ta thấy số lượng người phơi nhiễm mầm bệnh *Toxocara* spp. thực tế rất cao ở nhiều quốc gia và có thể ở trạng thái không biểu hiện triệu chứng lâm sàng. Tỷ lệ lưu hành huyết thanh nhiễm *Toxocara* spp. ở phía nam Việt Nam theo công bố năm 2016 qua nghiên cứu hồi cứu các trường hợp xét nghiệm IgG bằng phương pháp ELISA là 45,2% [9]. Xét nghiệm huyết thanh học để chẩn đoán bệnh toxocariasis sử dụng phổ biến ở các tuyến y tế nước ta do chi phí tương đối thấp, BN chấp nhận được và đáp ứng được yêu cầu chẩn đoán, điều trị của bác sĩ lâm sàng. Tuy xét nghiệm huyết thanh dương tính không đủ phản ánh tình trạng nhiễm *Toxocara* spp. cấp tính

nhưng sự chuyển đổi huyết thanh phù hợp với bối cảnh dịch tễ, lâm sàng và thay đổi huyết học có thể cho thấy tình trạng nhiễm trùng hiện tại đang xảy ra [67]. Pawlowski (2001) cũng cho rằng phát hiện kháng thể trong huyết thanh đồng thời phù hợp với dữ liệu lâm sàng có được trên BN cho phép chẩn đoán ca bệnh ATGĐCM ở người [58]. Quan điểm chẩn đoán này gần đây vẫn được áp dụng trong một nghiên cứu phân tích tổng hợp của Strube (2020) ở người Châu Âu [66].

1.9. Chẩn đoán ca bệnh ấu trùng giun đũa chó, mèo trên lâm sàng

1.9.1. Định nghĩa ca bệnh theo Pawlowski

Năm 2001, Pawlowski đề xuất năm tiêu chuẩn bao gồm yếu tố dịch tễ, đặc điểm lâm sàng và các chỉ số cận lâm sàng để chẩn đoán một trường hợp bệnh ATGĐCM ở người, đó là: a) đặc điểm của BN và bệnh sử dịch tễ liên quan; b) dấu hiệu và triệu chứng lâm sàng; c) kháng thể anti-*Toxocara* spp. IgG dương tính; d) BCAT trong máu ngoại biên tăng; (e) nồng độ IgE toàn phần trong huyết thanh tăng [58]. Nhìn chung, các đặc điểm lâm sàng liên quan đến bệnh ATGĐCM biểu hiện dưới dạng triệu chứng không đặc hiệu. Do đó, chẩn đoán nếu chỉ dựa trên các phát hiện lâm sàng là không đáng tin cậy. Mặt khác, AT *Toxocara* spp. không hoàn thành chu kỳ sinh học của chúng trong cơ thể người, trứng không qua phân vì thế việc tìm kiếm tiêu chuẩn vàng chẩn đoán rất khó khăn và không phù hợp thực tế. Do đó, chẩn đoán xác định ca bệnh nhiễm ATGĐCM trên lâm sàng phụ thuộc rất nhiều vào các chỉ số cận lâm sàng nhất là xét nghiệm miễn dịch học. Có thể nói, năm tiêu chuẩn của Pawlowski rõ ràng và dễ áp dụng trong điều kiện thực tiễn hiện nay ở các cơ sở chẩn đoán, điều trị ở nước ta bao trùm cả yếu tố dịch tễ, lâm sàng và xét nghiệm. Ở các nước phương Tây có tỷ lệ lưu hành nhiễm KST thấp, sự kết hợp triệu chứng lâm sàng mặc dù có tính đặc hiệu thấp và sự gia tăng BCAT trong máu ngoại biên giúp thầy thuốc nghĩ đến bệnh lý KST và chỉ định xét nghiệm huyết thanh học cụ thể. Trong khi đó, ở các nước vùng nhiệt đới trong đó có nước ta, có thể xảy ra hiện tượng đa nhiễm KST (polyparasitism) làm khó khăn trong chẩn đoán chính xác căn nguyên gây bệnh, do đó cần thiết phải tìm kiếm tiêu chuẩn chẩn đoán kết hợp nhiều yếu tố bao gồm dịch tễ, lâm sàng và xét nghiệm nhằm làm tăng độ

đặc hiệu chẩn đoán ở một bệnh khó tìm kiếm tiêu chuẩn vàng như bệnh ATGĐCM ở người [68].

1.9.2. Định nghĩa ca bệnh theo Bộ Y tế (2016)

Bệnh do ATGĐCM *Toxocara* spp. ở người thuộc nhóm bệnh C trong Luật Phòng chống bệnh truyền nhiễm Việt Nam. Theo định nghĩa ca bệnh ATGĐCM của Bộ Y tế ban hành kèm Quyết định số 4283/QĐ-BYT ngày 08/8/2016 về tài liệu “Định nghĩa trường hợp bệnh truyền nhiễm” [16], đề cập ca bệnh xác định gồm các tiêu chuẩn sau:

- 1) Ngứa, nổi mẩn;
- 2) Đau đầu, đau bụng, khó tiêu;
- 3) Đau nhức mắt, tê bì;
- 4) Sốt, thở khò khè;
- 5) Có thể kèm một hoặc các triệu chứng sau: gan to, viêm phổi, đau bụng mạn tính, rối loạn thần kinh khu trú, tổn thương ở mắt, rối loạn thị lực, viêm mắt, tổn thương võng mạc;
- 6) Kháng thể anti-*Toxocara* spp. IgG dương tính bằng xét nghiệm ELISA;
- 7) Hoặc tìm thấy AT hoặc giun đũa chó, mèo *Toxocara* spp. trưởng thành;
- 8) Hoặc phát hiện đoạn gen đặc hiệu AT bằng kỹ thuật sinh học phân tử.

1.9.3. Định nghĩa ca bệnh theo Bộ Y tế (2020)

Theo Quyết định mới nhất của Bộ Y tế ban hành kèm Quyết định số 2140/QĐ-BYT ngày 22/5/2020 về “Hướng dẫn chẩn đoán, điều trị và phòng bệnh ấu trùng giun đũa chó, mèo” [15], đề cập các ca bệnh với các tiêu chuẩn sau:

Trường hợp bệnh nghi ngờ: Là BN có tiền sử dịch tễ tiếp xúc với chó, mèo và có bệnh cảnh lâm sàng.

Trường hợp bệnh xác định: Là trường hợp bệnh nghi ngờ và có một trong các xét nghiệm sau: a) Tìm thấy AT hoặc xác định được kháng thể kháng *Toxocara* spp. bằng ELISA; b) BCAT tăng hoặc có tổn thương nghi ngờ trên chẩn đoán hình ảnh.

Chẩn đoán phân biệt

- 1) Viêm da cơ địa, viêm da tiếp xúc;
- 2) ATDC dưới da do giun móc/ mủ, giun lợn;
- 3) Sán lá gan, viêm màng não do *A. cantonensis*, AT sán dải lợn, giun tròn.

1.9.4. Chẩn đoán các thể bệnh ấu trùng di chuyển do *Toxocara spp.*

Các triệu chứng của bệnh ATGĐCM ở người khác nhau tùy thuộc vào cơ quan bị ảnh hưởng, mức độ nhiễm và cường độ đáp ứng miễn dịch của cơ thể. Các biểu hiện lâm sàng của bệnh rất đa dạng, từ không triệu chứng đến các triệu chứng không đặc hiệu, làm cho việc xác định trực tiếp bệnh gặp khó khăn. Do đó, bệnh sử có các yếu tố tiếp xúc liên quan đến nguy cơ lây nhiễm *Toxocara spp.* như nghề nghiệp, nơi cư trú, lịch sử đi lại, tiếp xúc với đất, phân, vật nuôi trong nhà như chó, mèo, ăn rau sống hoặc thịt, nội tạng nấu chưa chín. Theo các tác giả trên thế giới, người ta liệt kê thành các thể bệnh lâm sàng sau:

1.9.4.1. Thể ATDC nội tạng (*Visceral larva migrans - VLM*): Biểu hiện gồm sốt, đau bụng, có thể do gan to, lách to, triệu chứng hô hấp dưới như ho, co thắt phế quản và hen suyễn do viêm phổi hoặc viêm phế quản do KST. Chẩn đoán xét nghiệm thường thấy BCAT tăng, có thể số lượng bạch cầu chung cũng tăng. Biểu hiện ở các cơ quan khác như viêm cơ tim, đau cơ trong bệnh cảnh viêm đa cơ tăng BCAT, viêm khớp, viêm thận. Ngoài ra, thể VLM còn có liên quan đến các thay đổi ở da như phát ban, ngứa, viêm mô dưới da, mề đay và viêm mạch máu. Chẩn đoán thể VLM ở gan trên lâm sàng dựa hình ảnh siêu âm bụng tìm thấy tổn thương dạng nốt viêm khu trú ở gan, CT scan hoặc MRI bụng có tiêm thuốc cản quang hoặc thuốc cản từ xác nhận hình ảnh ở gan. Chẩn đoán thể VLM ở phổi dựa trên hình ảnh phim X - quang phổi thẳng, CT scan hoặc MRI phổi ghi nhận tổn thương viêm khu trú phân biệt với u phổi kèm tăng BCAT trong máu ngoại biên, tăng nồng độ IgE toàn phần trong huyết thanh và xét nghiệm ELISA tìm kháng thể kháng *Toxocara spp.* dương tính [11], [22].

1.9.4.2. Thể ATDC ở mắt (*Ocular larva migrans - OLM*): Đặc trưng bởi phản ứng miễn dịch làm tăng BCAT đôi với sự di chuyển của AT vào mắt. Sau khi hình thành khối áp-xe tăng BCAT, phản ứng viêm sẽ tạo u hạt bao quanh AT. Về mặt giải phẫu bệnh học cho thấy nhiều xuất huyết ở võng mạc và dịch kính, áp-xe tăng BCAT và tổn thương u hạt có thể hiện diện hoặc không tìm thấy AT. Việc không tìm thấy AT trong một số tổn thương được cho là do sự phá hủy sinh vật gây bệnh dưới tác động miễn dịch. Thể OLM chủ yếu xảy ra một bên mắt, hiếm khi tổn

thương cả hai mắt. Các biểu hiện lâm sàng chủ yếu bao gồm suy giảm thị lực, lác, viêm dịch kính, bong võng mạc, đục thủy tinh thể, viêm nội nhãn, viêm màng bồ đào. Hậu quả lâm sàng có thể dẫn đến mù và tăng nhãn áp thứ phát. Tổn thương nghi ngờ nên gửi đến bác sĩ chuyên khoa mắt khám và xác định kèm theo xét nghiệm ELISA dương tính và có thể tăng BCAT, tăng IgE toàn phần [11], [22].

1.9.4.3. Thể ATDC thần kinh (*Neural Larva Migrans* - NLM hay *Neurotoxocariasis* - NT): Số lượng các trường hợp thể ATDC thần kinh được báo cáo là hiếm trên y văn. Mặc dù độ chính xác của các phương pháp chẩn đoán thể ATDC thần kinh đã cải thiện tốt nhưng từ năm 1985 - 2014 ghi nhận trên cơ sở dữ liệu PubMed chỉ có 86 BN [69]. Sự di chuyển của *AT Toxocara* spp. vào não người dẫn đến bệnh cảnh viêm màng não tăng BCAT, viêm não, viêm tủy. Tổn thương não chủ yếu ở chất trắng kèm tắc mạch máu não. Biểu hiện lâm sàng có nhức đầu, sốt, sợ ánh sáng, suy nhược, đau lưng, lú lẫn, mệt mỏi, suy giảm thị lực đến động kinh, rối loạn tâm thần kinh, sa sút trí tuệ và trầm cảm. Hình ảnh MRI não ghi nhận tổn thương kèm xét nghiệm ELISA dương tính hay tăng BCAT trong dịch não tủy [11], [22]. Eberdhart và cs (2005) điếm qua y văn đánh giá về 41 trường hợp bệnh ATGD_{CM} thể thần kinh, xác định bằng sinh thiết tổn thương hoặc mô tử thi, kết quả huyết thanh học và/hoặc đáp ứng lâm sàng với điều trị thuốc đặc trị. Tuổi trung bình là 22 tuổi, có 36,0% biểu hiện chủ yếu là viêm màng não, 28,0% viêm tủy và 62,0% là viêm não ưu thế. Có 12 trường hợp có dấu hiệu lâm sàng của viêm tủy, biểu hiện liệt một chân hoặc liệt nửa người, rối loạn cảm giác ngực hoặc thắt lưng hoặc rối loạn chức năng cơ vòng [70].

1.9.4.4. Thể lâm sàng không đặc hiệu (*Covert Toxocariasis* hoặc *Common Toxocariasis* - CT): Thuật ngữ “covert toxocariasis” được Taylor đề xuất năm 1988, mô tả hội chứng lâm sàng với các triệu chứng không đặc hiệu ở trẻ em do *Toxocara* spp. gây ra tác giả nhận xét không thể phù hợp trong bệnh cảnh thể ATDC nội tạng, thể mắt hay thể thần kinh [46]. Trong khi đó, Glickman đề xuất thuật ngữ “common toxocariasis” cho người lớn với bệnh cảnh có các triệu chứng lâm sàng tương tự [45]. Các triệu chứng không đặc hiệu như sốt, chán ăn, buồn nôn, nhức đầu, đau bụng, nôn, rối loạn giấc ngủ, viêm họng, ho, thở khò khè, đau, viêm

hạch. Chẩn đoán dựa vào triệu chứng và xét nghiệm ELISA(+), BCAT trong máu ngoại biên tăng và nồng độ IgE toàn phần trong huyết thanh tăng [11], [22].

1.10. Điều trị bệnh ấu trùng giun đũa chó, mèo ở người

1.10.1. Điều trị nội khoa

Trong nhiều năm, việc điều trị được coi là không cần thiết hoặc không hiệu quả. Tuy nhiên, kết quả của các thử nghiệm lâm sàng đối chứng ngẫu nhiên chỉ ra rằng chỉ định điều trị là cần thiết. Việc điều trị thành công bệnh toxocariasis ở người đặt ra yêu cầu đối với thuốc là tiếp cận AT qua nhiều loại mô. Điều trị bằng thuốc kháng KST được ủng hộ để ngăn ngừa khả năng AT di chuyển đến não, mắt và nội tạng [58], [71].

Hiện tại, các Hướng dẫn của Tổ chức Y tế Thế giới và Bộ Y tế đã đưa ra một số khuyến cáo các thuốc có thể dùng điều trị hiệu quả bệnh ATGĐCM, song mỗi loại thuốc có cơ chế tác dụng và tác dụng không mong muốn riêng [15], [72].

Điều trị thuốc đặc hiệu phối hợp điều trị triệu chứng. Chọn một trong các phác đồ sau theo Hướng dẫn chẩn đoán, điều trị và phòng bệnh AT giun đũa chó, mèo của Bộ Y tế năm 2020 [15]:

1.10.1.1. Albendazole (ALB)

Viên nén 200mg hoặc 400mg, liều 10 - 15 mg/kg có hiệu quả trên ca nhiễm ATGĐCM ở các thể bệnh ATDC trên da, mắt và phủ tạng khác, liệu trình dùng từ 2 - 3 tuần liên tiếp, tối đa không quá 800 mg/ngày, chia 2 lần, uống sau ăn và điều trị theo từng thể bệnh:

+ Thể thông thường: Mỗi đợt từ 5 - 14 ngày;

+ Thể nội tạng, thể mắt và thể thần kinh: Mỗi đợt 21 ngày. Đối với thể mắt cho BN khám chuyên khoa mắt để can thiệp ngoại khoa (nếu cần). Kết hợp điều trị triệu chứng và cần nhắc dùng thuốc chống viêm corticosteroides.

- Theo dõi điều trị: Sau mỗi đợt cần đánh giá lại triệu chứng lâm sàng, hiệu giá kháng thể ELISA, công thức máu toàn phần, chức năng gan, thận, nếu cải thiện rõ có thể dùng điều trị. Nếu không cải thiện, thì tiếp tục điều trị các đợt 2, 3 với liều lượng tương tự đợt 1.

Sau ba đợt điều trị nếu các triệu chứng vẫn không giảm cần xem lại chẩn đoán hoặc bệnh khác đi kèm, làm thêm các xét nghiệm để có hướng chẩn đoán và điều trị phù hợp.

- Chống chỉ định:

- + Người có tiền sử quá mẫn với nhóm thuốc benzimidazole;
- + Phụ nữ có thai hoặc đang cho con bú và trẻ em < 1 tuổi;
- + Người có tiền sử nhiễm độc tủy xương;
- + Thận trọng khi dùng ALB với người suy gan, suy thận và một số tác dụng không mong muốn của ALB có thể gặp, trong đó có giảm bạch cầu hạt và ảnh hưởng chức năng gan khi dùng thuốc kéo dài.

1.10.1.2. Thiabendazole (TBZ)

Viên nén 500mg, liều 25 mg/kg, uống 2 lần/ngày trong 2 ngày hoặc 7 ngày tùy thuộc vào thể bệnh ở da niêm thông thường hay thể ở nội tạng, thuốc có hiệu quả trong điều trị bệnh ATGĐCM *Toxocara* spp. và nhóm AT giun đầu gai (*G. spinigerum*), giun lươn (*S. stercoralis*) và giun tròn khác như giun tóc, giun đũa [73]. Liều dùng theo cân nặng BN với các khoảng cân nặng dưới đây:

Bảng 1.1. Liều thuốc thiabendazole dùng theo cân nặng [14]

Cân nặng (kg)	Liều dùng (mg)		Một số lưu ý
	Giờ 0	Giờ thứ 12	
13,6 - < 22,6	250	250	- Với hội chứng CLM là 2 ngày và hội chứng AT di chuyển phủ tạng VLM là 7 ngày; - Nếu sau 2 ngày hết liệu trình, lâm sàng không giảm, dùng thêm liều 2.
22,6 - < 34,0	500	500	
34,0 - < 45,0	750	750	
45,0 - < 56,7	1.000	1.000	
56,7 - < 68,0	1.250	1.250	
≥ 68,0	1.500	1.500	

Liều tối đa mỗi ngày khuyến cáo của TBZ không vượt quá 3.000 mg. Thuốc nên uống sau khi ăn, cần chia thành 2 liều trong ngày cách nhau 12 giờ.

- Chống chỉ định:

- + Quá mẫn với các thành phần của thuốc hay với nhóm thuốc benzimidazole;

- + Không nên dùng ở người suy gan, suy thận, phụ nữ có thai, phụ nữ đang cho con bú;
- + Không dùng thuốc khi vận hành máy móc, lái tàu, xe;
- + Trẻ em dưới 24 tháng tuổi hoặc trọng lượng cơ thể dưới 13,6 kg;
- + Một số tác dụng không mong muốn có thể gặp gồm: Buồn nôn, nôn, đau đầu, chóng mặt, đầy hơi, ban đỏ da. Các triệu chứng này thường kéo dài 1 - 2 ngày sau dùng thuốc.

1.10.1.3. Ivermectin (IVM)

Viên nén 3mg hoặc 6mg, liều dùng ở người lớn và trẻ em ≥ 5 tuổi là 0,2 mg/kg x 1 liều/ ngày x 1 - 2 ngày. Thuốc uống trước hoặc sau ăn 1 - 2 giờ.

- Điều trị theo thể bệnh:

+ Đối với thể ATDC dưới da và mô mềm, thuốc đáp ứng tốt với liều khuyến cáo và có thể dùng lặp lại (nếu chưa khỏi);

+ Đối với thể ATDC ở mắt, phủ tạng, thần kinh cần cân nhắc điều trị IVM. Có thể dùng sau hay dùng đồng thời với thuốc chống viêm corticosteroides để giảm tình trạng lâm sàng của BN bộc phát nặng, kết hợp điều trị triệu chứng.

- Chống chỉ định: BN mẫn cảm với bất cứ thành phần nào của thuốc; BN bị viêm màng não, phụ nữ có thai, hoặc phụ nữ đang cho con bú; trẻ em dưới 5 tuổi hoặc cân nặng < 15 kg.

Chú ý khi dùng thuốc IVM: Thuốc được dùng xa bữa ăn, trước hoặc sau ăn 1 - 2 giờ, thận trọng khi dùng cho người lái xe hoặc vận hành máy móc. Một số tác dụng không mong muốn gồm sốt, ngứa, ban đỏ da, đau khớp, đau cơ, đau hạch, nhịp tim nhanh.

1.10.2. Điều trị ngoại khoa

Đối với thể bệnh ATDC ở mắt, mục đích điều trị là hạn chế tổn thương mắt và cứu lấy thị lực BN. Phẫu thuật nhằm giải quyết biến chứng bong võng mạc, đục dịch kính, đục thủy tinh thể [40].

1.10.3. Đánh giá kết quả và theo dõi sau điều trị

Việc đánh giá kết quả điều trị bệnh ATGDCM dựa vào đáp ứng lâm sàng. Do đó, thời điểm hẹn BN tái khám để đánh giá là quan trọng. Nghiên cứu thử

nghiệm lâm sàng đánh giá kết quả của albendazole trong điều trị bệnh ATGĐCM, Stürchler và cs thấy sự cải thiện lâm sàng rõ rệt ở tuần thứ 2 và tuần thứ 6 sau điều trị [74]. Nếu theo dõi kéo dài trên 6 tháng thì sự cải thiện về các dấu hiệu lâm sàng khó phân biệt được là do tác động của thuốc đặc trị hay do diễn biến tự giới hạn của bệnh [75]. Theo kinh nghiệm của Magnaval (2001) nên đánh giá kết quả điều trị giữa tuần thứ 4 và tuần thứ 6 sau khi kết thúc điều trị [41]. Nhìn chung, theo nhiều tác giả, việc đánh giá kết quả điều trị bệnh ATGĐCM gặp nhiều khó khăn.

Về cận lâm sàng, chỉ số về số lượng BCAT có giá trị tốt cho việc theo dõi sau điều trị. Trong một thử nghiệm có đối chứng về nhiễm *Toxocara* spp. so sánh diethylcarbamazine với mebendazole, Magnaval (1995) cho thấy cả hai đều làm giảm đáng kể số lượng BCAT trung bình trong vòng 1 tháng điều trị, trong khi nồng độ IgE toàn phần trong huyết thanh chưa thay đổi [76]. Hombu (2017) nghiên cứu liệu trình kéo dài ở BN người Nhật Bản điều trị albendazole với liều 10 - 15 mg/kg/ngày trong 4 tuần sau đó ngưng thuốc 2 tuần và lặp lại liệu trình 4 tuần nữa, sử dụng chỉ tiêu xét nghiệm là BCAT và ELISA kháng thể IgG để đánh giá kết quả điều trị sau 3 - 4 tháng [13]. Song và cs (2020) theo dõi động học của BCAT dưới tác động của điều trị đặc hiệu cho thấy có 12/14 trường hợp BCAT trở về mức bình thường hoặc giảm số lượng với thời gian trung bình là 3 tháng và đề xuất thời gian theo dõi BCAT sau điều trị nên là 3 - 4 tháng [61]. Nhiều tác giả cho rằng không hữu ích trong việc theo dõi điều trị do IgG dương tính kéo dài. Khi so sánh IgG giữa nhóm trẻ được điều trị và nhóm trẻ không điều trị, động học của kháng thể IgG chống *Toxocara* spp. giảm rất chậm [71] hoặc không thay đổi [75]. Trong nghiên cứu của Wisniewska và cs (2012) phân tích kết quả sau điều trị thuốc kháng KST trên trẻ em cho thấy động học của kháng thể IgG có thay đổi giảm. Tuy nhiên, những trường hợp IgG vẫn giữ mức cao kéo dài trên 6 tháng sau khi điều trị và BCAT còn tăng, triệu chứng lâm sàng chưa giảm thì cần điều trị lặp lại [71]. Trong khi đó, các tổn thương trên hình ảnh như tổn thương giảm âm ở gan trên siêu âm hoặc các vùng đậm độ thấp trên CT scan ở gan [77] hoặc hình ảnh tổn thương ở não trên MRI [78] thường thay đổi cải thiện trong vòng 1 đến 2 tháng sau điều trị.

Do đó, việc đánh giá kết quả của thuốc kháng KST và theo dõi sau điều trị bệnh ATGĐCM cần thực hiện trên cả các dấu hiệu lâm sàng và các chỉ số cận lâm sàng ở những thời điểm BN tái khám phù hợp.

1.11. Tình hình nghiên cứu điều trị bệnh ấu trùng giun đũa chó, mèo ở người

1.11.1. Trên thế giới

Nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng của Stürchler và cs (1989) trên 34 BN thể ATDC nội tạng điều trị liệu trình 5 ngày với thiabendazole 25 mg/kg/ngày chia 2 (19 BN) và albendazole 15 mg/kg/ngày chia 2 (15 BN). Kết quả điều trị được đánh giá sau 30 tuần. Trong nhóm thiabendazole, tỷ lệ tăng BCAT ở mức 14,0% và 4 BN (27,0%) được đánh giá khỏi về mặt lâm sàng. Trong nhóm albendazole, BCAT trung bình giảm từ 10,0% xuống 3,5% và 6 BN (32,0%) được đánh giá khỏi về mặt lâm sàng. Tác giả khuyến nghị nên dùng albendazole để điều trị thể ATDC nội tạng và mắt với liều tối thiểu 10 mg/kg/ngày trong liệu trình 5 ngày [74].

Magnaval và cs (1995), đánh giá kết quả của diethylcarbamazine và mebendazole lần lượt trên 39 BN và 41 BN, tất cả đều có biểu hiện lâm sàng và xét nghiệm miễn dịch dương tính bằng phương pháp Western - blot sử dụng kháng nguyên ngoại tiết của ấu trùng *Toxocara* spp. Kết quả lâm sàng của bệnh được định lượng bằng hệ thống điểm số (20 thông số). Các chỉ tiêu cận lâm sàng theo dõi sau điều trị được sử dụng là số lượng BCAT, định lượng nồng độ IgE toàn phần và xét nghiệm Western - blot. Thời điểm đánh giá là 1 tháng sau khi kết thúc điều trị. Phân tích kết quả cho thấy kết quả của diethylcarbamazine và mebendazole tương tự trên điểm số lâm sàng và tỷ lệ giảm số lượng BCAT. Liệu pháp điều trị bằng mebendazole hiệu quả hơn xét trên động học của nồng độ IgE. BN từ nhóm diethylcarbamazine báo cáo tỷ lệ có tác dụng không mong muốn cao hơn đáng kể. Từ đó, các tác giả đề nghị điều trị bệnh ATGĐCM ở người bằng mebendazole [76].

Tuy nhiên, đối với thể ATDC ở mắt, người ta chưa chứng minh được thuốc nhóm benzimidazole có thể tiêu diệt AT nội nhãn hay không vì các nghiên cứu dược động học và dược lực học nội nhãn về thuốc kháng KST chưa đầy đủ. Tuy nhiên, sử dụng thuốc kháng KST kết hợp với corticosteroid đã cho kết quả thuận lợi trong nhiều nghiên cứu. Barisani-Asenbauer và cs (2001) báo cáo dùng albendazole uống với liều 800 mg x 2 lần/ngày cho người lớn và 400 mg x 2 lần/ngày cho trẻ em

kết hợp với steroid đã cải thiện thị lực và không tái phát viêm màng bồ đào ở 5 BN trong suốt thời gian theo dõi 13,8 tháng [79]. Trong nghiên cứu Ahn và cs (2014), liệu pháp kết hợp albendazole và corticosteroid làm giảm có ý nghĩa tình trạng tái phát trong 6 tháng (17,4%), so với tỷ lệ tái phát ở nhóm chỉ dùng corticosteroid (54,5%), mặc dù sự cải thiện thị lực trong quá trình điều trị là tương tự khi có và không có albendazole. Cái chết và sự ly giải của AT được giả thuyết là có liên quan đến phản ứng viêm, điều này chưa được chứng minh. Tuy nhiên, đơn trị liệu albendazole ở BN thể ATDC ở mắt cho thấy không làm trầm trọng thêm tình trạng viêm nội nhãn. Về liều lượng của liệu pháp albendazole cho đến nay vẫn chưa có sự đồng thuận giữa các bác sĩ lâm sàng [80]. Mặc dù vậy, theo Despommier thì albendazole vẫn là thuốc lựa chọn đầu tay trong điều trị bệnh ATGĐCM [81]. Theo nghiên cứu của Ozimek và cs (2015) về hiệu quả điều trị của diethylcarbamazine và thiabendazole trong điều trị bệnh toxocariasis ở người thấy tỷ lệ chữa khỏi của diethylcarbamazine là 75,0% đối với thể VLM và 85,0% đối với thể ẩn (covert toxocariasis) và tỷ lệ chữa khỏi của thiabendazole thấp hơn là 70,0% đối với thể VLM và đạt 80,0% đối với thể ẩn (covert toxocariasis) [82]. Công bố gần đây của Hombu (2017) điều trị bằng liệu pháp albendazole kéo dài cho thấy hiệu quả chữa khỏi 78,0%, tác dụng không mong muốn xảy ra ở 15,0% [13].

Các thử nghiệm lâm sàng về thuốc điều trị bệnh ATGĐCM thể thần kinh còn thiếu dữ liệu. Albendazole với ưu điểm độc tính thấp và xuyên hàng rào máu - não vào mô thần kinh tốt so với các thuốc diệt KST khác khiến nó trở thành loại thuốc được lựa chọn. Tuy nhiên, có thể gặp phải tác dụng phụ do phản ứng viêm và phù nề do phản ứng của Herxheimer (phản ứng nhanh với nội độc tố do ấu trùng *Toxocara* spp. chết trong cơ thể) [69].

Các thuốc kháng KST khác như diethylcarbamazine và ivermectin cũng được nghiên cứu trong điều trị bệnh ATGĐCM nhưng ivermectin cho thấy hiệu quả chưa được khẳng định chắc chắn [41].

1.11.2. Tại Việt Nam

Số lượng các nghiên cứu về thuốc điều trị bệnh ATGĐCM ở nước ta hiện vẫn còn khiêm tốn. Một số nghiên cứu can thiệp bệnh ATGĐCM trên cộng đồng và ở cơ sở điều trị bằng thuốc kháng KST đã được thực hiện.

Nguyễn Văn Chương và cs (2013), thấy thiabendazole cho hiệu lực cao và dung nạp tốt với liều duy nhất trên ca bệnh ATDC dưới da điển hình do các tác nhân thường gặp *Gnathostoma* spp., *Strongyloides* spp. và *Toxocara* spp. với tỷ lệ chữa khỏi 96,15% không kèm theo tác dụng không mong muốn nghiêm trọng [73].

Trong một nghiên cứu khác, Nguyễn Văn Chương và cs (2014) thực hiện tại khu vực miền Trung - Tây nguyên với albendazole liều 15 mg/kg/ngày liệu trình điều trị 14 ngày đối với cộng đồng và liệu trình 21 ngày với BN tại cơ sở điều trị đánh giá sau 6 tháng, cho kết quả tỷ lệ khỏi bệnh tại cộng đồng là 71,7%, tỷ lệ khỏi bệnh tại cơ sở điều trị là 86,3% [8].

Trong khi đó, Trần Trọng Dương (2014) nghiên cứu can thiệp cộng đồng tại 2 xã của huyện An Nhơn, tỉnh Bình Định với albendazole liều 10 mg/kg/ngày cho trẻ 5 - 15 tuổi và liều 15 mg/kg/ngày với người lớn > 15 tuổi trong 21 ngày, kết quả sau 1 tháng và 6 tháng điều trị đánh giá cải thiện có ý nghĩa về mặt triệu chứng lâm sàng và xét nghiệm (BCAT và ELISA kháng thể kháng *Toxocara* spp. IgG) [83].

1.12. Phòng chống bệnh ấu trùng giun đũa chó, mèo ở người

1.12.1. Nguyên tắc

Có gần 400 loài KST được ghi nhận ở người và câu hỏi đặt ra là chúng xuất phát từ đâu? Gần đây, tác giả Konstans Wells (2018) chỉ ra 49,0% các loài KST đó là sán dây, giun tròn, sán lá và chúng cũng được tìm thấy hiện diện ở các loài động vật hoang dại, đa dạng về loài như các động vật linh trưởng, gặm nhấm, gia súc, kangaroo... Trong thực tế, hơn 500 loài động vật hoang dại khác nhau được ghi nhận có mang các KST giống với con người và đặc biệt là 45,0% các loài KST cũng được tìm thấy trên các vật nuôi như chó, mèo, heo, cừu, chuột đen... [84].

Chuỗi thực phẩm có liên quan đến lan truyền bệnh KST, nhiều ca nhiễm do nguồn thịt của các vật nuôi hay động vật hoang dại đã nhiễm bệnh dạng AT, trứng hoặc nang sán hoặc nhiễm qua nguồn phân động vật gây nhiễm tình cờ như các loài giun truyền qua đất. Việc lây truyền KST từ động vật sang người tùy thuộc vào mối quan hệ tiếp xúc gần và chế độ ăn thịt động vật của con người ở các dây chuyền thịt không an toàn. Các yếu tố góp phần dẫn đến tăng nhiễm còn có sự biến đổi thời tiết khí hậu. Toàn cầu hóa có thể liên đới đến sự lan truyền bệnh KST vì làm tăng phơi nhiễm mầm bệnh giữa người, vật nuôi và động vật hoang dại, kể cả các loài KST

mới và khi đó tạo ra sự tương tác mới giữa KST - con người. Do vậy, cần thiết điều trị và phòng bệnh cho cả người và vật nuôi trong gia đình và cộng đồng [84].

1.12.2. Vệ sinh môi trường, loại bỏ tác nhân gây bệnh

Phân bố của *Toxocara* spp. rộng rãi về mặt địa lý với các con đường lây nhiễm như qua tiếp xúc gần người và chó, mèo nuôi trong nhà, lây truyền qua thực phẩm không hợp vệ sinh và các môi liên quan tiềm ẩn nguy cơ truyền bệnh khác. Tăng cường giáo dục sẽ là điều cần thiết để cải thiện hiểu biết về bệnh ATGĐCM và cách phòng ngừa, điều trị và kiểm soát cho chó, mèo. Bác sĩ thú y giáo dục chủ sở hữu vật nuôi về bệnh ATGĐCM về cách giảm thiểu rủi ro lây truyền bệnh từ động vật sang người. Vệ sinh, phòng tránh trẻ lây nhiễm trứng *Toxocara* spp. từ đất hoặc phân động vật, không ăn sống hoặc chưa nấu chín thịt hoặc nội tạng động vật. Sự tương tác giữa con người, động vật và môi trường cần được lưu ý. Theo quan điểm một sức khỏe (one - health), cần tiếp cận toàn diện để kiểm soát hiệu quả bệnh ATGĐCM ở người. Kiểm soát nhiễm *Toxocara* spp. ở các vật chủ chính để giảm số lượng trứng đào thải trong môi trường. tẩy giun cho chó và mèo, đặc biệt chó con dưới 12 tuần tuổi và mèo con. Tuy nhiên, điều trị tẩy giun cho chó và mèo đang mang thai hầu như không hiệu quả trong việc ngăn ngừa lây truyền qua nhau thai và qua bú mẹ [11]. Giảm tiếp xúc với đất bị ô nhiễm, khi làm vườn tiếp xúc với đất, phân chuồng phải đeo găng tay. Phân vật nuôi nên được thu gom và xử lý hoặc chôn lấp vì chúng có thể chứa trứng giun đũa chó, mèo. Thực hiện biện pháp này ở các khu vực công cộng như công viên, bãi biển, đặc biệt cần thiết để giảm lây truyền. Rửa tay trước khi ăn và sau khi chơi, chăm sóc vật nuôi cũng như sau khi tiếp xúc với chất bẩn sẽ làm giảm nguy cơ ăn phải trứng giun đũa chó, mèo [22].

1.12.3. Nghiên cứu vaccine phòng bệnh

Vì tỷ lệ và gánh nặng bệnh do ATGĐCM phân bố rộng khắp trên thế giới nên gần đây một nhóm nhà khoa học Brazil và Canada đang tập trung nghiên cứu vaccine phòng bệnh tại các nước đang phát triển và nước phát triển. Vì hiện tại, chiến lược phòng bệnh chủ yếu là dùng thuốc chống giun tròn và sỏ giun định kỳ để giảm gánh nặng trong một thời gian ngắn nên làm thế nào để quần thể được bảo vệ bằng cách miễn dịch qua tiêm vaccine là quan trọng và bền vững hơn [85].

Tầm quan trọng của bệnh KST ở người và động vật trên toàn cầu và kháng thuốc trên động vật đang xuất hiện nên nhu cầu nghiên cứu vaccine phòng bệnh, giảm nguy cơ phơi nhiễm từ động vật đến người. Phát triển vaccine phòng bệnh trên chó sẽ đóng vai trò nền tảng quản lý bệnh [86].

Chương 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Mục tiêu 1: Mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng ở người mắc bệnh ấu trùng giun đũa chó, mèo điều trị tại trung tâm Medic thành phố Hồ Chí Minh

2.1.1. Đối tượng nghiên cứu

- Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân

+ BN đủ tiêu chuẩn xác định ca bệnh ATGĐCM theo định nghĩa ca bệnh giun đũa chó, mèo của Bộ Y tế ban hành theo Quyết định số 4283/QĐ-BYT ngày 08/8/2016 [16].

Lâm sàng: có biểu hiện nghi ngờ bệnh toxocariasis như ngứa, nổi mẩn, đau đầu, đau bụng, khó tiêu, nhức mắt, tê bì, sốt, thở khò khè. Có thể kèm một hoặc các triệu chứng gan to, viêm phổi, đau bụng mạn tính, rối loạn thần kinh khu trú, tổn thương ở mắt (rối loạn thị lực, viêm mắt, tổn thương võng mạc);

Cận lâm sàng: kháng thể anti-*Toxocara* spp. IgG dương tính bằng xét nghiệm ELISA; hoặc tìm thấy AT hoặc giun đũa chó, mèo trưởng thành; hoặc phát hiện đoạn gen đặc hiệu AT giun đũa chó, mèo bằng sinh học phân tử.

Bổ sung thêm 2 tiêu chí của định nghĩa ca bệnh Pawlowski (2001): a) BCAT trong máu ngoại biên tăng và b) nồng độ IgE toàn phần trong huyết thanh tăng [58].

+ Không phân biệt giới tính;

+ Chưa dùng bất kỳ loại thuốc chống KST nào trước đó trong thời gian 6 tháng;

+ BN và/hoặc gia đình, người giám hộ đồng ý hợp tác nghiên cứu;

+ Đồng ý tham gia nghiên cứu và cung cấp thông tin.

- Tiêu chuẩn loại trừ

+ Tiền sử bệnh lý tâm thần kinh hoặc thiếu năng trí tuệ;

+ BN có xét nghiệm dương tính đồng thời với các loại KST khác;

+ BN toxocariasis thể nội tạng nhưng có biến chứng cơ quan, đặc biệt là não, phổi, tim mạch,... (hôn mê, rối loạn ý thức, hội chứng suy hô hấp, thiếu máu nặng,

viêm cơ tim) đòi hỏi phải nhập viện;

+ Hiện đang mắc bệnh nhiễm trùng phối hợp khác cấp tính như tiêu chảy nặng, suy hô hấp cấp, viêm gan, viêm thận, viêm phổi nặng, cúm nặng;

+ BN đang mắc các bệnh mạn tính bao gồm suy tim, suy thận, xơ gan.

2.1.2. Địa điểm và thời gian nghiên cứu

- Địa điểm nghiên cứu

+ Thu thập bệnh án và khám, mô tả đặc điểm lâm sàng tại phòng khám Nhiễm - KST, trung tâm Medic thành phố Hồ Chí Minh (tên mới là Phòng khám đa khoa Hòa Hảo thuộc Công ty trách nhiệm hữu hạn y tế Hòa Hảo).

+ Các kỹ thuật xét nghiệm máu, sinh hóa, miễn dịch: thực hiện tại Khoa Xét nghiệm, trung tâm Medic thành phố Hồ Chí Minh.

+ Các kỹ thuật chẩn đoán siêu âm, chụp CT scan thực hiện tại Khoa chẩn đoán hình ảnh, trung tâm Medic thành phố Hồ Chí Minh.

- Thời gian nghiên cứu

+ Từ tháng 10 năm 2017 đến tháng 6 năm 2019.

2.1.3. Phương pháp nghiên cứu

2.1.3.1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả cắt ngang, phân tích tất cả các ca bệnh đến khám đủ tiêu chuẩn chọn mẫu.

2.1.3.2. Cỡ mẫu nghiên cứu

Dựa theo công thức tính cỡ mẫu ước lượng một tỷ lệ:

$$n = Z^2_{1-\alpha/2} \frac{p(1-p)}{d^2} \quad [87]$$

Trong đó:

- p là tỷ lệ bệnh ATGĐCM có đủ tiêu chuẩn xác định ca bệnh trên lâm sàng gồm triệu chứng lâm sàng, BCAT tăng, nồng độ IgE toàn phần tăng và xét nghiệm huyết thanh IgG ELISA dương tính. Chúng tôi lấy kết quả nghiên cứu thử trên quần thể BN tương tự tại trung tâm Medic thành phố Hồ Chí Minh năm 2014 công bố

trên Tạp chí Truyền nhiễm Việt Nam, tỷ lệ ca bệnh hội đủ các tiêu chuẩn trên là 18,7% [88]. Do đó, dùng $p = 18,7\%$ để ước lượng cỡ mẫu tối thiểu dùng trong nghiên cứu;

- α là mức ý nghĩa thống kê, chọn $\alpha = 0,05$, do đó $Z_{1-\frac{\alpha}{2}} = 1,96$;

- d là sai số mong muốn, chọn $d = 0,07$;

Do đó, cỡ mẫu cần thiết (tối thiểu) tính cho nghiên cứu là $n = 120$ BN.

2.1.3.3. Phương pháp chọn mẫu

Bệnh nhân đến khám tại phòng khám Nhiễm - KST đáp ứng đầy đủ các tiêu chuẩn chọn mẫu sẽ được lập danh sách, hồ sơ bệnh án nghiên cứu, lưu mẫu huyết thanh. Lấy đến đủ số mẫu nghiên cứu thì dừng.

2.1.4. Nội dung nghiên cứu

- **Đặc điểm lâm sàng:** Đánh giá lâm sàng thực hiện trên tất cả đối tượng và thực hiện hỏi bệnh sử, tiền căn, khám thực thể vào thời điểm bắt đầu nghiên cứu theo Phiếu báo cáo ca bệnh (case record forms - CRF).

+ Da và niêm mạc: ngứa, mào đay; nổi mẩn đỏ, vết hay lằn đỏ da; ban đỏ từng vùng, từng đợt; hội chứng ATDC dưới da hoặc ban trườn.

+ Tiêu hóa: đau thượng vị; rối loạn tiêu hóa; chán ăn, buồn nôn.

+ Hô hấp: ho khan kéo dài; đau ngực; khó thở; khò khè.

+ Thị giác: rối loạn thị lực (nhìn mờ); đau cơ quanh mi mắt; song thị.

+ Thần kinh: đau đầu; chóng mặt; rối loạn giấc ngủ.

- **Đặc điểm cận lâm sàng:**

+ Công thức máu: số lượng bạch cầu; số lượng BCAT.

+ Enzyme gan: AST, ALT, GGT.

+ Xét nghiệm ELISA tìm kháng thể kháng *Toxocara* spp. IgG: Theo khuyến cáo của nhà sản xuất kit, mật độ quang OD > 0,35: dương tính. Khi OD ≤ 0,35: âm tính.

+ Định lượng nồng độ IgE toàn phần trong huyết thanh: nồng độ IgE toàn phần tăng khi ≥ 130 IU/mL theo khuyến cáo của hãng.

2.1.5. Các kỹ thuật sử dụng trong nghiên cứu

2.1.5.1. Kỹ thuật hỏi bệnh

Hỏi bệnh sử, tiền căn, các yếu tố liên quan lây nhiễm ATGĐCM, khám thực thể ghi chép vào bệnh án nghiên cứu theo mẫu soạn sẵn (Phụ lục 3).

2.1.5.2. Lấy máu bệnh nhân

- Lấy 1 ống máu đông 3ml để làm huyết thanh chẩn đoán miễn dịch ELISA và xét nghiệm chức năng gan.

- Lấy 1 ống máu không đông 2ml để làm công thức máu.

2.1.5.3. Kỹ thuật xét nghiệm ELISA phát hiện kháng thể kháng *Toxocara spp.*

- Sinh phẩm: Bộ kit chẩn đoán AccuDiag™ *Toxocara* IgG ELISA, mã số 8256 - 35 phát hiện kháng thể IgG kháng *Toxocara spp.* trong huyết thanh hoặc huyết tương của BN. Quy cách đóng kit 96 test, thời gian sử dụng 12 tháng do công ty sinh phẩm hóa chất AccuDiag™ Automation Cortez Diagnostics Inc 21250 Califa street Suite 102 and 116, Woodland Hills, California 91367 (Mỹ) sản xuất đạt chứng nhận kiểm chuẩn chất lượng (CoA) chuẩn ISO 13485 và ISO 9001. Bộ kit chẩn đoán có độ nhạy là 87,5%, độ đặc hiệu là 93,3%.

- Bệnh phẩm: Mẫu bệnh phẩm huyết thanh hoặc huyết tương bảo quản trong 2 - 8°C đến 5 ngày, nếu để đông lạnh -20°C có thể để thời gian dài hơn.

- Nguyên lý hoạt động: Phản ứng ELISA gián tiếp phát hiện kháng thể. Kháng nguyên *Toxocara spp.* đã gắn ở các giếng nhựa polystyrene tóm bắt kháng thể đặc hiệu có trong huyết thanh người và phát hiện kháng thể bám trên giếng nhựa bằng cộng hợp kháng IgG người liên kết enzyme peroxidase.

- Mô tả kỹ thuật ELISA (theo qui trình của nhà sản xuất):

+ Rửa giếng ELISA 5 lần với PBS-T-1x, ngâm 1 phút ở lần rửa cuối;

+ Cho vào giếng 90ml dung dịch pha loãng PBS-T-BSA 1x;

+ Pha các huyết thanh chứng (+), 15 chứng (-) và huyết thanh thử nghiệm 1/20 trong nước muối sinh lý;

+ Cho 10 ml huyết thanh chứng (+), chứng (-), huyết thanh thử nghiệm đã pha

sẵn vào các giếng, trộn đều;

+ Đậy giếng lại bằng băng keo, ủ ở tủ ấm 37⁰C trong 1 giờ;

+ Rửa giếng ELISA 5 lần với PBS-T 1x ngâm 1 phút ở lần rửa cuối;

+ Cho vào mỗi giếng 100 ml kháng thể kháng huyết thanh người có gắn men peroxidase đã được pha loãng 1/200 với PBS-T-BSA 1x;

+ Đậy giếng lại bằng băng keo, ủ ở tủ ấm 37⁰C trong 1 giờ;

+ Rửa giếng 4 lần với PBS-T 1x;

+ Cho vào các giếng 100ml dung dịch dài chất. Ủ ở nhiệt độ phòng thí nghiệm trong 5 - 15 phút, đến khi màu phân biệt rõ chứng (+) và (-), làm ngừng phản ứng bằng 100ml dung dịch ngừng phản ứng.

- Đọc kết quả: Sử dụng máy đọc ELISA với kính lọc bước sóng 450nm và 620 - 650nm để đọc kết quả, ghi lại mật độ quang (OD) của từng giếng;

Mẫu dương tính: OD > 0,35.

2.1.5.4. Kỹ thuật xét nghiệm ELISA định lượng nồng độ IgE toàn phần trong huyết thanh

- Kỹ thuật xét nghiệm ELISA định lượng nồng độ IgE toàn phần bằng máy phân tích Elecsys và Cobas 8000 (Roche).

- Các bước thực hiện:

+ Thời kỳ ủ đầu tiên: IgE trong mẫu thử (10 μ L), kháng thể đơn dòng đặc hiệu kháng IgE đánh dấu biotin và kháng thể đơn dòng đặc hiệu kháng IgE đánh dấu phức hợp ruthenium tạo thành phức hợp bất cặp;

+ Thời kỳ ủ thứ hai: Sau khi thêm các vi hạt phủ streptavidin, phức hợp miễn dịch trên trở nên gắn kết với pha rắn thông qua sự tương tác giữa biotin và streptavidin;

+ Hỗn hợp phản ứng được chuyển tới buồng đo, ở đó các vi hạt đối tử được bắt giữ trên bề mặt của điện cực. Những thành phần không gắn kết sẽ bị thải ra ngoài buồng đo bởi dung dịch ProCell/ProCell M. Cho điện áp vào điện cực sẽ tạo nên sự phát quang hóa học được đo bằng bộ khuếch đại quang tử;

+ Các kết quả được xác định thông qua một đường chuẩn xét nghiệm trên máy được tạo nên bởi xét nghiệm 2 điểm chuẩn và thông tin đường chuẩn chính qua mã vạch trên hộp thuốc thử;

- Đánh giá kết quả: Theo khuyến cáo của nhà sản xuất, nồng độ IgE toàn phần tăng khi ≥ 130 IU/mL.

2.1.5.5. Các kỹ thuật xét nghiệm khác

BN được lấy máu làm xét nghiệm sinh hóa, huyết học thường quy dựa trên máy sinh hóa và huyết học, hệ thống máy ELISA tại Khoa xét nghiệm trung tâm Medic thành phố Hồ Chí Minh. Các xét nghiệm này được thực hiện theo quy trình chuẩn SOPs và đạt tiêu chuẩn ISO 15189:2012 và VILAS Med 060.

2.1.6. Các biến số và chỉ số đánh giá

Trong nghiên cứu có các biến số, chỉ số theo bảng 2.1 và 2.2 như sau:

Bảng 2.1. Các biến số sử dụng trong nghiên cứu

TT	Tên biến số	Định nghĩa/ Chỉ số	Phân loại	Phương pháp thu thập
1	Tuổi	BN trả lời, đơn vị tuổi tính bằng năm	Định lượng, rời rạc	Phỏng vấn
2	Giới	BN trả lời: nam hoặc nữ	Nhị phân	Phỏng vấn và Quan sát
3	Dân tộc	BN trả lời: Kinh hoặc dân tộc khác	Định danh	Phỏng vấn
4	Nghề nghiệp	BN trả lời: tên nghề nghiệp cụ thể	Định danh	Phỏng vấn
5	Trình độ học vấn	BN trả lời	Định danh	Phỏng vấn
6	Yếu tố liên quan	- Nhà có nuôi chó và/hoặc nuôi mèo (có/ không) - Có tiếp xúc gần với chó	Nhị phân	Phỏng vấn

		và/hoặc mèo (có/ không) - Làm vườn tiếp xúc đất, phân chuồng không mang găng tay (có/ không) - Thói quen ăn rau sống (có/ không) - Thói quen ăn thịt động vật chế biến chưa chín (có/ không)		
7	Số ngày biểu hiện trước khi khám	< 7 ngày 7 - < 15 ngày 15 - < 30 ngày 30 - < 45 ngày 45 - < 60 ngày ≥ 60 ngày	Định lượng, rời rạc	Phỏng vấn
8	Triệu chứng lâm sàng	Trên da và niêm mạc - Mày đay (có/ không) - Ngứa (có/ không) - Ban đỏ từng vùng (có/ không) - AT di chuyển/ban trườn dưới da (có/ không) Tính chất tổn thương - Xuất hiện thường xuyên (có/ không) - Xuất hiện từng đợt (có/không) - Trên cơ quan thần kinh + Đau đầu (có/ không) + Chóng mặt (có/ không)	Nhị phân	Phỏng vấn. Riêng triệu chứng tổn thương gan xác định bằng siêu âm và/ hoặc CT scan bụng

		<ul style="list-style-type: none"> + Rối loạn giấc ngủ (có/ không) - Trên cơ quan tiêu hóa + Đau bụng mạn tính (có/ không) + Chán ăn, buồn nôn (có/ không) + Rối loạn tiêu hóa (có/ không) - Tổn thương gan (có/ không) - Trên cơ quan hô hấp + Ho khan (có/ không) + Đau ngực (có/ không) + Khó thở (có/ không) + Khò khè (có/ không) 		
9	Chi số cận lâm sàng	<p>Công thức máu: Số lượng bạch cầu, số lượng BCAT</p> <p>Enzyme gan: AST, ALT, GGT</p> <p>Nồng độ IgE toàn phần trong huyết thanh</p> <p>Mật độ quang của IgG kháng <i>Toxocara</i> spp. (ELISA)</p> <p>Đặc điểm hình ảnh (siêu âm, CT scan)</p>	Định lượng và định tính	Xét nghiệm máu và chẩn đoán hình ảnh

Bảng 2.2. Định nghĩa các chỉ số, biến số và phương pháp thu thập

TT	Chỉ số/ Biến số	Định nghĩa	Phương pháp thu thập
Chỉ số về triệu chứng lâm sàng			
1	Mày đay	Phản ứng mao mạch ở một vùng da, niêm hoặc rải rác cơ thể, sờ thấy gồ lên mặt da	Phỏng vấn và thăm khám
2	Mẩn ngứa	Ở vùng da nổi mẩn kèm theo ngứa ngáy, cảm giác nóng rát khó chịu, riêng rẽ, gãi dễ chảy máu, bong tróc	Phỏng vấn và thăm khám
3	Ban đỏ từng vùng	Rải rác ở nhiều vị trí, không đều màu có thể tạo thành mảng, kích thước không đều	Phỏng vấn và thăm khám
4	AT di chuyển/ ban trườn dưới da	Vùng da viêm đỏ, tổn thương hình ngoằn ngoèo dọc đường AT di chuyển có thể kèm nhiễm trùng thứ cấp do người bệnh gãi	Phỏng vấn và thăm khám
5	Tính chất xuất hiện thường xuyên	Xuất hiện hàng ngày, không bị gián đoạn	Phỏng vấn
6	Tính chất xuất hiện từng đợt	Thỉnh thoảng xuất hiện một đợt	Phỏng vấn
7	Tiếp xúc gần với chó và/hoặc mèo	Là các hoạt động chăm sóc, bông bế, tắm rửa, cho chó, mèo ăn hàng ngày hoặc thường xuyên	Phỏng vấn
8	Làm vườn tiếp xúc đất, phân chuồng không mang găng tay	Là hoạt động của người làm nông hoặc người trồng cây cảnh, trồng hoa, có tính chất tiếp xúc đất, phân thường xuyên không mang găng tay	Phỏng vấn
9	Thói quen ăn rau sống	Thói quen tính hàng tuần	Phỏng vấn

10	Thói quen ăn thịt động vật chế biến chưa chín	Thói quen tính hàng tuần	Phỏng vấn
11	Tổn thương gan	Một hoặc nhiều ổ áp-xe trong gan	Khám và Siêu âm bụng và/hoặc CT scan bụng
Chỉ số cận lâm sàng			
18	Số lượng bạch cầu	Giới hạn bình thường: 4.000 - 10.000 tế bào/mm ³	Xét nghiệm máu
19	Số lượng BCAT (tế bào/mm ³)	Tăng khi BCAT > 500 tế bào/mm ³ . Phân thành 3 mức độ: - Tăng nhẹ: 500 - < 1.500 - Tăng trung bình: 1.500 - < 5.000 - Tăng mạnh: ≥ 5.000	Xét nghiệm máu
20	AST (U/L)	Tăng khi AST > 35 U/L	Xét nghiệm máu
21	ALT (U/L)	Tăng khi ALT > 35 U/L (ở nam) hoặc ALT > 25 U/L (ở nữ)	Xét nghiệm máu
22	GGT (U/L)	Tăng khi GGT ≥ 55 U/L (ở nam) hoặc GGT ≥ 36 U/L (ở nữ)	Xét nghiệm máu
23	IgE (IU/mL)	Tăng khi IgE ≥ 130 IU/mL. Phân thành 2 mức độ: - Tăng < 4 lần: 130 - < 520 IU/mL - Tăng ≥ 4 lần: ≥ 520 IU/mL	Xét nghiệm máu
24	Anti- <i>Toxocara</i> spp. IgG (ELISA)	Dương tính khi OD > 0,35, phân thành 3 nhóm: + 0,35 < OD < 1,0 + 1,0 ≤ OD < 2,0 + OD ≥ 2,0	Xét nghiệm máu

2.1.7. Xử lý số liệu

Theo phương pháp thống kê y sinh học, sử dụng phần mềm SPSS 16.0 (SPSS-IBM Company). Kết quả được trình bày dưới dạng bảng và biểu đồ.

Kiểm định sự phân phối chuẩn của các biến định lượng bằng chỉ số Skewness (độ lệch) và Kurtosis (độ gù). So sánh các tỉ lệ bằng phép kiểm χ^2 . So sánh các giá trị trung bình giữa hai nhóm độc lập bằng phép kiểm t.

Giá trị $p < 0,05$ được coi là có ý nghĩa thống kê.

2.2. Mục tiêu 2: Đánh giá kết quả và tính an toàn điều trị bằng thiabendazole ở người mắc bệnh ấu trùng giun đũa chó, mèo

2.2.1. Đối tượng nghiên cứu

- Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân

+ BN đủ tiêu chuẩn xác định ca bệnh ATGĐCM theo định nghĩa ca bệnh giun đũa chó, mèo của Bộ Y tế ban hành theo Quyết định số 4283/QĐ-BYT ngày 08/8/2016 [16] với các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và bổ sung 2 tiêu chuẩn định nghĩa ca bệnh của Pawlowski (2001) trong mục tiêu 1.

- + Không phân biệt giới;
- + BN có khả năng nuốt và uống thuốc;
- + Không có tiền sử dị ứng với thuốc nhóm benzimidazole;
- + BN và/hoặc gia đình, người giám hộ đồng ý hợp tác nghiên cứu, tham gia đủ liệu trình điều trị và theo dõi trong thời gian 6 tháng;
- + Đồng ý tham gia nghiên cứu và cung cấp thông tin.

- Tiêu chuẩn loại trừ

- + Trẻ có cân nặng $< 14\text{kg}$;
- + Phụ nữ đang có thai hoặc đang cho con bú;
- + Tiền sử bệnh lý tâm thần kinh hoặc thiếu năng trí tuệ;
- + BN có xét nghiệm dương tính đồng thời với các loại KST khác;
- + BN toxocariasis thể nội tạng nhưng có biến chứng cơ quan, đặc biệt là não, phổi, tim mạch,... (hôn mê, rối loạn ý thức, hội chứng suy hô hấp, thiếu máu nặng, viêm cơ tim) đòi hỏi phải nhập viện;
- + Hiện đang mắc bệnh nhiễm trùng phổi hợp khác cấp tính như tiêu chảy nặng,

suy hô hấp cấp, viêm gan, viêm thận, viêm phổi nặng, cúm nặng;

- + BN đang mắc các bệnh mạn tính bao gồm suy tim, suy thận, xơ gan;
- + BN nôn trộm hoặc thể trạng không hấp thu được thuốc;
- + Có tiền sử dị ứng với các yếu tố như phấn hoa, nấm mốc, thức ăn, thuốc,...

2.2.2. Địa điểm và thời gian nghiên cứu

- Địa điểm nghiên cứu

+ Thu thập bệnh án và khám, mô tả đặc điểm lâm sàng tại phòng khám Nhiễm - KST, trung tâm Medic thành phố Hồ Chí Minh.

+ Các kỹ thuật xét nghiệm máu, sinh hóa, miễn dịch: thực hiện tại Khoa xét nghiệm, trung tâm Medic thành phố Hồ Chí Minh.

+ Các kỹ thuật chẩn đoán siêu âm, chụp CT scan thực hiện tại Khoa chẩn đoán hình ảnh, trung tâm Medic thành phố Hồ Chí Minh.

- Thời gian nghiên cứu

+ Từ tháng 10 năm 2017 đến tháng 6 năm 2019.

2.2.3. Phương pháp nghiên cứu

2.2.3.1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu can thiệp lâm sàng thuốc điều trị thiabendazole không đối chứng (tự chứng trước và sau điều trị).

2.2.3.2. Cỡ mẫu nghiên cứu

Theo nghiên cứu của Ozimek và cs (2015) về kết quả của thiabendazole trong điều trị bệnh toxocariasis ở người thấy tỷ lệ chữa khỏi là 70,0% đối với thể VLM và đạt 80,0% đối với thể ẩn (covert toxocariasis) [82]. Do đó, trong nghiên cứu này, chúng tôi chọn tỷ lệ ước tính điều trị thất bại của thiabendazole là $p = 25,0\%$, độ tin cậy 95,0%, độ chính xác $d = 10,0\%$ để ước tính cỡ mẫu tối thiểu theo bảng sau:

Bảng 2.3. Cỡ mẫu tối thiểu dựa trên tỷ lệ điều trị thất bại của thiabendazole

d	Tỷ lệ ước tính (p), độ tin cậy 95,0%									
	0,05	0,10	0,15	0,20	0,25	0,30	0,35	0,40	0,45	0,50
0,05	73	138	196	246	288	323	350	369	380	384
0,10	18	35	49	61	72	81	87	92	95	96

(Nguồn: Phương pháp nghiên cứu khoa học, Scientific links, 2015)

Vậy cỡ mẫu tối thiểu cần nghiên cứu đánh giá kết quả điều trị bằng thiabendazole là $n = 72$ BN.

Để khắc phục tình trạng mất mẫu, mất theo dõi trong quá trình nghiên cứu, chúng tôi cộng thêm 10,0% số ca, khi đó cỡ mẫu cần cho nghiên cứu là 80 BN.

2.2.3.3. Phương pháp chọn mẫu

Bệnh nhân đến khám tại phòng khám Nhiễm - KST đáp ứng đầy đủ các tiêu chuẩn chọn mẫu ở mục tiêu 1 sẽ được lập danh sách, hồ sơ bệnh án nghiên cứu, lưu mẫu huyết thanh, cân đo trọng lượng BN để tính liều thuốc. Lấy đến đủ số mẫu nghiên cứu thì dừng.

2.2.4. Nội dung nghiên cứu

- Điều trị bệnh ATGD CM bằng thiabendazole, liều dùng theo cân nặng của BN và phác đồ theo hướng dẫn của FDA theo bảng sau đây:

Bảng 2.4. Liều thuốc thiabendazole dùng trong nghiên cứu [14]

Cân nặng (kg)	Ngày 1 - 2 (hoặc 1 - 7)		Một số lưu ý
	Giờ 0	Giờ thứ 12	
13,6 - < 22,6	250mg	250mg	- Với hội chứng ATDC da, niêm mạc là 2 ngày và ATDC phủ tạng là 7 ngày; - Nếu sau 2 hoặc 7 ngày hết liệu trình, đánh giá thương tổn còn nặng, có thể chỉ định thêm liều 2; - Không sử dụng vượt quá 3.000 mg/ngày.
22,6 - < 34,0	500mg	500mg	
34,0 - < 45,0	750mg	750mg	
45,0 - < 56,7	1.000mg	1.000mg	
56,7 - < 68,0	1.250mg	1.250mg	
≥ 68,0	1.500mg	1.500mg	

- Thuốc sử dụng: thiabendazole có biệt dược Niczen®, số VISA đăng ký VD-23951-15; số lô 606032; hạn dùng: 23/12/2019 do công ty USA-NIC Pharma Co., Ltd sản xuất, hộp đóng 7 vỉ x 4 viên. Thuốc được giữ trong nhiệt độ phòng (15 - 30°C), tránh để thuốc trong tủ lạnh và ánh sáng chiếu trực tiếp, để xa tầm tay trẻ em. Các thành phần khác trong thuốc TBZ gồm gồm arabic, calcium phosphate, chất thơm, lactose, magnesium stearate, mannitol, methylcellulose và sodium saccharin. Các thành phần bất hoạt chứa trong chai nhũ dịch là chất chống tạo bọt, chất có vị thơm, polysorbate, nước tinh khiết, dung dịch sorbitol và gôm. TBZ là chất bột màu trắng, không mùi có trọng lượng phân tử là 201,26; không tan trong nước nhưng dễ tan trong acid pha loãng và chất kiềm. Thuốc có công thức hóa học 2-(4-thiazolyl)-1Hbenzimidazole, công thức hóa học là C₁₀H₇N₃S.



Hình 2.1: Thuốc thiabendazole

- Kết quả điều trị của thuốc được đánh giá dựa vào thăm khám lâm sàng và xét nghiệm ở các thời điểm trước điều trị và sau điều trị. Trong luận án, đánh giá lâm sàng và cận lâm sàng ở 3 thời điểm sau điều trị là 1 tháng, 3 tháng và 6 tháng. Tuy nhiên, do BN có thể không tái khám đúng hoàn toàn theo lịch hẹn nên quy ước khoảng dao động có thể chấp nhận được là ± 5 ngày, do đó đánh giá thời điểm sau điều trị 1 tháng dao động từ ngày thứ 25 - 35, sau điều trị 3 tháng dao động từ ngày thứ 85 - 95 và sau điều trị 6 tháng dao động từ ngày thứ 175 - 185. Cả 3 lần tái khám đều thăm khám lâm sàng và xét nghiệm máu hay chẩn đoán hình ảnh (tùy tổn thương). Ngoài ra, BN có thể được mời quay trở lại tái khám bất kỳ ngày nào khi có triệu chứng nặng hoặc xảy ra tác dụng ngoại ý của thuốc nghiêm trọng.

+ Trong trường hợp xảy ra tác dụng không mong muốn do thuốc ở mức độ từ nhẹ đến trung bình, BN được điều trị với thuốc kháng histamin, nếu nặng thì hướng dẫn BN nhập viện.

+ Thời điểm tái khám đối với các thể ATDC ở mắt, ATDC nội tạng (gan, phổi, lách) hoặc ATDC ở não thì chỉ định làm lại chẩn đoán hình ảnh (siêu âm, CT scan hoặc MRI) để đánh giá kết quả đáp ứng điều trị.

+ Nếu BN không đến tái khám theo hẹn, nghiên cứu viên phải liên lạc qua điện thoại và cho cuộc hẹn gần nhất. Trường hợp tái khám trễ vẫn được đánh giá kết quả về mặt lâm sàng và xét nghiệm, vẫn được coi còn hiệu lực đến 6 tháng sau điều trị. Ngược lại, trong vòng 6 tháng sau điều trị, BN không đến tái khám thì xem như mất theo dõi (lost to follow-up).

+ Đánh giá một số tác dụng không mong muốn có thể sau uống thuốc về lâm sàng: chóng mặt, nhức đầu, đau bụng, buồn nôn, rối loạn tiêu hóa, đau cơ, sốt, ngứa,

ban đỏ da,...

+ Đánh giá một số tác dụng không mong muốn có thể sau uống thuốc về cận lâm sàng: bạch cầu, hồng cầu, haemoglobin, enzyme gan.

2.2.5. Các kỹ thuật sử dụng trong nghiên cứu

- Kê đơn và hướng dẫn BN tuân thủ phác đồ điều trị, hẹn tái khám sau 1 tháng; 3 tháng và 6 tháng.

- Hướng dẫn BN uống thuốc thiabendazole với một ly nước khoảng 240ml sau bữa ăn.

- Theo dõi tác dụng không mong muốn: Dẫn dò BN sau uống thuốc trong vòng 48 giờ có bất kỳ dấu hiệu bất thường nào phải gọi điện thoại phản hồi cho nghiên cứu viên ngay và ngược lại báo cáo viên gọi điện thoại cho các BN không có phản hồi để thăm hỏi và kiểm tra các tác dụng không mong muốn nếu có.

2.2.6. Các biến số và chỉ số đánh giá

Trong nghiên cứu có các biến số, chỉ số theo bảng 2.5 như sau:

Bảng 2.5. Các chỉ số đánh giá kết quả điều trị [13], [59]

Hiệu quả	Tiêu chí đánh giá hiệu quả				Chẩn đoán hình ảnh
	Lâm sàng	BCAT	IgE	IgG	
Khỏi bệnh	Hết triệu chứng	Về giá trị bình thường	Về giá trị bình thường	Về âm tính hoặc còn dương nhưng OD giảm \geq 30,0%	Tổn thương biến mất hoặc vô hóa
Đỡ, giảm bệnh	Giảm hoặc hết triệu chứng	Về giá trị bình thường hoặc còn tăng nhẹ	Về giá trị bình thường hoặc còn tăng nhẹ	Còn dương tính, có giảm OD nhưng mức giảm $<$ 30,0%	Tổn thương giảm kích thước
Không khỏi bệnh	Còn triệu chứng	Không giảm hoặc tăng	Không giảm hoặc tăng	OD không giảm hoặc tăng	Tổn thương không giảm hoặc tăng thêm

- Đối với BN không khỏi bệnh, chúng tôi ghi nhận, đánh giá, xem lại chẩn đoán và tư vấn BN dùng sang phác đồ albendazole 15 mg/kg/ngày x 14 ngày với thể thông thường và 21 ngày với thể ATDC nội tạng, thể thần kinh hoặc thể mắt.

- Về đánh giá tính an toàn và khả năng dung nạp thuốc: Tính an toàn và khả năng dung nạp thuốc được đánh giá và ghi lại theo hình thức theo dõi các phản ứng phụ ở BN ngoại trú, gồm:

+ Các triệu chứng tức thì: ghi nhận trong vòng 30 phút đầu sau khi uống thuốc;

+ Các triệu chứng sớm: ghi nhận trong suốt liệu trình điều trị và 7 ngày sau khi uống liều thuốc sau cùng.

- Hình thức ghi nhận: phát và hướng dẫn BN ghi chép vào mẫu giấy in sẵn các tác dụng không mong muốn và dặn dò BN mang đến cho lần tái khám tiếp theo.

- Mức độ nghiêm trọng của triệu chứng được phân loại: nhẹ, vừa và nặng. Mức độ nhẹ là triệu chứng tự giới hạn và không cần điều trị. Mức độ vừa là triệu chứng thuyên giảm khi dùng thuốc và chỉ cần điều trị ngoại trú. Mức độ nặng là mức độ cần phải nhập viện để can thiệp.

- Mô tả một số tác dụng không mong muốn của thuốc TBZ theo tiêu chuẩn CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) [89].

Bảng 2.6. Đánh giá tác dụng không mong muốn của thuốc thiabendazole [89]

Tác dụng ngoại ý	Độ 1	Độ 2	Độ 3	Độ 4
Phản ứng dị ứng	Ngứa không phát ban	Mày đay khu trú	Mày đay lan rộng, phù mạch	Phản ứng sốc phản vệ
Nhức đầu	Nhẹ, không cần điều trị	Phản ứng nhất thời, vừa, cần sơ cứu	Nặng, đáp ứng với trị liệu an thần ban đầu	Khó chữa, cần trị liệu an thần nhiều lần
Sốt (nhiệt độ nách)	37,5 - 38,5 ⁰ C	38,6 - 39,5 ⁰ C	39,6 - 40,5 ⁰ C	> 40,5 ⁰ C
Mệt mỏi	Giảm hoạt	Giảm hoạt	Giảm hoạt	Không thể tự

	động bình thường < 48 giờ	động bình thường 25,0 - 50,0% > 48 giờ	động bình thường > 50,0%, không làm việc được	chăm sóc bản thân
Buồn nôn	Nhẹ hoặc nhất thời; duy trì mức hấp thu hợp lý	Khó chịu, vừa phải, hấp thu giảm đáng kể; hạn chế một số hoạt động	Không hấp thu đáng kể. Cần truyền dịch tĩnh mạch	Cần nhập viện, sơ cấp cứu
Nôn mửa	1 lần trong 24 giờ	2 - 5 lần trong 24 giờ	> 6 lần trong 24 giờ hoặc cần truyền dịch tĩnh mạch	Đòi hỏi nhập viện hoặc cần nuôi ăn qua đường tĩnh mạch
Tiêu chảy	Nhẹ hoặc nhất thời; 3 - 4 lần đi phân lỏng/ ngày hoặc tiêu chảy nhẹ kéo dài < 1 tuần	Vừa phải hoặc dai dẳng; 5 - 7 lần đi phân lỏng/ ngày hoặc tiêu chảy kéo dài > 1 tuần	> 7 lần đi phân lỏng/ ngày hoặc phân máu; hoặc hạ HA tư thế đứng hoặc mất cân bằng điện giải hoặc cần truyền dịch	Sốc, hạ huyết áp hoặc các hậu quả sinh lý cần phải nhập viện
Đau bụng	Đau âm ỉ, có thể chịu đựng được không cần xử trí	Đau từng cơn, ngắn, phải xử trí bằng thuốc giảm đau	Đau liên tục, phải xử trí bằng thuốc giảm đau 1 lần	Đau liên tục, mức độ nặng, xử trí bằng thuốc giảm đau nhiều lần

- Các xét nghiệm theo dõi tác dụng phụ của thuốc gồm xét nghiệm huyết học,

sinh hóa đánh giá vào các thời điểm: 1; 3 và 6 tháng sau điều trị. Nếu có bất thường phải được theo dõi và xét nghiệm kiểm tra lại sau đó cho đến khi các giá trị trở về bình thường.

- Đánh giá tính an toàn về các chỉ số: tỷ lệ xuất hiện tác dụng không mong muốn; loại tác dụng không mong muốn, thời gian xuất hiện, mức độ nặng; sự biến đổi về thông số huyết học và giá trị enzyme gan.

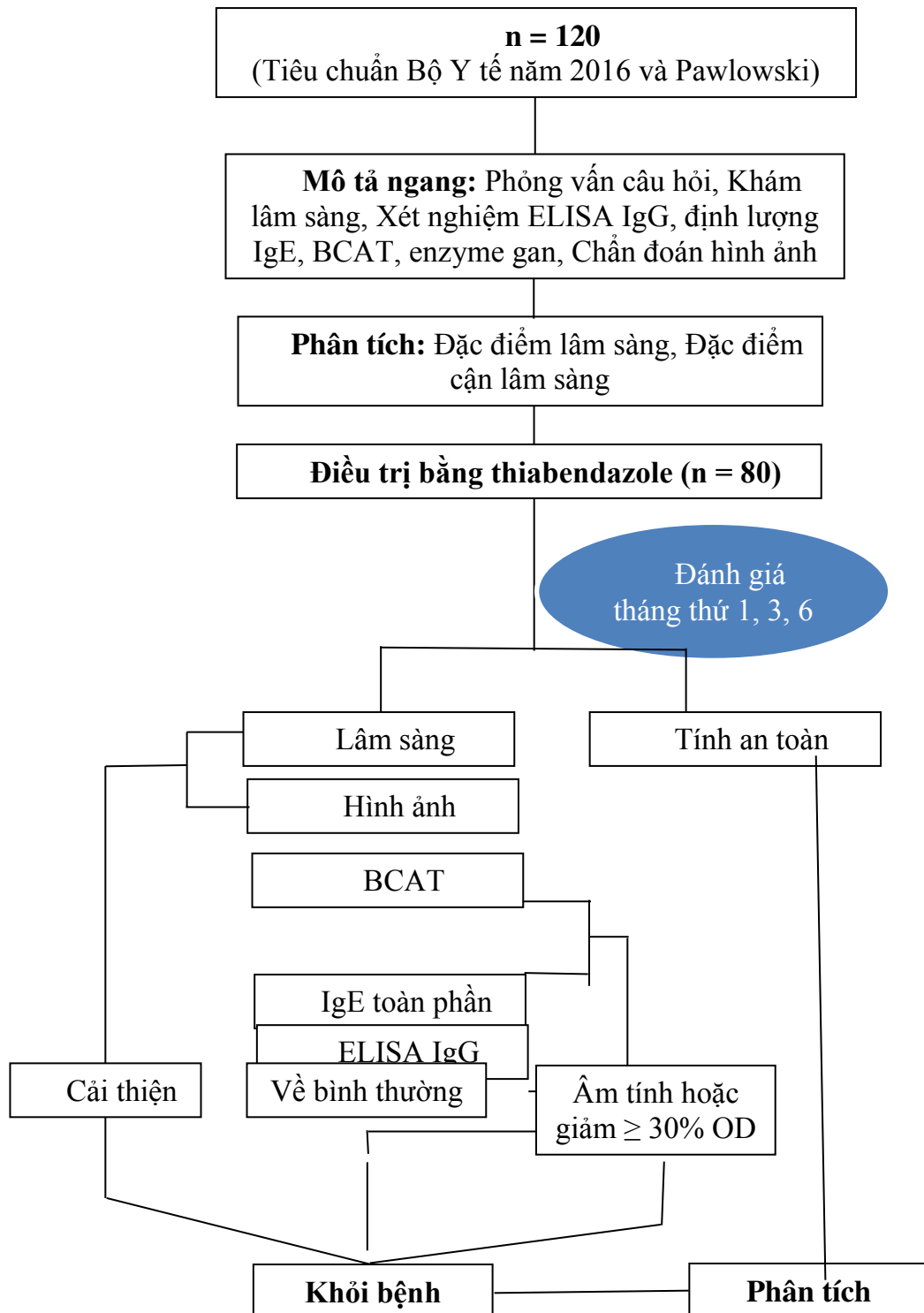
2.2.7. Phương pháp xử lý số liệu

Theo phương pháp thống kê y sinh học, sử dụng phần mềm SPSS 16.0 (SPSS-IBM Company). Kết quả được trình bày dưới dạng bảng và biểu đồ.

So sánh các tỷ lệ giữa hai nhóm trước và sau điều trị bằng phép kiểm McNemar. So sánh các giá trị trung bình giữa hai nhóm ghép cặp bằng phép kiểm t ghép cặp. Kiểm định mức độ giảm của BCAT, nồng độ IgE toàn phần và mật độ quang ở các thời điểm trước và sau điều trị bằng Kaplan-Meier, log-rank test.

Giá trị $p < 0,05$ được coi là có ý nghĩa thống kê.

2.3. Sơ đồ nghiên cứu



Hình 2.2: Sơ đồ nghiên cứu

2.4. Phương pháp kiểm soát nhiễu và hạn chế sai số

- Trước khi tiến hành nghiên cứu, nghiên cứu viên phải nắm vững lại trình tự

các khâu tiến hành nghiên cứu trong đề cương phê duyệt;

- Trong suốt quá trình nghiên cứu luôn tuân thủ đề cương. Mọi sai, sửa hoặc bổ sung phải ghi lý do, không tự ý bôi xóa hay ghi đè lên vùng ghi sai;
- Giải thích rõ ràng và đưa ra lịch hẹn tái khám cụ thể đối với BN, người giám hộ, để ghi nhận các thông tin và phối hợp nghiên cứu tốt nhất;
- Nhập dữ liệu cẩn thận và kiểm tra lại để số liệu chính xác, kiểm tra sai số nếu nghi ngờ.

2.5. Đạo đức trong nghiên cứu

- Nghiên cứu thực hiện nghiêm túc các quy định về đạo đức.
- Nghiên cứu đã được thông qua Hội đồng y đức của Viện Sốt rét - Ký sinh trùng - Côn trùng Trung ương và sự đồng ý của trung tâm Medic thành phố Hồ Chí Minh.
- BN tự nguyện tham gia nghiên cứu.
- Các BN dưới 18 tuổi được sự đồng ý của bố mẹ hoặc người thân.
- BN có quyền từ chối tham gia nghiên cứu bất kỳ lúc nào và vẫn được đối xử công bằng trong chẩn đoán, điều trị như những BN khác.
- Các thông tin được giữ bí mật, chỉ dùng cho nghiên cứu.

2.5.1. Thành viên tham gia nghiên cứu

- Cung cấp bản chấp thuận tham gia nghiên cứu, nêu đầy đủ thông tin cần thiết về nghiên cứu một cách rõ ràng, dễ hiểu và phù hợp với trình độ của người tham gia nghiên cứu (kể cả quyền lợi và trách nhiệm của BN);
- Tên BN sẽ không ghi trên bệnh án nghiên cứu và chỉ đánh theo mã số nhằm bảo mật thông tin, chỉ ghi đầy đủ ở bệnh án điều trị tại phòng khám;
- Kết quả của phác đồ điều trị được tiến hành dưới sự giám sát trực tiếp của các cán bộ chuyên môn. Tất cả thời điểm, tính an toàn và sự bồi hoàn phải luôn đảm bảo cho BN tối đa, quản lý thích hợp mỗi BN;
- Kết quả nghiên cứu được công bố, nhưng cũng bảo mật theo quy định và chỉ có tên địa điểm nghiên cứu trên các báo cáo khoa học;

- Cam kết thực hiện nghiên cứu đúng như đề cương nghiên cứu được Hội đồng Khoa học và Đạo đức Y sinh học của cơ sở đào tạo có thẩm quyền phê duyệt.

2.5.2. Đối tượng tham gia nghiên cứu

- Được cung cấp đầy đủ các thông tin về mục đích, ý nghĩa, quy trình, lợi ích và cả các rủi ro tối thiểu có thể xảy ra khi nghiên cứu;

- Khi đồng ý tham gia nghiên cứu, đối tượng hoặc người giám hộ phải ký/ lấy dấu lặn tay vào phiếu đồng ý tham gia nghiên cứu;

- Các đối tượng có thể xin thôi tham gia nghiên cứu bất kỳ lúc nào mà không ảnh hưởng đến quá trình và quy trình chẩn đoán và điều trị của họ.

2.5.3. Hội đồng Khoa học và Đạo đức Y sinh học

- Đề cương luận án đã được thông qua Hội đồng Khoa học và Đạo đức Y sinh học của Viện Sốt rét - Ký sinh trùng - Côn trùng Trung ương;

- Tất cả các vấn đề liên quan đến đề cương, y đức trong nghiên cứu nếu có chỉnh sửa, bổ sung cần phải được sự phê duyệt của Hội đồng Đạo đức của Viện Sốt rét - Ký sinh trùng - Côn trùng Trung ương đồng ý;

- Hồ sơ thẩm định về đạo đức nghiên cứu đi kèm theo đề cương luận án.

2.5.4. Quản lý dữ liệu

Nghiên cứu viên phải đảm bảo toàn bộ dữ liệu và bệnh án đúng theo báo cáo ca bệnh AT *Toxocara* spp.;

- Hồ sơ bệnh án thường xuyên được mang ra kiểm tra, bổ sung thông tin về lâm sàng và KST cũng như các thay đổi (nếu có) để đảm bảo dữ liệu luôn đủ;

- Dữ liệu lâm sàng và xét nghiệm phải được ghi lại vào hồ sơ bệnh án. Tất cả dữ liệu nguồn phải giữ nguyên vẹn nếu có sao chép để đối chiếu;

- Tất cả mọi thay đổi hoặc sửa chữa trong hồ sơ bệnh án đều phải giải thích, ghi lại thời gian và ký tên (không được dùng bút xóa, ghi đè lên);

- Sau khi hoàn tất dữ liệu của hồ sơ bệnh án, số liệu được nhập vào máy tính.

2.5.5. Dịch vụ chăm sóc y tế

- Chăm sóc y tế theo quy định chẩn đoán và điều trị ca bệnh thường quy trong suốt quá trình nghiên cứu và theo dõi BN, nhất là theo dõi tác dụng không mong muốn để nhập viện xử trí kịp thời;

- Mọi sự bồi hoàn phải thực hiện trong khả năng của nhóm nghiên cứu. Nếu có vấn đề y tế khác không liên quan bệnh do *Toxocara* spp., nghiên cứu viên có trách nhiệm chuyển cho BN điều trị trong khả năng tốt nhất;

- Nếu vì một lý do nào đó, BN rút khỏi nghiên cứu hoặc vi phạm đề cương trước khi kết thúc nghiên cứu thì nghiên cứu viên cần phải cho đủ liệu trình thuốc điều trị theo hướng dẫn của Bộ Y tế.

Chương 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng ở người mắc bệnh ấu trùng giun đũa chó, mèo tại trung tâm Medic thành phố Hồ Chí Minh (2017 - 2019)

3.1.1. Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu

Trong thời gian nghiên cứu từ năm 2017 - 2019, chúng tôi thu nhận được 120 BN hội đủ tiêu chuẩn chọn bệnh, phân bố ở các tỉnh, thành phố bao gồm miền núi, đồng bằng và vùng biển như sau:

Bảng 3.1. Tỷ lệ bệnh nhân theo tỉnh, thành phố (n = 120)

Thứ tự	Tỉnh, thành phố	Số lượng	Tỷ lệ (%)
1	Bến Tre	13	10,8
2	Đồng Nai	12	10,0
3	Long An	11	9,2
4	Bà Rịa Vũng Tàu	9	7,5
5	Thành phố Hồ Chí Minh	9	7,5
6	Bình Thuận	7	5,8
7	Tây Ninh	7	5,8
8	Bình Dương	6	5,0
9	Tiền Giang	6	5,0
10	Cà Mau	5	4,2
11	Đồng Tháp	4	3,3
12	Lâm Đồng	4	3,3
13	Trà Vinh	4	3,3
14	Bình Phước	3	2,5
15	An Giang	2	1,7
16	Đắk Lắk	2	1,7
17	Kiên Giang	2	1,7
18	Ninh Thuận	2	1,7
19	Vĩnh Long	2	1,7

20	Bình Định	1	0,8
21	Đắk Nông	1	0,8
22	Gia Lai	1	0,8
23	Hà Tĩnh	1	0,8
24	Hậu Giang	1	0,8
25	Khánh Hòa	1	0,8
26	Nghệ An	1	0,8
27	Phú Yên	1	0,8
28	Quảng Nam	1	0,8
29	Sóc Trăng	1	0,8
Tổng		120	100

Nhận xét:

Thống kê cho thấy số ca bệnh ATGĐCM trong nghiên cứu phân bố ở 29 tỉnh, thành phố, trong đó BN đến từ tỉnh Bến Tre chiếm tỷ lệ cao nhất với 13 ca (10,8%), kế đến là tỉnh Đồng Nai với 12 ca (10,0%), Long An 11 ca (9,2%), tỉnh Bà Rịa Vũng Tàu và thành phố Hồ Chí Minh cùng có 9 ca (7,5%), Bình Thuận và Tây Ninh có 7 ca (5,8%), Bình Dương và Tiền Giang cùng có 6 ca (5,0%). Các tỉnh còn lại có số ca ít hơn 5 ca, chiếm tỷ lệ từ 0,8% đến 4,2%.

Bảng 3.2. Tuổi trung bình và phân bố theo nhóm tuổi (n = 120)

Đặc điểm tuổi		Số lượng	Tỷ lệ (%)
Nhóm tuổi	< 20	13	10,8
	20 - 39	42	35,0
	40 - 59	49	40,9
	≥ 60	16	13,3
Tuổi trung bình ($\bar{X} \pm SD$) (nhỏ nhất - lớn nhất)		41 ± 15 (14 - 70)	

Nhận xét:

Trong mẫu nghiên cứu gồm 120 BN, phân bố độ tuổi từ 14 đến 70 tuổi, tuổi trung bình là 41 ± 15 tuổi, trong đó nhóm tuổi từ 40 - 59 chiếm tỷ lệ cao nhất (40,9%), nhóm tuổi dưới 20 chiếm tỷ lệ thấp nhất (10,8%).

Bảng 3.3. Tỷ lệ bệnh nhân theo tuổi và giới tính (n = 120)

Nhóm tuổi	Nam (số lượng, %)	Nữ (số lượng, %)	p (χ^2)
< 20	6 (46,2)	7 (53,8)	0,782
20 - 39	12 (28,6)	30 (71,4)	0,005
40 - 59	20 (40,8)	29 (59,2)	0,199
≥ 60	7 (43,8)	9 (56,2)	0,617
Tổng	45 (37,5)	75 (62,5)	0,006

Nhận xét:

Trong nghiên cứu, ở nhóm tuổi từ 20 - 39, tỷ lệ bệnh ATGĐCM ở nữ cao hơn nam (71,4% so với 28,6%). Sự khác biệt về tỷ lệ bệnh theo giới tính trong nhóm tuổi này có ý nghĩa ($p = 0,005$). Trong khi đó, sự khác biệt về tỷ lệ bệnh theo giới tính ở các nhóm tuổi < 20, 40 - 59 và nhóm ≥ 60 không có ý nghĩa. Tính chung cho tất cả các nhóm tuổi trong toàn mẫu nghiên cứu, sự phân bố ở giới nữ cao hơn ở nam (62,5% so với 37,5%, tương ứng tỷ lệ nữ/nam là 1,67), sự khác biệt có ý nghĩa ($p = 0,006$).

Bảng 3.4. Đặc điểm cơ địa và yếu tố tiền sử (n = 120)

	Đặc điểm	Số lượng	Tỷ lệ (%)
BMI (kg/m^2)	Thiếu cân (< 18,5)	6	5,0
	Bình thường (18,5 - < 23,0)	73	60,8
	Thừa cân ($\geq 23,0$)	41	34,2
	Trung bình (khoảng phân bố)	22,2 \pm 2,7 (13,9 - 30,0)	
Tiền sử cá nhân	Tăng huyết áp	17	14,2
	Tiểu đường type 2	10	8,3
	Viêm gan siêu vi B mạn	7	5,8
	Thoái hóa cột sống thắt lưng	6	5,0
	Bệnh lý tuyến giáp	3	2,5
	Viêm gan siêu vi C mạn	2	1,7
	Không có yếu tố tiền sử	75	62,5

Nhận xét:

Về yếu tố cơ địa, chỉ số khối cơ thể (BMI) của nhóm BN nghiên cứu phân bố từ 13,9 - 30,0 kg/m², trung bình là 22,2 ± 2,7 kg/m², phần lớn BMI trong giới hạn bình thường (60,8%), nhóm thừa cân (34,2%), nhóm thiếu cân (5,0%). Về yếu tố tiền sử, trong 120 BN nghiên cứu, 75 BN (62,5%) không có tiền sử bệnh lý nội ngoại khoa đặc biệt và 45 BN (37,5%) có tiền sử bệnh lý nền bao gồm tăng huyết áp (14,2%), tiểu đường type 2 (8,3%), viêm gan siêu vi B mạn (5,8%), thoái hóa cột sống thắt lưng (5,0%), bệnh lý tuyến giáp (2,5%) và viêm gan siêu vi C mạn (1,7%).

Bảng 3.5. Tỷ lệ bệnh nhân theo nghề nghiệp (n = 120)

Nghề nghiệp	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Nông dân - Ngư dân	37	30,9
Công nhân	22	18,3
Buôn bán	20	16,7
Nội trợ	16	13,3
Cán bộ viên chức	11	9,2
Học sinh - Sinh viên	9	7,5
Giáo viên	4	3,3
Kỹ sư	1	0,8
Tổng	120	100

Nhận xét:

Tỷ lệ bệnh ATGĐCM phân bố ở nhiều ngành nghề khác nhau, gặp nhiều nhất là nông dân - ngư dân (30,9%), kế tiếp là công nhân (18,3%), người buôn bán (16,7%), nội trợ (13,3%), cán bộ viên chức (9,2%), học sinh - sinh viên (7,5%) và các ngành nghề khác phân bố dưới 5,0%, thấp nhất là kỹ sư (0,8%).

Bảng 3.6. Tỷ lệ bệnh nhân theo trình độ học vấn (n = 120)

Trình độ học vấn	Số lượng	Tỷ lệ (%)
Mù chữ	2	1,7
Tiểu học	18	15,0
Trung học cơ sở	46	38,3
Trung học phổ thông	39	32,5
Cao đẳng/Đại học	15	12,5

Nhận xét:

Tỷ lệ bệnh gặp cao nhất ở nhóm BN có trình độ học vấn cấp trung học cơ sở (38,3%), tiếp theo là nhóm trung học phổ thông (32,5%), tiểu học (15,0%), cao đẳng/đại học (12,5%), thấp nhất là nhóm mù chữ, chỉ có 2 ca (1,7%).

Bảng 3.7. Tỷ lệ bệnh nhân theo dân tộc (n = 120)

Dân tộc	Số lượng	Tỷ lệ (%)
Kinh	113	94,2
Khơ - me	3	2,4
Cơ - ho	2	1,7
Hoa	2	1,7

Nhận xét:

Trong nhóm nghiên cứu, phân bố tỷ lệ gặp ở dân tộc Kinh là chủ yếu (94,2%), còn lại là các dân tộc khác, bao gồm Khơ - me, Cơ - ho và người Hoa.

3.1.2. Đặc điểm lâm sàng ở người mắc bệnh ấu trùng giun đũa chó, mèo

Bảng 3.8. Tỷ lệ bệnh nhân theo yếu tố liên quan (n = 120)

Yếu tố liên quan	Số lượng	Tỷ lệ (%)
Nhà có nuôi chó và/hoặc nuôi mèo	61	50,8
Có tiếp xúc gần với chó và/hoặc mèo	30	25,0
Làm vườn tiếp xúc đất, phân không mang găng	29	24,2
Thói quen ăn rau sống	17	14,2
Thói quen ăn thịt động vật chế biến chưa chín	10	8,3
Có nhiều hơn một yếu tố liên quan	41	34,2
Không tìm thấy yếu tố liên quan	23	19,2

Nhận xét:

Trong nhóm nghiên cứu, đa số tìm thấy có ít nhất một yếu tố có liên quan đến bệnh ATGĐCM. Trong đó, nhà có nuôi chó và/hoặc nuôi mèo chiếm tỷ lệ cao nhất (50,8%), có tiếp xúc gần với chó và/hoặc mèo (25,0%), thói quen làm vườn tiếp xúc đất, phân chuồng không mang găng tay (24,2%), thói quen ăn rau sống (14,2%) và nhóm có thói quen ăn thịt động vật chế biến chưa chín chiếm tỷ lệ thấp

nhất (8,3%). Tỷ lệ BN có nhiều hơn một yếu tố liên quan chiếm 34,2% và tỷ lệ không tìm thấy yếu tố liên quan chiếm 19,2%.

Bảng 3.9. Phân bố thời gian biểu hiện bệnh trước khi khám (n = 120)

Thời gian biểu hiện bệnh	Số lượng	Tỷ lệ (%)
< 7 ngày	15	12,5
7 - < 15 ngày	27	22,5
15 - < 30 ngày	23	19,2
30 - < 45 ngày	18	15,0
45 - < 60 ngày	18	15,0
≥ 60 ngày	19	15,8

Nhận xét:

Tỷ lệ phân bố bệnh không có sự chênh lệch lớn theo số ngày biểu hiện bệnh trước khi đến khám. Tỷ lệ cao nhất ở nhóm khởi bệnh từ 7 - < 15 ngày (22,5%), tiếp đến là nhóm 15 - < 30 ngày (19,2%), nhóm < 7 ngày chiếm tỷ lệ thấp nhất (12,5%).

Bảng 3.10. Phân bố lý do khám bệnh ở nhóm bệnh nhân nghiên cứu (n = 120)

Cơ quan biểu hiện	Số lượng	Tỷ lệ (%)
Da niêm mạc	93	77,5
Thần kinh	42	35,0
Tiêu hóa	38	31,7
Hô hấp	26	21,7

Nhận xét:

Tỷ lệ bệnh gặp biểu hiện ở da, niêm mạc chiếm tỷ lệ cao nhất (77,5%), kế đến là thần kinh (35,0%), tiêu hóa (31,7%) và hô hấp (21,7%).

Bảng 3.11. Triệu chứng trên da và niêm mạc (n = 120)

Triệu chứng lâm sàng	Số lượng	Tỷ lệ (%)
<i>Đặc điểm tổn thương</i>		
Mày đay	69	57,5
Mẩn ngứa	30	25,0
Ban đỏ từng vùng	22	18,3
Ấu trùng di chuyển/ban trườn dưới da	12	10,0
<i>Tính chất tổn thương da niêm</i>		
Xuất hiện thường xuyên	50	41,7
Xuất hiện từng đợt	43	35,8

Nhận xét:

Triệu chứng nổi mày đay chiếm tỷ lệ cao nhất (57,5%), mẩn ngứa (25,0%), ban đỏ từng vùng (18,3%) và dấu hiệu ATDC/ban trườn dưới da (10,0%). Tỷ lệ xuất hiện thường xuyên là 41,7%, tỷ lệ xuất hiện từng đợt là 35,8%.

Bảng 3.12. Triệu chứng trên cơ quan thần kinh (n = 120)

Triệu chứng	Số lượng	Tỷ lệ (%)
Đau đầu	32	26,7
Chóng mặt	20	16,7
Rối loạn giấc ngủ	11	9,2

Nhận xét:

Biểu hiện triệu chứng trên hệ thần kinh nhiều nhất là đau đầu (26,7%).

Bảng 3.13. Triệu chứng trên cơ quan tiêu hóa (n = 120)

Triệu chứng	Số lượng	Tỷ lệ (%)
Đau bụng mạn tính	28	23,3
Chán ăn, buồn nôn	20	16,7
Rối loạn tiêu hóa	18	15,0
Tổn thương gan	10	8,3

Nhận xét:

Đau bụng mạn tính là triệu chứng hay gặp nhất với tỷ lệ 23,3%, chán ăn, buồn nôn 16,7%, rối loạn tiêu hóa 15,0% và tổn thương gan 8,3%.

Bảng 3.14. Triệu chứng trên cơ quan hô hấp (n = 120)

Triệu chứng	Số lượng	Tỷ lệ (%)
Ho khan	18	15,0
Đau ngực	7	5,8
Khó thở	4	3,3
Khò khè	3	2,5

Nhận xét:

Tỷ lệ ho khan chiếm 15,0%, đau ngực 5,8%, khó thở 3,3% và khò khè 2,5%.

3.1.3. Đặc điểm cận lâm sàng ở người mắc bệnh ấu trùng giun đũa chó, mèo

Sự hiện diện của AT *Toxocara* spp. trong mô, các chất tiết và bài tiết bởi AT kích hoạt các cơ chế miễn dịch dịch thể và tế bào trong vật chủ. Tuy hình thành các u hạt nhưng không tiêu diệt được AT và AT có thể tồn tại nhiều tháng trong mô, sản xuất và giải phóng các kháng nguyên, gây ra phản ứng miễn dịch với sự gia tăng của BCAT và kháng thể (IgE và IgG) [56]. Thời gian tồn tại của AT trong cơ thể người chưa rõ, có thể từ hàng tháng đến vài năm [11]. Do AT tồn tại thời gian dài như vậy nên hiện tượng tăng BCAT, IgE và IgG cũng kéo dài. Khi AT bị loại khỏi cơ thể, BCAT, IgE và IgG sẽ dần trở về mức bình thường [90]. Vì vậy các xét nghiệm được quan tâm nghiên cứu nhiều là các chỉ tiêu đánh giá đáp ứng miễn dịch của vật chủ với AT như bạch cầu, BCAT, IgE, IgG; các chỉ tiêu đánh giá tổn thương cơ quan nội tạng, đặc biệt là các enzyme gan, chẩn đoán hình ảnh.

Bảng 3.15. Số lượng bạch cầu trong máu ngoại biên (n = 120)

Bạch cầu (tế bào/mm ³)	Số lượng	Tỷ lệ (%)
< 4.000	0	0,0
4.000 - 10.000	100	83,3
> 10.000	20	16,7
Trung bình ($\bar{X} \pm SD$)	8.331 \pm 1.904	
Nhỏ nhất - lớn nhất	4.810 - 12.770	

Nhận xét:

Tỷ lệ BN có số lượng bạch cầu trong giới hạn bình thường (4.000 - 10.000 tế bào/mm³) là 83,3%. Tỷ lệ BN có số lượng bạch cầu tăng (> 10.000 tế bào/mm³) là

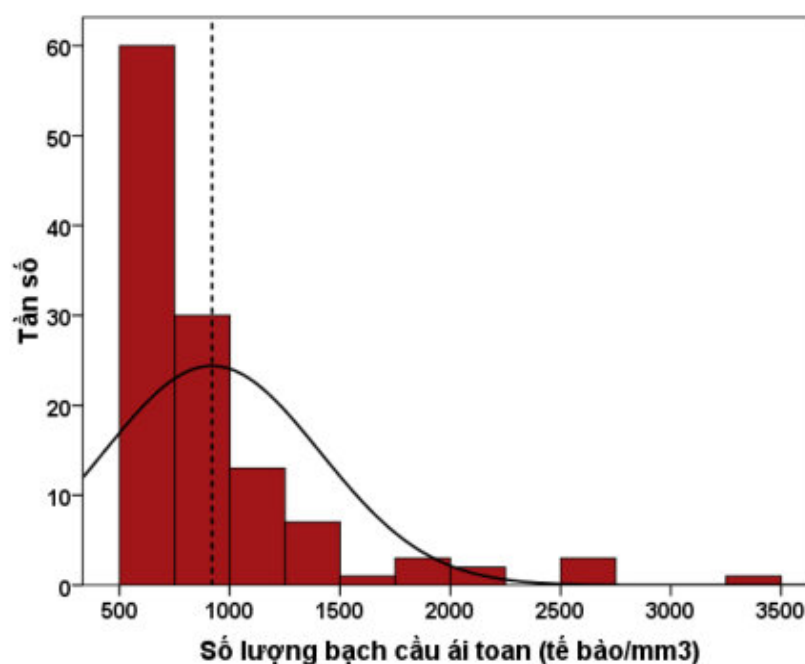
16,7%. Không có trường hợp nào bạch cầu < 4.000 tế bào/mm³. Số lượng bạch cầu trong máu ngoại biên trung bình là 8.331 ± 1.904 tế bào/mm³, khoảng phân bố từ 4.810 - 12.770 tế bào/mm³.

Bảng 3.16. Số lượng bạch cầu ái toan trong máu ngoại biên (n = 120)

Bạch cầu ái toan (tế bào/mm ³)	Số lượng	Tỷ lệ (%)
Bình thường (< 500)	0	0,0
Tăng nhẹ (500 - < 1.500)	110	91,7
Tăng trung bình (1.500 - < 5.000)	10	8,3
Tăng mạnh (≥ 5.000)	0	0,0
Trung bình ($\bar{X} \pm SD$)	919 \pm 491	
Nhỏ nhất - lớn nhất	518 - 3.350	

Nhận xét:

Trong mẫu nghiên cứu, tất cả BN đều có BCAT trong máu ngoại biên tăng. Tỷ lệ BN có số lượng BCAT tăng mức độ nhẹ (500 - < 1.500 tế bào/mm³) là 91,7%. Tỷ lệ BN có số lượng BCAT tăng mức độ trung bình (1.500 - < 5.000 tế bào/mm³) là 8,3%. Không có trường hợp nào BCAT tăng mức độ mạnh (> 5.000 tế bào/mm³). Số lượng BCAT trong máu ngoại biên trung bình là 919 ± 491 tế bào/mm³.



Hình 3.1: Phân bố bạch cầu ái toan trong mẫu nghiên cứu (n = 120)

Nhận xét:

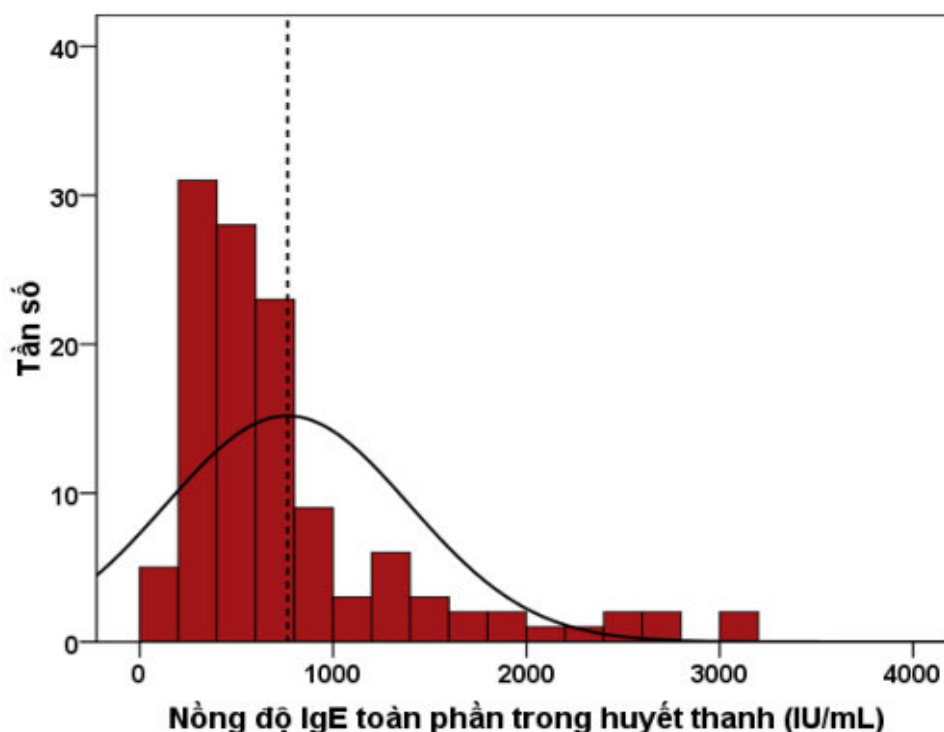
Số lượng BCAT trong máu ngoại biên không phân phối đều, tập trung nhiều bên trái đường cong chuẩn.

Bảng 3.17. Nồng độ IgE toàn phần trong huyết thanh (n = 120)

Đặc điểm		Số lượng	Tỷ lệ (%)
Nồng độ IgE toàn phần (IU/mL)	Bình thường (< 130)	0	0,0
	Tăng < 4 lần (130 - < 520)	52	43,3
	Tăng ≥ 4 lần (≥ 520)	68	56,7
Trung bình ($\bar{X} \pm SD$)	764,7 ± 630,6		
Nhỏ nhất - lớn nhất	135 - 3.000		

Nhận xét:

Trong mẫu 120 BN nghiên cứu, nồng độ IgE toàn phần trong huyết thanh đều tăng trên giới hạn bình thường, trong đó IgE tăng ở mức dưới 4 lần giới hạn bình thường (130 - < 520 IU/mL) là 43,3%, IgE tăng trên 4 lần giới hạn bình thường (≥ 520 IU/mL) là 56,7%. Nồng độ IgE trung bình là 764,7 ± 630,6 IU/mL, khoảng phân bố các giá trị nồng độ IgE từ 135 - 3.000 IU/mL.



Hình 3.2: Phân bố nồng độ IgE toàn phần trong mẫu nghiên cứu (n = 120)

Nhận xét:

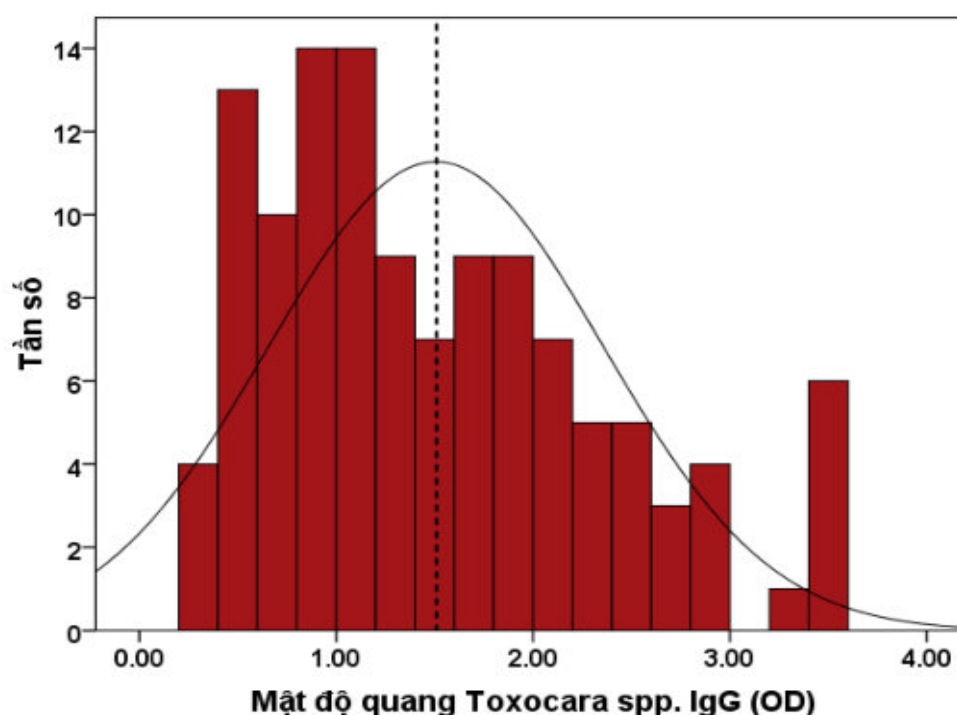
Nồng độ IgE toàn phần trong huyết thanh không phân phối đều, tập trung nhiều bên trái đường cong chuẩn.

Bảng 3.18. Mật độ quang anti-*Toxocara* spp. IgG (n = 120)

Anti- <i>Toxocara</i> spp. IgG (OD)	Số lượng	Tỷ lệ (%)
0,35 - < 1,0	41	34,2
1,0 - < 2,0	48	40,0
$\geq 2,0$	31	25,8
Trung bình ($\bar{X} \pm SD$)	1,51 \pm 0,85	
Nhỏ nhất - lớn nhất	0,36 - 3,50	

Nhận xét:

Trong mẫu nghiên cứu, mật độ quang (OD) của anti-*Toxocara* spp. IgG bằng xét nghiệm ELISA trung bình là 1,51 \pm 0,85, phân bố các giá trị IgG từ 0,36 - 3,50. Mật độ quang của 3 nhóm lần lượt là: nhóm OD từ 0,35 - < 1,0 chiếm 34,2%, nhóm OD từ 1,0 - < 2,0 chiếm 40,0% và nhóm OD $\geq 2,0$ chiếm 25,8%.



Hình 3.3: Phân bố mật độ quang anti-*Toxocara* spp. IgG (n = 120)

Nhận xét:

Mật độ quang của anti-*Toxocara* spp. IgG trong mẫu nghiên cứu có giá trị trung bình 1,51, trung vị là 1,28, đường cong dạng phân phối chuẩn.

Bảng 3.19. Chỉ số enzyme gan trong mẫu nghiên cứu (n = 120)

Chỉ số AST (U/L)	Số lượng	Tỷ lệ (%)
Bình thường	71	59,2
Tăng	49	40,8
Trung bình ($\bar{X} \pm SD$)	28,6 \pm 9,4	
Nhỏ nhất - lớn nhất	13,5 - 60,6	
Chỉ số ALT (U/L)	Số lượng	Tỷ lệ (%)
Bình thường	76	63,3
Tăng	44	36,7
Trung bình ($\bar{X} \pm SD$)	28,0 \pm 14,5	
Nhỏ nhất - lớn nhất	3,2 - 66,3	
Chỉ số GGT (U/L)	Số lượng	Tỷ lệ (%)
Bình thường	74	61,7
Tăng	46	38,3
Trung bình ($\bar{X} \pm SD$)	46,6 \pm 45,2	
Nhỏ nhất - lớn nhất	3,7 - 333,1	

Nhận xét:

Về chỉ số men gan trong mẫu nghiên cứu, AST trung bình là 28,6 \pm 9,4 U/L, khoảng phân bố 13,5 - 60,6 U/L. Tỷ lệ BN có AST trong giới hạn bình thường là 59,2%, AST tăng là 40,8%. Giá trị ALT trung bình là 28,0 \pm 14,5 U/L, khoảng phân bố 3,2 - 66,3 U/L. Tỷ lệ BN có ALT trong giới hạn bình thường là 63,3%, ALT tăng là 36,7%. Giá trị GGT trung bình là 46,6 \pm 45,2 U/L, khoảng phân bố 3,7 - 333,1 U/L. Tỷ lệ BN có GGT trong giới hạn bình thường là 61,7%, GGT tăng là 38,3%.

Bảng 3.20. Đặc điểm tổn thương gan trên chẩn đoán hình ảnh (n = 120)

Đặc điểm	Số lượng	Tỷ lệ (%)
Siêu âm bụng		
Cấu trúc tổn thương echo kém	8	80
Cấu trúc tổn thương echo hỗn hợp	2	20
Đa ổ	6	60
Một ổ	4	40
Kích thước trung bình (cm)	2,5 \pm 0,7	
CT scan bụng		
Tổn thương giảm đậm độ	3	100
Đa ổ	3	100
Một ổ	0	
Kích thước trung bình (cm)	2,8 \pm 1,0	

Nhận xét:

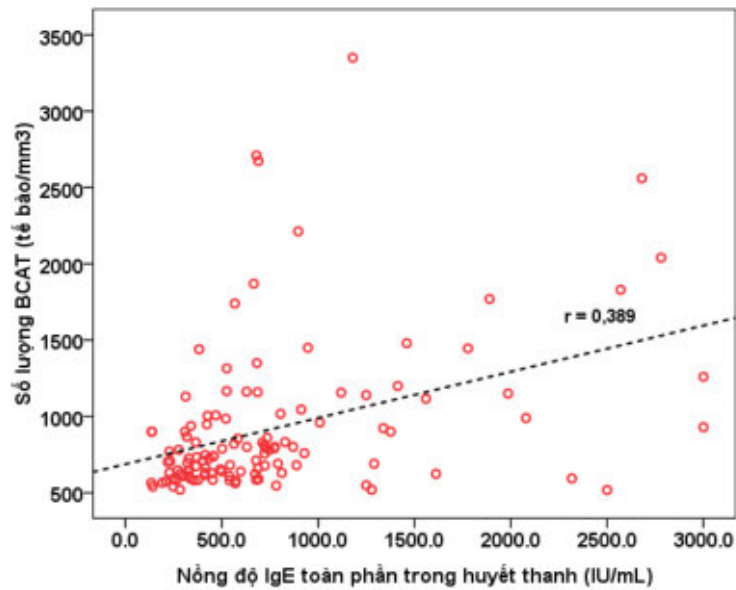
Trong mẫu nghiên cứu 120 BN, có 10 trường hợp (8,3%) tổn thương gan xác định trên chẩn đoán hình ảnh siêu âm bụng. Trong 10 BN siêu âm bụng có 3 BN xác định lại bằng chụp CT scan bụng sau siêu âm đánh giá hình ảnh tổn thương. Về siêu âm bụng, đa số tổn thương có cấu trúc echo kém (8/10 BN), số lượng tổn thương đa ổ (6/10 BN) và kích thước trung bình của tổn thương là $2,5 \pm 0,7$ cm. Về CT scan bụng, cả 3 trường hợp đều có hình ảnh tổn thương giảm đậm độ, đa ổ, kích thước trung bình tổn thương là $2,8 \pm 1,0$ cm.

Bảng 3.21. Sự liên quan giữa đặc điểm lâm sàng và các chỉ tiêu xét nghiệm (BCAT, IgE và IgG) (n = 120)

Lâm sàng	Xét nghiệm	Triệu chứng		p (t - test)
		Có	Không	
Da niêm mạc	BCAT (tế bào/mm ³)	1.105 ± 672	864 ± 413	0,024
	Nồng độ IgE (IU/mL)	748,4 ± 23,2	820,7 ± 664,6	0,602
	IgG (OD)	1,83 ± 0,93	1,41 ± 0,81	0,022
Thần kinh	BCAT (tế bào/mm ³)	930 ± 539	898 ± 391	0,738
	Nồng độ IgE (IU/mL)	807,1 ± 666,1	685,9 ± 557,8	0,317
	IgG (OD)	1,60 ± 0,82	1,45 ± 0,87	0,359
Tiêu hóa	BCAT (tế bào/mm ³)	1.121 ± 683	825 ± 335	0,002
	Nồng độ IgE (IU/mL)	912,7 ± 798,6	696,1 ± 527,1	0,08
	IgG (OD)	1,51 ± 0,87	1,51 ± 0,85	0,999
Hô hấp	BCAT (tế bào/mm ³)	904 ± 423	923 ± 510	0,861
	Nồng độ IgE (IU/mL)	562,4 ± 382,7	820,6 ± 674,4	0,064
	IgG (OD)	1,68 ± 0,88	1,46 ± 0,84	0,251

Nhận xét:

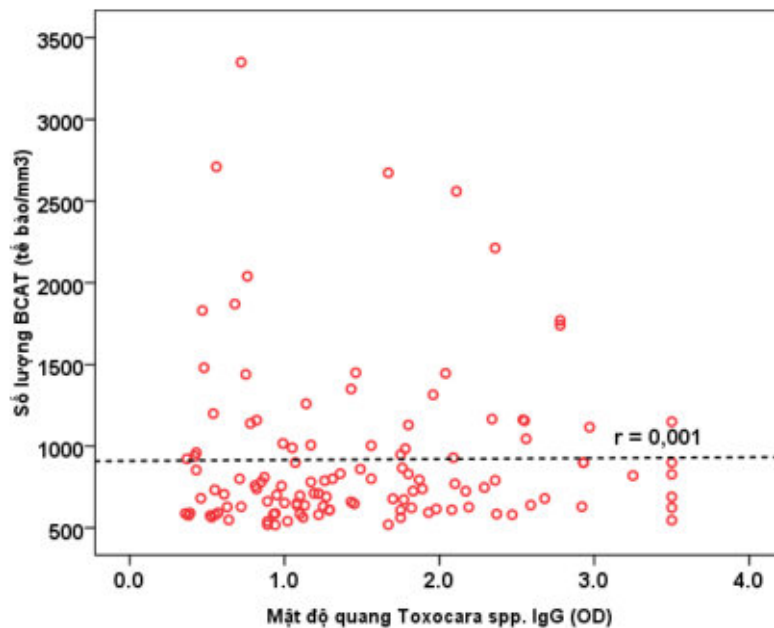
Sự khác biệt về số lượng BCAT trung bình và mật độ quang trung bình ở nhóm có biểu hiện lâm sàng da, niêm mạc có ý nghĩa ($p < 0,05$). Đồng thời, sự khác biệt về số lượng BCAT trung bình ở nhóm có biểu hiện lâm sàng tiêu hóa khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Trong khi đó, sự liên quan giữa các biểu hiện lâm sàng khác và các chỉ tiêu xét nghiệm gồm BCAT, nồng độ IgE toàn phần và mật độ quang OD không có ý nghĩa.



Hình 3.4: Mối liên quan giữa nồng độ IgE và bạch cầu ái toan (n = 120)

Nhận xét:

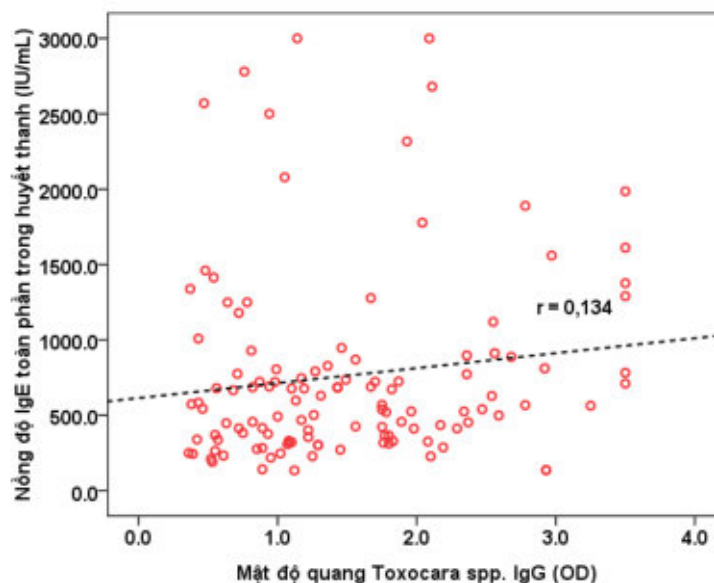
Nồng độ IgE toàn phần trong huyết thanh và số lượng BCAT ở BN toxocariasis trong nghiên cứu có mối liên quan thuận, với $r = 0,389$.



Hình 3.5: Mối liên quan giữa bạch cầu ái toan và mật độ quang (n = 120)

Nhận xét:

Mối liên quan giữa số lượng BCAT và giá trị mật độ quang IgG bằng xét nghiệm ELISA ở BN toxocariasis trong nghiên cứu không có ý nghĩa thống kê.



Hình 3.6: Môi liên quan giữa nồng độ IgE và mật độ quang (n = 120)

Nhận xét:

Mối liên quan giữa nồng độ IgE toàn phần và giá trị mật độ quang IgG bằng xét nghiệm ELISA ở BN toxocarasis trong nghiên cứu không có ý nghĩa thống kê.

3.2. Kết quả và tính an toàn điều trị bằng thiabendazole ở người mắc bệnh ấu trùng giun đũa chó, mèo tại trung tâm Medic thành phố Hồ Chí Minh

Bảng 3.22. Đặc điểm nhóm điều trị bằng thuốc thiabendazole (n = 80)

Triệu chứng lâm sàng		Số lượng	Tỷ lệ (%)
Tuổi (năm)	Trung bình ($\bar{X} \pm SD$)	41,6 ± 15,2	
Giới	Nam	33	41,2
	Nữ	47	58,8
BMI (kg/m ²)	Trung bình ($\bar{X} \pm SD$)	22,2 ± 3,0	
<i>Triệu chứng ở da</i>		65	81,3
	Mày đay	47	58,8
	Mẩn ngứa	21	26,3
	Ban đỏ từng vùng	15	18,8
	ATDC dưới da	11	13,8
<i>Triệu chứng thần kinh</i>		24	30,0
	Đau đầu	18	22,5
	Chóng mặt	11	13,8
	Rối loạn giấc ngủ	8	10,0

<i>Triệu chứng tiêu hóa</i>		24	30,0
	Đau bụng	20	25,0
	Chán ăn	14	17,5
	Tiêu chảy	10	12,5
	Tổn thương gan	7	8,8
<i>Triệu chứng hô hấp</i>		17	21,3
	Ho khan	13	16,3
	Đau ngực	6	7,5
	Khó thở	4	5,0
	Khò khè	3	3,8
<i>Thể lâm sàng</i>			
	Thể thông thường	73	91,3
	Thể VLM (gan)	7	8,7
<i>Phác đồ điều trị thiabendazole</i>			
	2 ngày	73	91,3
	7 ngày	7	8,7

Nhận xét:

Tuổi trung bình của nhóm BN can thiệp trong nghiên cứu là $41,6 \pm 15,2$ tuổi. Giới nữ chiếm tỷ lệ cao hơn (nữ/nam = 1,4). Chỉ số khối cơ thể (BMI) trung bình là $22,2 \pm 3,0$ kg/m². Các triệu chứng thường gặp là biểu hiện ở da, niêm mạc chiếm 81,3%, sau đó là các biểu hiện ở hệ thần kinh 30,0%, hệ tiêu hóa 30,0% và hệ hô hấp 21,3%. Thể lâm sàng gặp trong nghiên cứu gồm thể thông thường (common toxocariasis) 73 BN (91,3%) và thể ATDC nội tạng ở gan 7 BN (8,7%). Phác đồ điều trị bằng thiabendazole theo thể lâm sàng tương ứng gồm phác đồ 2 ngày (91,3%) và phác đồ 7 ngày (8,7%).

3.2.1. Đánh giá kết quả điều trị bằng thiabendazole ở người mắc bệnh ấu trùng giun đũa chó, mèo

3.2.1.1. Thay đổi lâm sàng trước điều trị và sau điều trị 1 tháng (n = 80)

Bảng 3.23. Triệu chứng da, niêm mạc trước và sau điều trị 1 tháng (n = 80)

Triệu chứng lâm sàng	Trước điều trị	Sau 1 tháng	p (McNemar)
<i>Đặc điểm tổn thương</i>			
Mày đay	47 (58,8%)	21 (26,3%)	< 0,001
Mẩn ngứa	21 (26,3%)	16 (20,0%)	0,062
Ban đỏ từng vùng	15 (18,8%)	11 (13,8%)	0,125
ATDC/ban trườn dưới da	11 (13,8%)	7 (8,8%)	0,125
<i>Tính chất tổn thương</i>			
Xuất hiện thường xuyên	34 (42,5%)	18 (22,5%)	< 0,001
Xuất hiện từng đợt	31 (38,8%)	24 (30,0%)	0,31

Nhận xét:

Triệu chứng nổi mày đay trước điều trị là 58,8%, sau điều trị 1 tháng giảm còn 26,3%, khác biệt có ý nghĩa ($p < 0,001$). Triệu chứng nổi mẩn ngứa ở da trước điều trị 26,3%, sau điều trị 1 tháng giảm còn 20,0%, khác biệt không có ý nghĩa ($p = 0,062$). Ban đỏ từng vùng trước điều trị 18,8%, sau điều trị còn 13,8%, khác biệt không ý nghĩa ($p = 0,125$). Triệu chứng ATDC/ban trườn dưới da trước điều trị 13,8%, sau điều trị 1 tháng còn 8,8%, khác biệt không có ý nghĩa. Về tính chất tổn thương, triệu chứng xuất hiện thường xuyên trước điều trị 42,5%, sau điều trị giảm còn 22,5%, sự khác biệt có ý nghĩa ($p < 0,001$). Triệu chứng xuất hiện từng đợt trước điều trị 38,8%, sau điều trị 1 tháng còn 30,0%, sự khác biệt không ý nghĩa.

Bảng 3.24. Triệu chứng tiêu hóa trước và sau điều trị 1 tháng (n = 80)

Triệu chứng	Trước điều trị	Sau 1 tháng	p (McNemar)
Đau bụng mạn tính	20 (25,0%)	11 (13,8%)	0,004
Chán ăn, buồn nôn	14 (17,5%)	6 (7,5%)	0,008
Rối loạn tiêu hóa	12 (15,0%)	4 (5,0%)	0,008
Tổn thương gan	7 (8,8%)	4 (5,0%)	0,532

Nhận xét:

Triệu chứng đau bụng mạn tính trước điều trị là 25,0%, sau điều trị 1 tháng giảm còn 13,8%, sự khác biệt có ý nghĩa ($p = 0,004$). Chán ăn, buồn nôn trước điều trị 17,5%, sau điều trị 1 tháng còn 7,5%, sự khác biệt có ý nghĩa ($p = 0,008$). Rối loạn tiêu hóa trước điều trị 15,0%, sau điều trị 1 tháng còn 5,0%, sự khác biệt có ý nghĩa ($p = 0,008$). Hình ảnh tổn thương gan sau điều trị 1 tháng có cải thiện 3 BN về tính chất tổn thương và giảm kích thước trên siêu âm, còn 4 BN chưa thay đổi.

Bảng 3.25. Triệu chứng thần kinh trước và sau điều trị 1 tháng (n = 80)

Triệu chứng	Trước điều trị	Sau 1 tháng	p (McNemar)
Đau đầu	18 (22,5%)	12 (15,0%)	0,031
Chóng mặt	11 (13,8%)	7 (8,8%)	0,125
Rối loạn giấc ngủ	8 (10,0%)	5 (6,3%)	0,25

Nhận xét:

Triệu chứng đau đầu trước điều trị 22,5%, sau điều trị 1 tháng còn 15,0%, sự khác biệt có ý nghĩa ($p = 0,031$). Triệu chứng chóng mặt trước điều trị 13,8%, sau điều trị 1 tháng 8,8%, sự khác biệt về tỷ lệ không có ý nghĩa ($p = 0,125$).

Bảng 3.26. Triệu chứng hô hấp trước và sau điều trị 1 tháng (n = 80)

Triệu chứng	Trước điều trị	Sau 1 tháng	p (McNemar)
Ho khan	13 (16,2%)	5 (6,3%)	0,008
Đau ngực	6 (7,5%)	2 (2,5%)	0,125
Khó thở	4 (5,0%)	2 (2,5%)	0,50
Khò khè	3 (3,8%)	0 (0%)	0,25

Nhận xét:

Triệu chứng ho khan trước điều trị 16,2%, sau điều trị 1 tháng còn 6,3%, khác biệt có ý nghĩa ($p = 0,008$). Triệu chứng đau ngực trước điều trị 7,5%, sau điều trị 1 tháng còn 2,5%. Khó thở trước điều trị 5,0%, sau điều trị 1 tháng 2,5%. Khò khè trước điều trị 3,8%, sau điều trị 1 tháng 0%. Tuy nhiên, sự khác biệt về tỷ lệ trước và sau điều trị 1 tháng ở các triệu chứng này không có ý nghĩa.

3.2.1.2. So sánh sự thay đổi cận lâm sàng trước và sau điều trị 1 tháng (n = 80)

Bảng 3.27. Số lượng bạch cầu trước và sau điều trị 1 tháng (n = 80)

Bạch cầu (tế bào/mm ³)	Trước điều trị	Sau 1 tháng	p
< 4.000	0 (0%)	0 (0%)	0,022*
4.000 - 10.000	63 (78,8%)	72 (90,0%)	
> 10.000	17 (21,2%)	8 (10,0%)	
Trung bình ($\bar{X} \pm SD$)	8.297 ± 2.117	7.993 ± 1.587	0,134**

(* : so sánh tỷ lệ trước và sau điều trị bằng phép kiểm McNemar; ** : so sánh giá trị trung bình trước và sau điều trị bằng phép kiểm t - test bất cặp).

Nhận xét:

Sau 1 tháng điều trị, tỷ lệ bạch cầu trong giới hạn bình thường (4.000 - 10.000 tế bào/mm³) là 90,0%, tỷ lệ bạch cầu tăng trên 10.000 tế bào/mm³ là 10,0%. Sự khác biệt tỷ lệ bạch cầu bình thường trước và sau điều trị 1 tháng, tỷ lệ bạch cầu tăng trước và sau điều trị 1 tháng có ý nghĩa (p = 0,022). Số lượng bạch cầu trung bình sau 1 tháng điều trị là 7.993 ± 1.587 tế bào/mm³. Sự khác biệt số lượng bạch cầu trung bình trước và sau điều trị 1 tháng không có ý nghĩa thống kê (p > 0,05).

Bảng 3.28. Số lượng bạch cầu ái toan trước và sau điều trị 1 tháng (n = 80)

Bạch cầu ái toan (tế bào/mm ³)	Trước điều trị (n ₁ = 80)	Sau 1 tháng (n ₂ = 80)	p
Bình thường (< 500)	0 (0%)	43 (53,8%)	< 0,001*
Tăng nhẹ (500 - < 1.500)	74 (92,5%)	37 (46,2%)	
Tăng trung bình (1.500 - < 5.000)	6 (7,5%)	0 (0%)	
Tăng mạnh (≥ 5.000)	0 (0%)	0 (0%)	-
Trung bình ($\bar{X} \pm SD$)	896 ± 481	573 ± 401	< 0,001**

(* : so sánh tỷ lệ trước và sau điều trị bằng phép kiểm McNemar; ** : so sánh giá trị trung bình trước và sau điều trị bằng phép kiểm t - test bất cặp).

Nhận xét:

Sau 1 tháng điều trị, tỷ lệ về số lượng BCAT trở về giới hạn bình thường (< 500 tế bào/mm³) là 53,8%, BCAT còn tăng nhẹ (500 - < 1.500 tế bào/mm³) là 46,2%. Không còn trường hợp nào tăng BCAT mức độ trung bình (1.500 - < 5.000 tế bào/mm³). Sự khác biệt về tỷ lệ BCAT bình thường trước và sau điều trị 1 tháng, tỷ lệ tăng BCAT trước và sau điều trị 1 tháng có ý nghĩa (p < 0,001). Số lượng

BCAT trung bình sau điều trị 1 tháng là 573 ± 401 tế bào/mm³. Sự khác biệt về số lượng BCAT trung bình trước và sau điều trị 1 tháng có ý nghĩa ($p < 0,001$).

Bảng 3.29. Nồng độ IgE toàn phần trước và sau điều trị 1 tháng (n = 80)

		Trước điều trị	Sau 1 tháng	p
Nồng độ IgE toàn phần (IU/mL)	< 130	0 (0%)	9 (11,3%)	0,004*
	130 - < 520	31 (38,8%)	33 (41,2%)	
	≥ 520	49 (61,2%)	38 (47,5%)	
Trung bình ($\bar{X} \pm SD$)		871,9 ± 723,3	694,0 ± 670,3	< 0,001**

(* : so sánh các tỷ lệ trước và sau điều trị bằng phép kiểm McNemar; ** : so sánh giá trị trung bình trước và sau điều trị bằng phép kiểm t - test bất cặp).

Nhận xét:

Tỷ lệ IgE về giới hạn bình thường (< 130 IU/mL) là 11,3%, tỷ lệ IgE tăng dưới 4 lần giới hạn bình thường trên (< 520 IU/mL) là 41,2%, tỷ lệ IgE tăng cao hơn 4 lần giới hạn bình thường trên (≥ 520 IU/mL) là 47,5%. Sự khác biệt về tỷ lệ IgE bình thường trước và sau điều trị 1 tháng, tỷ lệ IgE còn tăng trước và sau điều trị 1 tháng có ý nghĩa ($p = 0,004$). Nồng độ IgE trung bình sau điều trị 1 tháng là $694,0 \pm 670,3$ IU/mL. Sự khác biệt về giá trị trung bình của IgE trước và sau điều trị 1 tháng có ý nghĩa ($p < 0,001$).

Bảng 3.30. Mật độ quang của anti-*Toxocara* spp. IgG bằng xét nghiệm ELISA trước và sau điều trị 1 tháng (n = 80)

Anti-<i>Toxocara</i> spp. IgG (OD)	Trước điều trị	Sau 1 tháng	p
OD ≤ 0,35	0 (0%)	5 (6,3%)	0,062*
0,35 < OD < 1,0	35 (43,8%)	38 (47,5%)	
1,0 < OD < 2,0	28 (35,0%)	26 (32,5%)	
OD ≥ 2,0	17 (21,2%)	11 (13,7%)	
Trung bình ($\bar{X} \pm SD$)	1,36 ± 0,89	1,19 ± 0,85	0,039**

(* : so sánh các tỷ lệ trước và sau điều trị bằng phép kiểm McNemar; ** : so sánh giá trị trung bình trước và sau điều trị bằng phép kiểm t - test bất cặp).

Nhận xét:

Về xét nghiệm ELISA tìm anti-*Toxocara* spp. IgG huyết thanh, kết quả nghiên cứu cho thấy: Sau điều trị 1 tháng, tỷ lệ BN xét nghiệm ELISA về âm tính (OD ≤ 0,35) là 6,3%, nhóm còn dương tính có mật độ quang 0,35 < OD < 1,0 là 47,5%, nhóm dương tính OD từ 1,0 - < 2,0 là 32,5% và nhóm dương tính OD ≥ 2,0

là 13,7%. Mật độ quang OD trung bình sau điều trị 1 tháng giảm còn $1,19 \pm 0,85$. Sự khác biệt về giá trị trung bình của OD trước và sau điều trị 1 tháng có ý nghĩa ($p < 0,05$).

Bảng 3.31. Chỉ số enzyme gan trước và sau điều trị 1 tháng (n = 80)

Chỉ số AST (U/L)	Trước điều trị	Sau 1 tháng	p
Bình thường	54 (67,5%)	52 (65,0%)	0,832*
Tăng	26 (32,5%)	28 (35,0%)	
Trung bình ($\bar{X} \pm SD$)	$27,6 \pm 9,1$	$28,5 \pm 11,2$	0,416**
Chỉ số ALT (U/L)	Trước điều trị	Sau 1 tháng	p
Bình thường	53 (66,2%)	50 (62,5%)	0,581*
Tăng	27 (33,8%)	30 (37,5%)	
Trung bình ($\bar{X} \pm SD$)	$27,7 \pm 16,0$	$31,6 \pm 26,0$	0,103**
Chỉ số GGT (U/L)	Trước điều trị	Sau 1 tháng	p
Bình thường	50 (62,5%)	46 (57,5%)	0,344*
Tăng	30 (37,5%)	34 (42,5%)	
Trung bình ($\bar{X} \pm SD$)	$50,4 \pm 54,2$	$50,5 \pm 46,2$	0,975**

(* : so sánh tỷ lệ trước và sau điều trị bằng phép kiểm McNemar; ** : so sánh giá trị trung bình trước và sau điều trị bằng phép kiểm t - test bất cặp).

Nhận xét:

Trong nghiên cứu, tỷ lệ AST bình thường và tỷ lệ AST tăng trước và sau điều trị 1 tháng khác biệt không có ý nghĩa. Tỷ lệ ALT bình thường và tỷ lệ ALT tăng trước và sau điều trị 1 tháng khác biệt không có ý nghĩa. Tỷ lệ GGT bình thường và tỷ lệ GGT tăng trước và sau điều trị 1 tháng khác biệt không có ý nghĩa. Giá trị trung bình của AST, ALT và GGT trước điều trị và sau điều trị 1 tháng khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

Bảng 3.32. Kết quả điều trị trên lâm sàng, cận lâm sàng sau 1 tháng (n = 80)

Triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng	Tiêu chí	Số lượng	Tỷ lệ (%)
Da, niêm mạc	Khỏi	23	35,4
	Chưa khỏi	42	64,6
Tiêu hóa	Khỏi	6	25,0
	Chưa khỏi	18	75,0
Thần kinh	Khỏi	6	25,0
	Chưa khỏi	18	75,0
Hô hấp	Khỏi	9	52,9
	Chưa khỏi	8	47,1
Số lượng bạch cầu ái toan	Về bình thường	43	53,8
	Còn tăng	37	46,2
Nồng độ IgE toàn phần	Về bình thường	9	11,2
	Còn tăng	71	88,8
Anti- <i>Toxocara</i> spp. IgG (OD)	Âm tính	5	6,3
	Dương và giảm $\geq 30\%$	16	20,0
	Dương và giảm $< 30\%$	30	37,5
	Không giảm hoặc tăng	29	36,2

Nhận xét:

Sau 1 tháng điều trị, về lâm sàng, triệu chứng trên tổn thương da, niêm mạc khỏi 35,4%, còn 64,6%. Triệu chứng trên tiêu hóa và thần kinh khỏi 25,0%, còn 75,0%. Triệu chứng trên hô hấp khỏi 52,9%, còn 47,1%. Về cận lâm sàng, BCAT về bình thường (< 500 tế bào/mm³) là 53,8%, BCAT còn tăng 46,2%. Nồng độ IgE toàn phần trong huyết thanh về bình thường (< 130 IU/mL) là 11,2%, IgE còn tăng 88,8%. Mật độ quang của anti-*Toxocara* spp. IgG bằng xét nghiệm ELISA sau điều trị 1 tháng tỷ lệ về âm tính (OD $< 0,35$) là 6,3%, còn dương tính nhưng giảm $\geq 30\%$ OD so với trước điều trị là 20,0%, mật độ quang giảm $< 30\%$ OD so với trước điều trị là 37,5% và mật độ quang không giảm hoặc tăng so với trước điều trị là 36,2%.

3.2.1.3. So sánh sự thay đổi lâm sàng trước và sau điều trị 3 tháng (n = 80)

Bảng 3.33. Triệu chứng da, niêm mạc trước và sau điều trị 1; 3 tháng (n = 80)

Triệu chứng lâm sàng (Số lượng, %)	Trước điều trị (1)	Sau 1 tháng (2)	Sau 3 tháng (3)	p (1-3)	p (2-3)
Mày đay	47 (58,8)	21 (26,3)	7 (8,8)	< 0,001	0,007
Mẩn ngứa	21 (26,3)	16 (20,0)	5 (6,3)	0,001	0,019
Ban đỏ từng vùng	15 (18,8)	11 (13,8)	3 (3,8)	0,006	0,050
ATDC/ban tròn dưới da	11 (13,8)	7 (8,8)	3 (3,8)	0,008	0,327
Xuất hiện thường xuyên	34 (42,5)	18 (22,5)	5 (6,3)	< 0,001	0,007
Xuất hiện từng đợt	31 (38,8)	24 (30,0)	4 (5,0)	< 0,001	< 0,001

Nhận xét:

Thay đổi tỷ lệ các triệu chứng lâm sàng trước và sau điều trị 1, 3 tháng rõ rệt, có ý nghĩa thống kê, cụ thể:

- Triệu chứng mày đay trước điều trị 58,8%, sau điều trị 3 tháng giảm còn 8,8%, khác biệt có ý nghĩa ($p < 0,001$).

- Triệu chứng nổi mẩn ngứa ở da trước điều trị 26,3%, sau điều trị 3 tháng giảm còn 6,3%, khác biệt có ý nghĩa ($p = 0,001$).

- Ban đỏ từng vùng trước điều trị 18,8%, sau điều trị 3 tháng còn 3,8%, khác biệt có ý nghĩa ($p = 0,006$).

- Triệu chứng ATDC/ban tròn dưới da trước điều trị 13,8%, sau điều trị 3 tháng còn 3,8%, khác biệt có ý nghĩa ($p = 0,008$).

- Về tính chất tổn thương, dấu hiệu và triệu chứng xuất hiện thường xuyên trước điều trị 42,5%, sau điều trị 3 tháng giảm còn 6,3%, sự khác biệt có ý nghĩa ($p < 0,001$).

- Triệu chứng xuất hiện từng đợt trước điều trị 38,8%, sau điều trị 3 tháng giảm còn 5,0%, sự khác biệt có ý nghĩa ($p < 0,001$).

Bảng 3.34. Tỷ lệ triệu chứng tiêu hóa trước và sau điều trị 1; 3 tháng (n = 80)

Triệu chứng lâm sàng (Số lượng, %)	Trước điều trị (1)	Sau 1 tháng (2)	Sau 3 tháng (3)	p (1-3)	p (2-3)
Đau bụng	20 (25,0)	11 (13,8)	3 (3,8)	<0,001	0,005
Chán ăn	14 (17,5)	6 (7,5)	2 (2,5)	0,003	0,276
Rối loạn tiêu hóa	12 (12,5)	4 (5,0)	2 (2,5)	0,035	0,677
Tổn thương gan	7 (8,7)	4 (5,0)	1 (1,3)	0,069	0,363

Nhận xét:

Sau điều trị 3 tháng tỷ lệ các triệu chứng tiêu hóa hầu hết đã giảm có ý nghĩa so với thời điểm trước điều trị. Triệu chứng đau bụng mạn tính trước điều trị là 25,0%, sau điều trị 3 tháng giảm còn 3,8%, sự khác biệt có ý nghĩa ($p < 0,001$). Chán ăn, buồn nôn trước điều trị 17,5%, sau điều trị 3 tháng còn 2,5%, sự khác biệt có ý nghĩa ($p = 0,003$). Rối loạn tiêu hóa trước điều trị 15,0%, sau điều trị 3 tháng còn 2,5%, sự khác biệt có ý nghĩa ($p = 0,035$). Có 6/7 BN hồi phục tổn thương gan trên siêu âm bụng, tuy nhiên tỷ lệ chưa có sự khác biệt.

Bảng 3.35. Triệu chứng thần kinh trước và sau điều trị 1; 3 tháng (n = 80)

Triệu chứng lâm sàng (Số lượng, %)	Trước điều trị (1)	Sau 1 tháng (2)	Sau 3 tháng (3)	p (1-3)	p (2-3)
Đau đầu	18 (22,5)	12 (15,0)	4 (5,0)	< 0,001	0,065
Chóng mặt	11 (13,8)	7 (8,8)	4 (5,0)	0,016	0,532
Mất ngủ	8 (10,0)	5 (6,3)	3 (3,8)	0,125	0,717

Nhận xét:

Các triệu chứng thần kinh thay đổi rõ rệt có ý nghĩa thống kê trước và sau điều trị 1, 3 tháng, cụ thể:

- Triệu chứng đau đầu trước điều trị 22,5%, sau điều trị 3 tháng còn 5,0%, sự khác biệt có ý nghĩa ($p < 0,001$).

- Triệu chứng chóng mặt trước điều trị 13,8%, sau điều trị 3 tháng còn 5,0%, sự khác biệt về tỷ lệ có ý nghĩa ($p = 0,016$).

Riêng triệu chứng rối loạn giấc ngủ trước điều trị 10,0%, sau điều trị 3 tháng còn 3,8%, sự khác biệt về tỷ lệ không ý nghĩa.

Bảng 3.36. Tỷ lệ triệu chứng hô hấp trước và sau điều trị 1; 3 tháng (n = 80)

Triệu chứng lâm sàng (Số lượng, %)	Trước điều trị (1)	Sau 1 tháng (2)	Sau 3 tháng (3)	p (1-3)	p (2-3)
Ho khan	13 (16,3)	5 (6,3)	2 (2,5)	< 0,001	0,069
Đau ngực	6 (7,5)	2 (2,5)	0 (0)	0,037	0,477
Khó thở	4 (5,0)	2 (2,5)	0 (0)	0,128	0,477
Khò khè	3 (3,8)	0 (0)	0 (0)	0,244	-

Nhận xét:

Triệu chứng ho khan trước điều trị 16,3%, sau điều trị 3 tháng còn 2,5%, khác biệt có ý nghĩa ($p < 0,001$). Triệu chứng đau ngực, khó thở, khò khè trước điều trị tỷ lệ lần lượt là 7,5%; 5,0%; 3,8%, sau điều trị 3 tháng cải thiện không còn trường hợp nào có triệu chứng. So sánh tỷ lệ các triệu chứng hô hấp ở thời điểm 1 tháng và 3 tháng sau điều trị chưa có sự khác biệt.

3.2.1.4. So sánh sự thay đổi cận lâm sàng trước và sau điều trị 3 tháng

Bảng 3.37. So sánh số lượng bạch cầu trước và sau điều trị 1; 3 tháng (n = 80)

Bạch cầu (tế bào/mm ³)	Trước điều trị (1)	Sau 1 tháng (2)	Sau 3 tháng (3)	p (1-3)	p (2-3)
< 4.000	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	-	-
4.000 - 10.000	63 (78,8%)	72 (90%)	74 (92,5%)	0,001*	0,727*
> 10.000	17 (21,2%)	8 (10,0%)	6 (7,5%)		
Trung bình ($\bar{X} \pm SD$)	8.297 ± 2.117	7.993 ± 1.587	7.655 ± 1.406	< 0,001**	0,052**

(* : so sánh tỷ lệ trước và sau điều trị bằng phép kiểm McNemar; ** : so sánh giá trị trung bình trước và sau điều trị bằng phép kiểm t - test bất cặp).

Nhận xét:

Tỷ lệ bạch cầu trong giới hạn bình thường sau điều trị 3 tháng là 92,5%, tỷ lệ bạch cầu tăng (> 10.000 tế bào/mm³) là 7,5%. Sự khác biệt về các tỷ lệ bạch cầu trước và sau điều trị 3 tháng có ý nghĩa ($p = 0,001$). Số lượng bạch cầu trung bình sau điều trị 3 tháng là 7.655 ± 1.406 tế bào/mm³. Sự khác biệt số lượng bạch cầu trung bình trước và sau điều trị 3 tháng có ý nghĩa ($p < 0,001$). So sánh các tỷ lệ bạch cầu bình thường, tỷ lệ bạch cầu tăng và số lượng bạch cầu trung bình ở thời điểm sau điều trị tháng 1 và tháng thứ 3 khác biệt không ý nghĩa.

Bảng 3.38. Số lượng bạch cầu ái toan trước và sau điều trị 1; 3 tháng (n = 80)

Bạch cầu ái toan (Số lượng, %)	Trước điều trị (1)	Sau 1 tháng (2)	Sau 3 tháng (3)	p (1-3)	p (2-3)
Bình thường	0 (0)	43 (53,8)	64 (80,0)	0,001*	< 0,001*
Tăng nhẹ	74 (92,5)	37 (46,2)	15 (18,8)		
Tăng trung bình	6 (7,5)	0 (0)	1 (1,2)		
Trung bình ($\bar{X} \pm SD$)	896 \pm 481	573 \pm 401	372 \pm 245	0,005**	< 0,001**

(*: so sánh các tỷ lệ trước và sau điều trị bằng phép kiểm χ^2 ; **: so sánh giá trị trung bình trước và sau điều trị bằng phép kiểm t - test bất cặp).

Nhận xét:

Sau 3 tháng điều trị, tỷ lệ BCAT về giới hạn bình thường (< 500 tế bào/mm³) là 80,0%, tỷ lệ tăng nhẹ (500 - < 1.500 tế bào/mm³) là 18,8% và tăng trung bình (1.500 - < 5.000 tế bào/mm³) chỉ còn 1 ca (1,2%). Sự khác biệt về tỷ lệ BCAT bình thường và tỷ lệ BCAT tăng so với trước điều trị khác biệt có ý nghĩa (p = 0,001). Số lượng BCAT trung bình sau 3 tháng điều trị là 372 \pm 245 tế bào/mm³. Sự khác biệt về số lượng BCAT trung bình sau 3 tháng so với trước điều trị có ý nghĩa thống kê (p < 0,001). Sự khác biệt về các tỷ lệ và số lượng BCAT trung bình sau tháng thứ 1 và tháng thứ 3 có ý nghĩa với giá trị p lần lượt là p < 0,001 và p = 0,005.

Bảng 3.39. Chỉ số enzyme gan trước và sau điều trị 1; 3 tháng (n = 80)

Chỉ số AST (U/L) (Số lượng, %)	Trước điều trị (1)	Sau 1 tháng (2)	Sau 3 tháng (3)	p (1-3)	p (2-3)
Bình thường	54 (67,5%)	52 (65%)	62 (77,5%)	0,134*	0,064*
Tăng	26 (32,5%)	28 (35,0)	18 (22,5%)		
Trung bình ($\bar{X} \pm SD$)	27,6 \pm 9,1	28,5 \pm 11,2	26,6 \pm 7,4	0,314**	0,082**
Chỉ số ALT (U/L)	Trước điều trị (1)	Sau 1 tháng (2)	Sau 3 tháng (3)	p (1-3)	p (2-3)
Bình thường	53 (66,2%)	50 (62,5%)	55 (68,8%)	0,774*	0,18*
Tăng	27 (33,8%)	30 (37,5%)	25 (31,2%)		
Trung bình ($\bar{X} \pm SD$)	27,7 \pm 16,0	31,6 \pm 26,0	28,2 \pm 16,7	0,753**	0,031**
Chỉ số GGT (U/L)	Trước điều trị (1)	Sau 1 tháng (2)	Sau 3 tháng (3)	p (1-3)	p (2-3)
Bình thường	50 (62,5%)	46 (57,5%)	51 (63,7%)	1,00*	0,18*
Tăng	30 (37,5%)	34 (42,5%)	29 (36,3%)		
Trung bình ($\bar{X} \pm SD$)	50,4 \pm 54,2	50,5 \pm 46,2	48,3 \pm 51,0	0,688**	0,488**

(*: so sánh tỷ lệ trước và sau điều trị bằng phép kiểm McNemar; **: so sánh giá trị trung bình trước và sau điều trị bằng phép kiểm t - test bất cặp).

Nhận xét:

Sau 3 tháng điều trị, tỷ lệ AST bình thường là 77,5%, tỷ lệ AST tăng là 22,5%, khác biệt về các tỷ lệ không ý nghĩa so với trước điều trị ($p = 0,134$). Giá trị trung bình của AST sau 3 tháng điều trị là $26,6 \pm 7,4$ U/L, khác biệt không ý nghĩa so với trước điều trị ($p = 0,314$). Tỷ lệ ALT bình thường là 68,8%, tỷ lệ ALT tăng là 31,2% sau 3 tháng điều trị, sự khác biệt không ý nghĩa so với trước điều trị ($p = 0,774$). Giá trị trung bình của ALT sau 3 tháng điều trị là $28,2 \pm 16,7$ U/L, khác biệt không có ý nghĩa so với giá trị trung bình của ALT trước điều trị ($p = 0,753$). Tỷ lệ GGT bình thường là 63,7%, tỷ lệ GGT tăng là 36,3% sau 3 tháng điều trị, sự khác biệt không ý nghĩa so với trước điều trị ($p = 1,00$). Giá trị trung bình của GGT sau 3 tháng điều trị là $48,3 \pm 51,0$ U/L, khác biệt không có ý nghĩa so với giá trị trung bình của GGT trước điều trị ($p = 0,688$). So sánh các chỉ số AST, ALT, GGT giữa tháng thứ 2 và tháng thứ 3 sau điều trị, chỉ có giá trị ALT trung bình khác biệt có ý nghĩa ($p = 0,031$).

Bảng 3.40. Nồng độ IgE toàn phần trước và sau điều trị 1; 3 tháng (n = 80)

Nồng độ IgE toàn phần (IU/mL)		Trước điều trị(1)	Sau 1 tháng (2)	Sau 3 tháng (3)	p (1-3)	p (2-3)
Mức nồng độ IgE (Số lượng, %)	< 130	0 (0)	9 (11,3)	23 (28,7)	<0,001*	<0,001*
	130 -<520	31 (38,8)	33 (41,2)	39 (48,8)		
	≥ 520	49 (61,2)	38 (47,5)	18 (22,5)		
Trung bình ($\bar{X} \pm SD$)		$871,9 \pm 723,3$	$694,0 \pm 670,3$	$416,0 \pm 469,7$	< 0,001**	< 0,001**

(*: so sánh các tỷ lệ trước và sau điều trị bằng phép kiểm χ^2 ; **: so sánh giá trị trung bình trước và sau điều trị bằng phép kiểm t - test bất cặp).

Nhận xét:

Sau 3 tháng điều trị, tỷ lệ IgE toàn phần trong huyết thanh về giới hạn bình thường (< 130 IU/mL) là 28,7%, tỷ lệ IgE còn tăng là 71,3%, trong đó IgE tăng < 4 lần giới hạn bình thường trên (130 - < 520 IU/mL) là 48,8%, tỷ lệ IgE còn tăng trên 4 lần giới hạn bình thường trên (≥ 520 IU/mL) là 22,5%. Sự khác biệt về các tỷ lệ của IgE trước và sau điều trị 3 tháng có ý nghĩa ($p < 0,001$). Sự khác biệt về giá trị IgE trung bình trước và sau điều trị 3 tháng có ý nghĩa ($p < 0,001$). So với thời điểm

1 tháng sau điều trị, nồng độ IgE trung bình và tỷ lệ trở về bình thường đều khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$).

Bảng 3.41. Mật độ quang của anti-*Toxocara* spp. IgG bằng xét nghiệm ELISA trước và sau điều trị 1; 3 tháng (n = 80)

Mật độ quang (OD)		Trước điều trị (1)	Sau 1 tháng (2)	Sau 3 tháng (3)	p (1-3)	p (2-3)
Mức OD (Số lượng, %)	< 0,35	0 (0)	0 (0)	7 (8,8)	< 0,001*	< 0,001*
	0,35 - <1,0	35 (43,8)	43 (53,8)	50 (62,4)		
	1,0 - < 2,0	28 (35,0)	26 (32,5)	16 (20,0)		
	$\geq 2,0$	17 (21,2)	11 (13,7)	7 (8,8)		
Trung bình ($\bar{X} \pm SD$)		1,36 \pm 0,89	1,19 \pm 0,85	0,96 \pm 0,75	< 0,001**	0,004**

(* : so sánh các tỷ lệ trước và sau điều trị bằng phép kiểm χ^2 ; ** : so sánh giá trị trung bình trước và sau điều trị bằng phép kiểm t - test bất cặp).

Nhận xét:

Kết quả nghiên cứu cho thấy sau 3 tháng điều trị, tỷ lệ nhóm mật độ quang OD giảm về âm tính ($OD < 0,35$) là 8,8%, nhóm xét nghiệm ELISA còn dương với OD từ 0,35 - < 1,0 là 62,4%, nhóm còn dương với OD từ 1,0 - < 2,0 là 20,0% và nhóm còn dương với $OD \geq 2,0$ là 8,8%. Sự khác biệt về phân bố tỷ lệ nhóm xét nghiệm ELISA âm tính và nhóm dương tính trước và sau điều trị 3 tháng có ý nghĩa ($p < 0,001$). Giá trị trung bình mật độ quang OD sau điều trị 3 tháng là $0,96 \pm 0,75$, khác biệt có ý nghĩa so với trước điều trị ($p < 0,001$). So với thời điểm 1 tháng sau điều trị, sự phân bố về các tỷ lệ nhóm OD và giá trị OD trung bình đều khác biệt có ý nghĩa thống kê với các giá trị p lần lượt là $p < 0,001$ và $p = 0,004$.

Bảng 3.42. Kết quả điều trị trên lâm sàng, cận lâm sàng sau 3 tháng (n = 80)

Triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng	Tiêu chí	Số lượng	Tỷ lệ (%)
Da, niêm mạc	Khỏi	49	75,4
	Chưa khỏi	16	24,6
Tiêu hóa	Khỏi	18	75,0
	Chưa khỏi	6	25,0
Thần kinh	Khỏi	15	62,5
	Chưa khỏi	9	37,5
Hô hấp	Khỏi	15	88,2
	Chưa khỏi	2	11,8
Bạch cầu ái toan	Về bình thường	64	80,0
	Còn tăng	16	20,0
Nồng độ IgE toàn phần	Về bình thường	23	28,8
	Còn tăng	57	71,2
Anti- <i>Toxocara</i> spp. IgG (OD)	Âm tính	7	8,8
	Dương và giảm $\geq 30\%$ OD	35	43,7
	Dương và giảm $< 30\%$ OD	22	27,5
	Không giảm hoặc tăng	16	20,0

Nhận xét:

Sau 3 tháng điều trị, về lâm sàng, triệu chứng trên tổn thương da, niêm mạc khỏi 75,4%, còn 24,6%. Triệu chứng trên tiêu hóa khỏi 75,0%, còn 25,0%. Triệu chứng trên thần kinh khỏi 62,5%, còn 37,5%. Triệu chứng trên hô hấp khỏi 88,2%, còn 11,8%. Về cận lâm sàng, tỷ lệ bạch cầu ái toan về bình thường (< 500 tế bào/mm³) là 80,0%, tỷ lệ bạch cầu ái toan còn tăng 20,0%. Nồng độ IgE toàn phần trong huyết thanh về bình thường (< 130 IU/mL) là 28,8%, IgE còn tăng 71,2%. Mật độ quang của anti-*Toxocara* spp. IgG bằng xét nghiệm ELISA sau điều trị 3 tháng tỷ lệ âm tính (OD $< 0,35$) là 8,8%, còn dương tính nhưng giảm $\geq 30\%$ OD so với trước điều trị là 43,7%, mật độ quang giảm $< 30\%$ OD so với trước điều trị là 27,5% và mật độ quang không giảm hoặc tăng so với trước điều trị là 20,0%.

3.2.1.5. Đánh giá sự thay đổi lâm sàng trước và sau điều trị 6 tháng

Bảng 3.43. Tỷ lệ triệu chứng trên da, niêm mạc trước và sau điều trị (n = 80)

Triệu chứng (Số lượng, %)	Trước điều trị	Sau điều trị 1 tháng	Sau điều trị 3 tháng	Sau điều trị 6 tháng
Mày đay	47 (58,8)	21 (26,3)	7 (8,8)	2 (2,7) ^{aaa, bb}
Mẩn ngứa	21 (26,3)	16 (20,0)	5 (6,3)	2 (2,5) ^{aaa, bb}
Ban đỏ từng vùng	15 (18,8)	11 (13,8)	3 (3,8)	1 (1,3) ^{aaa, b}
ATDC/ban trườn dưới da	11 (13,8)	7 (8,8)	3 (3,8)	0 (0) ^{aa, b}
Xuất hiện thường xuyên	34 (42,5)	18 (22,5)	5 (6,3)	2 (2,5) ^{aaa, bb}
Xuất hiện từng đợt	31 (38,8)	24 (30,0)	4 (5,0)	2 (2,5) ^{aaa, bb}

a: so sánh với thời điểm bắt đầu điều trị, b: so sánh với 1 tháng sau điều trị, c: so sánh với 3 tháng sau điều trị. Số ký tự thể hiện mức ý nghĩa, ví dụ: a: < 0,05; aa: < 0,01, aaa: < 0,001.

Nhận xét:

Triệu chứng mày đay trước điều trị 58,8%, sau điều trị 6 tháng giảm còn 2,5%, khác biệt có ý nghĩa ($p < 0,001$). Triệu chứng nổi mẩn ngứa ở da trước điều trị 26,3%, sau điều trị 6 tháng giảm còn 2,5%, khác biệt có ý nghĩa ($p < 0,001$). Ban đỏ từng vùng trước điều trị 18,8%, sau điều trị 6 tháng còn 1,3%, khác biệt có ý nghĩa ($p < 0,001$). Triệu chứng ATDC/ ban trườn dưới da trước điều trị 13,8%, sau điều trị 6 tháng giảm về 0%, khác biệt có ý nghĩa ($p < 0,01$). Về tính chất tổn thương, dấu hiệu và triệu chứng xuất hiện thường xuyên trước điều trị 42,5%, sau điều trị 6 tháng giảm còn 2,5%, sự khác biệt có ý nghĩa ($p < 0,001$). Triệu chứng xuất hiện từng đợt trước điều trị 38,8%, sau điều trị 6 tháng giảm còn 2,5%, sự khác biệt có ý nghĩa ($p < 0,001$). Kết quả nghiên cứu cho thấy sau 6 tháng điều trị, tỷ lệ BN có biểu hiện da, niêm mạc giảm rõ rệt so với 1 tháng sau điều trị. Tuy nhiên, so với thời điểm 3 tháng sau điều trị tỷ lệ BN giảm các triệu chứng khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê (không có ký tự c nào).

Bảng 3.44. Tỷ lệ triệu chứng tiêu hóa trước và sau điều trị (n = 80)

Triệu chứng lâm sàng (Số lượng, %)	Trước điều trị	Sau 1 tháng	Sau 3 tháng	Sau 6 tháng
Đau bụng	20 (25,0)	11 (13,8)	3 (3,8)	2 (2,5) ^{aaa}
Chán ăn	14 (17,5)	6 (7,5)	2 (2,5)	0 (0) ^{aaa, b}
Rối loạn tiêu hóa	10 (12,5)	4 (5,0)	2 (2,5)	1 (1,3) ^{aa}
Tổn thương gan	7 (8,8)	4 (5,0)	1 (1,3)	0 ^a

a: so sánh với thời điểm bắt đầu điều trị, b: so sánh với 1 tháng sau điều trị, c: so sánh với 3 tháng sau điều trị. Số ký tự thể hiện mức ý nghĩa, ví dụ: a: < 0,05; aa: < 0,01, aaa: < 0,001.

Nhận xét:

Triệu chứng đau bụng trước điều trị là 25,0%, sau điều trị 6 tháng giảm còn 2,5%, sự khác biệt có ý nghĩa ($p < 0,001$). Triệu chứng chán ăn trước điều trị 17,5%, sau điều trị 6 tháng giảm về 0%, sự khác biệt có ý nghĩa ($p < 0,001$). Rối loạn tiêu hóa trước điều trị 12,5%, sau điều trị 6 tháng còn 1,3%, sự khác biệt có ý nghĩa ($p < 0,01$). Tổn thương gan trước điều trị 8,8%, sau điều trị 6 tháng không còn ca nào có hình ảnh tổn thương trên siêu âm, sự khác biệt có ý nghĩa ($p < 0,05$). Kết quả nghiên cứu cũng cho thấy sau 6 tháng điều trị, tỷ lệ triệu chứng thay đổi ít so với thời điểm 1,3 tháng sau điều trị.

Bảng 3.45. Tỷ lệ triệu chứng thần kinh trước và sau điều trị (n = 80)

Triệu chứng (Số lượng, %)	Trước điều trị	Sau 1 tháng	Sau 3 tháng	Sau 6 tháng
Đau đầu	18 (22,5)	12 (15,0)	4 (5,0)	2 (2,5) ^{aa, b}
Chóng mặt	11 (13,8)	7 (8,8)	4 (5,0)	2 (2,5) ^a
Mất ngủ	8 (10,0)	5 (6,3)	3 (3,8)	0 (0) ^a

a: so sánh với thời điểm bắt đầu điều trị, b: so sánh với 1 tháng sau điều trị, c: so sánh với 3 tháng sau điều trị. Số ký tự thể hiện mức ý nghĩa, ví dụ: a: < 0,05; aa: < 0,01, aaa: < 0,001.

Nhận xét:

Triệu chứng đau đầu trước điều trị là 22,5%, sau điều trị 6 tháng còn 2,5%, sự khác biệt có ý nghĩa ($p < 0,01$). Triệu chứng chóng mặt trước điều trị 13,8%, sau điều trị 6 tháng còn 2,5%, sự khác biệt về tỷ lệ có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Triệu chứng mất ngủ trước điều trị 10,0%, sau 6 tháng giảm về 0%, sự khác biệt về tỷ lệ có ý nghĩa ($p < 0,05$).

Bảng 3.46. Tỷ lệ triệu chứng hô hấp trước và sau điều trị (n = 80)

Triệu chứng (Số lượng, %)	Trước điều trị	Sau 1 tháng	Sau 3 tháng	Sau 6 tháng
Ho khan	13 (16,3)	5 (6,3)	0 (0)	1 (1,3) ^{aa}
Đau ngực	6 (7,5)	2 (2,5)	0 (0)	0 (0) ^a
Khó thở	4 (5,0)	2 (2,5)	0 (0)	0 (0)
Khò khè	3 (3,8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

a: so sánh với thời điểm bắt đầu điều trị, b: so sánh với 1 tháng sau điều trị, c: so sánh với 3 tháng sau điều trị. Số ký tự thể hiện mức ý nghĩa, ví dụ: a: < 0,05; aa: < 0,01, aaa: < 0,001.

Nhận xét:

Triệu chứng ho khan trước điều trị 16,3%, sau điều trị 6 tháng còn 1,3%, khác biệt có ý nghĩa ($p < 0,01$). Triệu chứng đau ngực, khó thở, khò khè trước điều trị tỷ lệ lần lượt là 7,5%, 5,0%, 3,8%, sau 6 tháng cải thiện không còn trường hợp nào.

3.2.1.6. Sự thay đổi cận lâm sàng trước điều trị và sau điều trị 6 tháng (n = 80)

Bảng 3.47. Tỷ lệ các nhóm bạch cầu trước và sau điều trị (n = 80)

Bạch cầu (tế bào/mm ³)	Trước điều trị	Sau 1 tháng	Sau 3 tháng	Sau 6 tháng
< 4.000	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
4.000 - 10.000	63 (78,8)	72 (90,0)	74 (92,5)	77 (96,2) ^a
> 10.000	17 (21,2)	8 (10,0)	6 (7,5)	3 (3,8) ^{aa}
Trung bình ($\bar{X} \pm SD$)	8.297 ± 2.117	7.993 ± 1.587	7.655 ± 1.406	7.738 ± 1.267

a: so sánh với thời điểm bắt đầu điều trị, b: so sánh với 1 tháng sau điều trị, c: so sánh với 3 tháng sau điều trị. Số ký tự thể hiện mức ý nghĩa, ví dụ: a: < 0,05; aa: < 0,01, aaa: < 0,001.

Nhận xét:

Tỷ lệ bạch cầu trong giới hạn bình thường (4.000 - 10.000 tế bào/mm³) sau điều trị 6 tháng là 96,2%, tỷ lệ bạch cầu tăng (> 10.000 tế bào/mm³) là 3,8%. Sự khác biệt các tỷ lệ bạch cầu trước và sau điều trị 6 tháng có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Số lượng bạch cầu trung bình sau điều trị 6 tháng là 7.738 ± 1.267 tế bào/mm³. Sự khác biệt số lượng bạch cầu trung bình trước và sau điều trị 6 tháng không có ý nghĩa. So sánh tỷ lệ các nhóm bạch cầu và số lượng bạch cầu trung bình ở các thời điểm 1 tháng, 3 tháng và 6 tháng sau điều trị chưa khác biệt có ý nghĩa.

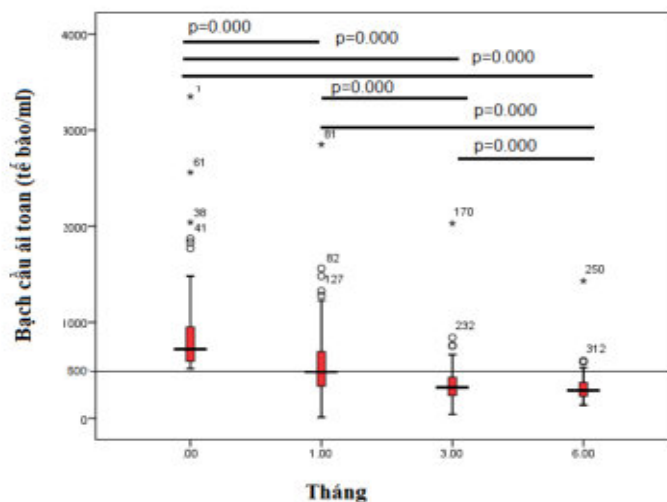
Bảng 3.48. Số lượng bạch cầu ái toan trước và sau điều trị (n = 80)

Bạch cầu ái toan (Số lượng, %)	Trước điều trị	Sau 1 tháng	Sau 3 tháng	Sau 6 tháng
Bình thường	0 (0)	43 (53,8)	64 (80,0)	75(93,8) ^{aaa, bbb, c}
Tăng nhẹ	74 (92,5)	37 (46,2)	15 (18,8)	5 (6,2)
Tăng trung bình	6 (7,5)	0 (0)	1 (1,2)	0 (0)
Trung bình ($\bar{X} \pm SD$) (tế bào/mm ³)	896 ± 4801	573 ± 401	372 ± 245	316 ± 159 aaa, bbb, ccc

a: so sánh với thời điểm bắt đầu điều trị, b: so sánh với 1 tháng sau điều trị, c: so sánh với 3 tháng sau điều trị. Số ký tự thể hiện mức ý nghĩa, ví dụ: a: < 0,05; aa: < 0,01, aaa: < 0,001.

Nhận xét:

Sau 6 tháng điều trị, tỷ lệ BCAT về giới hạn bình thường (< 500 tế bào/mm³) là 93,8%, tỷ lệ BCAT còn tăng nhẹ (500 - < 1.500 tế bào/mm³) là 6,2% và không còn trường hợp nào tăng ở mức trung bình. Sự khác biệt về các tỷ lệ BCAT so với trước điều trị khác biệt có ý nghĩa (p < 0,001). Số lượng BCAT trung bình sau 6 tháng điều trị là 316 ± 159 tế bào/mm³. Sự khác biệt về số lượng BCAT trung bình so với trước điều trị có ý nghĩa thống kê (p < 0,001). So sánh sau 6 tháng điều trị, tỷ lệ BN có mức BCAT bình thường cao hơn có ý nghĩa so với thời điểm 1 và 3 tháng sau điều trị (p < 0,05). Số lượng BCAT trung bình 6 tháng sau điều trị so với thời điểm 1 và 3 tháng sau điều trị giảm hơn có ý nghĩa thống kê (p < 0,001).

**Hình 3.7: Diễn biến số lượng bạch cầu ái toan trước và sau điều trị (n = 80)**

Nhận xét:

Sau điều trị đặc hiệu, giá trị trung bình BCAT gần đạt mức bình thường ở thời điểm 1 tháng và hầu hết BN có BCAT về giới hạn bình thường 6 tháng sau điều trị.

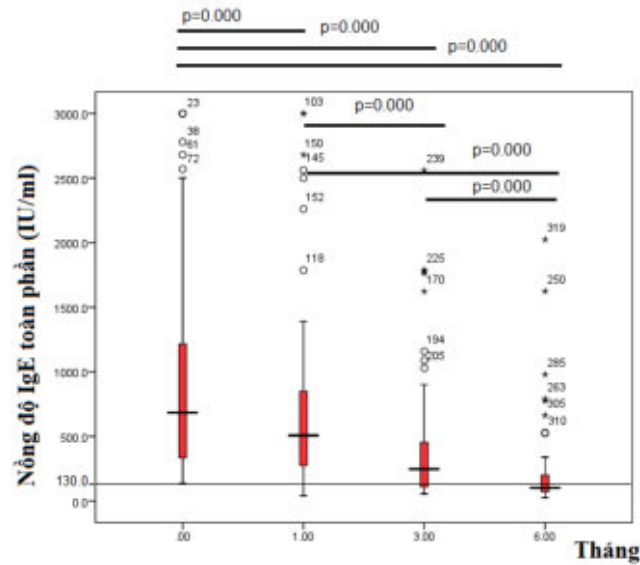
Bảng 3.49. Nồng độ IgE toàn phần trước và sau điều trị 6 tháng (n = 80)

Nồng độ IgE toàn phần (IU/mL)		Trước điều trị	Sau 1 tháng	Sau 3 tháng	Sau 6 tháng
Mức nồng độ	< 130	0 (0)	9 (11,3)	23 (28,7)	52 (65,0) aaa,bbb,ccc
IgE (Số lượng, %)	130 - < 520	31 (38,8)	33 (41,2)	39 (48,8)	20 (25,0)
	≥ 520	49 (61,2)	38 (47,5)	18 (22,5)	8 (10,0)
Trung bình ($\bar{X} \pm SD$)		871,9 ± 723,3	694,0 ± 670,3	416,0 ± 469,7	205,3 ± 317,0 aaa,bbb,ccc

a: so sánh với thời điểm bắt đầu điều trị, b: so sánh với 1 tháng sau điều trị, c: so sánh với 3 tháng sau điều trị. Số ký tự thể hiện mức ý nghĩa, ví dụ: a: < 0,05; aa: < 0,01, aaa: < 0,001.

Nhận xét:

Sau 6 tháng, tỷ lệ IgE toàn phần trong huyết thanh về giới hạn bình thường là 65,0%, tỷ lệ IgE còn tăng là 35,0%; trong đó tỷ lệ IgE tăng dưới 4 lần giới hạn bình thường trên (130 - < 520 IU/mL) là 25,0% và tỷ lệ IgE tăng trên 4 lần giới hạn bình thường trên (≥ 520 IU/mL) là 10,0%. Sự khác biệt về tỷ lệ IgE bình thường sau điều trị 6 tháng so với trước điều trị, sau 1 tháng và 3 tháng có ý nghĩa ($p < 0,001$). Sự khác biệt về giá trị IgE trung bình sau điều trị 6 tháng so với các thời điểm trước, 1 và 3 tháng sau điều trị có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$).



Hình 3.8: Diễn biến nồng độ IgE toàn phần trước và sau điều trị (n = 80)

Nhận xét:

Nồng độ IgE toàn phần trong huyết thanh trung bình giảm dần và dưới mức bình thường (130 IU/mL) ở thời điểm 6 tháng sau điều trị.

Bảng 3.50. Mật độ quang của anti-*Toxocara* spp. IgG bằng xét nghiệm ELISA trước và sau điều trị (n = 80)

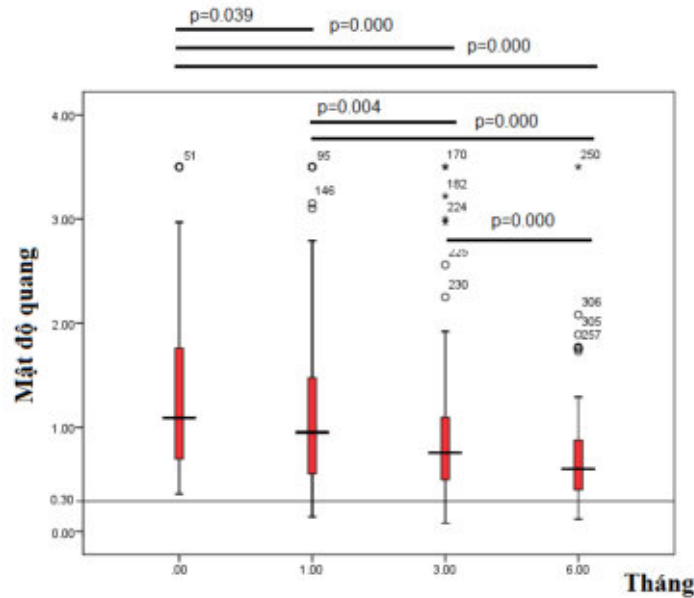
Mật độ quang (OD)	Trước điều trị	Sau 1 tháng	Sau 3 tháng	Sau 6 tháng
< 0,35	0 (0)	0 (0)	7 (8,8)	9 (11,3) ^a
0,35 - < 1,0	35 (43,8)	43 (53,8)	50 (62,4)	58 (72,5)
1,0 - < 2,0	28 (35,0)	26 (32,5)	16 (20,0)	11 (13,7)
≥ 2,0	17 (21,2)	11 (13,7)	7 (8,8)	2 (2,5)
Trung bình ($\bar{X} \pm SD$)	1,36 ± 0,89	1,19 ± 0,85	0,96 ± 0,75	0,74 ± 0,53 ^{aaa, bbb, ccc}

a: so sánh với thời điểm bắt đầu điều trị, b: so sánh với 1 tháng sau điều trị, c: so sánh với 3 tháng sau điều trị. Số ký tự thể hiện mức ý nghĩa, ví dụ: a: < 0,05; aa: < 0,01, aaa: < 0,001.

Nhận xét:

Kết quả nghiên cứu cho thấy sau 6 tháng điều trị, có 9 ca (11,3%) xét nghiệm ELISA về âm tính (OD < 0,35), tỷ lệ nhóm ELISA còn dương tính có mật độ quang OD từ 0,35 - < 1,0 là 72,5%, nhóm dương tính OD từ 1,0 - < 2,0 là 13,7% và nhóm dương tính OD ≥ 2,0 là 2,5%. Sự khác biệt về tỷ lệ dương tính trước và sau điều trị

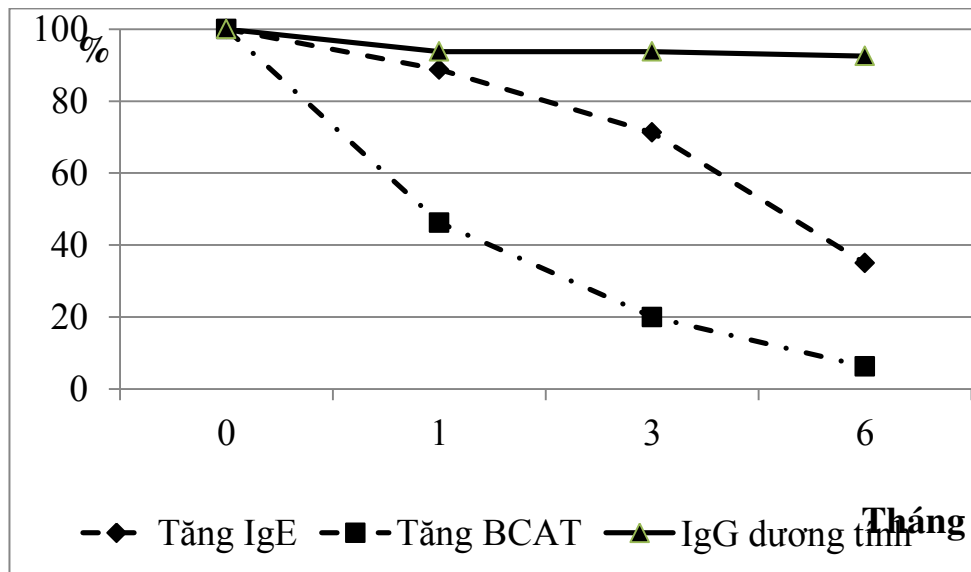
6 tháng có ý nghĩa ($p < 0,05$), tuy nhiên tỷ lệ dương tính chưa khác biệt có ý nghĩa giữa các thời điểm 1; 3 và 6 tháng sau điều trị. Giá trị trung bình mật độ quang OD sau điều trị 6 tháng khác biệt có ý nghĩa so với các thời điểm trước điều trị, 1 và 3 tháng sau điều trị ($p < 0,001$).



Hình 3.9: Mật độ quang anti-*Toxocara* spp. IgG trước và sau điều trị (n = 80)

Nhận xét:

Giá trị trung bình của IgG OD giảm đáng kể sau khi điều trị ($p < 0,05$) nhưng vẫn cao hơn giá trị giới hạn âm tính tại tất cả các thời điểm đánh giá.



Hình 3.10: Tốc độ giảm chỉ tiêu xét nghiệm trước và sau điều trị (n = 80)

Nhận xét:

Tốc độ giảm tỷ lệ BN có BCAT tăng nhanh hơn so với sự giảm BN bất thường nồng độ IgE và IgG dương tính sau khi điều trị. Đánh giá 6 tháng sau điều trị, tỷ lệ BN có giá trị BCAT, IgE và IgG bình thường lần lượt là 93,8%, 65,0% và 11,3%. Sự khác biệt giữa tốc độ bình thường hóa BCAT, IgE và IgG có ý nghĩa ($p < 0,001$).

Bảng 3.51. Kết quả điều trị trên lâm sàng, cận lâm sàng sau 6 tháng (n = 80)

Triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng	Tiêu chí	Số lượng	Tỷ lệ (%)
Da, niêm mạc	Khỏi	60	92,3
	Chưa khỏi	5	7,7
Tiêu hóa	Khỏi	21	87,5
	Chưa khỏi	3	12,5
Thần kinh	Khỏi	22	91,7
	Chưa khỏi	2	8,3
Hô hấp	Khỏi	16	94,1
	Chưa khỏi	1	5,9
Bạch cầu ái toan	Về bình thường	75	93,8
	Còn tăng	5	6,2
Nồng độ IgE toàn phần	Về bình thường	52	65,0
	Còn tăng	28	35,0
Anti- <i>Toxocara</i> spp. IgG (OD)	Âm tính	9	11,3
	Dương nhưng giảm $\geq 30\%$	46	57,5
	Dương, có giảm $< 30\%$	22	27,5
	Không giảm hoặc tăng	3	3,7

Nhận xét:

Sau 6 tháng điều trị, về lâm sàng, triệu chứng trên tổn thương da, niêm mạc khỏi 92,3%, còn 7,7%. Triệu chứng trên tiêu hóa khỏi 87,5%, còn 12,5%. Triệu chứng trên thần kinh khỏi 91,7%, còn 9,3%. Triệu chứng trên hô hấp khỏi 94,1%, còn 5,9%. Về cận lâm sàng, bạch cầu ái toan về bình thường (< 500 tế bào/mm³) là 93,8%, bạch cầu ái toan còn tăng 6,2%. Nồng độ IgE toàn phần trong huyết thanh về bình thường (< 130 IU/mL) là 65,0%, IgE còn tăng 35,0%. Mật độ quang của anti-*Toxocara* spp. IgG bằng xét nghiệm ELISA sau điều trị 6 tháng tỷ lệ âm tính (OD $< 0,35$) là 11,3%, còn dương tính nhưng giảm $\geq 30\%$ OD so với trước điều trị là 57,5%, mật độ quang giảm $< 30\%$ OD so với trước điều trị là 27,5% và mật độ quang không giảm hoặc tăng so với trước điều trị là 3,7%.

Bảng 3.52. Kết quả điều trị sau 6 tháng (n = 80)

Kết quả	Sau 1 tháng		Sau 3 tháng		Sau 6 tháng	
	Số lượng	Tỷ lệ (%)	Số lượng	Tỷ lệ (%)	Số lượng	Tỷ lệ (%)
Khỏi	25	31,2	63	78,8	69	86,3
Giảm	53	66,3	16	20,0	8	10,0
Không khỏi	2	2,5	1	1,2	3	3,7
p	< 0,001*, 0,139†					

*: Có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) giữa 1 và 3 tháng, 1 và 6 tháng; †: p so sánh giữa 3 và 6 tháng.

Nhận xét:

Kết quả điều trị cuối cùng ở thời điểm 6 tháng sau khi điều trị cho thấy tỷ lệ khỏi bệnh là 86,3%, giảm bệnh 10,0% và không khỏi 3,7%.

3.2.2. Đánh giá tính an toàn điều trị bằng thiabendazole ở người mắc bệnh ấu trùng giun đũa chó, mèo

Bảng 3.53. Chỉ số enzyme gan trước và sau điều trị 6 tháng (n = 80)

Chỉ số AST (U/L)	Trước điều trị	Sau 1 tháng	Sau 3 tháng	Sau 6 tháng
Bình thường	54 (67,5%)	52 (65%)	62 (77,5%)	62 (77,5%) ^{aaa, bb}
Tăng	26 (32,5%)	28 (35,0)	18 (22,5%)	18 (22,5%)
Trung bình	27,6 ± 9,1	28,5 ± 11,2	26,6 ± 7,4	26,0 ± 8,0 ^b
Chỉ số ALT (U/L)	Trước điều trị	Sau 1 tháng	Sau 3 tháng	Sau 6 tháng
Bình thường	53 (66,2%)	50 (62,5%)	55 (68,8%)	65 (81,3%) ^{aaa, bbb, ccc}
Tăng	27 (33,8%)	30 (37,5%)	25 (31,2%)	15 (18,7%)
Trung bình	27,7 ± 16,0	31,6 ± 26,0	28,2 ± 16,7	22,0 ± 11,2 ^{aaa, bbb, ccc}
Chỉ số GGT (U/L)	Trước điều trị	Sau 1 tháng	Sau 3 tháng	Sau 6 tháng
Bình thường	50 (62,5%)	46 (57,5%)	51 (63,7%)	54 (67,5%) ^{bbb}
Tăng	30 (37,5%)	34 (42,5%)	29 (36,3%)	26 (32,5%)
Trung bình	50,4 ± 54,2	50,5 ± 46,2	48,3 ± 51,0	42,7 ± 44,9 ^{a, b, c}

a: so sánh với thời điểm bắt đầu điều trị, b: so sánh với 1 tháng sau điều trị, c: so sánh với 3 tháng sau điều trị. Số ký tự thể hiện mức ý nghĩa, ví dụ: a: < 0,05; aa: < 0,01, aaa: < 0,001.

Nhận xét:

Tỷ lệ AST trong giới hạn bình thường sau 6 tháng điều trị là 77,5%, tỷ lệ AST tăng sau 6 tháng điều trị là 22,5%, sự khác biệt về các tỷ lệ có ý nghĩa so với trước điều trị ($p < 0,001$). Giá trị trung bình của AST sau 6 tháng điều trị là $26,0 \pm 8,0$ U/L, khác biệt không ý nghĩa so với trước điều trị. Tỷ lệ ALT trong giới hạn bình thường sau 6 tháng điều trị là 81,3%, tỷ lệ ALT tăng sau 6 tháng điều trị là 18,7%, sự khác biệt về các tỷ lệ có ý nghĩa so với trước điều trị ($p < 0,001$). Giá trị trung bình của ALT sau 6 tháng điều trị là $22,0 \pm 11,2$ U/L, khác biệt có ý nghĩa so với ALT trước điều trị ($p < 0,001$). Tỷ lệ GGT trong giới hạn bình thường sau 6 tháng điều trị là 67,5%, tỷ lệ GGT tăng sau 6 tháng điều trị là 32,5%, sự khác biệt về các tỷ lệ không có ý nghĩa so với trước điều trị. Giá trị trung bình của GGT sau 6 tháng điều trị là $42,7 \pm 44,9$ U/L, khác biệt có ý nghĩa so với GGT trước điều trị ($p < 0,05$).

Bảng 3.54. Chỉ số huyết học trước và sau điều trị 6 tháng (n = 80)

Bạch cầu (tế bào/mm³)	Trước điều trị	Sau 1 tháng	Sau 3 tháng	Sau 6 tháng
Bình thường	63 (78,8)	72 (90,0)	74 (92,5)	77 (96,2) ^{a, bb}
Tăng	17 (21,2)	8 (10,0)	6 (7,5)	3 (3,8)
Trung bình	8.297 ± 2.117	7.993 ± 1.587	7.655 ± 1.406	7.738 ± 1.267^a
Hồng cầu (10⁶ tế bào/mm³)	Trước điều trị	Sau 1 tháng	Sau 3 tháng	Sau 6 tháng
Bình thường	80 (100)	80 (100)	80 (100)	80 (100)
Giảm	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Trung bình	$4,88 \pm 0,53$	$4,77 \pm 0,67$	$4,69 \pm 0,82$	$4,83 \pm 0,48$
Hb (g/dL)	Trước điều trị	Sau 1 tháng	Sau 3 tháng	Sau 6 tháng
Bình thường	78 (97,5)	76 (95,0)	76 (95,0)	79 (98,8)
Giảm	2 (2,5)	4 (5,0)	4 (5,0)	1 (1,2)
Trung bình	$14,2 \pm 1,4$	$14,2 \pm 1,5$	$14,1 \pm 1,3$	$14,2 \pm 1,3$

a: so sánh với thời điểm bắt đầu điều trị, b: so sánh với 1 tháng sau điều trị, c: so sánh với 3 tháng sau điều trị. Số ký tự thể hiện mức ý nghĩa, ví dụ: a: $< 0,05$; aa: $< 0,01$, aaa: $< 0,001$.

Nhận xét:

Tỷ lệ về số lượng bạch cầu trong giới hạn bình thường sau 6 tháng điều trị là 96,2%, khác biệt có ý nghĩa so với trước điều trị và sau điều trị 1 tháng ($p < 0,05$). Số lượng trung bình bạch cầu sau 6 tháng điều trị là 7.738 ± 1.267 tế bào/mm³, khác biệt có ý nghĩa so với trước điều trị, tuy nhiên không có ý nghĩa so với thời điểm sau điều trị 1 tháng và 3 tháng. Tất cả 80 BN điều trị đều có số lượng hồng cầu trong giới hạn bình thường và không giảm trong suốt quá trình điều trị. Nồng độ haemoglobin trung bình 6 tháng sau điều trị là $14,2 \pm 1,3$ g/dL, không khác biệt so với trước điều trị và ở thời điểm 1, 3 tháng sau điều trị.

Bảng 3.55. Tác dụng không mong muốn có thể của thiabendazole (n = 80)

Triệu chứng	Số lượng	Tỷ lệ (%)	Ngày xuất hiện
Chóng mặt và/hoặc nhức đầu	15	18,8	D1 - D7
Đau bụng, buồn nôn	5	6,3	D1 - D2
Phân sệt	4	5,0	D1 - D2
Ngứa, phát ban	3	3,7	D1 - D2
Sốt	0	0	-
Đau cơ	0	0	-
Rụng tóc	0	0	-
Không bị tác dụng phụ	53	66,2	

Nhận xét:

Tỷ lệ có tác dụng không mong muốn khi dùng thuốc là 33,8%, trong đó chóng mặt và/hoặc nhức đầu 18,8%, đau bụng, buồn nôn 6,3%, tiêu phân sệt 5,0% và ngứa, phát ban 3,7%. Không gặp triệu chứng sốt, đau cơ hoặc rụng tóc. Các triệu chứng trên tự hết sau 1 - 3 ngày không cần can thiệp.

Chương 4

BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng ở người mắc bệnh ấu trùng giun đũa chó, mèo tại trung tâm Medic thành phố Hồ Chí Minh (2017 - 2019)

4.1.1. Thông tin về đối tượng nghiên cứu

Mẫu nghiên cứu của chúng tôi gồm có các đặc điểm sau:

Nơi cư ngụ:

Nghiên cứu được tiến hành trên 120 BN. Các BN mắc bệnh ATGĐCM phân bố ở 29 tỉnh, thành phố (bảng 3.1), trong đó BN đến từ tỉnh Bến Tre chiếm tỷ lệ cao nhất với 13 ca (10,8%), kế đến là tỉnh Đồng Nai với 12 ca (10,0%), Long An 11 ca (9,2%), tỉnh Bà Rịa Vũng Tàu và thành phố Hồ Chí Minh cùng có 9 ca (7,5%), Bình Thuận và Tây Ninh có 7 ca (5,8%), Bình Dương và Tiền Giang cùng có 6 ca (5,0%). Các tỉnh còn lại có số ca ít hơn 5 ca, chiếm tỷ lệ từ 0,8% đến 4,2%. Kết quả này cho thấy bệnh do ATGĐCM phân bố rộng rãi ở nước ta. Nghiên cứu trên trẻ em từ 5 - 15 tuổi ở Cần Thơ bằng phương pháp xét nghiệm ELISA huyết thanh thấy tỷ lệ nhiễm cao tới 71,0% [91]. Một nghiên cứu ngang mô tả tại 2 xã của thành phố Hà Nội và 2 xã của tỉnh Hưng Yên năm 2014 - 2015 thấy tỷ lệ nhiễm ATGĐCM chung ở người là 58,7% [92]. Kết quả các nghiên cứu cho thấy tỷ lệ nhiễm ATGĐCM ở người cao, điều này cũng phù hợp vì tỷ lệ nhiễm ở chó thường cao và tình trạng ô nhiễm trứng giun đũa chó, mèo trong đất, trong rau. Bùi Khánh Linh và cs (2018) điều tra tại Hà Nội, Bắc Ninh, Phú Thọ thấy tỷ lệ chó nuôi nhiễm *Toxocara* spp. là 21,56% [93]. Nghiên cứu can thiệp cộng đồng tại huyện Mộ Đức, tỉnh Quảng Ngãi thấy tỷ lệ chó bị nhiễm là 78,4%, tỷ lệ mẫu đất nhiễm trứng giun đũa chó là 29,5% và tỷ lệ rau nhiễm trứng giun đũa chó là 7,0% [94], tại ngoại thành Hà Nội thấy có 37,7% chó bị nhiễm, 47,8% mèo bị nhiễm, 35,8% mẫu đất và 25,0% mẫu rau bị nhiễm trứng *Toxocara* spp. [34]. Việt Nam là nước Đông Nam Á ở khu vực có tỷ lệ lưu hành huyết thanh dương tính với *Toxocara* spp. cao nhất trên phạm vi toàn cầu với 34,1% so với trung bình của thế giới là 19,0% [2].

Về tuổi:

Phân bố độ tuổi của BN nghiên cứu từ 14 đến 70 tuổi, tuổi trung bình là 41 ± 15 tuổi, trong đó nhóm tuổi từ 40 - 59 chiếm tỷ lệ cao nhất (40,9%), nhóm tuổi dưới

20 chiếm tỷ lệ thấp nhất (10,8%). Các BN chủ yếu là người trưởng thành, nhóm tuổi 20 - 59 tuổi chiếm 75,9% (bảng 3.2). Do đặc điểm lây nhiễm của AT *Toxocara* spp. sang người liên quan tới yếu tố vệ sinh cá nhân như không rửa tay trước khi ăn, sau khi tiếp xúc với động vật, uống nước ô nhiễm chưa qua xử lý [95] hay tiếp xúc với đất, hay chơi với chó, mèo con... [96] nên tỷ lệ nhiễm *Toxocara* spp. cao thường gặp ở trẻ em [2], [91]. Tuy nhiên, một số nghiên cứu ở Châu Á cũng cho thấy tỷ lệ khá lớn BN là người trưởng thành [97]. Một số nghiên cứu khác tại Việt Nam cũng thấy trẻ em chiếm tỷ lệ thấp, đa số là người tuổi trưởng thành. Nghiên cứu tại thành phố Hồ Chí Minh công bố năm 2016 cho thấy nhóm tuổi 31 - 45 chiếm tỷ lệ cao nhất trong số người mắc toxocariasis (34,2%), nhóm tuổi từ 16 - 60 chiếm 79,7% [9]. Nguyễn Văn Chương và cs (2014) nghiên cứu tại miền Trung - Tây Nguyên trên 102 BN mắc bệnh ATGĐCM thấy 71,2% BN ở độ tuổi 15 - 60 tuổi [8]. Nghiên cứu của Phan Thị Nhã Trúc và cs (2020) trên 127 BN có đủ tiêu chuẩn chẩn đoán ca bệnh AT *Toxocara* spp. theo tiêu chuẩn của Bộ Y tế (lâm sàng, xét nghiệm ELISA IgG) điều trị tại bệnh viện đa khoa Thiện Hạnh, tỉnh Đắk Lắk, thấy 78,7% BN tuổi từ 16 - 60 tuổi [99]. Nghiên cứu của Lê Trần Anh và cs tại Viện 103, thành phố Hà Nội thấy phân bố tuổi BN từ 9 - 66 tuổi, trung bình $32,66 \pm 13,86$ tuổi, nhóm tuổi 21 - 30 chiếm tỷ lệ cao nhất (36,67%) [100]. Nghiên cứu của Nguyễn Thị Nga và cs (2013) trên 106 BN về kiến thức và thực hành nuôi chó, mèo liên quan đến nhiễm *Toxocara* spp. ở trường hợp có anti-*Toxocara* IgG thấy tuổi trung bình $37,82 \pm 12,63$ tuổi, người 16 - 40 tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất (57,5%) [101]. Nghiên cứu của Lê Thị Cẩm Ly và cs (2015) trên 283 BN *Toxocara* spp. khám tại phòng khám KST, bệnh viện Bệnh nhiệt đới thành phố Hồ Chí Minh thấy tuổi 18 - 60 tuổi chiếm 70,32% [102]. Cao Vân Huyền và cs (2018) nghiên cứu trên các BN đến khám tại Bộ môn KST, Trường Đại học Y Hà Nội thấy 83,8% người nhiễm ở độ tuổi 15 - 60 tuổi [103].

Về giới:

Tỷ lệ BN nữ (62,5%) cao hơn nam (37,5%), tỷ lệ phân bố theo giới nữ/nam là 1,67. Sự khác biệt về tỷ lệ bệnh theo giới tính trong nhóm 20 - 39 tuổi có ý nghĩa thống kê ($p = 0,005$), còn sự khác biệt trong các nhóm tuổi khác chưa có ý nghĩa. Kết quả bệnh gặp nhiều ở nữ hơn nam giới trong luận án phù hợp với một số điều

tra tại Việt Nam. Nghiên cứu của Nguyễn Bảo Toàn và cs tại trung tâm Medic thành phố Hồ Chí Minh thấy tỷ lệ nữ giới mắc toxocariasis chiếm 60,3%, nam giới 39,7%, tỷ lệ nữ/nam = 1,52/1 [9]. Nghiên cứu của Phan Thị Nhã Trúc và cs (2020) tại Đắk Lắk thấy nữ chiếm 58,3%, nam giới ít hơn (41,7%) [98]. Mặc dù vậy một số nghiên cứu trên thế giới thấy tỷ lệ nhiễm *Toxocara* spp. ở nam cao hơn ở nữ [2]. Tại Việt Nam cũng có các nghiên cứu cho thấy tỷ lệ BN nam và nữ không khác biệt [103], [104]. Nguyễn Văn Chương và cs (2014) nghiên cứu tại miền Trung - Tây Nguyên thấy tỷ lệ BN nữ (54,9%) cao hơn không đáng kể so với nam giới [8]. Cao Vân Huyền và cs (2018) nghiên cứu trên các BN đến khám tại Bộ môn KST, Trường đại học Y Hà Nội thấy nam giới chiếm 52,7%, nữ chiếm 47,3%, khác biệt chưa có nghĩa [102]. Nguyễn Tấn Vinh và cs (2019) thấy tỷ lệ trẻ nam và nữ nhiễm *Toxocara* spp. khác biệt không ý nghĩa (trẻ nam 48,7% so với trẻ nữ 51,3%) [91]. Nghiên cứu phân tích tổng hợp cho thấy nhiều yếu tố ảnh hưởng đến nguy cơ nhiễm *Toxocara* spp. như có tiếp xúc với đất (tỷ suất chênh OR = 2,1), sử dụng nước chưa qua xử lý (OR = 2,0), tuổi (trẻ em có nguy cơ cao hơn người lớn 1,9 lần), sống ở khu vực nông thôn (OR = 1,8), có tiếp xúc với chó (OR = 1,7) hoặc mèo (OR = 1,6), ăn thịt động vật sống (OR = 1,6). Nam giới có nguy cơ nhiễm cao hơn nữ, tuy nhiên ảnh hưởng của giới tính thấp hơn so với các yếu tố khác (OR = 1,3) [2]. Nam giới có nguy cơ nhiễm cao hơn nữ tuy nhiên ảnh hưởng của các yếu tố khác mạnh hơn nên tỷ lệ phân bố nam và nữ có thể khác nhau trong các nghiên cứu khác nhau.

Phân bố theo nghề nghiệp:

Trong nghiên cứu, bệnh ATGĐCM phân bố ở nhiều ngành nghề khác nhau, gặp nhiều nhất là nông dân - ngư dân (30,9%), kế tiếp là công nhân (18,3%), người buôn bán (16,7%), nội trợ (13,3%), cán bộ viên chức (9,2%), học sinh - sinh viên (7,5%) và các ngành nghề khác phân bố dưới 5,0%, thấp nhất là kỹ sư (0,8%) (bảng 3.5). Kết quả nghiên cứu cho thấy bệnh gặp ở nhiều nhóm ngành nghề khác nhau, tuy nhiên tỷ lệ gặp nhiều ở nông dân - ngư dân hơn so với các nhóm ngành nghề khác. Một số nghiên cứu khác tại Việt Nam cũng cho thấy kết quả bệnh gặp nhiều nhất ở nông dân như nghiên cứu của Lê Trần Anh là 36,17% [99], nghiên cứu của Phan Thị Nhã Trúc là 37,0% [98]. Phân tích tổng hợp trên phạm vi toàn cầu cho

thấy tỷ lệ huyết thanh dương tính cao nhất (39,4%) ở những nước có thu nhập thấp, người sống ở vùng nông thôn có nguy cơ nhiễm ATGĐCM cao hơn người sống ở thành thị 1,8 lần [2]. Rõ ràng tỷ lệ có kháng thể kháng *Toxocara* spp. thay đổi theo tình trạng kinh tế - xã hội, nơi sinh sống, những nghề hay tiếp xúc với đất như nông dân sẽ có tỷ lệ nhiễm cao hơn.

Phân bố theo trình độ học vấn:

Tỷ lệ bệnh gặp cao nhất ở nhóm BN có trình độ học vấn cấp trung học cơ sở (38,3%), tiếp theo là nhóm trung học phổ thông (32,5%), tiểu học (15,0%), cao đẳng, đại học (12,5%), thấp nhất là nhóm BN mù chữ, chỉ có 2 ca (1,7%) (bảng 3.6). Người thường nhiễm trứng *Toxocara* spp. qua đường tiêu hóa, qua thức ăn, nước uống ô nhiễm nên mọi người đều có thể nhiễm, không phân biệt trình độ. Kết quả nghiên cứu bệnh gặp ở cả người có trình độ phổ thông cơ sở đến người có trình độ cao đẳng, đại học, phù hợp với kết quả nghiên cứu của Lê Trần Anh và cs (2012) thấy tỷ lệ gặp nhiều nhất ở người có trình độ phổ thông trung học (38,3%), sau đó là trình độ cao đẳng, đại học (25,5%), người có trình độ trung học cơ sở (21,3%) hoặc thấp hơn [99]. Nguyễn Thị Nga và cs (2013) cũng gặp bệnh toxocariasis ở nhóm người có trình độ phổ thông lẫn cao đẳng, đại học [100]. Phan Thị Nhã Trúc và cs (2020) gặp 53,5% BN có trình độ trung học phổ thông trở lên, người trình độ trung học cơ sở là 21,3%, tiểu học trở xuống là 25,2% [98].

Phân bố theo dân tộc:

Trong nhóm nghiên cứu, phân bố tỷ lệ gặp ở dân tộc Kinh là chủ yếu (94,2%), còn lại là các dân tộc khác, bao gồm Khơ - me (2,4%), Cơ - ho và người Hoa cùng chiếm 1,7% (bảng 3.7). Tỷ lệ này phù hợp với thực trạng phần lớn số BN đến khám bệnh và điều trị tại thành phố Hồ Chí Minh là người Kinh, những người dân tộc thiểu số khác rất ít.

4.1.2. Một số đặc điểm lâm sàng trên bệnh nhân tham gia nghiên cứu

Trong luận án, các BN được chẩn đoán bệnh ATGĐCM dựa trên các đặc điểm dịch tễ, các triệu chứng và dấu hiệu lâm sàng nghi ngờ, xét nghiệm có kháng thể IgG kháng *Toxocara* spp., tăng BCAT và nồng độ IgE toàn phần huyết thanh theo khuyến cáo của một số tác giả [58], [67], [105] và theo qui định của Bộ Y tế Việt

Nam [16]. Chẩn đoán xác định bệnh ATGĐCM *Toxocara* spp. ở người có thể được thực hiện bằng cách phát hiện ra AT trong mô bằng xét nghiệm mô bệnh học hoặc phát hiện DNA đặc hiệu của AT từ các mẫu mô hoặc dịch vùng tổn thương được coi là tiêu chuẩn vàng, mặc dù vậy việc lấy bệnh phẩm và phát hiện được mầm bệnh AT *Toxocara* spp. rất khó thực hiện rộng rãi trong thực hành lâm sàng [58].

Trong nhóm nghiên cứu, đa số tìm thấy có ít nhất một yếu tố có liên quan bệnh ATGĐCM. Trong đó, nhà có nuôi chó và/hoặc nuôi mèo chiếm tỷ lệ cao nhất (50,8%), có tiếp xúc gần với chó và/hoặc mèo (25,0%), thói quen làm vườn tiếp xúc đất, phân chuồng không mang găng tay (24,2%), thói quen ăn rau sống (14,2%) và nhóm thói quen ăn thịt động vật chế biến chưa chín chiếm tỷ lệ thấp nhất (8,3%). Tỷ lệ BN có nhiều hơn một yếu tố liên quan chiếm 34,2% và tỷ lệ không tìm thấy yếu tố liên quan chiếm 19,2% (bảng 3.8). Kết quả một số nghiên cứu khác cũng cho thấy trong nhóm nghiên cứu có thể gặp nhiều yếu tố liên quan khác nhau, trong đó nhà có nuôi chó, mèo thường chiếm tỷ lệ cao nhất [99]. Nghiên cứu của Nguyễn Thị Nga lại cho thấy đặc điểm nuôi chó, mèo xích nhất quan trọng hơn là nhà có nuôi chó, mèo vì khi nuôi xích nhất thì nguy cơ nhiễm trứng giun ra môi trường cao hơn và tăng tiếp xúc giữa người với vật nuôi qua các hoạt động chăm sóc, dọn dẹp vệ sinh vật nuôi [100]. Một số nghiên cứu thấy tỷ lệ ô nhiễm trứng *Toxocara* spp. trong đất ở vườn nhà có nuôi chó, mèo cao hơn hẳn đất ở vườn nhà không nuôi chó, mèo. Tỷ lệ nhiễm trứng *Toxocara* spp. trong mẫu đất nghiên cứu tại Quảng Ngãi ở các hộ có nuôi chó từ 31,82 - 43,68%, trong khi mẫu đất ở các hộ không nuôi chó từ 5,22 - 12,39%, tại Đắk Lắk tỷ lệ đất nhiễm trứng giun ở các hộ có nuôi chó từ 38,63 - 45,53%, ở các hộ không nuôi chó từ 12,5 - 27,27% [106].

Kết quả nghiên cứu thời gian từ khi biểu hiện bệnh đến số ngày vào viện khám cho thấy tỷ lệ phân bố bệnh không có sự chênh lệch lớn theo các khoảng thời gian khác nhau. Tỷ lệ cao nhất ở nhóm khởi bệnh từ 7 - < 15 ngày (22,5%), tiếp đến là nhóm 15 - < 30 ngày (19,2%), nhóm \geq 60 ngày (15,8%), nhóm 30 - < 45 ngày và nhóm 45 - < 60 ngày cùng 15,0%, nhóm < 7 ngày chiếm tỷ lệ thấp nhất (12,5%) (bảng 3.9). Rất khó xác định thời điểm nhiễm ATGĐCM cũng như thời gian từ khi nhiễm đến khi xuất hiện triệu chứng. Một nghiên cứu trên những người Bỉ đi du lịch

từ vùng nhiệt đới trở về (giả thiết là nhiễm khi đi du lịch) thấy thời gian xuất hiện triệu chứng ở BN bệnh ATGĐCM trong vòng 8 tuần [67]. Turrientes và cs (2011) nghiên cứu tại Tây Ban Nha trên những người nhập cư từ khu vực Mỹ Latinh, thấy (trung vị) thời gian BN đi khám bệnh lần đầu vì ATGĐCM là 19 tháng [107].

Các triệu chứng thường gặp nhất ở BN bệnh ATGĐCM là biểu hiện ở da, niêm mạc (77,5%), sau đó là các biểu hiện thần kinh (35,0%), tiêu hóa (31,7%) và hô hấp (21,7%) (bảng 3.10). Biểu hiện lâm sàng của bệnh ATGĐCM là biểu hiện của tổn thương do AT gây ra và phản ứng của vật chủ với mầm bệnh. Sự xuất hiện triệu chứng lâm sàng ở BN bệnh AT giun đũa chó, mèo phụ thuộc vào nhiều yếu tố khác nhau, cả mầm bệnh (cường độ nhiễm, vị trí cư trú của AT, tiền sử nhiễm) và mức độ phản ứng của cơ thể (đáp ứng của hệ thống miễn dịch, tuổi của vật chủ) [108]. Do AT *Toxocara* spp. có thể di chuyển khắp nơi trong cơ thể nên biểu hiện bệnh ATGĐCM khá đa dạng. Sự khác nhau về vị trí và mức độ nhiễm AT ở các cơ quan khác nhau sẽ ảnh hưởng đến biểu hiện lâm sàng. Ở vật chủ không phải vật chủ chính, vật chủ chứa (paratenic host), AT *Toxocara* spp. sau khi nở ra ở ruột, sẽ xâm nhập vào thành ruột, di chuyển đến gan, lên phổi, từ đó, tiếp tục sự di cư trong hệ thống tuần hoàn và đến các cơ quan khác tương tự như ở vật chủ chính. AT có thể xâm nhập gần như tất cả các cơ quan nội tạng của cơ thể, tuy nhiên có một số tạng bị ảnh hưởng nhiều hơn so với tạng khác. Ngoài gan, phổi là những cơ quan trên con đường di cư chính của AT, AT còn di cư đến não, mắt. Loài *Toxocara* spp. khác nhau cũng có hướng tính với cơ quan khác nhau. Ở người, *T. canis* có ái tính với hệ thần kinh trung ương cao hơn *T. cati* [24]. Đối với tổn thương ở hệ thần kinh trung ương thì *T. canis* thường tập trung ở đại não còn *T. cati* tập trung nhiều ở tiểu não [110]. Các kháng nguyên của *Toxocara* spp. đã kích thích tế bào Th0 trở thành tế bào Th2, các tế bào Th2 sinh interleukin 4, 5 và 13, từ đó kích thích sản xuất IgE và BCAT và liên quan tới các biểu hiện dị ứng [110], [111]. Các phân lớp kháng thể đặc hiệu IgG kháng *Toxocara* spp. khác nhau (IgG 1 - 4) cũng liên quan tới biểu hiện lâm sàng. Nghiên cứu trên người nhiễm *Toxocara* spp. thấy IgG đặc hiệu kháng TES - Ag chiếm ưu thế trong cả ba nhóm (có triệu chứng ở các thể khác nhau VLM và OLM, người không triệu chứng) là IgG1, sau đó là IgG2, IgG4 và IgG3.

Phân lớp IgG1, 2, 4 tăng cao hơn ở những BN thể VLM so với những người không có triệu chứng ($p < 0,001$) nhưng không khác biệt giữa BN thể OLM và không có triệu chứng. Nồng độ phức hợp miễn dịch IgE/anti-IgE tăng có ý nghĩa trong huyết thanh của BN có triệu chứng. Trong khi IgG đặc hiệu có thể hoạt động thông qua cơ chế gây độc tế bào qua trung gian tế bào phụ thuộc vào kháng thể, phức hợp miễn dịch IgE/anti-IgE có thể tham gia vào VLM và OLM bằng cách gây miễn cảm loại III [112].

Biểu hiện bệnh ATGĐCM khá đa dạng, tuy nhiên các triệu chứng thường gặp biểu hiện tổn thương ở cơ quan tiêu hóa (đặc biệt là gan), hô hấp, thần kinh, mắt, biểu hiện dị ứng hoặc toàn thân (sốt, mệt mỏi). Các hội chứng được mô tả bao gồm thể ATDC nội tạng, thể thông thường “common toxocariasis” hoặc thể ẩn “covert toxocariasis”, ngoài ra còn thể ở mắt và thần kinh [41]. Các trường hợp bệnh ATDC nội tạng điển hình được Beaver mô tả năm 1952, ở loạt ca bệnh gồm ba trẻ em có tiền sử tiếp xúc với đất với biểu hiện thiếu máu, gan to, ho, tăng BCAT trong máu kéo dài [19]. Sau đó, Glickman (1987) mô tả bệnh ATGĐCM thể thông thường “common toxocariasis” ở người Pháp trưởng thành, biểu hiện trên lâm sàng là mệt mỏi, ngứa, phát ban, khó thở và đau bụng, tăng BCAT, tăng IgE huyết thanh toàn phần và tăng hiệu giá kháng thể đối với *Toxocara* spp. [45]. Cùng thời gian đó, Taylor (1987) mô tả đặc điểm bệnh ATGĐCM ở trẻ em Ireland, các biểu hiện lâm sàng thường gặp nhất là sốt, biểu hiện thần kinh (nhức đầu, hôn mê, rối loạn giấc ngủ và hành vi), tiêu hóa (biếng ăn, đau bụng, buồn nôn, nôn, gan to), hô hấp (viêm họng, viêm phổi, ho, thở khò khè), tăng hiệu giá kháng thể kháng *Toxocara* spp., số lượng BCAT trong máu bình thường, tác giả đặt tên là bệnh ATGĐCM thể ẩn “covert toxocariasis” [46].

Chính vì lý do biểu hiện bệnh đa dạng và không đặc hiệu như vậy nên các nghiên cứu cho thấy tỷ lệ các biểu hiện lâm sàng rất khác nhau. Nguyễn Văn Đề và cs (2014) nghiên cứu trên 108 BN nhiễm AT *Toxocara* spp. có biểu hiện lâm sàng tại một số bệnh viện ở Hà Nội, gặp các triệu chứng sẩn ngứa, mề đay (57,4%), sốt trên 1 tuần (56,5%), đau đầu (53,7%), viêm phổi - phế quản (50,0%), mệt mỏi (47,2%), kém ăn (38,9%), co giật - động kinh (32,4%), rối loạn tiêu hóa (20,4%),

gan to (13,9%), triệu chứng về mắt (10,2%), lách to (7,4%), ngoài ra còn gặp xuất huyết giảm tiểu cầu, phù [113]. Nguyễn Văn Chương và cs (2014) nghiên cứu tại miền Trung - Tây Nguyên trên 102 BN mắc bệnh ATGĐCM gặp các triệu chứng ngứa, nổi mẩn, ban đỏ với tỷ lệ cao nhất (66,67%), sau đó là đau bụng (đau thượng vị, vùng gan, đau quanh rốn) chiếm 50,98%, đau đầu, chóng mặt, nhìn mờ chiếm 40,2%, đau mỗi cơ toàn thân 36,3%, suy nhược, mệt mỏi chiếm 35,3%, dấu hiệu ATDC/ban trườn dưới da 12,7%, rối loạn tiêu hóa 11,76%, sốt kèm theo đau cơ 11,76%, rối loạn giấc ngủ 6,86%, một số triệu chứng ít gặp khác như sốt không rõ nguyên nhân, co rút cơ, rối loạn cảm giác... [8]. Nghiên cứu của Lê Thị Cẩm Ly và cs (2015) trên 190 BN nhiễm *Toxocara* spp. khám tại phòng khám KST, bệnh viện Bệnh nhiệt đới thành phố Hồ Chí Minh thấy tỷ lệ gặp các triệu chứng ngứa 83,11%, nhức đầu 38,0%, mệt mỏi, chán ăn, đau bụng 30,0%, nổi mề đay 9,0%, viêm dưới da 5,19% [101]. Nghiên cứu của Nguyễn Tấn Vinh và cs (2019) trên trẻ em ở Cần Thơ thấy tỷ lệ gặp các triệu chứng là thần kinh (54,4%), tiêu hóa (51,3%), hô hấp (44,0%) và da liễu (23,8%) [91]. Nghiên cứu của Phan Thị Nhã Trúc và cs (2020) trên 127 BN có đủ tiêu chuẩn chẩn đoán ca bệnh ATGĐCM tại Đắk Lắk thấy lý do vào viện rất đa dạng, hay gặp nhất là đau bụng (29,5%), mẩn ngứa (19,5%), ho kéo dài (15,7%), chán ăn, mệt mỏi (12,6%), mày đay (10,3%), đau khớp (9,4%), sốt kéo dài (7,1%), gày sút (4,7%) [98].

Trên thế giới, một số nghiên cứu thấy tỷ lệ gặp các triệu chứng rất khác nhau. Glickman (1987) nghiên cứu trên 37 BN bệnh ATGĐCM thấy tỷ lệ các triệu chứng mệt mỏi 83,8%, ngứa 48,6%, ban hoặc mày đay 37,8%, khó thở 27,0%, đau bụng 27,0%, chóng mặt 24,3%, ho 21,6%, chán ăn 18,9%, giảm cân 18,9%, đau đầu 16,2%, tiêu chảy 10,8%, gan to 5,4%, nôn, mệt mỏi, sốt đều chiếm 2,7% [45]. Taylor và cs (1987) ghi nhận tỷ lệ các triệu chứng (trên 14 trẻ em ở Ireland) là ho (100%), viêm hạch cảnh (86,0%), đau bụng (86,0%), tiếng ran rít ở phổi (79,0%), đau đầu, nghẹt mũi, rối loạn giấc ngủ (71,0%), chán ăn, buồn nôn, ngứa gà (64,0%), viêm thanh quản (57,0%), sốt, gan to, nôn (36,0%), đau chân (29,0%), ban da (1,0%) [46]. Małafiej và Spiewak (2001) nghiên cứu 168 trẻ em bị bệnh ATGĐCM gặp các triệu chứng đau bụng (41,0%), đau đầu (12,0%), BCAT tăng (9,2%), hạch

to (7,0%), dấu hiệu thần kinh (5,1%), viêm phổi (4,6%), biểu hiện dị ứng (4,6%), tổn thương mắt (3,2%), đau cơ (2,8%), gan to (2,8%), sốt (2,3%) [114]. Nghiên cứu của Mazur-Melewska và cs (2012) trên 87 trẻ em bị nhiễm *Toxocara* spp. thấy các triệu chứng nổi hạch (37,0%), gan to (18,0%), đau đầu và viêm khớp (17,0%), ngoài ra còn có các triệu chứng không đặc hiệu của hệ thống thần kinh trung ương (đau đầu, rối loạn giấc ngủ và hành vi), tổn thương u hạt ở mắt, triệu chứng liên quan đến phổi (4,89%) [115]. Wisniewska-Ligier và cs (2012) nghiên cứu 103 trẻ em bệnh ATGĐCM thấy các triệu chứng đau bụng (35,0%), viêm sung hạch bạch huyết (29,1%), triệu chứng dị ứng (22,3%), đau đầu (18,4%), chán ăn (5,8%), tổn thương mắt (4,9%), ngoài ra còn gặp tê bì, đau khớp [71]. Jang và cs (2015) nghiên cứu hồi cứu ở Hàn Quốc thấy 87,1% trong số 163 BN ATGĐCM có hình ảnh tổn thương gan (trên siêu âm hoặc chụp cắt lớp vi tính) mà không có triệu chứng lâm sàng, những BN còn lại có biểu hiện đau bụng, đau ngực, ho [116]. Nghiên cứu của Iddawela (2017) tại Sri Lanka thấy tỷ lệ gặp các triệu chứng ở BN bệnh toxocariasis là nổi hạch (24,1%) phát ban trên da (22,5%), khó thở (21,7%), sốt (21,0%), gan lách to (9,2%) và đau bụng (3,8%) [117]. Steven (2015) nghiên cứu trên những người đi du lịch trở về, thấy các triệu chứng đau bụng (48,0%), biểu hiện ở cơ quan hô hấp hoặc da (43,0%), sốt (39,0%), có 2 BN được chẩn đoán viêm tủy ngang (transverse myelitis) [67].

Nhóm các triệu chứng thường gặp nhất trong số các BN tham gia nghiên cứu là các biểu hiện trên da (77,5%). Điều này có thể do các triệu chứng ngoài da như ngứa, mề đay, nổi mẩn đỏ... dễ nhận biết và gây khó chịu nên người bệnh nên đi khám sớm. Các biểu hiện trên da là một trong những triệu chứng thường gặp ở bệnh giun đũa chó, mèo và trong một số trường hợp, những biểu hiện này là dấu hiệu duy nhất [118]. Kết quả nghiên cứu của luận án phù hợp với kết quả nghiên cứu của Nguyễn Văn Chương và cs (2014) tại miền Trung - Tây Nguyên, các triệu chứng ở da như ngứa, nổi mẩn, ban đỏ với tỷ lệ cao nhất (66,67%) [8]. Nghiên cứu của Đỗ Như Bình và cs (2019) thấy các triệu chứng trên da hay gặp nhất là ngứa (86,4%), ban sẩn (65,0%), ngoài ra còn gặp ban dát (27,2%), sẩn ngứa mạn tính (6,8%), mề đay mạn tính (2,9%) [119]. Các BN bệnh AT *Toxocara* spp. tại Đắk Lắk hay gặp

các triệu chứng ở da như mẩn ngứa (19,5%), mày đay (10,3%) [98]. Trong nhóm biểu hiện tổn thương ở da và niêm mạc, triệu chứng ngứa, mày đay chiếm tỷ lệ cao nhất (57,5% tổng số BN), ngoài ra còn gặp triệu chứng nổi mẩn đỏ, vết hay lằn đỏ ở da, ban đỏ từng vùng và dấu hiệu ATDC/ban trườn dưới da. Về tính chất tổn thương da, tỷ lệ xuất hiện thường xuyên 53,8%, tỷ lệ xuất hiện từng đợt 46,2%. Theo một số nghiên cứu tổn thương da trong toxocariasis thường gặp là ngứa, ban, mày đay mãn tính, phù mạch (angioedema), eczéma, tổ đũa (dyshidrosis) đôi khi là viêm mạch (vasculitis), hội chứng Reiter, hội chứng Well, viêm nang lông tăng bạch cầu ái toan (eosinophilic folliculitis) [118], [120]. Tỷ lệ mày đay mãn cao trong số các triệu chứng tổn thương da phù hợp với một số nghiên cứu khác. Theo Humbert, mày đay có liên quan trực tiếp đến kháng thể trong máu so với các loại tổn thương da khác [120]. Trong số các triệu chứng ở da, dấu hiệu ATDC/ban trườn dưới da tương đối đặc hiệu cho các tổn thương do AT giun, tuy nhiên chỉ chiếm tỷ lệ thấp (10,0%). Nguyễn Văn Chương và cs (2014) nghiên cứu tại miền Trung - Tây Nguyên gặp dấu hiệu ATDC/ban trườn dưới da với tỷ lệ 12,7% [8]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy các triệu chứng tổn thương da thường là những biểu hiện khiến BN phải đi khám bệnh, tuy nhiên các triệu chứng thường không đặc hiệu bệnh do KST, đòi hỏi các bác sĩ lâm sàng khám cẩn thận, thực hiện các xét nghiệm sàng lọc cần thiết mới chẩn đoán được nguyên nhân gây tổn thương da.

Trong nghiên cứu, có 35,0% BN mắc bệnh ATGĐCM có các biểu hiện tổn thương của hệ thần kinh. Tỷ lệ gặp các biểu hiện triệu chứng trên hệ thần kinh gồm đau đầu (26,7%), chóng mặt (16,7%) và rối loạn giấc ngủ (9,2%) (bảng 3.12). Đau đầu gặp với tỷ lệ cao nhất phù hợp với một số nghiên cứu khác. Nguyễn Thị Hồng Thê và cs (2004) nghiên cứu đặc điểm bệnh ATGĐCM có biểu hiện thần kinh ở trẻ em thấy đau đầu là biểu hiện hay gặp nhất (66,7%), sau đó là động kinh (16,3%), hội chứng yếu liệt các chi (5,4%) [103]. Nghiên cứu trên 103 BN bệnh ATGĐCM tại Viện 103 thấy các triệu chứng thần kinh khá hay gặp, tỷ lệ cao nhất là tê bì (36,9%), sau đó là đau đầu (34,0%) [119]. Nguyễn Văn Chương và cs (2014) nghiên cứu tại miền Trung - Tây Nguyên thấy đau đầu, chóng mặt, nhìn mờ chiếm 40,2%, đau mỗi cơ toàn thân 36,3%, suy nhược, mệt mỏi chiếm 35,3%, rối loạn

giác ngủ 6,86%, ngoài ra còn gặp rút cơ 4,9%, rối loạn cảm giác 1,96% [8]. Tổng kết các nghiên cứu trên thế giới cho thấy *Toxocara* spp. có thể gây tổn thương thần kinh như viêm não - màng não, viêm tủy tăng BCAT, động kinh, khối choán chỗ trong não, viêm mạch máu não, tổn thương thần kinh khu trú như viêm thần kinh sọ, bệnh lý thần kinh - cơ [121], làm suy giảm các chức năng của thần kinh như suy giảm khả năng nhận thức, suy giảm tâm thần kinh, gây trầm cảm, rối loạn hành vi và các bệnh thoái hóa thần kinh [122]. Các triệu chứng có thể gặp là đau đầu, sốt, sợ ánh sáng, suy nhược, đau lưng, lú lẫn, mệt mỏi, suy giảm thị lực, co giật, động kinh, rối loạn tâm thần kinh, sa sút trí tuệ và trầm cảm. Có thể có suy giảm vận động như thất điều, liệt, rối loạn tiểu tiện và đại tiện [40]. Trên phim MRI và CT scan có thể thấy một hoặc nhiều ổ tổn thương tăng tín hiệu trên T2 và Flair ở vùng vỏ não hoặc chất trắng, tuy nhiên, những đặc điểm hình ảnh này chỉ mang tính chất gợi ý, không đặc hiệu với bệnh thần kinh do *Toxocara* spp. Cần kết hợp các biện pháp chẩn đoán khác như xét nghiệm miễn dịch phát hiện kháng thể ở máu và dịch não tủy, tăng BCAT trong huyết thanh hoặc dịch não tủy, sự cải thiện lâm sàng và X - quang sau khi điều trị bằng thuốc điều trị giun để chẩn đoán [40].

Kết quả nghiên cứu cho thấy 31,7% BN có biểu hiện triệu chứng trên hệ tiêu hóa, trong đó đau bụng là triệu chứng hay gặp nhất với tỷ lệ 23,3%, chán ăn, buồn nôn 16,7%, rối loạn tiêu hóa 15,0% và tổn thương gan 8,3% (bảng 3.13). Các triệu chứng tiêu hóa ở 31,7% BN bệnh ATGĐCM tương tự với tỷ lệ đã được quan sát thấy trong một nghiên cứu tại Ấn Độ (35,7%) [123]. Các biểu hiện ở đường tiêu hóa như đau bụng, chán ăn, buồn nôn rất hay gặp ở bệnh ATGĐCM thể nhẹ (common hay covert toxocariasis) hay thể VLM “cổ điển” [40], [124]. Tại Viện 103, tỷ lệ gặp các triệu chứng đau bụng là 10,7%, buồn nôn, nôn là 8,7%, tiêu chảy là 7,8% [119].

Trong nghiên cứu này 21,7% BN bệnh ATGĐCM có các biểu hiện về hô hấp, ở các BN này gặp các triệu chứng như ho khan (15,0%), đau ngực (5,8%), khó thở (3,3%) và khò khè (2,5%) (bảng 3.14). Các trường hợp có biểu hiện hô hấp đều được xét nghiệm kiểm tra bằng các chẩn đoán hình ảnh (X - quang phổi và chụp CT scan lồng ngực sau đó nếu trên X - quang có tổn thương nghi ngờ) tuy nhiên không phát hiện tổn thương. Đây là các triệu chứng của biểu hiện của bệnh nội tạng

thường gặp trong thể VLM [11]. Mối liên quan giữa nhiễm *Toxocara* spp. và bệnh hen suyễn đã được thảo luận trong nhiều thập kỷ nhưng vẫn chưa rõ ràng và đồng thuận, mặc dù một số nghiên cứu chỉ ra mối liên hệ nhân quả giữa sự di cư của AT và các triệu chứng hen [124]. Các biểu hiện liên quan đến đường hô hấp nặng hơn thường ít phổ biến và chỉ xuất hiện ở những người bị nhiễm rất nặng [125]. Nghiên cứu của Đỗ Như Bình và cs (2019) cũng thấy tỷ lệ gặp các triệu chứng hô hấp ở BN nhiễm *Toxocara* spp. tương đối thấp, triệu chứng ho hay gặp nhất cũng chỉ có tỷ lệ 11,7%, các triệu chứng khác gặp với tỷ lệ rất thấp như khò khè (4,9%), khó thở (1,0%) [119].

Đặc biệt một tỷ lệ lớn BN bệnh ATGĐCM có các biểu hiện dị ứng như mày đay (57,5%), ngứa (25,0%), vết hay lẩn đỏ ở da ban đỏ từng vùng (18,3%), ho khan (15%), khò khè (2,5%). Kết quả này phù hợp với các nghiên cứu khác về bệnh ATGĐCM ở Việt Nam và trên thế giới. Nguyễn Văn Đề và cs (2014) nghiên cứu trên 108 BN nhiễm AT *Toxocara* spp. có biểu hiện lâm sàng tại một số bệnh viện ở Hà Nội, gặp các triệu chứng sần ngứa/ mề đay (57,4%) [113]. Nguyễn Văn Chương và cs (2014) nghiên cứu tại miền Trung - Tây Nguyên trên 102 BN mắc bệnh ATGĐCM gặp các triệu chứng ngứa, nổi mẩn, ban đỏ với tỷ lệ cao nhất (66,67%) [8]. Nghiên cứu của Lê Thị Cẩm Ly và cs (2015) trên 190 BN nhiễm *Toxocara* spp. khám tại phòng khám KST, bệnh viện Bệnh nhiệt đới thành phố Hồ Chí Minh thấy tỷ lệ gặp các triệu chứng ngứa 83,11%, nổi mề đay 9,0% [101]. Nghiên cứu của Phan Thị Nhã Trúc và cs (2020) trên 127 BN *Toxocara* spp. tại Đắk Lắk thấy lý do vào viện hay gặp là mẩn ngứa (19,5%), ho kéo dài, mày đay (10,3%) [98]. Nghiên cứu của Glickman (1987) cũng gặp các triệu chứng dị ứng với tỷ lệ cao, ngứa 48,6%, ban hoặc mày đay 37,8%, khó thở 27,0% [45]. Taylor và cs (1987) ghi nhận triệu chứng hay gặp nhất ở trẻ em là ho (100%), tiếng ran rít ở phổi (79,0%), nghẹt mũi (71,0%) [46]. Wisniewska-Ligier và cs (2012) nghiên cứu 103 trẻ em thấy triệu chứng bệnh dị ứng ở 22,3% trẻ em [71]. Nghiên cứu của Iddawela (2017) tại Sri Lanka thấy tỷ lệ gặp các triệu chứng lâm sàng ở BN *Toxocara* spp. là phát ban trên da (22,5%), khó thở (21,7%) [117]. Dị ứng là một phản ứng quá mẫn của đáp ứng miễn dịch với các dị nguyên như phấn hoa, thức ăn... Trong phần lớn các trường

hợp, IgE là kháng thể gây ra biểu hiện dị ứng, tuy nhiên một số trường hợp liên quan đến IgG (như sốc phản vệ). Cơ địa dị ứng (atopy) là một rối loạn di truyền được đặc trưng bởi xu hướng tạo ra lượng kháng thể IgE cao và tạo phản ứng quá mẫn với dị nguyên. Các bệnh dị ứng bao gồm hen dị ứng, viêm mũi dị ứng, viêm kết mạc dị ứng, viêm da (chàm và tiếp xúc viêm da), mày đay dị ứng, dị ứng thức ăn, dị ứng thuốc và sốc phản vệ [126]. Mối liên quan giữa nhiễm KST và các biểu hiện dị ứng đã được công nhận từ lâu và chịu ảnh hưởng của nhiều yếu tố khác nhau. Nhiễm một số loại giun sán nhất định có thể làm giảm phản ứng dị ứng trong khi nhiễm giun sán khác làm tăng phản ứng dị ứng hoặc không ảnh hưởng gì. Khi người đóng vai trò là vật chủ chính, các loài giun sán ký sinh ở người (như *Ascaris lumbricoides*, *Trichuris trichiura*) có thể làm giảm phản ứng dị ứng. Ngược lại, khi người nhiễm giun sán ký sinh ở động vật, như *Toxocara* spp., có thể là một yếu tố nguy cơ gây dị ứng [127]. Có nhiều nghiên cứu mối liên quan giữa nhiễm *Toxocara* spp. với các biểu hiện dị ứng và thấy sự tương quan thuận giữa nhiễm *Toxocara* spp. với bệnh lý dị ứng như hen [128], [129]. Tuy nhiên Fernando (2009) cho rằng nhiễm *Toxocara* spp. không có liên quan trực tiếp tới bệnh hen, sự liên quan giữa hen và *Toxocara* spp. chỉ thấy ở phân tích đơn biến trong khi đó khi phân tích đa biến sự liên quan giữa nhiễm *Toxocara* spp. và tình trạng hen ở trẻ em không có ý nghĩa thống kê [130]. Những kết quả khác nhau như vậy chứng tỏ sự liên quan giữa nhiễm *Toxocara* spp. và các biểu hiện dị ứng chịu ảnh hưởng của nhiều yếu tố khác nhau. Pinelli (1987) cho rằng nhiễm AT *Toxocara* spp. mức độ nặng và thời gian dài có thể liên quan đến việc bảo vệ chống lại các bệnh dị ứng trong khi đó nhiễm trùng định kỳ và nhẹ ít liên quan [110]. Glickman (1987) thấy những BN có hiệu giá kháng thể IgG đặc hiệu cao và số lượng BCAT (> 400 tế bào/mm³), xác suất dự đoán về các biểu hiện dị ứng chỉ là 38,0%; ngược lại, đối với BN có hiệu giá kháng thể IgG thấp và số lượng BCAT cao, xác suất dự đoán các dấu hiệu dị ứng là 76,0% [45]. Ngoài ra, các biểu hiện dị ứng xuất hiện nhiều hơn ở những BN trẻ hơn. Tác giả giải thích rằng các kháng thể IgG đặc hiệu với AT giun đũa chó, mèo ngăn chặn các phản ứng miễn dịch qua trung gian IgE, ảnh hưởng tới sự xuất hiện các triệu chứng dị ứng (ngứa, mày đay, ran ở phổi) [45]. Mendonça và cs (2012) nghiên cứu

mối liên quan giữa nhiễm *Toxocara* spp. và tình trạng dị ứng ở một nhóm trẻ em sống ở Mỹ Latinh. Kết quả cho thấy nhiễm *Toxocara* spp. (biểu hiện bằng sự hiện diện của IgG kháng *Toxocara* spp.) có liên quan thuận với IgE toàn phần, IgE đặc hiệu và tăng BCAT nhưng cũng có thể ngăn chặn sự phát triển của phản ứng dị ứng quá mẫn với các dị nguyên, có thể thông qua việc tăng IgE đa dòng và cảm ứng phản ứng miễn dịch tế bào Th2 [131]. Mặc dù còn nhiều điều còn chưa rõ về cơ chế hay các yếu tố liên quan biểu hiện dị ứng, đa số nghiên cứu về đặc điểm lâm sàng đều thấy BN mắc bệnh ATGĐCM có các biểu hiện dị ứng, không bị ảnh hưởng bởi sự hiện diện của tình trạng cơ địa dị ứng [132], [133].

Kết quả nghiên cứu của luận án phù hợp với các nghiên cứu khác, cho thấy các triệu chứng ở BN mắc *Toxocara* spp. rất đa dạng và không đặc hiệu. Chính vì triệu chứng đa dạng, không đặc hiệu nên định hướng chẩn đoán dựa vào lâm sàng rất khó khăn. Tuy nhiên cần lưu ý những trường hợp có biểu hiện tổn thương da, thần kinh, tiêu hóa và hô hấp, ngoài ra cũng cần chú ý những BN có biểu hiện dị ứng.

4.1.3. Một số đặc điểm cận lâm sàng trên bệnh nhân tham gia nghiên cứu

Sự hiện diện của AT *Toxocara* spp. trong mô, các chất tiết và bài tiết bởi AT kích hoạt các cơ chế miễn dịch dịch thể và tế bào trong vật chủ. Phản ứng miễn dịch tế bào biểu hiện bằng sự hình thành u hạt xung quanh AT. Tuy hình thành các u hạt nhưng không giết được AT và AT có thể tồn tại nhiều tháng trong mô, sản xuất và giải phóng các kháng nguyên, gây ra phản ứng miễn dịch với sự gia tăng của BCAT và kháng thể (IgE, IgG) [56]. Thời gian tồn tại của AT bao lâu chưa rõ, tuy nhiên do AT tồn tại trong cơ thể kéo dài nên hiện tượng tăng BCAT, IgE và IgG cũng kéo dài. Khi AT bị loại khỏi cơ thể, BCAT, IgE và IgG sẽ dần trở về mức bình thường [90], [134]. Chính vì lý do như vậy nên các xét nghiệm được quan tâm nghiên cứu nhiều là các chỉ tiêu đánh giá đáp ứng miễn dịch của vật chủ với AT *Toxocara* spp. như bạch cầu, BCAT, IgE, IgG; các chỉ tiêu đánh giá tổn thương cơ quan nội tạng, đặc biệt là các enzyme gan.

- Đặc điểm số lượng bạch cầu trong máu ngoại vi

Kết quả nghiên cứu cho thấy hầu hết (83,3%) BN có số lượng bạch cầu trong

giới hạn bình thường (4.000 - 10.000 tế bào/mm³), chỉ có 16,7% BN có số lượng bạch cầu tăng (> 10.000 tế bào/mm³). Không có trường hợp nào giảm bạch cầu (< 4.000 tế bào/mm³). Số lượng bạch cầu trong máu ngoại vi trung bình là 8.331 ± 1.904 tế bào/mm³, khoảng phân bố từ 4.810 - 12.770 tế bào/mm³ (bảng 3.15). Thông số xét nghiệm đầu tiên có thể gợi ý nhiễm *Toxocara* spp. là tăng bạch cầu. Với trường hợp nặng, đặc biệt là thể VLM, số lượng bạch cầu ghi nhận có thể cao tới 30.000 - 60.000 tế bào/mm³ [108]. Tuy vậy, sự gia tăng bạch cầu không đặc hiệu trong bệnh ATGĐCM vì số lượng bạch cầu có thể phụ thuộc vào nhiều yếu tố khác [58]. Trong nghiên cứu của Glickman và cs số lượng bạch cầu trung bình trong máu 37 BN thể “common toxocariasis” là 7.562 tế bào/mm³, có 16,2% có tăng bạch cầu máu ngoại vi [45]. Một số nghiên cứu khác tại Việt Nam cũng cho kết quả phù hợp với luận án này. Đỗ Thị Phượng Linh và cs (2013) thấy 21,0% BN có số lượng bạch cầu tăng, cao nhất là 16.800 tế bào/mm³, số lượng bạch cầu và BCAT của những BN toxocariasis (7.670 ± 2.440 tế bào/mm³) cao hơn có ý nghĩa thống kê so với những người không mắc bệnh này (7.040 ± 1.490 tế bào/mm³) với $p < 0,05$ [135]. Đỗ Như Bình và cs nghiên cứu trên 103 BN được chẩn đoán mắc bệnh ATGĐCM thấy đa số BN có xét nghiệm giá trị bạch cầu trong giới hạn bình thường (4.000 - 10.000 tế bào/mm³) với tỷ lệ là 91,96%, có 11 ca có xét nghiệm bạch cầu tăng chiếm tỷ lệ 10,7% và giá trị bạch cầu cao nhất là 19.200 tế bào/mm³ [136].

- Đặc điểm số lượng và tỷ lệ bạch cầu ái toan trong máu ngoại vi

Bạch cầu ái toan là bạch cầu đa nhân có nhiều các hạt rất giàu protein bazơ, khi nhuộm bắt màu axit. Số lượng của BCAT tăng lên trong máu và các vị trí viêm trong các phản ứng dị ứng và nhiễm giun sán. Quá trình sản xuất và hoạt hóa BCAT chủ yếu được kích thích bởi interleukin (IL) -5, do các tế bào Th2 và tế bào lymphoid bẩm sinh nhóm 2 sản xuất. Tế bào Th2 và ILC2 cũng sản xuất IL-13, kích thích qui tập BCAT vào vị trí nhiễm trùng hoặc vị trí xâm nhập của chất gây dị ứng bằng cách kích thích sản xuất chemokine (ví dụ CCL11 và CCL24) từ các tế bào khác nhau [137]. Trong số các nguyên nhân giun sán gây tăng BCAT, *Toxocara* spp. có thể là nguyên nhân phổ biến nhất và tăng BCAT được coi là một tiêu chí cổ điển của bệnh VLM [59]. Nghiên cứu trên động vật thực nghiệm, Kayes và cs

(1985) cho thấy số lượng BCAT trong máu ngoại vi gần như có quan hệ tuyến tính với số lượng trứng nhiễm và chỉ cần nhiễm một lượng nhỏ (5 trứng giun) cũng thấy tăng số lượng BCAT trong máu ngoại vi [138]. Nhiễm giun sán, đặc biệt là khi có AT xâm nhập vào mô, gây ra phản ứng miễn dịch kiểu Th2 mạnh, làm tăng nồng độ immunoglobulin E và BCAT trong máu và các mô. BCAT tham gia vào quá trình bảo vệ vật chủ, viêm và điều hòa miễn dịch. BCAT không hiệu quả diệt giun trưởng thành, chỉ tác động tới giai đoạn AT [137]. Tuy nhiên, hầu hết nghiên cứu trên người đều thấy sự liên quan giữa tăng BCAT và nhiễm ATGĐCM. Một số nghiên cứu cho thấy rằng BCAT tăng cao (trên 2.000 - 3.000 tế bào/mm³) thường gặp ở thể nặng (VLM), còn giá trị BCAT thấp hơn (khoảng 400 tế bào/mm³) thường gặp ở các thể nhẹ (common hay covert toxocariasis) hoặc các trường hợp không có triệu chứng [59]. Các thể khu trú như OLM thường có số lượng BCAT bình thường, người ta giải thích có thể lượng AT thấp ở những BN này [105].

Tất cả BN tham gia nghiên cứu đều có BCAT trong máu ngoại vi tăng, tuy nhiên hầu hết (91,7%) BN có số lượng BCAT tăng mức độ nhẹ (500 - < 1.500 tế bào/mm³). Tỷ lệ BN có số lượng BCAT tăng mức độ trung bình (1.500 - < 5.000 tế bào/mm³) là 8,3%. Không có trường hợp nào BCAT tăng mức độ mạnh (> 5.000 tế bào/mm³). Số lượng BCAT trong máu ngoại vi trung bình là 919 ± 491 tế bào/mm³, khoảng phân bố từ 518 - 3.350 tế bào/mm³ (bảng 3.16). Kết quả nghiên cứu trong luận án phù hợp với một số nghiên cứu tại Việt Nam và trên thế giới. Mức độ tăng BCAT ở một số BN nhiễm giun đũa chó, mèo có thể rất cao, tới 15.000 - 100.000 tế bào/mm³ [139]. Tuy nhiên, đa số các nghiên cứu cho thấy mức độ tăng BCAT vừa phải ở các BN mắc bệnh ATGĐCM có thể vì đa số những BN trong các nghiên cứu này là những trường hợp nhiễm mức độ nhẹ, còn số trường hợp nhiễm nặng ít gặp. Nghiên cứu của Đỗ Thị Phượng Linh và cs (2013) trên 100 người có huyết thanh dương tính với *Toxocara* spp. thấy 68,0% trường hợp có số lượng BCAT ở mức bình thường. Trong 30 trường hợp BN có số lượng BCAT tăng thì 29 trường hợp là tăng ở mức nhẹ (350 - 1.500 tế bào/mm³) [135]. Tuy nhiên, nghiên cứu này chỉ đánh giá những người có xét nghiệm huyết thanh dương tính, không đề cập tới có triệu chứng hay không. Mặt khác chỉ tiêu ngưỡng đánh giá mức độ tăng BCAT tăng

(350 tế bào/mm³) thấp hơn so với nghiên cứu của chúng tôi (500 tế bào/mm³) nên tỷ lệ tăng BCAT thực sự còn thấp hơn nữa. Mặc dù vậy thì kết quả so sánh cũng cho thấy số lượng BCAT của những BN nhiễm ATGĐCM (315 ± 394 tế bào/mm³) cao hơn so với những BN không nhiễm (137 ± 208 tế bào/mm³, p < 0,05) [135]. Nguyễn Tấn Vinh và cs nghiên cứu trên trẻ em ở Cần Thơ cho thấy trẻ nhiễm *Toxocara* spp. có tỷ lệ tăng BCAT (> 350 tế bào/mm³) cao hơn 1,63 lần so với trẻ không nhiễm (46,7% so với 28,6%, p = 0,02), trong đó hầu hết là tăng nhẹ, không có trường hợp nào là tăng cao (> 5.000 tế bào/mm³) [91]. Nghiên cứu của Nguyễn Thị Hồng Thê (2004) trên các trẻ em có biểu hiện bệnh lý thần kinh, xét nghiệm huyết thanh dương tính với *Toxocara* spp. thấy 65,0% các trường hợp tăng BCAT, chủ yếu tăng nhẹ (8,0 - 12,0%), có 35,0% trường hợp thấy BCAT trong giới hạn bình thường. Theo tác giả thì BCAT trong máu tăng không phải là một chỉ tiêu đặc hiệu mà chỉ có tính chất gợi ý. Trên BN có các yếu tố dịch tễ, lâm sàng thì không cần có BCAT tăng cũng có thể chỉ định xét nghiệm huyết thanh tìm *Toxocara* spp. [103]. Nghiên cứu trên BN nhiễm *Toxocara* spp. điều trị tại Viện 103 thấy giá trị BCAT trung bình là 440 ± 330 tế bào/mm³, chỉ có 14,8% có hiện tượng tăng (tỷ lệ BCAT > 8,0%) [119]. Nguyễn Văn Chương và cs (2014) nghiên cứu 102 BN mắc bệnh ATGĐCM tại miền Trung - Tây Nguyên thấy số BN có tăng BCAT trong máu (> 6,0%) là 75,49% [8]. Phan Văn Trọng và cs nghiên cứu trên 392 người từ 4 tuổi trở lên tại thành phố Buôn Ma Thuột thấy tỷ lệ tăng BCAT ở người nhiễm *Toxocara* spp. là 66,8%, cao hơn so với người không nhiễm *Toxocara* spp. (55,6%), khác biệt có ý nghĩa thống kê với p = 0,03 [104]. Nghiên cứu của Lê Thị Cẩm Ly và cs (2015) trên đối tượng là BN khám tại phòng khám KST, bệnh viện Bệnh nhiệt đới thành phố Hồ Chí Minh thấy số lượng BCAT không khác biệt giữa 190 BN nhiễm *Toxocara* spp. với 193 người không nhiễm *Toxocara* spp. [101]. Nghiên cứu của Phan Thị Nhã Trúc và cs (2020) trên 127 BN bệnh AT *Toxocara* spp. tại Đắk Lắk thấy 91,3% BN có giá trị BCAT trong giới hạn bình thường, chỉ có 8,7% BN tăng BCAT, mặc dù các BN đều có đủ tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh ATGĐCM [98]. Nghiên cứu của Đỗ Như Bình và cs trên 103 BN mắc bệnh ATGĐCM thấy đa số (84,5%) BN có xét nghiệm giá trị BCAT bình thường, chỉ có 14,6% trường hợp

tăng BCAT, không có sự liên quan giữa tổn thương da, niêm mạc với giá trị BCAT [136]. Số lượng BCAT trung bình trong luận án phù hợp với kết quả nghiên cứu của Yoon và cs (971 tế bào/mm³) [59]. Glickman nghiên cứu thấy số lượng BCAT trung bình trong máu 37 BN thể “common toxocariasis” là 1.444 tế bào/mm³, có 73,0% tăng BCAT [45]. Melewska và cs (2012) nghiên cứu trên 84 trẻ em dương tính với *Toxocara* spp. thấy BCAT trung bình trong máu ngoại vi liên quan đến độ tuổi, cao nhất ở nhóm trẻ nhỏ nhất (từ 0 - 3 tuổi) (4.023 tế bào/mm³), gấp 6,7 lần giá trị bình thường. Ở trẻ càng lớn tuổi thì mức BCAT trung bình càng giảm, ở nhóm hơn 3 tuổi, số lượng BCAT trong máu ngoại vi là 596 tế bào/mm³, ở trẻ em trong độ tuổi 4 - 6 tuổi là 477 tế bào/mm³, ở nhóm 7 - 15 tuổi là 294 tế bào/mm³ [115]. Jang và cs (2015) nghiên cứu trên những BN *Toxocara* spp. có tổn thương gan trên hình ảnh siêu âm hoặc chụp cắt lớp vi tính, có 78,6% BN tăng BCAT, số lượng BCAT trung bình là 1080,4 ± 87,3 tế bào/mm³ [116]. Nguyên nhân của sự khác nhau về chỉ số BCAT trong các nghiên cứu khác nhau là do tỷ lệ và mức độ tăng BCAT phụ thuộc nhiều yếu tố như cơ địa BN, cường độ nhiễm AT, sự hiện diện của các triệu chứng lâm sàng hay các yếu tố nguy cơ [105]. BCAT thường tăng nhiều hơn ở trẻ em, nhỏ tuổi, tăng ít hơn ở người trưởng thành [115], [140]. Số lượng của BCAT trong máu ngoại vi nhìn chung tỷ lệ với số lượng BCAT trong mô, phản ánh phản ứng với sự di chuyển của AT và các kháng nguyên trong các cơ quan nội tạng. Có nhiều nghiên cứu cho thấy sự di chuyển của BCAT từ tủy xương đến mô nhiễm AT chỉ mạnh ở giai đoạn cấp, trong khi ở giai đoạn mãn khi các yếu tố hóa hướng động giảm đi thì sự di chuyển này cũng giảm, dẫn đến giảm BCAT ở máu ngoại vi [108]. Mặt khác có thể BCAT tăng khi nhiễm AT *Toxocara* spp. nhưng tập trung nhiều ở các mô có AT và số lượng BCAT ngoại vi có thể không thể hiện đúng tình trạng tăng BCAT trong cơ thể [59].

Hiện tại, tiêu chuẩn vàng chẩn đoán chắc chắn nhất BN mắc *Toxocara* spp. là phát hiện được AT trong mô sinh thiết. Tuy nhiên, đây là một kỹ thuật xâm lấn, ít được thực hiện, mặt khác số lượng AT ít do đó khó phát hiện. Hiện nay, việc phát hiện các kháng thể IgG kháng lại kháng nguyên ngoại tiết của *Toxocara* spp. (TES - Ag) bằng phương pháp ELISA là biện pháp chính để chẩn đoán. Tuy nhiên, xét

nghiệm này không phân biệt được tình trạng bệnh hiện tại với nhiễm trùng trước đó. Để khắc phục những thiếu sót này, một số xét nghiệm có thể được sử dụng như tiến hành đồng thời Western - blot và ELISA hoặc sử dụng TES - Ag tái tổ hợp nhưng các cách tiếp cận như vậy làm tăng chi phí và thời gian chẩn đoán, khó áp dụng rộng rãi trên lâm sàng [105]. Do đó, bên cạnh xét nghiệm ELISA tìm kháng thể IgG, một số tác giả đề xuất thêm các xét nghiệm hỗ trợ khác, trong đó có xét nghiệm BCAT trong máu ngoại vi, được coi là xét nghiệm thường quy trong lâm sàng. Pawlowski (2001) đề xuất chẩn đoán ca bệnh toxocariasis ở người gồm 5 tiêu chuẩn: đặc điểm của BN và bệnh sử liên quan; dấu hiệu và triệu chứng lâm sàng; kháng thể anti-*Toxocara* spp. IgG dương tính; BCAT trong máu ngoại biên tăng; nồng độ IgE toàn phần tăng [58]. Một số tác giả nghiên cứu định lượng các ECP (Eosinophil Cationic Protein) - một loại protein điện tích dương được giải phóng khi tế bào BCAT kích hoạt, thấy ECP tăng rõ ràng ở những BN có bệnh ATGĐCM tiến triển [141]. Mặc dù vậy thì định lượng ECP còn ít được sử dụng trong lâm sàng. Do số lượng BCAT máu ngoại vi có thể thay đổi và phụ thuộc nhiều yếu tố như trên nên nếu coi tăng BCAT là tiêu chí bắt buộc có thể bỏ sót chẩn đoán ca bệnh. Trong tiêu chuẩn chẩn đoán của Bộ Y tế Việt Nam, chẩn đoán xác định trường hợp bệnh ATGĐCM dựa vào lâm sàng bệnh nghi ngờ, tìm thấy ATGĐCM hoặc xác định được kháng thể kháng ATGĐCM bằng xét nghiệm ELISA hoặc phát hiện đoạn gen đặc hiệu của ATGĐCM bằng kỹ thuật sinh học phân tử, không yêu cầu phải có tăng BCAT [16]. BN mắc bệnh ATGĐCM có thể không có tăng BCAT nhưng khi tăng cao BCAT có thể là yếu tố nghĩ đến bệnh tiến triển [142].

- Đặc điểm nồng độ IgE toàn phần trong huyết thanh

Trong mẫu 120 BN nghiên cứu, nồng độ IgE toàn phần trong huyết thanh đều tăng, nồng độ IgE trung bình là $764,7 \pm 630,6$ IU/mL, phân bố từ 135 - 3.000 IU/mL, trong đó, IgE tăng dưới 4 lần giới hạn bình thường ($130 - < 520$ IU/mL) là 43,3%, tăng trên 4 lần giới hạn bình thường (≥ 520 IU/mL) là 56,7% (bảng 3.17). Kết quả này phù hợp với một số nghiên cứu khác ở Việt Nam cho thấy hiện tượng tăng IgE ở BN nhiễm *Toxocara* spp. Nguyễn Tấn Vinh và cs nghiên cứu thấy trẻ em nhiễm *Toxocara* spp. có tỉ lệ tăng nồng độ IgE toàn phần cao gấp 2,45 lần so với

nhóm trẻ không nhiễm (với $p = 0,001$) [91]. Nghiên cứu của Đỗ Như Bình và cs trên 17 BN mắc *Toxocara* spp. thấy 14/17 BN có tăng IgE toàn phần, tình trạng tổn thương da, niêm mạc do toxocariasis có liên quan đến giá trị IgE ($p < 0,05$) [136]. Glickman và cs nghiên cứu thấy nồng độ trung bình IgE toàn phần của 37 BN thể “common toxocariasis” là 851 IU/mL, có 81,1% tăng IgE toàn phần, tăng nồng độ IgE đặc hiệu là 67,6% [45].

Nồng độ IgE và BCAT trong máu ngoại vi là những thông số quan trọng liên quan đến đáp ứng miễn dịch bệnh lý nhiễm *Toxocara* spp. [56]. Các kháng nguyên *Toxocara* spp. đã kích thích tế bào Th0 trở thành tế bào Th2 dẫn đến sinh interleukin 4, 5 và 13, từ đó kích thích sản xuất IgE và BCAT [110]. Một số dữ liệu cho thấy tác động bảo vệ của IgE chống lại nhiễm giun ký sinh ở ruột nhưng vai trò của IgE trong bảo vệ chống *Toxocara* spp. còn chưa được hiểu đầy đủ [143]. Tuy nhiên một số nghiên cứu thấy mức độ phản ứng tăng IgE tương ứng với mức độ nhiễm AT. Theo Glickman (1987), BN có BCAT thấp (< 200 tế bào/mm³), IgE toàn phần và IgE đặc hiệu thấp thì xác suất mắc thể VLM là 11,0%, nếu BCAT thấp (< 200 tế bào/mm³), IgE toàn phần và IgE đặc hiệu cao thì xác suất mắc VLM là 49,0%, nếu BCAT trung bình (200 - 400 tế bào/mm³), IgE toàn phần và IgE đặc hiệu cao, xác suất mắc VLM là 84,0%, nếu BCAT cao (> 400 tế bào/mm³), IgE toàn phần và IgE đặc hiệu cao, xác suất mắc VLM là 96,0% [45]. Trong luận án tất cả các BN đều có tăng IgE toàn phần do tiêu chuẩn lựa chọn BN. Trong một số nghiên cứu khác các tác giả chỉ dựa vào chẩn đoán bằng phát hiện kháng thể IgG, không đưa tăng IgE là tiêu chuẩn bắt buộc và có một tỷ lệ nhất định BN không tăng IgE. Nghiên cứu của Glickman và cs ở những BN thể “common toxocariasis” thấy 81,1% tăng IgE toàn phần [45]. Elefant và cs (2006) thấy 78,3% BN tăng IgE toàn phần [52]. Định lượng nồng độ IgE huyết thanh vẫn là xét nghiệm hỗ trợ chẩn đoán bệnh ATGĐCM [105]. Xét nghiệm IgE toàn phần đặc biệt hữu ích trong trường hợp BCAT tập trung nhiều ở các mô có AT và số lượng BCAT ngoại vi có thể không phản ánh đúng mức tình trạng bệnh [59]. Kết quả nghiên cứu trong luận án cùng một số nghiên cứu khác cho thấy nên thực hiện xét nghiệm định lượng nồng độ IgE trong để hỗ trợ chẩn đoán ca bệnh mắc bệnh ATGĐCM.

- Đặc điểm mật độ quang anti-*Toxocara* spp. IgG bằng xét nghiệm ELISA

Trong mẫu nghiên cứu gồm 120 BN, mật độ quang (OD) của anti-*Toxocara* spp. IgG trung bình là $1,51 \pm 0,85$, phân bố giá trị từ 0,36 - 3,50. Mật độ quang của nhóm từ 0,35 - < 1,0 chiếm 34,2%, nhóm từ 1,0 - < 2,0 chiếm 40,0% và nhóm $\geq 2,0$ chiếm 25,8% (bảng 3.18). Hiệu giá kháng thể trong nghiên cứu này được đánh giá thông qua mật độ quang, mật độ quang càng cao thì hiệu giá kháng thể càng cao. Kết quả cho thấy các BN tham gia nghiên cứu hầu hết đều có hiệu giá kháng thể tăng ở mức thấp, nhóm có hiệu giá kháng thể tăng cao ($OD \geq 2,0$) chỉ chiếm 25,8%. Kết quả này hơi khác so với nghiên cứu của Đỗ Thị Phượng Linh và cs (2013), trên 100 BN bệnh ATGĐCM thấy hầu hết đều có hiệu giá kháng thể cao. Tỷ lệ BN có hiệu giá 1/800, 1/1600, 1/3200 lần lượt là 7,0%, 24,0% và 69,0% [135]. Nghiên cứu của Phan Thị Nhã Trúc và cs (2020) trên 127 BN có đủ tiêu chuẩn chẩn đoán ca bệnh ATGĐCM tại Đắk Lắk (mật độ quang $\geq 1,0$) thấy tỷ lệ gặp nhiều nhất (70,1%) là BN có hiệu giá IgG cao ($OD \geq 2,0$), giá trị mật độ quang có sự liên quan tới số lượng các triệu chứng, BN càng có nhiều triệu chứng thì mật độ quang càng cao ($p = 0,021$), mật độ quang cũng liên quan tới sự xuất hiện của một số triệu chứng như ngứa, mày đay mạn tính, ho khan [98]. Một số nghiên cứu khác tại Việt Nam cho thấy hiệu giá kháng thể IgG kháng *Toxocara* spp. ở mức tương đối thấp. Trong nghiên cứu của Nguyễn Thị Hồng Thê (2004), phần lớn trẻ em có biểu hiện hiện tổn thương thần kinh nhiễm *Toxocara* spp. có hiệu giá kháng thể 1/1600 [103]. Nguyễn Văn Chương và cs (2014) nghiên cứu tại miền Trung - Tây Nguyên trên 102 BN mắc bệnh ATGĐCM cho thấy phần lớn (60,78%) BN có tỷ số mật độ quang ($OD_{BN}/OD_{ngưỡng}$) ở mức thấp (1 - 1,2) [8]. Nghiên cứu của Đỗ Như Bình và cs trên 103 BN mắc *Toxocara* spp. thấy mật độ quang trung bình là 1,2; có 75,7% BN có mật độ quang từ 0,3 - 1,5, tương tự như kết quả của luận án này [136].

Do loài *Toxocara* spp. không phát triển đến giai đoạn trưởng thành ở người, do đó xét nghiệm phân tìm trứng không có ý nghĩa trong chẩn đoán bệnh. Xét nghiệm tìm thấy AT (hoặc vật chất di truyền của AT) trong mô, dịch cơ thể rất khó thực hiện. Các xét nghiệm miễn dịch có vai trò lớn trong chẩn đoán. Các kháng nguyên của *Toxocara* spp. có thể xuất hiện sớm (ngay từ ngày 3 sau khi nhiễm)

nhưng do kháng thể cũng xuất hiện khá sớm (sau khoảng 3 tuần) và nhanh chóng hình thành phức kháng thể - kháng nguyên gây khó khăn cho các xét nghiệm phát hiện kháng nguyên [144]. Các xét nghiệm phát hiện kháng nguyên có giá trị phân biệt nhiễm trùng cấp và mãn, tuy nhiên thường có độ nhạy thấp hơn so với xét nghiệm phát hiện kháng thể [145]. Một số nghiên cứu hiện nay cho thấy có nhiều tiến bộ trong ứng dụng phát hiện kháng nguyên chẩn đoán bệnh ATGĐCM, tuy nhiên tất cả mới chỉ trong giai đoạn nghiên cứu [142], [146].

Hướng nghiên cứu chính hiện nay là xét nghiệm phát hiện kháng thể. Kháng thể lớp IgM xuất hiện sớm và giảm nhanh (khoảng 84 - 98 ngày sau gây nhiễm) có thể có giá trị trong phân biệt tình trạng nhiễm cấp và mãn tính [135], tuy nhiên, kháng thể IgM có độ đặc hiệu thấp. Roldán và cs (2017) phát hiện anti-*Toxocara* spp. IgM ở 91,4% BN mắc *Toxocara* spp., 76,0% BN nhiễm KST khác, 45,3% mẫu huyết thanh người khỏe mạnh không nhiễm KST khi xét nghiệm bằng ELISA. Sử dụng Western - blot, tỷ lệ phát hiện IgM tương ứng là 94,8%; 65,3% và 41,0% [147]. Hiện nay, xét nghiệm ELISA định lượng IgG đặc hiệu trong huyết thanh là xét nghiệm được sử dụng rộng rãi trong lâm sàng để chẩn đoán bệnh ATGĐCM và trong các nghiên cứu [105]. Tuy nhiên nhược điểm của xét nghiệm kháng thể IgG đặc hiệu *Toxocara* spp. là không phân biệt được nhiễm trùng cũ và mới, bệnh tiến triển hay không. Định lượng các phân lớp IgG có thể giúp đánh giá thời điểm nhiễm. Một nghiên cứu trên động vật cho thấy phân lớp IgG-1 tăng sớm và tồn tại kéo dài, phân lớp IgG-2 tăng muộn hơn (vào ngày 58 sau khi gây nhiễm và tăng dần sau đó) [148]. Một nhược điểm khác của xét nghiệm IgG toàn phần là khả năng phản ứng chéo với các loài KST khác, đặc biệt ở các nước nhiệt đới như Việt Nam, tình trạng đa nhiễm KST khá phổ biến. Định lượng phân lớp kháng thể IgG có thể cải thiện được độ đặc hiệu. Noordin và cs (2005) thấy bằng phương pháp xét nghiệm ELISA, độ đặc hiệu của IgG-4 cao hơn IgG toàn phần (78,6% và 36,0%) nhưng độ nhạy IgG-4 giảm đi khi so sánh với IgG toàn phần (45,7% so với 97,1%) [149]. Watthanakulpanich và cs thấy trong các phân lớp kháng thể, IgG-2 có độ nhạy cao nhất (giá trị mật độ quang của IgG: 50,0%; IgG-1: 60,0%; IgG-2: 98,0%; IgG-3: 78,0%; IgG-4: 64,0%) nhưng IgG-3 có độ đặc hiệu cao nhất (độ đặc hiệu của

IgG: 73,0%; IgG-1: 76,0%; IgG-2: 71,0%; IgG-3: 81,0%; IgG-4: 71,0%) [150]. Mặc dù vậy các xét nghiệm định lượng phân lớp kháng thể IgG ít được sử dụng rộng rãi trong lâm sàng do đó các nhà nghiên cứu và bác sĩ lâm sàng sử dụng các biện pháp hỗ trợ chẩn đoán bệnh *Toxocara* spp. như định lượng BCAT và nồng độ IgE huyết thanh.

Việc sử dụng kháng nguyên ngoại tiết của *Toxocara* spp. (TES - Ag) trong các xét nghiệm hấp thụ miễn dịch liên kết enzym (ELISA) từ lâu đã được sử dụng như một phương pháp miễn dịch tiêu chuẩn của chẩn đoán bệnh giun đũa chó, mèo. Các kháng nguyên TES - Ag là một nhóm glycoprotein được tiết ra bởi AT KST trong quá trình trao đổi chất. Hầu hết các phòng thí nghiệm thực hiện việc nuôi cấy AT *T. canis* để chiết xuất kháng nguyên TES - Ag theo phương pháp của Savigny. Các giun cái được thu thập từ chó non sau tẩy giun bằng piperazine hoặc sau khi mổ. Sau đó thu thập trứng từ giun cái và nuôi cấy để trứng nở thành AT. AT sống thu thập được nuôi cấy trong môi trường RPMI 1640. Lấy dịch nuôi cấy ly tâm để thu kháng nguyên [50]. TES - Ag bao gồm các protein từ 30 đến khoảng 400 kDa và có hàm lượng cacbohydrat cao. Do có khả năng sinh miễn dịch cao, những protein này là mục tiêu của các nghiên cứu liên quan đến chẩn đoán. Độ nhạy và độ đặc hiệu của phản ứng ELISA phụ thuộc nhiều yếu tố, cả kháng nguyên được sử dụng và loại kháng thể được phát hiện. Các kháng nguyên TES - Ag thu thập bằng phương pháp nuôi cấy AT có độ đặc hiệu thấp, có thể phản ứng chéo với kháng nguyên của giun sán khác. Kháng nguyên tái tổ hợp (rTES) có độ đặc hiệu cao hơn so với TES - Ag, giảm phản ứng chéo với giun sán khác [65]. Phát hiện kháng thể IgG toàn phần có độ nhạy cao hơn nhưng độ đặc hiệu thấp hơn khi xét nghiệm phân lớp IgG (Ig-2, Ig-3 hoặc Ig-4). Mohamad và cs (2009) nghiên cứu sử dụng các kháng nguyên tái tổ hợp rTES-30 và rTES-120, phát hiện IgG-4 trong phản ứng ELISA, thấy độ nhạy 100%, độ đặc hiệu > 92,0% trong chẩn đoán bệnh *Toxocara* spp. [151]. Một số tác giả theo dõi biến động hiệu giá kháng thể sau điều trị, cho rằng nếu hiệu giá kháng thể IgG sau điều trị giảm xuống thì có ý nghĩa chẩn đoán xác định bệnh *Toxocara* spp. [67]. Tuy nhiên, hiệu giá IgG thường biến đổi chậm sau điều trị và chẩn đoán chính xác thường đòi hỏi phải xác định bằng phương pháp Western - blot [41].

Turrientes và cs (2011) đề xuất tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh ATGĐCM gồm 5 tiêu chuẩn: 1) xét nghiệm huyết thanh ELISA *Toxocara* spp. IgG dương tính; 2) số lượng BCAT trong máu ngoại vi tăng (> 500 tế bào/mm³); 3) loại trừ các KST khác gây tăng BCAT; 4) các triệu chứng liên quan đến VLM (các dấu hiệu hô hấp như hen, khó thở và viêm phổi tăng BCAT; các triệu chứng da liễu như ngứa và mày đay tái phát; tiêu hóa như đau bụng và gan to; và 5) đáp ứng với điều trị bằng albendazole (liều 10 - 15 mg/kg/ngày chia 2 lần uống trong 5 ngày) được đánh giá 6 tháng sau khi điều trị, giảm hiệu giá kháng thể IgG đối với *Toxocara* spp., giảm số lượng BCAT và cải thiện lâm sàng [107].

- Đặc điểm xét nghiệm các enzyme AST, ALT và GGT

Trong vòng đời phát triển của ATGĐCM ở người, gan đóng vai trò quan trọng trong kiểm soát sự di cư của AT do cơ chế bẫy ở gan, từ đó tạo thành các ổ tổn thương thâm nhiễm BCAT ở gan. Do đó, nhiễm ATGĐCM có thể gây tăng enzyme gan hoặc siêu âm ổ bụng có thể phát hiện ra những ổ tổn thương trong gan. Về chỉ số AST trong mẫu nghiên cứu, AST trung bình là $28,6 \pm 9,4$ U/L, khoảng phân bố từ 13,5 - 60,6 U/L. Tỷ lệ BN có AST trong giới hạn bình thường là 59,2%, AST tăng là 40,8%. Về chỉ số ALT trong mẫu nghiên cứu, giá trị ALT trung bình là $28,0 \pm 14,5$ U/L, khoảng phân bố từ 3,2 - 66,3 U/L. Tỷ lệ BN có ALT trong giới hạn bình thường là 63,3%, ALT tăng là 36,7%. Về chỉ số GGT trong mẫu nghiên cứu, giá trị GGT trung bình là $46,6 \pm 45,2$ U/L, khoảng phân bố từ 3,7 - 333,1 U/L. Tỷ lệ BN có GGT trong giới hạn bình thường là 61,7%, GGT tăng là 38,3% (bảng 3.19). Kết quả nghiên cứu cho thấy BN bệnh ATGĐCM có hiện tượng tăng chỉ số các enzyme gan. Kết quả nghiên cứu trong luận án phù hợp với nghiên cứu của Đỗ Thị Phượng Linh và cs (2013) thấy chỉ số AST, ALT của những BN bệnh ATGĐCM (AST $25,31 \pm 10,88$ và ALT $24,84 \pm 15,91$ U/L) và những BN không mắc bệnh ATGĐCM (AST $20,95 \pm 6,69$ U/L, ALT $20,34 \pm 9,61$ U/L) có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Điều này có thể giải thích được là ATGĐCM di chuyển đến gan và gây ra các tổn thương về gan dẫn đến men gan tăng [135]. Nghiên cứu của Đỗ Như Bình và cs trên 103 BN mắc toxocariasis thấy giá trị enzyme gan trong giới hạn bình thường (AST $38,3 \pm 79,7$ U/L; ALT $37,2 \pm 120,1$ U/L; GGT $47,3 \pm$

84,3 U/L). Tỷ lệ BN có tăng AST > 40 U/L là 10,89%, tăng ALT > 40 U/L là 19,0% và tăng GGT > 50 U/L là 23,16% [136]. Jang và cs (2015) nghiên cứu trên 163 BN toxocariasis có tổn thương gan trên hình ảnh siêu âm hoặc CT scan, thấy tỷ lệ tăng enzyme gan tương đối thấp, tỷ lệ tăng cao nhất là GGT (29,9%), sau đó là ALT (13,8%) và AST (6,9%) [116].

- Sự liên quan giữa các biểu hiện lâm sàng với các chỉ tiêu xét nghiệm

Mối tương quan giữa các triệu chứng lâm sàng và mức độ sản xuất IgE hoặc tăng BCAT đã được báo cáo trong một số nghiên cứu [152]. Mối liên quan duy nhất được tìm thấy trong luận án là giá trị nồng độ IgE và số lượng BCAT cao hơn ở những BN có tổn thương gan (bảng 3.21). *Toxocara* spp. là nguyên nhân phổ biến nhất của áp-xe gan tăng BCAT [153]. Cường độ nhiễm AT tỷ lệ thuận với số lượng AT bầy hoặc bắt giữ trong gan [134], do đó, sự tồn tại của mối liên quan giữa giá trị IgE cao hơn và số lượng BCAT ở những BN có tổn thương gan là phù hợp. Mức độ của đáp ứng miễn dịch tỷ lệ thuận với cường độ nhiễm và chỉ ở những người có tổn thương nặng (như tổn thương ở gan) thì sự đáp ứng miễn dịch mới đáng kể [154].

Tương tự như kết quả nghiên cứu của Elephant và cs [52], Jacob và cs [155], luận án không tìm thấy mối tương quan giữa hiệu giá IgG và các biểu hiện lâm sàng. Kháng thể IgG là xét nghiệm hữu ích nhất trong chẩn đoán huyết thanh đối với bệnh ATGĐCM ở người; tuy nhiên, ý nghĩa của hiệu giá của giá trị mật độ quang (OD) không rõ ràng. Savigny và cs (1979) nhận xét mặc dù phần lớn BN có biểu hiện lâm sàng rõ ràng của bệnh ATGĐCM có giá trị ELISA rất cao thì cũng có một số BN bị bệnh nặng có giá trị OD thấp hơn và ngược lại, một số BN không có triệu chứng lại có hiệu giá IgG cao [156].

- Sự liên quan giữa các chỉ tiêu xét nghiệm

Kết quả nghiên cứu cho thấy có một mối liên quan có ý nghĩa giữa số lượng BCAT và nồng độ IgE nhưng không tìm thấy mối liên hệ nào giữa IgG và các thông số khác (số lượng BCAT và nồng độ IgE). Mối liên quan giữa cường độ đáp ứng IgE và mức độ tăng BCAT đã được ghi nhận trong một số nghiên cứu. Việc không có mối liên quan giữa mức độ kháng thể kháng *Toxocara* spp. và tăng BCAT hoặc nồng độ IgE trong luận án phù hợp với một số phát hiện trước đây. Một số nghiên

cứu ở Iran, Sri Lanka và Brazil không ghi nhận mối tương quan có ý nghĩa thống kê giữa tăng BCAT và kháng thể kháng *Toxocara* spp. [117], [157], [158]. Taylor và cs nghiên cứu thấy 27,0% BN nhiễm *Toxocara* spp. có nồng độ IgG cao có số lượng BCAT bình thường [46]. Sự thiếu tương quan giữa kháng thể IgG và các dấu hiệu phản ứng huyết thanh khác có thể do sự khác biệt về thời gian tồn tại của các dấu hiệu này. Các kháng thể IgG có thể tồn tại trong một thời gian dài trong khi số lượng IgE và BCAT giảm đáng kể sau khi điều trị [52], [159].

4.2. Kết quả và tính an toàn của thiabendazole trong điều trị bệnh ấu trùng giun đũa chó, mèo tại điểm nghiên cứu

4.2.1. Kết quả điều trị bằng thiabendazole trên người bệnh ấu trùng giun đũa chó, mèo

4.2.1.1. Các khó khăn trong điều trị và đánh giá kết quả điều trị bệnh ấu trùng giun đũa chó, mèo ở người

Còn nhiều vấn đề chưa được giải quyết trong điều trị bệnh ATGĐCM như chỉ định điều trị, lựa chọn phác đồ điều trị và đánh giá hiệu quả điều trị. Bệnh ATGĐCM thường không có triệu chứng hoặc các triệu chứng có thể tự hết nên có tác giả đề nghị không cần điều trị đặc hiệu [11], [59], [160], [161]. Tuy nhiên, nhiều tác giả cho rằng cần phải điều trị vì ATGĐCM là bệnh mãn tính, AT có thể sống trong cơ thể nhiều năm [4]. Trong thời gian đó AT có thể nằm yên ở các mô nhưng bất cứ lúc nào cũng có thể tái kích hoạt và di cư vào những cơ quan quan trọng như mắt hoặc não và gây ra các tổn thương nghiêm trọng. Do đó điều trị thuốc đặc hiệu có vai trò làm giảm triệu chứng và phòng ngừa sự di cư vào mắt hoặc não của AT [58]. Hiện nay đa số các tác giả thống nhất tất cả những BN có triệu chứng lâm sàng cần phải điều trị. Với những trường hợp tổn thương thần kinh, mắt, chỉ định điều trị dựa trên đánh giá từng trường hợp cụ thể, kết hợp thuốc chống dị ứng với thuốc điều trị đặc hiệu. Điều trị bệnh ATGĐCM thể thần kinh rất phức tạp và gặp nhiều khó khăn, đòi hỏi thuốc phải thâm nhập qua hàng rào máu - não, mặt khác, việc điều trị đôi khi có thể gây ra nhiều bất lợi do phản ứng dị ứng có thể xảy ra trong quá trình điều trị [162]. Việc sử dụng kết hợp các loại thuốc chống viêm trong điều trị bệnh ATGĐCM thể thần kinh có thể làm giảm hiệu quả điều trị các thuốc giun

diệt AT gây bệnh [122]. Trong trường hợp xét nghiệm huyết thanh dương tính mà không có bất kỳ biểu hiện lâm sàng nào của bệnh ATGĐCM, cần xem xét điều trị để làm giảm số lượng AT không hoạt động hoặc di cư. Một số chỉ tiêu có thể liên quan đến cường độ nhiễm AT và giúp đánh giá sự cần thiết của điều trị như người có nhiều yếu tố nguy cơ tiếp xúc với trứng giun đũa chó, mèo, đáp ứng miễn dịch tương đối mạnh (IgG OD cao) và tăng BCAT [58]. Tất cả các BN tham gia nghiên cứu trong luận án đều có triệu chứng lâm sàng, có tăng BCAT nên chỉ định dùng thuốc diệt AT giun là phù hợp.

Việc lựa chọn thuốc và phác đồ điều trị là một khó khăn khác. Thuốc chống KST như các hợp chất benzimidazole (thiabendazole, albendazole, mebendazole), diethylcarbamazine hoặc ivermectin có thể được sử dụng trong điều trị bệnh ATGĐCM, tuy nhiên, phác đồ tối ưu vẫn chưa thống nhất [160]. Rất khó so sánh kết quả điều trị cuối cùng của các phác đồ khác nhau trong điều trị bệnh ATGĐCM vì kết quả điều trị phụ thuộc nhiều yếu tố. Các thể bệnh khác nhau phản ứng mức độ nặng khác nhau do đó phác đồ và kết quả điều trị sẽ khác nhau [13]. Trong cùng một nghiên cứu có tác giả áp dụng nhiều phác đồ điều trị khác nhau. Bass (1987) điều trị cho trẻ em bằng thiabendazole với hai liệu trình khác nhau (25 mg/kg/ngày x 4 ngày hoặc 50 mg/kg/ngày x 3 ngày [75]. Wiśniewska-Ligier (2012) điều trị 103 trẻ em, có 72 trẻ phải điều trị hai liệu trình, 46 trẻ cần ba liệu trình và 40 trẻ cần hơn ba liệu trình. Các thuốc sử dụng là albendazole, mebendazole, thiabendazole [71]. Krotten và cs (2018) sử dụng phác đồ albendazole (ABZ) (15 mg/kg thể trọng x 10 ngày), nếu thất bại điều trị dùng liệu trình thứ hai albendazole (sau khi nghỉ 10 ngày) hoặc 10 ngày diethylcarbamazine [163]. Albendazole là loại thuốc được sử dụng phổ biến nhất nhưng liệu trình điều trị albendazole tối ưu vẫn chưa được thống nhất trên thế giới, hiệu quả điều trị còn khác nhau tùy nghiên cứu. Amy Hombu và cs (2019) theo dõi điều trị BN mắc bệnh ATGĐCM, liệu trình albendazole thay đổi từ vài ngày đến 17 tuần [13]. Một số trường hợp BN cần liều cao và sử dụng kéo dài (vài tuần đến vài tháng), do đó có thể gây phản ứng không mong muốn và không tuân thủ điều trị [13], [164], [165]. Mebendazole ít hấp thu qua đường tiêu hóa (< 10,0%) nên có tác dụng hạn chế trong điều trị các bệnh giun sán ở mô như bệnh

ATGĐCM [58]. Diethylcarbamazine và ivermectin có hiệu lực yếu đối với bệnh ATGĐCM [76], [166]. Thiabendazole có một số ưu điểm như phổ tác dụng rộng, có hiệu quả với hầu hết các loại giun tròn gây bệnh ở người. Mặc dù khả năng kháng giun sán trên diện rộng với thiabendazole đã được báo cáo trong các tài liệu thú y, cho đến nay vẫn chưa có báo cáo về tình trạng kháng thiabendazole ở người [167]. Các nghiên cứu trên động vật cho thấy ngoài hiệu quả với giun, thiabendazole còn có tác dụng chống viêm, giảm đau và hạ sốt, do đó có thể có lợi ích trong những trường hợp bệnh giun ở tổ chức, gây viêm mạnh như bệnh giun xoắn, nhiễm *Toxocara* spp., *Dracunculus medinensis*. Một ưu điểm khác của thiabendazole là thuốc được hấp thu nhanh chóng từ ruột và cũng có thể hấp thu qua da. Sau khi dùng một liều uống duy nhất, nồng độ thuốc trong huyết tương đạt đỉnh trong vòng 1 đến 2 giờ và hầu hết thuốc được thải trừ khỏi huyết tương trong vòng 8 giờ [168]. Ngoài tác dụng diệt AT, thiabendazole gây ức chế rõ rệt sự di chuyển của AT *Toxocara canis* trong các mô trên động vật thực nghiệm [169]. Tác dụng này rất có ý nghĩa khi ngăn chặn tổn thương mô do AT giun tròn nói chung và *Toxocara* spp. nói riêng, đặc biệt là khi AT *Toxocara* spp. có thể gây tổn thương ở những cơ quan quan trọng như mắt, não. Với những ưu điểm như vậy, thiabendazole có thể là một loại thuốc thích hợp điều trị bệnh ATGĐCM. Tuy nhiên, rất ít nghiên cứu khảo sát giá trị của thiabendazole trong điều trị bệnh ATGĐCM ở người [74], [170]. Luận án này nhằm đánh giá kết quả của thiabendazole trong điều trị bệnh ATGĐCM làm cơ sở cho việc áp dụng thiabendazole như là liệu trình thay thế, làm tăng lựa chọn thuốc điều trị bên cạnh albendazole trên lâm sàng.

Đánh giá kết quả điều trị là một thách thức khác và các tiêu chí đánh giá kết quả điều trị khác nhau trong các nghiên cứu. Một số dấu hiệu lâm sàng của bệnh ATGĐCM có thể không hết hoàn toàn nhiều tháng sau khi ngừng điều trị [13] và các xét nghiệm cận lâm sàng không phải lúc nào cũng tương quan với sự cải thiện lâm sàng [162]. Trong các tiêu chí đánh giá kết quả điều trị, bên cạnh sự cải thiện các triệu chứng lâm sàng, các xét nghiệm hay được sử dụng là sự thay đổi của BCAT, sự biến động hiệu giá kháng thể IgG [71], [75], [171]. Magnaval (1995) sử dụng bảng điểm lâm sàng, số lượng BCAT, định lượng IgE toàn phần và đặc hiệu,

Western - blot với IgG để đánh giá kết quả điều trị [76]. Nồng độ IgE đặc hiệu kháng *Toxocara* spp. giảm đáng kể sau điều trị nếu nó tăng trước khi điều trị, đặc biệt là ở BN cơ địa dị ứng [52], [172]. Với những trường hợp có tổn thương trên chẩn đoán hình ảnh, đa số các nghiên cứu kết hợp đánh giá sự hồi phục tổn thương này trong kết luận kết quả điều trị của phác đồ [173].

Thời gian đánh giá kết quả điều trị cũng rất khác nhau. Đa số đánh giá sau khi kết thúc điều trị hoặc 1 tháng sau khi kết thúc điều trị [71], [76], [119] có nghiên cứu đánh giá sau 3 tháng [13], [163], [171] nhưng có nghiên cứu đánh giá muộn hơn (sáu tháng tới vài năm) [74], [75]. Thời gian đánh giá khác nhau có thể ảnh hưởng đến kết quả điều trị [74]. Nếu đánh giá sớm quá thì tỷ lệ điều trị đạt kết quả sẽ thấp. Nếu đánh giá muộn quá có thể không chính xác vì bệnh ATGĐCM có thể tự khỏi [106] hoặc BN tiếp tục tái nhiễm khi không loại trừ được các yếu tố nguy cơ lây nhiễm. Kroten và cs (2017) thấy thực hành vệ sinh kém và tiếp xúc với chó có liên quan đến thất bại điều trị [163].

Trong luận án chúng tôi đánh giá kết quả điều trị dựa trên sự cải thiện của các triệu chứng lâm sàng, các thông số cận lâm sàng (kháng thể IgG, nồng độ IgE toàn phần và BCAT) ở nhiều thời điểm khác nhau (sau 1; 3 và 6 tháng). Kết quả điều trị cuối cùng được phân thành ba mức là khỏi, giảm và không khỏi theo các tiêu chí của một số nghiên cứu trước đây.

4.2.1.2. Sự thay đổi các thông số lâm sàng và cận lâm sàng sau điều trị

- Kết quả đánh giá sau 1 tháng

Sau 1 tháng điều trị tỷ lệ một số triệu chứng giảm có ý nghĩa thống kê so với thời điểm trước điều trị như ngứa, mày đay (58,8%, giảm còn 26,3%, $p < 0,001$), dấu hiệu và triệu chứng xuất hiện thường xuyên (trước điều trị 42,5%, giảm còn 22,5%, $p < 0,001$), các triệu chứng tiêu hóa như đau bụng (trước điều trị 25,0%, giảm còn 13,8%, $p = 0,004$), chán ăn, buồn nôn (trước điều trị 17,5%, sau điều trị giảm còn 7,5%, $p = 0,008$), rối loạn tiêu hóa (trước điều trị 15,0%, giảm còn 5,0%, $p = 0,008$), đau đầu (trước điều trị 22,5%, giảm còn 15,0%, $p = 0,031$), ho khan kéo dài (trước điều trị 16,2%, sau điều trị 1 tháng còn 6,3%, khác biệt có ý nghĩa với $p = 0,008$). Tỷ lệ giảm một số triệu chứng khác như nổi mẩn đỏ, vết hay lằn đỏ ở da,

ban đỏ từng vùng, ATDC/ban trườn dưới da, chóng mặt, rối loạn giấc ngủ, đau ngực, khó thở, khô khè chưa có ý nghĩa thống kê. Hiện tượng giảm tỷ lệ xuất hiện khác nhau ở các triệu chứng khác nhau cũng được ghi nhận ở một số nghiên cứu khác. Đỗ Như Bình và cs dùng albendazole (400 mg/kg x 2 lần/ngày x 14 ngày) điều trị BN bệnh ATGĐCM sau một tháng đánh giá lại thấy tỷ lệ BN hết triệu chứng lâm sàng sau điều trị là 48,1%, có 51,9% BN vẫn còn triệu chứng lâm sàng. Các triệu chứng lâm sàng giảm rõ rệt là ban dát trước điều trị 27,2%, sau điều trị 1 tháng giảm còn 0% ($p < 0,05$), triệu chứng ban sẩn trước điều trị 65,0%, sau điều trị 1 tháng còn 13,0% ($p < 0,05$), triệu chứng ngứa trước điều trị 86,4%, sau điều trị 1 tháng còn 35,2% ($p < 0,05$), tê bì (giảm từ 36,9% xuống còn 14,8%), các triệu chứng giảm không ý nghĩa là sẩn ngứa mạn tính và mày đay mạn tính, các triệu chứng hô hấp, tiêu hóa, đau đầu, đây là những triệu chứng gặp với tỷ lệ thấp [119]. Nguyễn Văn Chương và cs (2014) điều trị 102 BN mắc bệnh ATGĐCM tại miền Trung - Tây Nguyên bằng albendazole (15 mg/kg x 21 ngày), tỷ lệ còn các triệu chứng lâm sàng sau 1 tháng là 78,16% [8]. Wiśniewska-Ligier và cs (2012) nghiên cứu tiến triển lâm sàng trên trẻ em thấy tỷ lệ hạch to giảm có ý nghĩa thống kê từ 29,1% xuống còn 17,5%, đau bụng giảm từ 35,0% xuống còn 29,1% tuy nhiên khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê, tỷ lệ đau đầu không thay đổi (18,4%) [71]. Kết quả nghiên cứu trong luận án cùng với một số nghiên cứu khác cho thấy sau 1 tháng mặc dù tần suất xuất hiện một số triệu chứng đã giảm tuy nhiên tỷ lệ giảm chưa nhiều và nhiều triệu chứng vẫn chưa thay đổi tần suất xuất hiện.

Kết quả đánh giá sự thay đổi các thông số cận lâm sàng cho thấy, sau 1 tháng điều trị, số lượng BCAT trung bình giảm có ý nghĩa so với trước điều trị (sau điều trị 1 tháng là 573 ± 401 tế bào/mm³, so với trước điều trị là 896 ± 481 tế bào/mm³, sự khác biệt có ý nghĩa ($p < 0,001$). Có 53,8% BN tỷ lệ BCAT trở về giới hạn bình thường (< 500 tế bào/mm³), không còn trường hợp nào tăng BCAT mức độ trung bình ($1.500 - < 5.000$ tế bào/mm³). Nồng độ IgE trung bình sau điều trị 1 tháng giảm có ý nghĩa so với trước điều trị ($694,0 \pm 670,3$ IU/mL so với $871,9 \pm 723,3$ IU/mL, $p < 0,001$). Có 11,3% BN IgE toàn phần về giới hạn bình thường. Giá trị mật độ quang OD trung bình của xét nghiệm ELISA IgG sau điều trị 1 tháng là 1,19

$\pm 0,85$, giảm có ý nghĩa so với trước điều trị ($1,35 \pm 0,89$, $p = 0,039$). Chỉ có 6,3% BN có xét nghiệm ELISA tìm anti-*Toxocara* spp. IgG huyết thanh âm tính. Kết quả luận án cho thấy các thông số cận lâm sàng sử dụng trong chẩn đoán bệnh ATGDĐCM có sự cải thiện sau điều trị. Giá trị trung bình của tất cả các thông số BCAT, IgE toàn phần và IgG đặc hiệu đều giảm có ý nghĩa ở thời điểm 1 tháng sau điều trị so với giá trị trước điều trị. Tuy nhiên về tỷ lệ bình thường hóa, có sự khác biệt rõ ràng. Tỷ lệ BCAT trở về bình thường (53,8%) là cao nhất, sau đó là tỷ lệ IgE về mức bình thường (11,3%), tỷ lệ IgG âm tính rất thấp (6,3%). Kết quả của luận án phù hợp với một số nghiên cứu khác. Huỳnh Hồng Quang và cs (2019) nghiên cứu đánh giá hiệu quả và độ an toàn thuốc thiabendazole trong điều trị hội chứng AT di chuyển do KST (gồm giun *Gnathostoma spinigerum*, *Toxocara* spp. (có 30/86 BN), *Strongyloides stercoralis*) ở người, sau 2 tháng thấy tỷ lệ BN có BCAT bình thường là 93,9%, tỷ lệ xét nghiệm IgG âm tính là 19,85% [174]. Nguyễn Văn Chương và cs (2014) thấy tỷ lệ tăng BCAT ($> 6,0\%$) sau 1 tháng là 51,72% [8]. Magnaval (1995) thấy thời điểm 1 tháng sau điều trị đặc hiệu, số lượng BCAT giảm rõ rệt trong khi đó nồng độ IgE toàn phần và IgE đặc hiệu giảm chưa có ý nghĩa so với trước điều trị, xét nghiệm Western - blot (phát hiện IgG đặc hiệu) thấy 6/80 (7,5%) BN âm tính [76]. Cũng có tác giả thấy sự biến động các thông số cận lâm sàng khác nhau không đáng kể ở thời điểm 1 tháng sau khi điều trị. Đỗ Như Bình và cs (2020) đánh giá BN 1 tháng sau điều trị thấy tỷ lệ tăng BCAT không khác biệt trước và sau điều trị (14,8% so với 11,1%), số lượng BCAT cũng không thay đổi ($4,4 \pm 3,3 \times 10^3$ so với $4,4 \pm 2,3 \times 10^3$ tế bào/mm³), 100% vẫn có xét nghiệm ELISA dương tính, không có sự liên quan giữa các chỉ số BCAT, nồng độ IgE toàn phần, mật độ quang (OD) của IgG với sự thay đổi các triệu chứng lâm sàng [119]. Tuy nhiên, kết quả nghiên cứu của luận án phù hợp với đa số các nghiên cứu khác cho thấy các thông số cận lâm sàng đều biến đổi và BCAT giảm nhanh nhất, cả về giá trị tuyệt đối và tỷ lệ BN có số lượng BCAT ở mức bình thường.

- Kết quả đánh giá sau 3 tháng

Sau 3 tháng điều trị, hầu hết các triệu chứng đã giảm có ý nghĩa thống kê, ngoại trừ rối loạn giấc ngủ (trước điều trị 10,0%, sau điều trị 3 tháng còn 3,8%, $p =$

0,125). Có một số triệu chứng hết hoàn toàn như đau ngực, khó thở, khô khè. Kết quả nghiên cứu của luận án phù hợp với nghiên cứu của một số tác giả khác cho thấy hầu hết các triệu chứng lâm sàng bệnh AT giun đũa chó, mèo giảm rõ rệt 3 tháng sau khi điều trị đặc hiệu. Nghiên cứu của Wisniewska-Ligier và cs (2012) thấy sau 3 tháng điều trị tỷ lệ đau bụng giảm rõ rệt (23,9% xuống còn 8,7%), hạch to (28,3% xuống còn 8,7%) [71]. Mặc dù vậy thì có một số triệu chứng tỷ lệ giảm không có ý nghĩa thống kê. Nguyễn Văn Chương và cs (2014) điều trị 102 BN mắc bệnh ATGĐCM tại miền Trung - Tây Nguyên bằng albendazole (15 mg/kg x 21 ngày), tỷ lệ còn các triệu chứng lâm sàng sau 3 tháng giảm không nhiều so với sau 1 tháng (57,14% so với 78,16%), có 9 BN thất bại điều trị sau 3 tháng [8]. Wisniewska-Ligier và cs (2012) cũng ghi nhận sau 3 tháng, các triệu chứng như đau đầu, chán ăn giảm chưa có ý nghĩa thống kê so với thời điểm trước điều trị [71].

Về cận lâm sàng, các thông số tiếp tục giảm so với trước điều trị. Tỷ lệ BCAT về bình thường (< 500 tế bào/mm³) là 80,0%, tỷ lệ BCAT còn tăng 20,0%. Số lượng BCAT trung bình sau 3 tháng điều trị là 372 ± 245 tế bào/mm³. Nồng độ IgE toàn phần trong huyết thanh về bình thường (< 130 IU/mL) là 28,7%, IgE còn tăng 71,3%, giá trị của nồng độ IgE huyết thanh phân bố trong khoảng 55,0 - 2.560 IU/mL, trung bình $416,0 \pm 469,7$ IU/mL. Xét nghiệm ELISA phát hiện anti-*Toxocara* spp. IgG sau điều trị 3 tháng tỷ lệ âm tính (OD $< 0,35$) là 8,8%, còn dương tính nhưng giảm $\geq 30,0\%$ OD so với trước điều trị là 43,7%, mật độ quang giảm $< 30,0\%$ OD so với trước điều trị là 27,5% và mật độ quang không giảm hoặc tăng so với trước điều trị là 20,0%. Kết quả nghiên cứu của luận án cho thấy BCAT giảm nhanh hơn so với IgE toàn phần và IgG đặc hiệu. Hầu hết BN có giá trị BCAT về mức bình thường (80,0%), trong khi đó tỷ lệ này với IgE là 28,7%, với IgG là 8,8%. Kết quả của luận án tương đối phù hợp với kết quả của Nguyễn Văn Chương và cs (2014). Tại thời điểm 3 tháng sau điều trị đặc hiệu, xét nghiệm ELISA còn 62,64% BN dương tính, tỷ lệ tăng BCAT ($> 6\%$) là 23,08% [8]. Nghiên cứu của Niedworok (2008) và cs điều trị 45 trẻ em bị bệnh ATGĐCM thấy sau 3 tháng tỷ lệ BCAT trung bình giảm từ 5,58% xuống còn 5,1%; nồng độ IgE toàn phần từ 385,48 IU/mL xuống còn 264,33 IU/mL [175].

- Đánh giá kết quả sau 6 tháng

Sau điều trị 6 tháng tất cả các triệu chứng giảm có ý nghĩa thống kê so với trước điều trị, có một số triệu chứng hết hẳn như ATDC/ban trườn dưới da, chán ăn, buồn nôn, rối loạn giấc ngủ, đau ngực, khó thở, khô khè. Kết quả của luận án phù hợp với một số nghiên cứu khác, sau 6 tháng hầu hết triệu chứng lâm sàng đã giảm tần suất hoặc hết. Huỳnh Hồng Quang và cs (2019) nghiên cứu đánh giá hiệu quả và độ an toàn thuốc thiabendazole trong điều trị hội chứng ATDC do KST (gồm giun *Gnathostoma spinigerum*, *Toxocara* spp. (có 30/86 BN), *Strongyloides stercoralis*) ở người thấy cải thiện về lâm sàng sau 6 tháng là 93,0% [174]. Nguyễn Văn Chương và cs (2014) điều trị 102 BN mắc bệnh ATGĐCM tại miền Trung - Tây Nguyên bằng albendazole (15 mg/kg x 21 ngày), tỷ lệ còn các triệu chứng lâm sàng sau 6 tháng là 17,07% [8].

Về cận lâm sàng, 93,8% BN có BCAT bình thường (< 500 tế bào/mm³), chỉ còn 6,2% tăng BCAT. Nồng độ IgE toàn phần trong huyết thanh về bình thường (< 130 IU/mL) là 65,0%, IgE còn tăng 35,0%. Có 11,3% BN xét nghiệm anti-*Toxocara* spp. IgG ELISA âm tính nhưng hầu hết mật độ quang đã giảm (giảm $\geq 30,0\%$ OD so với trước điều trị là 54,0%, giảm $< 30,0\%$ OD so với trước điều trị là 29,7% không giảm hoặc tăng so với trước điều trị là 4,1%). Kết quả nghiên cứu cho thấy BCAT trở về mức bình thường ở hầu hết BN bệnh ATGĐCM 6 tháng sau điều trị. Nồng độ IgE toàn phần cũng trở về mức bình thường ở đa số trường hợp, tuy nhiên chỉ có tỷ lệ nhỏ có xét nghiệm anti-*Toxocara* spp. IgG ELISA âm tính. Kết quả một số nghiên cứu cũng cho thấy tỷ lệ cao các BN có BCAT trở về mức bình thường 6 tháng sau điều trị như 87,09% [8], 97,6% [174]. Nghiên cứu của Niedworok (2008) và cs điều trị 45 trẻ em bị bệnh ATGĐCM thấy sau 6 tháng tỷ lệ BCAT trung bình giảm từ 5,58% xuống còn 4,8%; nồng độ IgE toàn phần từ 385,48 IU/mL xuống còn 233,34 IU/mL, mặc dù vẫn cao hơn giá trị bình thường nhưng đã giảm đáng kể [175].

Tỷ lệ BN xét nghiệm anti-*Toxocara* spp. IgG ELISA dương tính vẫn còn cao (87,8%) mặc dù ở hầu hết BN mật độ quang đã giảm. Tỷ lệ xét nghiệm IgG ELISA âm tính trong luận án thấp hơn so với kết quả của một số nghiên cứu tại Việt Nam.

Nghiên cứu của Nguyễn Văn Chương và cs (2014) tại miền Trung - Tây Nguyên xét nghiệm ELISA sau 6 tháng có 71,5% BN âm tính [8]. Nghiên cứu của Huỳnh Hồng Quang và cs (2019) thấy tỷ lệ xét nghiệm IgG âm tính là 87,2%, có thể do trong nghiên cứu bao gồm cả những người nhiễm KST khác (*Gnathostoma spinigerum*, *Strongyloides stercoralis*) ngoài những BN nhiễm *Toxocara* spp. [174]. Kết quả xét nghiệm sau điều trị trong luận án phù hợp với một số nghiên cứu trên thế giới cho thấy trong các chỉ số xét nghiệm áp dụng trong chẩn đoán *Toxocara* spp. bao gồm BCAT có tốc độ giảm nhanh nhất, sau đó là IgE, trong khi đó hiệu giá kháng thể IgG giảm rất chậm. Elefant và cs (2006) theo dõi biến động hiệu giá kháng thể trên 23 BN toxocariasis sau điều trị, kết quả cho thấy hiệu giá IgG trung bình chỉ giảm đáng kể từ năm thứ tư sau điều trị, trong khi đó hiệu giá IgA trung bình giảm sau năm thứ hai, hiệu giá kháng thể IgE giảm sớm hơn, ngay sau năm thứ nhất, bạch cầu và BCAT cũng giảm rõ rệt ở năm thứ nhất sau điều trị. Tác giả không tìm thấy mối tương quan giữa hiệu giá IgG và các biểu hiện lâm sàng. Có BN bị thể ATDC nội tạng không có biểu hiện lâm sàng nhưng có hiệu giá IgG rất cao, trong khi một BN khác có biểu hiện ở phổi, sốt và đau bụng nhưng hiệu giá IgG rất thấp. Một BN mắc cả thể nội tạng và mắt, hiệu giá IgG ban đầu là 1/160 và 6 tháng sau khi điều trị hiệu giá tăng lên 1/640. Sự tăng mức độ kháng thể sau điều trị có thể được giải thích bởi sự phá hủy AT và giải phóng kháng nguyên do tác động điều trị [52]. Sự thay đổi chậm của IgG đặc hiệu kháng *Toxocara* spp. đã được báo cáo trong nhiều nghiên cứu. Bass (1987) mô tả một trường hợp trẻ em bị toxocariasis thể VLM, 2 năm sau điều trị bằng thiabendazole xét nghiệm IgG ELISA mới âm tính [75]. Stürchler và cs (1989) theo dõi 34 BN mắc bệnh ATGĐCM, 6 tháng sau khi điều trị đặc hiệu (albendazole hoặc thiabendazole) mức kháng thể vẫn không giảm so với trước điều trị [74]. IgG-ELISA có thể là xét nghiệm giá trị trong chẩn đoán bệnh ATGĐCM nhưng có thể không phải là dấu hiệu hữu ích để theo dõi điều trị vì kháng thể IgG có thể tồn tại trong thời gian dài và sự thay đổi không thể đoán trước trong quá trình theo dõi. Małafiej và Spiewak (2001) theo dõi 168 trẻ em bị *Toxocara* spp., sau khi điều trị 1 năm tỷ lệ xét nghiệm ELISA IgG còn dương tính là 79,0%, sau 2 năm là 76,0%, sau 3 năm là 63,0%, sau 4 - 7 năm là 57,0%; mức độ

giảm hiệu giá trung bình so với trước điều trị, sau 1; 2; 3 và 4 - 7 năm là 60,0%, 52,0%, 49,0% và 39,0% [114]. Nghiên cứu của Niedworok (2008) và cs điều trị 45 trẻ em bị bệnh ATGĐCM thấy sau 6 tháng có 66,6% trẻ giảm hiệu giá kháng thể, 24,5% trẻ hiệu giá kháng thể vẫn ở mức trước khi điều trị và ở 4 trẻ (8,8%) hiệu giá kháng thể tăng lên so với ban đầu [175]. Kết quả của luận án cùng với những nghiên cứu cho thấy rằng việc định lượng mức độ kháng thể IgG ít ý nghĩa trong đánh giá hiệu quả của điều trị đặc hiệu.

4.2.1.3. Kết quả điều trị cuối cùng

Kết quả điều trị cuối cùng ở thời điểm 6 tháng sau khi điều trị cho thấy tỷ lệ khỏi bệnh là 86,3%, giảm bệnh 10,0% và không khỏi 3,7%. Một số nghiên cứu tại Việt Nam cũng cho thấy kết quả cao của thiabendazole trong điều trị bệnh ATGĐCM. Nguyễn Văn Chương, Huỳnh Hồng Quang (2013) nghiên cứu thấy thuốc thiabendazole đường uống cho hiệu lực cao trên ca bệnh ATDC dưới da điển hình với tỷ lệ khỏi 96,5% [73]. Huỳnh Hồng Quang và cs (2019) nghiên cứu đánh giá kết quả và độ an toàn thuốc thiabendazole trong điều trị hội chứng ATDC do KST (gồm giun *Gnathostoma spinigerum*, *Toxocara* spp. (có 30/86 BN), *Strongyloides stercoralis*) ở người thấy cải thiện về lâm sàng sau 2 tháng là 87,2%, sau 6 tháng là 93,0% [174]. So với hiệu quả của albendazole, thuốc dùng phổ biến nhất trong điều trị bệnh ATGĐCM thì tỷ lệ chữa khỏi của thiabendazole trong một số nghiên cứu tương tự hiệu quả của albendazole. Stürchler (1989) nghiên cứu so sánh hiệu quả của albendazole và thiabendazole thấy hai thuốc có hiệu quả tương đương nhau trong điều trị bệnh ATGĐCM [74]. Nguyễn Thị Hồng Thê và cs (2004) sử dụng albendazole cho trẻ em, liều 10 mg/kg/ngày x 10 - 28 ngày, tỷ lệ đáp ứng tốt là 94,5% [103]. Nguyễn Văn Chương và cs (2014) điều trị 102 BN mắc bệnh ATGĐCM tại miền Trung - Tây Nguyên bằng albendazole (15 mg/kg x 21 ngày), tỷ lệ còn các triệu chứng lâm sàng sau 1 tháng là 78,16%, sau 3 tháng là 57,14%, sau 6 tháng là 17,07% [8]. Nghiên cứu của Hombu thấy hiệu quả của albendazole liệu trình kéo dài cũng chỉ đạt 78,0% [13].

Thiabendazole được coi là một trong những benzimidazole mạnh nhất với phổ tác dụng rộng. Cho tới nay vẫn chưa ghi nhận sự kháng thuốc của giun sán với thiabendazole ở người, mặc dù sự kháng thuốc đã được báo cáo trong các nghiên

cứu về thú y [167]. Tỷ lệ chữa khỏi trong luận án cao hơn một số quan sát trước đó của các tác giả nước ngoài. Stürchler (1989) thông báo tỷ lệ chữa khỏi của thiabendazole là 53,0% [74]. Magnaval (1987) báo cáo tỷ lệ chữa khỏi các biểu hiện lâm sàng là 50,0% [170]. Sự khác biệt có thể là do đánh giá trong nghiên cứu của chúng tôi muộn hơn. Các tác giả khác chỉ đánh giá 1 tháng sau điều trị, còn trong luận án này kết quả đánh giá cuối cùng là sau 6 tháng. Dựa trên kết quả nghiên cứu sự thay đổi các thông số lâm sàng, cận lâm sàng theo thời gian thì 1 tháng sau điều trị là khá sớm để đánh giá hiệu lực. Magnaval (2002) khuyến cáo nên đánh giá về mặt lâm sàng trong khoảng 4 đến 6 tuần sau điều trị [176], tuy nhiên chưa có các nghiên cứu khác chứng minh quan điểm này. Theo kết quả nghiên cứu trong luận án, chúng tôi thấy đánh giá kết quả điều trị, cả lâm sàng và cận lâm sàng, tốt nhất là ở thời điểm 3 hoặc 6 tháng sau điều trị đặc hiệu.

4.2.2. Tính an toàn của thiabendazole trong điều trị bệnh ấu trùng giun đũa chó, mèo ở người

Trong luận án, tính an toàn của thiabendazole được đánh giá trên các chỉ tiêu chính là sự xuất hiện các tác dụng không mong muốn khi dùng thuốc và sự thay đổi của các enzyme gan, chỉ số huyết học ở các thời điểm điều trị khác nhau.

4.2.2.1. Sự xuất hiện tác dụng không mong muốn sau khi dùng thiabendazole

- Tỷ lệ xuất hiện tác dụng không mong muốn

Kết quả nghiên cứu tác dụng không mong muốn của thuốc thiabendazole cho thấy, 33,8% BN có tác dụng không mong muốn. Tỷ lệ này khá cao và phù hợp với nhận xét của một số tác giả, tần suất gặp các tác dụng không mong muốn sau khi dùng thiabendazole thường cao [177]. Thiabendazole được coi là thuốc có tỷ lệ xuất hiện tác dụng không mong muốn cao, tuy nhiên tỷ lệ này rất khác nhau trong các công bố. Có những nghiên cứu cho thấy tỷ lệ này khá cao nhưng cũng có nghiên cứu cho thấy tỷ lệ này thấp. Stürchler (1987) nghiên cứu sử dụng thiabendazole trong điều trị bệnh ATGDCM thấy tỷ lệ xuất hiện các tác dụng không mong muốn là 60,0% [74]. Bisoffi và cs (2011) nghiên cứu thấy các tỷ lệ gặp tác dụng không mong muốn của thiabendazole (25 mg/kg x 2 lần/ngày x 2 ngày điều trị giun lươn)

là 73,1% [178]. Rafael Igual-Adell và cs (2004) thông báo tỷ lệ gặp tác dụng không mong muốn của thiabendazole (25 mg/kg x 2 lần/ngày x 3 ngày) tương đối thấp (16,0%) [179]. Tại Việt Nam có nghiên cứu cho thấy tỷ lệ gặp tác dụng không mong muốn của thiabendazole cũng khá thấp [174].

Trong các nghiên cứu so sánh với thuốc điều trị giun khác, thiabendazole thường có tỷ lệ xuất hiện tác dụng không mong muốn cao hơn. Cabié và cs (1996), so sánh thiabendazole và albendazole thấy tỷ lệ xuất hiện tác dụng không mong muốn ở nhóm dùng thiabendazole (7/26) cao hơn so với nhóm dùng albendazole (0/18, $p = 0,01$) [180]. Adenusi và cs (2003) thấy tỷ lệ BN có tác dụng không mong muốn khi dùng thiabendazole (67,89%) cao hơn có ý nghĩa so với nhóm dùng ivermectin (31,15%) [181]. Bisoffi và cs (2011) nghiên cứu so sánh thiabendazole và ivermectin trong điều trị giun lươn thấy tỷ lệ xuất hiện tác dụng không mong muốn ở BN điều trị bằng thiabendazole (73,1%) cao hơn so với ivermectin (20,9%) [178].

- Thời gian xuất hiện và tồn tại của tác dụng không mong muốn

Ở phần lớn BN tham gia nghiên cứu tác dụng không mong muốn xuất hiện sớm và tồn tại trong thời gian ngắn, ngoại trừ chóng mặt, nhức đầu kéo dài tới ngày thứ 7. Kết quả nghiên cứu trong luận án phù hợp với kết quả của một số tác giả khác, đều thấy tác dụng không mong muốn khi điều trị bằng thiabendazole thường xuất hiện sớm. Adenusi và cs (2003) thấy 95,0% tác dụng không mong muốn xuất hiện trong vòng 3 ngày [181]. Nghiên cứu của Cabie (1996) trên 26 BN mắc bệnh giun xoắn, thời gian trung bình sau khi bắt đầu điều trị cho đến khi xuất hiện tác dụng không mong muốn là $6,1 \pm 2,9$ ngày (phạm vi 2 - 10 ngày) [180]. Kết quả nghiên cứu trong luận án thấy tỷ lệ gặp tác dụng không mong muốn khá cao ở BN điều trị bằng thiabendazole. Tuy nhiên, theo Aronson, tỷ lệ thực sự có thể thấp hơn do các phản ứng dị ứng ở một số BN do sự phá hủy của KST dưới tác động điều trị chứ không phải do thuốc thiabendazole gây ra [182].

- Các biểu hiện tác dụng không mong muốn

Tác dụng không mong muốn phát hiện ở BN hay gặp nhất là chóng mặt và/hoặc nhức đầu 18,8%, ngoài ra còn gặp đau bụng, buồn nôn 6,3%, tiêu phân sệt

5,0% và ngứa, phát ban khi dùng thuốc là 3,7%. Không gặp triệu chứng sốt, đau cơ hoặc rụng tóc. Không có tác dụng không mong muốn nghiêm trọng nào được báo cáo trong quá trình điều trị và tất cả các BN đều hoàn thành phác đồ điều trị. Kết quả này tương đồng với một số nghiên cứu khác cho thấy các tác dụng phụ không mong muốn thường là các biểu hiện liên quan tới thần kinh, tiêu hóa, da. Trong nghiên cứu của Huỳnh Hồng Quang và cs (2019) gặp tác dụng không mong muốn khi dùng thiabendazole là nhức đầu (2,3%), buồn nôn (2,3%), chán ăn, đau bụng nhẹ (1,2%), ngứa, mày đay (1,2%); có 1 BN nôn sau uống thuốc [174]. Cabié và cs (1996) nghiên cứu thấy các tác dụng không mong muốn ở 26 BN dùng thiabendazole là phản ứng da có 5 trường hợp (trong đó có 2 trường hợp nổi mề đay; 3 trường hợp phát ban dát sẩn toàn thân), 3 trường hợp rối loạn thần kinh (chóng mặt, nhức đầu, ù tai và sợ ánh sáng), 3 trường hợp rối loạn tiêu hóa (đau thượng vị, buồn nôn và nôn mửa) và một BN có tình trạng rối loạn tâm thần [180]. Gann và cs (1994) thấy tác dụng không mong muốn hay gặp nhất ở 19 BN dùng thiabendazole là mất định hướng (17/19 BN), mệt mỏi (15/19 BN), buồn nôn (13/19 BN), chán ăn (11/19 BN) [183]. Adenusi và cs (2003) thấy tác dụng không mong muốn của thiabendazole hay gặp là chóng mặt (53,21%), mệt mỏi (49,54%), buồn nôn (44,95%), chán ăn (34,78%), mất định hướng (14,68%), đau đầu (6,42%), đau bụng (5,5%) [181]. Rafael Igual-Adell và cs (2004) gặp các biểu hiện suy nhược, đau đầu và mất phương hướng [179]. Bisoffi và cs (2011) nghiên cứu thấy các tác dụng phụ hay gặp nhất với thiabendazole là chóng mặt, buồn nôn, nôn, mất ngủ [178]. Theo James S. McCarthy và Thomas A. Moore (2015) các tác dụng không mong muốn thường gặp gồm chán ăn, buồn nôn, nôn, tiêu chảy, nhức đầu, chóng mặt, buồn ngủ, rối loạn thị giác [184].

- Mức độ nặng của tác dụng không mong muốn

Các tác dụng không mong muốn sau khi điều trị bằng thuốc thiabendazole được xếp vào mức độ nhẹ, trung bình. Không có BN nào xuất hiện tác dụng không mong muốn nặng, phải ngừng điều trị. Tác dụng không mong muốn thường được phân thành ba mức độ là nhẹ (không phải xử trí gì), trung bình (cần xử trí bằng thuốc, nhưng vẫn tiếp tục liệu trình điều trị), nặng (cần ngừng điều trị, xử trí bằng

các can thiệp tích cực hơn). Trong đa số các nghiên cứu về thiabendazole thì tỷ lệ tác dụng không mong muốn cao nhưng tỷ lệ mức độ nặng thấp. Bisoffi và cs (2011) nghiên cứu thấy không có tác dụng không mong muốn nghiêm trọng nào được ghi nhận, có 45,6% BN có tác dụng không mong muốn ở mức 1 [178]. Tại Việt Nam, Nguyễn Văn Chương, Huỳnh Hồng Quang (2013) nghiên cứu thấy thuốc thiabendazole đường uống điều trị bệnh ATDC dưới da dung nạp tốt, không kèm theo tác dụng không mong muốn nghiêm trọng [73]. Cũng có một số thông báo về các trường hợp có xuất hiện mức độ nặng tuy nhiên tỷ lệ rất thấp, đa số là các thông báo ca bệnh. Cabié và cs (1996) nghiên cứu thấy 1/26 BN phải nhập viện điều trị vì phát ban nhiều và tình trạng rối loạn tâm thần, 2/26 BN phải ngừng điều trị thiabendazole vì chóng mặt và sợ ánh sáng [180]. Một số BN với hội chứng Stevens - Johnson và phù thần kinh mạch đã được báo cáo nhưng rất hiếm [184]. Một số trường hợp xuất hiện tổn thương gan nặng nhưng chỉ là những ca bệnh, rất hiếm gặp [185], [186], [187], [188].

4.2.2.2. Sự biến đổi các enzyme gan

Nghiên cứu trên động vật thực nghiệm tổn thương cơ quan đích chính của thiabendazole là tuyến giáp và gan. Ở người, thiabendazole chủ yếu gây tổn thương gan, gây ra ứ mật trong gan nặng và kéo dài, liên quan đến buồn nôn, ngứa và phát ban [189], [190].

Kết quả đánh giá sự biến đổi của các enzyme gan theo thời gian trong luận án cho thấy ở các thời điểm đánh giá (1; 3 và 6 tháng sau điều trị), tỷ lệ tăng AST và ALT cũng như các giá trị trung bình đều không thay đổi, ngoại trừ ở thời điểm 6 tháng sau điều trị. Tỷ lệ ALT trong giới hạn bình thường sau 6 tháng điều trị là 82,4% (tăng so với trước điều trị, 66,2%, $p = 0,002$); giá trị trung bình của ALT sau 6 tháng điều trị là $22,04 \pm 11,22$ U/L, khác biệt có ý nghĩa so với giá trị trung bình của ALT trước điều trị ($27,7 \pm 15,96$ U/L, $p < 0,001$). Tỷ lệ BN có ALT trong giới hạn bình thường tăng lên có thể liên quan đến sự hồi phục của các tổn thương ở gan. Kết quả này phù hợp với Huỳnh Hồng Quang và cs (2019) thấy các thông số haemoglobin, haematocrit, bạch cầu, ALT, AST không khác biệt giữa trước và 2 tháng, 6 tháng sau điều trị bằng thiabendazole [174].

Trên thế giới một số thống kê cho thấy tỷ lệ gặp tổn thương gan do thiabendazole tương đối thấp. Tại Mỹ từ 2004 đến 2013 có 899 BN tổn thương gan do thuốc, trong đó có 409 (46,0%) trường hợp tổn thương gan do các loại thuốc kháng sinh, tuy nhiên không trường hợp nào do thuốc điều trị giun (trong đó có thiabendazole) [191]. Hầu hết các trường hợp tổn thương gan là những thông báo ca bệnh, hiếm gặp. Hennekeuser và cs (1969) điều trị 23 BN mắc bệnh giun xoắn bằng thiabendazole (50 mg/kg/ngày x 10 ngày), có 1 BN xuất hiện tổn thương gan, tăng ALT và AST, sinh thiết gan thấy hoại tử tế bào gan và tắc mật [185]. Davidson (1988) mô tả một trường hợp sau khi dùng thiabendazole điều trị giun lươn xuất hiện vàng da, tăng enzyme gan (ALT = 102 U/L, phosphatase kiềm 350 U/L), sinh thiết thấy ứ mật trong gan, vàng da giảm dần sau 6 tháng, enzyme vẫn tăng trong 12 tháng [186]. Bion (1995) mô tả một trường hợp vàng da, tăng enzyme gan (bilirubin 27,2 mg/dL, ALT 5,5 lần bình thường, phosphatase kiềm tăng 8 lần bình thường, GGT tăng 29 lần bình thường), sinh thiết gan cho thấy ứ mật trong gan, tổn thương phục hồi chậm và tăng GGT kéo dài 6 năm sau đó [187]. Skandrani (1997) mô tả một trường hợp vàng da, tăng enzyme gan sau khi dùng thiabendazole (bilirubin 18,3 mg/dL, ALT tăng 2,5 lần bình thường, phosphatase kiềm tăng 1,5 lần bình thường), sinh thiết gan thấy ứ mật trong gan và mất đường mật; ứ mật nặng kéo dài tiến triển thành xơ gan; BN phải ghép gan 1,5 năm sau khi khởi phát [188]. Eland (1998) mô tả hai trường hợp viêm gan, vàng da ứ mật, xuất hiện 2 - 3 tuần sau khi dùng thiabendazole, tổn thương phục hồi chậm và không hoàn toàn [192].

Thiabendazole không được coi là lựa chọn ưu tiên trong điều trị bệnh toxocariasis do lo ngại về tác dụng không mong muốn [160]. Tuy nhiên, Stürchler (1989) báo cáo sự tương đồng về khả năng dung nạp thuốc giữa albendazole và thiabendazole trong điều trị bệnh ATGĐCM [74]. Hơn nữa, đã có một số báo cáo về việc trẻ em dùng thiabendazole trong thời gian dài hơn 2 tuần mà không có tác dụng không mong muốn đáng kể [193]. Kết quả của chúng tôi cùng với những phát hiện khác ủng hộ việc sử dụng thiabendazole như một giải pháp thay thế cho những BN mắc bệnh ATGĐCM.

4.2.2.3. Sự biến đổi các chỉ số huyết học

Các tác dụng không mong muốn bao gồm chóng mặt, buồn nôn và nôn đã được quan sát thấy trên lâm sàng ở các nghiên cứu. Ngoài ra, một số tác dụng không mong muốn có thể nghiêm trọng như ứ mật, viêm gan ứ mật sau điều trị 2 hoặc 3 ngày với thiabendazole liều 25 mg/kg/ngày ở người bệnh giun lươn [176].

Tuy nhiên, về phương diện các tác dụng không mong muốn có thể của thiabendazole trên các chỉ số về huyết học chưa thấy y văn đề cập nhiều. Bạch cầu đóng vai trò quan trọng chống lại các tác nhân gây bệnh truyền nhiễm trong đó có KST bằng cách tăng số lượng để tiêu diệt mầm bệnh qua cơ chế độc tế bào. Hiện tại, một số nghiên cứu cho thấy ở người bị nhiễm *Toxocara* spp. có số lượng bạch cầu cao hơn so với người không bị nhiễm. Kết quả luận án cho thấy, tỷ lệ về số lượng bạch cầu trong giới hạn bình thường sau 6 tháng điều trị là 96,2%, khác biệt có ý nghĩa so với trước điều trị và sau điều trị 1 tháng ($p < 0,05$). Số lượng trung bình bạch cầu sau 6 tháng điều trị là 7.738 ± 1.267 tế bào/mm³, khác biệt có ý nghĩa so với trước điều trị, tuy nhiên không có ý nghĩa so với thời điểm sau điều trị 1 tháng và 3 tháng. Kết quả này cho thấy bạch cầu chung có đáp ứng với điều trị bằng phác đồ thiabendazole, tuy nhiên, sự đáp ứng này không mạnh như quan sát thấy ở BCAT. Trong khuyến cáo của nhà sản xuất thuốc thiabendazole có đề cập đến tình trạng giảm bạch cầu thoáng qua (transient leukopenia) sau điều trị, tuy nhiên, trong nghiên cứu chúng tôi không gặp BN nào có tác dụng không mong muốn này. Trong khi đó, Zubair và cs (2013) quan sát thấy người nhiễm giun đũa chó, mèo ở Ấn Độ có giá trị haemoglobin trung bình thấp hơn so với những người không bị nhiễm, từ đó các tác giả đặt giả thuyết bệnh giun đũa chó, mèo có liên quan đến tình trạng thiếu máu [194]. Kết quả luận án cho thấy tất cả 80 BN điều trị đều có số lượng hồng cầu trong giới hạn bình thường và không giảm trong suốt quá trình điều trị. Số lượng hồng cầu trung bình sau 6 tháng điều trị là $4,83 \pm 0,48 \times 10^6$ tế bào/mm³, khác biệt không có ý nghĩa so với thời điểm trước điều trị, sau điều trị 1 và 3 tháng. Tỷ lệ haemoglobin trong giới hạn bình thường sau 6 tháng điều trị là 98,8%, khác biệt không ý nghĩa so với các thời điểm điều trị trước đó. Nồng độ haemoglobin trung bình ở thời điểm 6 tháng sau điều trị là $14,2 \pm 1,3$ g/dL, không khác biệt so với trước điều trị và thời điểm 1, 3 tháng sau điều trị. Kết quả này cho thấy thiabendazole không gây tác dụng không mong muốn thiếu máu trên nhóm BN nghiên cứu.

KẾT LUẬN

1. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng ở người mắc bệnh ấu trùng giun đũa chó, mèo tại điểm nghiên cứu (2017 - 2019)

1.1. Đặc điểm lâm sàng bệnh ấu trùng giun đũa chó, mèo (n = 120)

- Tuổi trung bình là 41 ± 15 tuổi, nhóm tuổi 20 - < 60 tuổi chiếm 75,9%. Tỷ lệ phân bố theo giới nữ/nam là 1,67. Bệnh phân bố ở nhiều ngành nghề, trình độ học vấn khác nhau. Đa số có yếu tố liên quan bệnh, hay gặp nhất là nhà có nuôi chó và/hoặc nuôi mèo (50,8%), tiếp xúc gần với chó và/hoặc mèo (25,0%), tiếp xúc đất, phân (24,2%).

- Các triệu chứng thường gặp nhất ở da, niêm mạc (77,5%), sau đó là các biểu hiện thần kinh (35,0%), tiêu hóa (31,7%) và hô hấp (21,7%).

- Biểu hiện ở da và niêm mạc gồm mày đay (57,5%), mẩn ngứa (25,0%), ban đỏ từng vùng (18,3%), dấu hiệu ấu trùng di chuyển/ban trườn dưới da chiếm 10,0%.

- Biểu hiện trên hệ thần kinh gồm đau đầu 26,7%, chóng mặt 16,7% và rối loạn giấc ngủ 9,2%.

- Đau bụng mạn tính là triệu chứng hay gặp nhất trong nhóm các biểu hiện tiêu hóa (23,3%), ngoài ra còn gặp chán ăn, buồn nôn 16,7%, rối loạn tiêu hóa 15,0%, tổn thương gan trên chẩn đoán hình ảnh 8,3%.

- Biểu hiện hô hấp gồm ho khan 15,0%, đau ngực 5,8%, khó thở 3,3% và khò khè 2,5%.

1.2. Đặc điểm cận lâm sàng bệnh ấu trùng giun đũa chó, mèo (n = 120)

- Số lượng bạch cầu trong máu ngoại biên trung bình là 8.331 ± 1.904 tế bào/mm³, 16,7% bệnh nhân tăng số lượng bạch cầu (> 10.000 tế bào/mm³).

- Tất cả bệnh nhân đều có tăng số lượng bạch cầu ái toan trong máu ngoại biên nhưng 91,7% tăng mức độ nhẹ (từ 500 - < 1.500 tế bào/mm³).

- Nồng độ IgE toàn phần trong huyết thanh trung bình là $764,7 \pm 630,6$ IU/mL, 43,3% bệnh nhân có IgE tăng dưới 4 lần giới hạn bình thường (từ 130 - < 520 IU/mL).

- Mật độ quang của anti-*Toxocara* spp. IgG trung bình là $1,51 \pm 0,85$, phân bố giá trị từ 0,36 - 3,50.

- Chỉ số enzyme gan (AST, ALT, GGT) trung bình trong giới hạn bình thường, AST tăng là 40,8%; ALT tăng là 36,7%, GGT tăng là 38,3%.

- Có mối liên quan có ý nghĩa giữa số lượng bạch cầu ái toan và nồng độ IgE trong huyết thanh nhưng không có mối liên quan giữa IgG với bạch cầu ái toan và nồng độ IgE.

2. Kết quả và tính an toàn của thiabendazole trong điều trị người mắc bệnh ấu trùng giun đũa chó, mèo tại điểm nghiên cứu

2.1. Kết quả của thiabendazole trong điều trị người mắc bệnh ấu trùng giun đũa chó, mèo (n = 80)

- Sau điều trị 1 tháng, tỷ lệ khỏi bệnh là 31,2%, giảm bệnh 66,3% và không khỏi 2,5%.

- Sau điều trị 3 tháng, tỷ lệ khỏi bệnh là 78,8%, giảm bệnh 20,0% và không khỏi 1,2%.

- Sau điều trị 6 tháng, tỷ lệ khỏi bệnh là 86,3%, giảm bệnh 10,0% và không khỏi 3,7%.

2.2. Tính an toàn của thiabendazole trong điều trị người mắc bệnh ấu trùng giun đũa chó, mèo (n = 80)

- Biểu hiện tác dụng không mong muốn có thể của thuốc thiabendazole xuất hiện ở 33,8% bệnh nhân, gồm chóng mặt và/hoặc nhức đầu 18,8%, đau bụng, buồn nôn 6,3%, tiêu phân sệt 5,0% và ngứa, phát ban 3,7%. Các biểu hiện này tồn tại trong khoảng thời gian ngắn. Không có tác dụng không mong muốn nghiêm trọng nào, không trường hợp nào phải dừng nghiên cứu.

- Giá trị enzyme gan không tăng ở thời điểm 1 ; 3 và 6 tháng sau điều trị.

- Phác đồ điều trị bằng thiabendazole không gây tác dụng không mong muốn giảm bạch cầu chung hoặc gây thiếu máu trên nhóm bệnh nhân nghiên cứu.

KIẾN NGHỊ

1. Kết quả nghiên cứu cho thấy hiệu quả của thiabendazole trong điều trị bệnh ấu trùng giun đũa chó mèo ở người cao, liệu trình điều trị ngắn ngày, tác dụng không mong muốn nhẹ và thoáng qua. Do đó, thiabendazole nên là một lựa chọn điều trị trên lâm sàng.
2. Đề xuất công thức chẩn đoán ca bệnh ấu trùng giun đũa chó, mèo trên người là tiêu chuẩn tổ hợp gồm: triệu chứng lâm sàng, bạch cầu ái toan trong máu ngoại biên tăng, nồng độ IgE toàn phần huyết thanh tăng và xét nghiệm ELISA tìm kháng thể kháng *Toxocara* spp. IgG dương tính.
3. Sự tồn tại của kháng thể kháng *Toxocara* spp. IgG kéo dài và tỷ lệ chuyển đổi huyết thanh về âm tính sau điều trị thấp, không tương quan với tình trạng lâm sàng và các chỉ số cận lâm sàng khác. Do đó, kiến nghị theo dõi đánh giá kết quả điều trị bệnh ấu trùng giun đũa chó, mèo không nên chỉ dựa vào chỉ số IgG mà nên sử dụng chỉ số IgG bên cạnh các chỉ tiêu về lâm sàng, bạch cầu ái toan và nồng độ IgE toàn phần huyết thanh.

TÍNH KHOA HỌC, TÍNH MỚI, TÍNH THỰC TIỄN CỦA LUẬN ÁN

1. Đề tài có cơ sở lý luận khoa học và kiểm chứng bằng thực tiễn trên bệnh nhân đến khám tại trung tâm Medic, một cơ sở y tế phía nam Việt Nam có đông bệnh nhân nhiễm *Toxocara* spp. tới khám và điều trị hàng ngày. Đội ngũ nhân lực được đào tạo chuyên ngành và cơ sở vật chất hiện đại, đáp ứng đầy đủ trong việc triển khai thực hiện đề tài;
2. Đề tài được Hội đồng Khoa học và Đạo đức y sinh học của Viện Sốt rét - Ký sinh trùng - Côn trùng Trung ương xem xét, chỉnh sửa, bổ sung và đóng góp ý kiến cho khoa học và hợp lý. Dưới sự dẫn dắt và hướng dẫn của Quý Thầy Cô, các nhà khoa học trong và ngoài Viện có kinh nghiệm và uy tín là cơ sở tin cậy về tính khả thi trong thực hiện hơn nữa;
3. Nghiên cứu kết quả phác đồ thiabendazole trong điều trị bệnh nhân nhiễm *Toxocara* spp. và đánh giá tác dụng không mong muốn, tính an toàn của thuốc. Điểm mới của đề tài là tìm kiếm phác đồ hiệu quả, ngắn ngày, ít tác dụng không mong muốn trong điều trị bệnh ấu trùng giun đũa chó, mèo ở người làm tăng sự lựa chọn thuốc điều trị trên lâm sàng.

DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU ĐÃ CÔNG BỐ LIÊN QUAN ĐẾN NỘI DUNG LUẬN ÁN

1. Le Dinh Vinh Phuc, Cao Ba Loi, Huynh Hong Quang, Le Duc Vinh, Cao Truong Sinh, Vu Van Du, Que Anh Tram, Khong Minh Quang, Tang Xuan Hai, Tran Anh Le (2021). Clinical and Laboratory Findings among Patients with Toxocariasis in Medic Medical Center, Ho Chi Minh City, Vietnam in 2017-2019. *Iran J Parasitol.*, 16(4):1-10.
2. Le Dinh Vinh Phuc, Tang Xuan Hai, Cao Ba Loi, Huynh Hong Quang, Le Duc Vinh, Tran Anh Le (2021). The kinetic profile of clinical and laboratory findings and treatment outcome of patients with toxocariasis. *Trop Med Int Health.*, 00:1-8.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Overgaaauw P. A. M, van Knapen F. (2013). Veterinary and public health aspects of *Toxocara* spp. *Vet Parasitol.*, 193(4):398-403.
2. Rostami A., Riahi S. M., Holland C. V., *et al.* (2019). Seroprevalence estimates for toxocariasis in people worldwide: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis.*, 13(12): e0007809.
3. Zyoud S. H. (2017). Global toxocariasis research trends from 1932 to 2015: A bibliometric analysis. *Health Research Policy and Systems.*, 15(1):14.
4. Smith H., Holland C., Taylor M., *et al.* (2009). How common is human toxocariasis? Towards standardizing our knowledge. *Trends Parasitol.*, 25(4):182-8.
5. Holland C. V. (2017). Knowledge gaps in the epidemiology of *Toxocara*: the enigma remains. *Parasitology*, 144(1):81-94.
6. Woodhall D. M., Eberhard M. L., Parise M. E. (2014). Neglected parasitic infections in the United States: toxocariasis. *Am J Trop Med Hyg.*, 90(5):810-3.
7. De N. V., Trung N. V., Duyet L. V., Chai J. Y. (2013). Molecular diagnosis of an ocular toxocariasis patient in Vietnam. *Korean Journal of Parasitology*, 51(5):563-7.
8. Nguyễn Văn Chương, Huỳnh Hồng Quang, Bùi Văn Tuấn (2014). Nghiên cứu một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng trên bệnh ấu trùng giun đũa chó ở người tại miền Trung - Tây Nguyên và hiệu lực điều trị albendazole. *Tạp chí Phòng chống bệnh sốt rét và các bệnh ký sinh trùng*, số 4, tr.3-13.
9. Toan Nguyen, Cheong F. W., Liew J. W. K., *et al.* (2016). Seroprevalence of fascioliasis, toxocariasis, strongyloidiasis and cysticercosis in blood samples diagnosed in Medic Medical Center Laboratory, Ho Chi Minh City, Vietnam in 2012. *Parasites Vectors*, 9(1):486.
10. Nguyen Van De, Pham Ngoc Minh, Nguyen Ngoc Bich, Jong-Jil Chai (2020). Seroprevalence of Tissue and Luminal Helminths among Patients in Hanoi Medical University Hospital, Vietnam, 2018. *The Korean Journal of Parasitology*, 58(4):387-92.

11. Ma G., Holland C. V., Wang T. *et al.* (2018). Human toxocariasis. *Lancet Infect Dis.*, 18(1):e14-e24.
12. Maxine A. Papadakis, Stephen J. McPhee, Michael W. Rabow (2020). Current Medical Diagnosis and Treatment. Part 35: Protozoal and Helminthic Infections. Chapter 29: Toxocariasis.
13. Hombu A., Yoshida A., Kikuchi T., *et al.* (2019). Treatment of larva migrans syndrome with long-term administration of albendazole. *J. Microbiol. Immunol. Infect.*, 52(1):100-5.
14. FDA Chewable tablets and suspension mintagezol® (Thiabendazole).
15. Bộ Y tế (2020). Quyết định số 2140/QĐ-BYT ban hành ngày 22/5/2020 về việc ban hành Hướng dẫn chẩn đoán, điều trị và phòng bệnh ấu trùng giun đũa chó, mèo.
16. Bộ Y tế (2016). Quyết định số 4283/QĐ-BYT ban hành ngày 08/8/2016 về Tài liệu Định nghĩa trường hợp bệnh truyền nhiễm.
17. Wilder H.C. (1950). Nematode endophthalmitis. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol.*, 55:99-109.
18. Nichols R. L. (1956). The etiology of visceral larva migrans: Diagnostic morphology of infective second-stage *Toxocara* larvae. *J Parasitol.*, 42(4):349-62.
19. Beaver P. C., Snyder C. H., Carrera G. M., *et al.* (1952). Chronic eosinophilia due to visceral larva migrans: Report of three cases. *Pediatrics*, 9(1):7-19.
20. Sprent J. F. A. (1958). Observations on the development of *Toxocara canis* (Werner 1782) in the dog. *Parasitology.*, 48(1-2):184-209.
21. Parise M. E., Hotez P. J., Slutsker L. (2014). Neglected parasitic infections in the United States: Needs and opportunities. *Am J Trop Med Hyg.*, 90(5):783-5.
22. Joy A. T., Chris O. I., Godwin N. C. (2017). Toxocariasis and public health: An epidemiological review. *Glob J Infect Dis Clin Res.*, 3(1):28-39.

23. Harris-Linton M. (2001). *Toxocara canis* (On-line), Animal Diversity Web. Assessed August 05, 2016. Link: <https://goo.gl/iE4mZ8>.
24. Abou-El-Naga I. F. (2018). Development and viability of *Toxocara canis* eggs. *Biomédica*, 38:189-97.
25. Dana M. W., Mark L. E., Monica E. P. (2014). Neglected parasitic infections in the United States: toxocariasis. *Am J Trop Med Hyg.*, 90: 810-3.
26. Won K. Y., Kruszon-Moran D., Schantz P. M., *et al.* (2008). National seroprevalence and risk factors for Zoonotic *Toxocara* spp. infection. *Am J Trop Med Hyg.*, 79(4):552-7. pmid:18840743.
27. Jarosz W., Mizgajska W. H., Kirwan P., *et al.* (2010). Developmental age, physical fitness and *Toxocara* seroprevalence amongst lower-secondary students living in rural areas contaminated with *Toxocara* eggs. *Parasitology*, 137(1):53-63.
28. Fan C. K., Hung C. C, Du W. Y., *et al.* (2004). Seroepidemiology of *Toxocara canis* infection among mountain aborigines: School children living in contaminated districts in eastern Taiwan. *Trop Med Int Health.*, 9(12):1312-8.
29. El-Tras W. F., Holt H. R., Tayel A. A. (2011). Risk of *Toxocara canis* eggs in stray and domestic dog hair in Egypt. *Vet Parasitol.*, 178(3-4):319-23.
30. Strube C., Heuer L., Janecek E. (2013). *Toxocara* spp. infections in paratenic hosts. *Vet Parasitol.*, 193(4):375-89.
31. Choi D., Lim J. H., Choi D. C., *et al.* (2008). Toxocariasis and ingestion of raw cow liver in patients with eosinophilia. *Korean J Parasitol.*, 46(3):139-43.
32. Bùi Văn Tuấn, Nguyễn Văn Chương, Lý Chanh Ty, Trần Phương Duyên, Vũ Sinh Nam (2016). Tỷ lệ huyết thanh dương tính giun đũa chó ở người và một số yếu tố liên quan tại huyện Mộ Đức, tỉnh Quảng Ngãi, năm 2016. *Tạp chí Y học dự phòng*, 27(8):572.
33. Bùi Văn Tuấn, Nguyễn Văn Chương (2012). Nghiên cứu một số đặc điểm dịch tễ và yếu tố nguy cơ nhiễm ấu trùng giun *Toxocara* spp. ở một số điểm tại Bình Định và Gia Lai. *Y học thành phố Hồ Chí Minh*, 16(3):91-6.

34. N. Thi Lan Anh, D. Thi Thu Thuy, D. Huu Hoan, N. Thi Hop, D. Trung Dung (2016). Levels of *Toxocara* infections in dogs and cats from urban Vietnam together with associated risk factors for transmission. *J Helminthol.*, 90(4):508-10.
35. McGuinness S. L., Leder K. (2014). Global burden of toxocariasis: A common neglected infection of poverty. *Current Tropical Medicine Reports.*, (1):52-61.
36. Yoshikawa M., Moriya K., *et al.* (2008). A familial case of visceral toxocariasis due to consumption of raw bovine liver. *Parasitology International*, 57(4):525-9.
37. Akao N., Ohta N. (2007). Toxocariasis in Japan. *Parasitol Int.*, 56(2):87-93.
38. Samuel Chang, Jae Hoon Lim, Dongil Choi, *et al.* (2006). Hepatic visceral larva migrans of *Toxocara canis*: CT and sonographic findings. *AJR Am J Roentgenol.*, 187(6):W622-9.
39. Centers for Disease Control and Prevention (2011). Ocular toxocariasis - United States, 2009 - 2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.*, 60:734-6.
40. Chen J., Liu Q., Liu G. H., *et al.* (2018). Toxocariasis: a silent threat with a progressive public health impact. *Infect Dis Poverty.*, 7(1):59.
41. Magnaval J. F., Glickman L. T., Philippe D., *et al.* (2001). Highlights of human toxocariasis. *Korean J Parasitol.*, 39(1):1-11.
42. Jabbour R. A., Kanj S. S., Sawaya R. A., *et al.* (2011). *Toxocara canis* myelitis: Clinical features, magnetic resonance imaging findings, and treatment outcome in 17 patients. *Medicine (Baltimore)*, 90(5):337-43.
43. Noh Y., Hong S. T., Yun J. Y., *et al.* (2012). Meningitis by *Toxocara canis* after ingestion of raw ostrich liver. *J Korean Med Sci.*, 27(9):1105-8.
44. Ehrard T., Kernbaum S. (1979). *Toxocara canis* et toxocarose humaine. *Bull Inst Pasteur*, 77:225-87.
45. Glickman L. T., Magnaval J. F., Domanski L. M. (1987). Visceral larva migrans in French adults. A new disease syndrome? *Am J Epidemiol.*, 125(6):1019-34.
46. Taylor M., Keane C., O'Connor P., *et al.* (1987). Clinical features of covert toxocariasis. *Scand J Infect Dis.*, 19(6):693-6.
47. Cooper P. J., Alexander N., Moncayo A. L., *et al.* (2008). Environmental determinants of total IgE among school children living in the rural Tropics:

importance of geohelminth infections and effect of anthelmintic treatment. *BMC Immunology*, 27:33.

48. Raulf M. K., Lepenies B., Strube C. (2021). *Toxocara canis* and *Toxocara cati* Somatic and Excretory-Secretory Antigens Are Recognised by C-Type Lectin Receptors. *Pathogens*, 10(321):2-17.

49. Rick M. Maizels (2013). *Toxocara canis*: Molecular basis of immune recognition and evasion. *Vet Parasitol.*, 193(4):365-74.

50. Savigny D. H. (1975). In vitro maintenance of *Toxocara canis* larvae and a simple method for the production of *Toxocara* ES antigen for use in serodiagnostic tests for visceral larva migrans. *J Parasitol.*, 61(4):781-2.

51. Patricia P. Wilkins (2014). Immunodiagnosis of Human Toxocariasis and Prospects for Improved Diagnostics. *Curr Trop Med Rep.*, 1:44-51.

52. Elefant G. R., Shimizu S. H., Sanchez M. C., *et al.* (2006). A serological follow-up of toxocariasis patients after chemotherapy based on the detection of IgG, IgA, and IgE antibodies by enzymelinked immunosorbent assay. *J. Clin. Lab. Anal.*, 20:164-72.

53. Capron M., Capron A. (1994). Immunoglobulin E and effector cells in schistosomiasis. *Science*, 264:1876-7.

54. Johansson S. G., Mellbin T., Vahlquist B. (1968). Immunoglobulin levels in Ethiopian preschool children with special reference to high concentrations of immunoglobulin E (IgND). *Lancet*, 1:1118-21.

55. Hogarth Scott R., Johansson S. G., Bennich H. (1969). Antibodies to *Toxocara* in the sera of Visceral larva migrans patients: the significance of raised levels of IgE. *Clin Exp Immunol.*, 5(6): 619-25.

56. Dattoli V. C., Freire S. M., Mendonca L. R., *et al.* (2011). *Toxocara canis* infection is associated with eosinophilia and total IgE in blood donors from a large Brazilian centre. *Tropical Medicine & International Health*, 16: 514-7.

57. Eleonora K., Rumen H., Iskra R., *et al.* (2019). Total serum Immunoglobulin E in Patients with toxocariasis and Clinically Healthy Persons in Bulgaria. *Acta Zoologica Bulgarica*, 71(4):601-9.

58. Pawlowski Z. (2001). Toxocariasis in humans: Clinical expression and treatment dilemma. *Journal of Helminthology*, 75(4):299-305.
59. Yoon S. Y., Baek S., Park S. Y., *et al.* (2018). Clinical course and treatment outcomes of toxocariasis - related eosinophilic disorder. *Medicine (Baltimore)*, 97(37):e12361.
60. Jin Young Lee, Moon Hee Yang, Jung Hae Hwang, *et al.* (2015). The Prevalence of Toxocariasis and Diagnostic Value of Serologic Tests in Asymptomatic Korean Adults. *Allergy Asthma Immunol Res.*, 7(5):467-75.
61. Hyun Beom Song, Deokho Lee, Yan Jin, *et al.* (2020). Prevalence of Toxocariasis and Its Risk Factors in Patients with Eosinophilia in Korea. *Korean J Parasitol.*, 58(4):413-19.
62. Zhu X. Q., Jacobs D. E., Chilton N. B., *et al.* (1998). Molecular characterization of a *Toxocara* variant from cats in Kuala Lumpur, Malaysia. *Parasitology*, 117(2):155-64.
63. Li M. W., Zhu XQ, Gasser R. B., *et al.* (2006). The occurrence of *Toxocara malaysiensis* in cats in China, confirmed by sequence-based analyses of ribosomal DNA. *Parasitol Res.*, 99(5):554-7.
64. Le T. H., Nguyen T. L. A., Nguyen T. K., Nguyen T. B. N., Do T. T. T., Gasser R. B., (2016). *Toxocara malaysiensis* infection in domestic cats in Vietnam - An emerging zoonotic issue? *Infect. Genet. Evol.*, 37: 94-8.
65. Moreira G. M., Telmo Pde L., Mendonça M., *et al.* (2014). Human toxocariasis: current advances in diagnostics, treatment, and interventions. *Trends Parasitol.*, 30(9):456-64.
66. Strube C., Raulf M. K., Springer A., *et al.* (2020). Seroprevalence of human toxocarosis in Europe: a review and meta-analysis. *Advanghiên cúues in Parasitology*, 109:375-418.
67. Van Den Broucke S., Kanobana K., Polman K., *et al.* (2015). Toxocariasis diagnosed in international travelers at the Institute of Tropical Medicine, Antwerp, Belgium, from 2000 to 2013. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 9(3):e0003559.

68. Rubinsky-Elefant G., Hirata C. E., Yamamoto J. H., *et al.* (2010) Human toxocariasis: diagnosis, worldwide seroprevalences and clinical expression of the systemic and ocular forms. *Ann Trop Med Parasitol.*, 104:3-23.
69. Fan C. K., Holland C. V., Loxton K., *et al.* (2015). Cerebral Toxocariasis: Silent Progression to Neurodegenerative Disorders? *Clin Microbiol Rev.*, 28(3):663-86.
70. Eberhardt O., Bialek R., Nagele T., *et al.* (2005). Eosinophilic meningomyelitis in toxocariasis: Case report and review of the literature. *Clinical Neurol Neurosurg.*, 107(5):432-8.
71. Wiśniewska-Ligier M., Woźniakowska-Gęsicka T., Sobolewska-Dryjańska J., *et al.* (2012). Analysis of the course and treatment of toxocariasis in children-a long-term observation. *Parasitol Res.*, 110:2363-71.
72. WHO (2018). Guideline: Preventive chemotherapy to control soil-transmitted helminth infection in at-risk population groups.
73. Nguyễn Văn Chương, Huỳnh Hồng Quang (2013). Hiệu lực và tính dung nạp thuốc thiabendazole trong điều trị hội chứng ATDC dưới da do 3 loài KST quan trọng *Gnathostoma* spp., *Strongyloides* spp. và *Toxocara* spp. (2011-2013). *Tạp chí Y học dự phòng*, tập XXIII, số 10 (146), tr. 30-7.
74. Stürchler D., Schubarth P., Gualzata M., *et al.* (1989). Thiabendazole vs. albendazole in treatment of toxocariasis: a clinical trial. *Ann Trop Med Parasitol.*, 83:473-8.
75. Bass J. L., Mehta K. A., Glickman L. T., *et al.* (1987). Asymptomatic toxocariasis in children. A prospective study and treatment trial. *Clin Pediatr.*, 26(9):441-6.
76. Magnaval J. F. (1995). Comparative efficacy of diethylcarbamazine and mebendazole for the treatment of human toxocariasis. *Parasitology*, 110(Pt 5):529-33.
77. Ishibashi H., Shimamura R., Hirata Y., *et al.* (1992). Hepatic granuloma in toxocaral infection: role of ultrasonography in hypereosinophilia. *J Clin Ultrasound.*, 20:204-10.
78. Ruttinger P., Hadidi H. (1991). MRI in cerebral toxocaral disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.*, 54:361-2.

79. Barisani-Asenbauer T., Maca S. M., Hauff W., *et al.* (2001). Treatment of ocular toxocariasis with albendazole. *J Ocul Pharmacol Ther.*, 17(3):287-94.
80. Ahn S. J., Woo S. J., Jin Y., *et al.* (2014). Clinical features and course of ocular toxocariasis in adults. *PLoS Negl Trop Dis.*, 8(6):e2938.
81. Despommier D., *et al.*, (2003). Toxocariasis: Clinical aspects, epidemiology, medical ecology, and molecular aspects clinical. *Microbiology Reviews.*, 16(2):265-72.
82. Ozimek W., Montserrat G. G. (2015). Efficacy of diethylcarbamazine and thiabendazole in albendazole and mebendazole resistant toxocariasis. 3rd International Conference on Epidemiology & Public Health. DOI: 10.4172/2161-1165.S1.012.
83. Trần Trọng Dương (2014). Nghiên cứu thực trạng, một số yếu tố nguy cơ nhiễm ấu trùng giun đũa chó trên người và hiệu quả điều trị bằng albendazole tại 2 xã thuộc huyện An Nhơn, Bình Định (2011-2012). Luận án Tiến sĩ chuyên ngành Ký sinh trùng - Côn trùng y học. Viện sốt rét - Ký sinh trùng - Côn trùng Trung ương.
84. Konstans Wells, David I. Gibson, Nicholas J. Clark. *et al.* (2018). Global spread of helminth parasites at the human - domestic animal - wildlife interface. *Global change biology*, 24(7): 3254-65.
85. Dumar A. Jaramillo-Hernández, Luis F. Salazar-Garcés, Mónica M. Baquero-Parra, *et al.* (2020). Toxocariasis and *Toxocara* vaccine: a review. *Orinoquia*, 24(2):79-95.
86. Han S. (2015). Clinical vaccine development. *Clin Exp Vaccine Res.*, 4:46-53.
87. Lưu Ngọc Hoạt (2016). *Phương pháp viết đề cương nghiên cứu*, Tập 1. Nhà xuất bản y học, Hà Nội, tr.123.
88. Lê Đình Vĩnh Phúc (2014). Nghiên cứu đặc điểm dịch tễ, lâm sàng, cận lâm sàng ở bệnh nhân có huyết thanh chẩn đoán *Toxocara* spp. dương tính và tỷ lệ bệnh nhiễm giun đũa chó, mèo theo định nghĩa ca bệnh của Pawlowski. *Tạp chí Truyền nhiễm Việt Nam*, số 3(7):21-5.
89. National Institutes of Health and National cancer Institute (2010). Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version v4.03.

90. Machado E. R., de Araujo L. B., de Leão e Neves Eduardo A. M. (2017). Human Toxocariasis: Secondary Data Analysis. *Ann Clin Cytol Pathol.*, 3(6):1075.
91. Nguyễn Tấn Vinh, Đặng Văn Chính, Lê Thị Ngọc Ánh (2019). Tỷ lệ nhiễm giun đũa chó, mèo trên trẻ em tại xã Thạnh An, huyện Vĩnh Thạnh, thành phố Cần Thơ. *Y học thành phố Hồ Chí Minh*, Phụ bản tập (5):561-70.
92. Đỗ Trung Dũng, Trần Thanh Dương, Nguyễn Thị Hợp, Hoàng Quang Vinh, Đỗ Thị Thu Thuý, Nguyễn Thị Lan Anh (2016). Thực trạng nhiễm ấu trùng giun đũa chó, mèo (*Toxocara* spp.) trên người tại một số điểm nghiên cứu thuộc Hà Nội và Hưng Yên năm 2014-2015. *Tạp chí Phòng chống bệnh sốt rét và các bệnh ký sinh trùng*, 3(92):22-7.
93. Bùi Khánh Linh, Nguyễn Văn Thọ, Nguyễn Thị Hoàng Yến, Dương Đức Hiếu, Lê Thị Lan Anh, Nguyễn Văn Tú, Công Hà My, Nonaka Nariaka (2018). Đánh giá thực trạng nhiễm một số loài giun tròn truyền lây từ chó sang người. *Tạp chí Phòng chống bệnh sốt rét và các bệnh ký sinh trùng*, 2(104):35-40.
94. Bùi Văn Tuấn, Nguyễn Văn Chương, Lý Chanh Ty, Vũ Sinh Nam (2018). Hiệu quả một số biện pháp can thiệp phòng chống bệnh ấu trùng giun đũa chó tại huyện Mộ Đức, tỉnh Quảng Ngãi. *Tạp chí Y học dự phòng*, 2(28):38-43.
95. Phasuk N., Punsawad C. (2020). Seroprevalence of *Toxocara canis* infection and associated risk factors among primary schoolchildren in rural Southern Thailand. *Trop Med Health.*, 48:23.
96. Sowemimo O., Lee Y., Asaolu S., *et al.* (2017). Seroepidemiological study and associated risk factors of *Toxocara canis* infection among preschool children in Osun State, Nigeri. *Acta Trop.*, 173:85-9.
97. Lee J. Y., Yang M. H., Hwang J. H., *et al.*, (2015). The prevalence of toxocariasis and diagnostic value of serologic tests in asymptomatic Korean adults. *Allergy Asthma Immunol Res.*, 7(5):467-75.
98. Phan Thị Nhã Trúc, Huỳnh Hồng Quang, Phan Văn Trọng, Lê Đình Vĩnh Phúc (2020). Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng trong chẩn đoán bệnh giun đũa chó, mèo ở người. *Tạp chí Phòng chống bệnh sốt rét và các bệnh ký sinh trùng*, 3(117):12-21.

99. Lê Trần Anh, Phạm Thị Mỹ Hằng, Lê Thị Thu Hương (2012). Một số đặc điểm dịch tễ học nhiễm *Toxocara* spp. trên bệnh nhân mày đay mãn tính nhiễm *Toxocara* spp. tại Viện 103. *Tạp chí Phòng chống bệnh sốt rét và các bệnh ký sinh trùng*, 4:52-8.
100. Nguyễn Thị Nga, Lê Trần Anh, Nguyễn Khắc Lực (2013). Đặc điểm kiến thức và thực hành nuôi chó, mèo liên quan đến nhiễm *Toxocara* spp. ở bệnh nhân đến khám và điều trị tại Viện 103 (2012 - 2013). *Y học thực hành*, 878(8):113-5.
101. Lê Thị Cẩm Ly, Trần Phú Mạnh Siêu (2015). Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng bệnh nhiễm *Toxocara canis* trên bệnh nhân tại bệnh viện Nhiệt đới thành phố Hồ Chí Minh. *Báo cáo khoa học toàn văn Hội nghị Ký sinh trùng học toàn quốc lần thứ 42*, 131-7.
102. Cao Vân Huyền, Phạm Ngọc Minh, Phan Thị Hương Liên, Phạm Ngọc Doanh (2018). Thực trạng và một số yếu tố liên quan đến nhiễm ấu trùng giun đũa chó, mèo (*Toxocara* spp.) trên bệnh nhân khám tại bộ môn Ký sinh trùng - trường đại học Y Hà Nội (2016 - 2017). *Tạp chí Phòng chống bệnh sốt rét và các bệnh ký sinh trùng*, 2(104):29-34.
103. Nguyễn Thị Hồng Thê, Trần Thị Hồng (2004). Khảo sát một số đặc điểm bệnh *Toxocara* spp. ở trẻ em có biểu lộ thần kinh. *Y học thành phố Hồ Chí Minh*, 1:44-9.
104. Phan Văn Trọng, Nguyễn Xuân Thao (2017). Tỷ lệ nhiễm ấu trùng giun đũa chó (*Toxocara canis*) ở người dân tại phường Tân Lợi, thành phố Buôn Ma Thuột năm 2017. *Kỷ yếu hội nghị ký sinh trùng toàn quốc lần thứ 46*, 142-7.
105. Fillaux J., Magnaval J. (2013). Laboratory diagnosis of human toxocariasis. *Vet Parasitol.*, 193(4):327-36.
106. Bùi Văn Tuấn, Nguyễn Văn Chương, Nguyễn Hữu Giáo, Huỳnh Thị Thanh Xuân (2013). Tình hình nhiễm trứng giun đũa *Toxocara* spp. ở đất tại một số điểm của Quảng Ngãi và Đắk Lắk. *Y học thành phố Hồ Chí Minh*, 17(1):123-6.
107. Turrientes M., Perez de Ayala A., Norman F., et al. (2011). Visceral larva migrans in immigrants from latin america. *Emerg Infect Dis.*, 17(7):1263-5.
108. Mazur-Melewska K., Mania A., Sluzewski W., et al. (2020). Clinical pathology of larval toxocariasis. *Adv Parasitol.*, 109:153-63.

109. Waindok P., Strube C. (2019). Neuroinvasion of *Toxocara canis* and *T. cati* larvae mediates dynamic changes in brain cytokine and chemokine profile. *J Neuroinflammation*, 16:147.
110. Coffman R. L., Leberman D. A., Rothman P. (1993). Mechanism and regulation of immunoglobulin isotype switching. *Adv Immunol.*, 54:229-70.
111. Pinelli E., Aranzamendi C. (2012). *Toxocara* infection and its association with allergic manifestations. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.*, 12(1):33-44.
112. Obwaller A., Jensen-Jarolim E., Auer H., *et al.* (1998). *Toxocara* infestations in humans: symptomatic course of toxocarosis correlates significantly with levels of IgE/anti-IgE immune complexes. *Parasite Immunol.*, 20(7):311-7.
113. Nguyễn Văn Đê, Phạm Ngọc Minh, Phan Hương Liên, Nguyễn Vũ Trung, Lê Văn Duyệt (2014). Biểu hiện lâm sàng trên bệnh nhân nhiễm giun đũa chó và định loài bằng sinh học phân tử thành phần loài giun đũa chó trên người. *Tạp chí Phòng chống bệnh sốt rét và các bệnh ký sinh trùng* (Chuyên đề hội nghị khoa học và đào tạo chuyên ngành ký sinh trùng toàn quốc lần thứ 41), 49-54.
114. Małafiej E., Spiewak E. (2001). The significance of the level of antibodies in the evaluation of the effects of treatment of toxocariasis. *Wiad Parazytol.*, 47(4):805-10.
115. Mazur-Melewska K., Mania A., Figlerowicz M., *et al.* (2012). The influence of age on a clinical presentation of *Toxocara* spp. infection in children. *Ann Agric Env. Med.*, 19(2):233-6.
116. Jang E., Choi M., Gwak G., *et al.* (2015). Enhanced resolution of eosinophilic liver abscess associated with toxocariasis by albendazole treatment. *Korean J Gastroenterol.*, 65(4):222-8.
117. Iddawela D., Ehambaram K., Atapattu D., *et al.* (2017). Frequency of Toxocariasis among Patients Clinically Suspected to Have Visceral Toxocariasis: A Retrospective Descriptive Study in Sri Lanka. *J Parasitol Res.*, 1:1-6.
118. Gavignet B., Piarroux R., Aubin F., *et al.* (2008). Cutaneous manifestations of human toxocariasis. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 59(6):1031-42.

119. Đỗ Như Bình, Đào Văn Thắng, Lê Văn Nam, Hoàng Vũ Hùng (2019). Bước đầu đánh giá kết quả sau 1 tháng điều trị bệnh nhân Toxocariasis bằng liệu pháp albendazole. *Y học thực hành*, 1123(12):123-6.
120. Humbert P., Niezborala M., Salembier R., *et al.* (2000). Skin manifestations associated with toxocariasis: a case-control study. *Dermatology*, 201(3):230-4.
121. Finsterer J., Auer H. (2007). Neurotoxocarosis. *Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo.*, 49(5):279-87.
122. Docu Axelerad A., Stroe A., Gogu A., *et al.* (2021). Clinical spectrum of symptoms in cerebral Toxocariasis (Review). *Exp Ther Med.*, 21(5):521.
123. Ain Tiewsoh J., Khurana S., Mewara A., *et al.* (2018). Clinical and laboratory characteristics of patients with toxocariasis encountered at a tertiary care centre in North India. *Indian J Med Microbiol.*, 36(3):432-4.
124. Auer H., Walochnik J. (2020). Toxocariasis and the clinical spectrum. *Adv. Parasitol.*, 109:111-30.
125. Beshear J., Hendley J. (1973). Severe pulmonary involvement in visceral larva migrans. *Am J Dis Child.*, 125(4):599-600.
126. Johansson S., Bieber T., Dahl R., *et al.* (2004). Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 113:832-6.
127. Zibaei M., Shayesteh Z., Moradi N., *et al.* (2019). Human *Toxocara* Infection: Allergy and Immune Responses. *Anti-Inflamm Anti-Allergy Agents Med Chem.*, 18(2):82-90.
128. Chan P. W., Anuar A. K., Fong M. Y., *et al.* (2001). *Toxocara* seroprevalence and childhood asthma among Malaysian children. *Pediatr. Int.*, 43(4):350-3.
129. Walsh M. G. (2010). *Toxocara* infection and diminished lung function in a nationally representative sample from the United States population. *Int. J. Parasitol.*, 41(2):243-7.
130. Fernando D., Wickramasinghe P., Kapilananda G., *et al.* (2009). *Toxocara* seropositivity in Sri Lankan children with asthma. *Pediatr. Int.*, 51(2):241-5.

131. Mendonça L., Veiga R., Dattoli V., *et al.* (2012). *Toxocara* Seropositivity, Atopy and Wheezing in Children Living in Poor Neighbourhoods in Urban Latin American. *PLoS Negl Trop Dis.*, 6(11):e1886.
132. Magnaval J. F., Fillaux J., Cassaing S., *et al.* (2020). Human toxocariasis and atopy - Toxocarose humaine et atopie. *Parasite*, 27:32.
133. Zaia M. G., Oliveira S. R., Castro C. A., *et al.* (2015). *Toxocara canis* and the allergic process. *Mem Inst Oswaldo Cruz.*, 110(6):726-31.
134. Grieve R. B., Stewart V. A., Parsons J. C. (1993). Immunobiology of larval toxocariasis (*Toxocara canis*): a summary of recent research. In: Lewis W, Maizels RM, editors. *Toxocara* and Toxocariasis: Clinical, Epidemiological, and Molecular Perspectives. *Institute of Biology*. 117-24.
135. Đỗ Thị Phương Linh, Lương Trường Sơn, Đặng Thị Nga, Phạm Thị Thu Giang (2013). Đánh giá một số chỉ số sinh hóa, huyết học trên những bệnh nhân nhiễm ấu trùng *Toxocara* spp., *Y học thành phố Hồ Chí Minh*, 17(số 1 phụ bản):105-9
136. Đỗ Như Bình, Lê Văn Nam, Đào Văn Thắng, Đỗ Tuấn Anh, Trần Viết Tiến (2020). Nhận xét một số chỉ số huyết học, sinh hóa và miễn dịch ở bệnh nhân nhiễm ấu trùng *Toxocara* spp. *Y dược học quân sự*, (số đặc biệt):312-8.
137. Yasuda K., Kuroda E. (2019). Role of eosinophils in protective immunity against secondary nematode infections. *Immunol Med.*, 42(4):148-55.
138. Kayes S. G., Omholt P. E., Grieve R. B. (1985). Immune responses of CBA/J mice to graded infections with *Toxocara canis*. *Infect Immun.*, 48(3):697-703.
139. O'Connell E., Nutman T. (2015). Eosinophilia in infectious diseases. *Immunol Allergy Clin North Am.*, 35(3):493-522.
140. Boldiš V., Ondriska F., Špitálská E., *et al.* (2015). Immunodiagnostic approaches for the detection of human toxocariasis. *Exp. Parasitol.*, 159:252-8.
141. Magnaval J. F., Faufigue J. H., Morassin B., *et al.* (2006). Eosinophil cationic protein, specific IgE and IgG4 in human toxocariasis. *J. Helminthol.*, 80:417-23.

142. Morales-Yáñez F., Trashin S., Sario I., *et al.* (2020). Electrochemical detection of *Toxocara canis* excretory-secretory antigens in children from rural communities in Esmeraldas Province, Ecuador: association between active infection and high eosinophilia. *Parasit Vectors.*, 13(1):245.
143. Mukai K., Tsai M., Starkl P., *et al.* (2016). IgE and mast cells in host defense against parasites and venoms. *Semin Immunopathol.*, 38(5):581-603.
144. Rodríguez-Caballero A., Martínez-Gordillo M., Caballero-Salazar S., *et al.* (2017). *Toxocara canis*: Analysis of the kinetics of antigen release and antibody production in an in vivo model for the detection of past or present infection. *Vet Parasitol.*, 243:183-7.
145. Noordin R., Yunus M., Tan Farrizam S., *et al.* (2010). Serodiagnostic methods for diagnosing larval toxocariasis. *Adv Parasitol.*, 109:131-52.
146. Morales-Yanez F., Sario I., Vincke C., *et al.* (2019). An innovative approach in the detection of *Toxocara canis* excretory/secretory antigens using specific nanobodies. *Int J Parasitol.*, 49(8):635-45.
147. Roldán W. H., Elefant G. R., Ferreira A. W. (2017). Immunoglobulin M antibodies are not specific for serodiagnosis of human toxocariasis. *Parasite Immunol.*, 39(8).doi: 10.1111/pim.12447. Epub 2017 Jun 22. PMID: 28543101.
148. Novák J., Panská L., Macháček T., *et al.* (2017). Humoral response of mice infected with *Toxocara canis* following different infection schemes. *Acta Parasitol.*, 62(4):823-35.
149. Noordin R., Smith H. V., Mohamad S., *et al.* (2005). Comparison of IgG-ELISA and IgG-4-ELISA for *Toxocara* serodiagnosis. *Acta Trop.*, 93(1):57-62.
150. Watthanakulpanich D., Smith H. V., Hobbs G., *et al.* (2008). Application of *Toxocara canis* excretory-secretory antigens and IgG subclass antibodies (IgG1-4) in serodiagnostic assays of human toxocariasis. *Acta Trop.*, 106(2):90-5.
151. Mohamad S., Azmi N. C., Noordin R. (2009). Development and evaluation of a sensitive and specific assay for diagnosis of human toxocariasis by use of three recombinant antigens (TES-26, TES-30USM, and TES-120). *J Clin Microbiol.*, 47(6):1712-17.

152. Desowitz R., Rudoy R., Barnwell J. (1981). Antibodies to canine helminth parasites in asthmatic and nonasthmatic children. *Int Arch Allergy Appl Immunol.*, 65(4):361-6.
153. Lee B., Lee J., Kim E., *et al.* (2011). Visceral larva migrans due to *Toxocara canis* is the most common cause of eosinophilic liver abscess. *J Allergy Clin Immunol.*, 127(2):AB107.
154. Kayes S. (1997). Human toxocariasis and the visceral larva migrans syndrome: correlative immunopathology. *Chem Immunol.*, 66:99-124.
155. Jacob C., Pastorino A., Peres B., *et al.* (1994). Clinical and laboratorial features of visceral toxocariasis in infancy. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.*, 36(1):19-26.
156. Savigny D., Voller A., Woodruff A. (1979). Toxocariasis: serological diagnosis by enzyme immunoassay. *J Clin Pathol.*, 32(3):284-8.
157. Anaruma Filho F., Chieffi P., Correa C., *et al.* (2003). Human toxocariasis: incidence among residents in the outskirts of Campinas, State of São Paulo, Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.*, 45(5):293-4.
158. Hosseini-Safa A., Mousavi S., Bahadoran Bagh Badorani M., *et al.* (2015). Seroepidemiology of Toxocariasis in Children (5-15 yr Old) Referred to the Pediatric Clinic of Imam Hossein Hospital, Isfahan, Iran. *Iran J Parasitol.*, 10(4):632-7.
159. Rubinsky-Elefant G., Hoshino-Shimizu S., Jacob C., *et al.* (2011). Potential immunological markers for diagnosis and therapeutic assessment of toxocariasis. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.*, 53(2):61-5.
160. Othman A. A. (2012). Therapeutic battle against larval toxocariasis: Are we still far behind? *Acta Trop.*, 124(3):171-8.
161. Magnaval J. F., Glickman L. T. (2006). Management and treatment options for human toxocariasis. In *Toxocara: the enigmatic parasite* (Holland, C.V. and Smith, H.V., eds), pp. 113-126, Chapter 8, CABI Publishing.
162. Othman A. A., Abdel- Aleem G. A., Saied E. M., *et al.* (2010). Biochemical and immunopathological changes in experimental neurotoxocariasis. *Mol Biochem Parasitol.*, 172(1):1-8.

163. Kroten A., Toczyłowski K., Oldak E., *et al.* (2018). Toxocarosis in children: poor hygiene habits and contact with dogs is related to longer treatment. *Parasitol Res.*, 117(5):1513-9.
164. Yoshikawa M., Koyama N., Hontsu S., *et al.* (2010). Clinical analysis of eight patients with pulmonary toxocariasis. [Article in Japanese]. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi.*, 48(5):351-6.
165. Yoshikawa M., Koyama N., Hontsu S., *et al.* (2011). Lessons from eight cases of adult pulmonary toxocariasis: abridged republication. *Respirology*, 16(6):1014-5.
166. Magnaval J. F. (1998). Apparent weak efficacy of ivermectin for treatment of human toxocariasis. *Antimicrob Agents Chemother.*, 42(10):2770.
167. McCarthy J. S., Moore T. A. (2015). Drugs for Helminths. In: Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 8th ed. Elsevier.
168. Hartman J., Limbird L. E. (2001). Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. New York: McGraw-Hill.
169. Abdel-Hameed A. A. (1984). Effect of thiabendazole on the migration of *Toxocara canis* larvae in the mouse. *J Parasitol.*, 70(2):226-31.
170. Magnaval J., Charlet J. (1987). Comparative efficacy of thiabendazole and mebendazole in the treatment of toxocariasis [Article in French]. *Therapie*, 42(6):541-4.
171. Fernando S. D., Wickramasinghe V. P., Dewasurendra R. L., *et al.* (2011). Comparative effect of albendazole and diethylcarbamazine in the treatment of toxocariasis in children from Sri Lanka: A preliminary study. *Journal of Clinical Medicine and Research*, 3(3):46-51.
172. Magnaval J. F., Fabre R., Maurieres P., *et al.* (1992). Evaluation of an immunoenzymatic assay detecting specific anti-*Toxocara* immunoglobulin E for the diagnosis and the post-treatment follow-up of toxocariasis. *J Clin Microbiol.*, 30:2269-74.

173. Yoshikawa M., Nishiofuku M., Moriya K., *et al.* (2008). A familial case of visceral toxocariasis due to consumption of raw bovine liver. *Parasitol Int.*, 57 (4):525-9.
174. Huỳnh Hồng Quang, Bùi Văn Tuấn, Lê Đình Vĩnh Phúc (2019). Hiệu quả và độ an toàn thuốc thiabendazole trong điều trị hội chứng ấu trùng di chuyển do ký sinh trùng ở người. *Kỷ yếu hội nghị ký sinh trùng toàn quốc lần thứ 46*, 148-56.
175. Niedworok M., Sordyl B., Borecka A., *et al.* (2008). Estimation of eosinophilia, immunoglobulin E and eosinophilic cationic protein concentration during the treatment of toxocariasis. *Wiad Parazytol.*, 54(3):225-30.
176. Magnaval J. F., Dorchies P., Glickman L. T., *et al.* (2002). *Toxocara* species (Toxocariasis). <http://www.antimicrobe.org/new/b68.asp>.
177. Henriquez- Camacho C., Gotuzzo E., Echevarria J., *et al.* (2016). Ivermectin versus albendazole or thiabendazole for *Strongyloides stercoralis* infection. *Cochrane Database Syst Rev.*, Issue 1. Art. No.: CD007745.
178. Bisoffi Z., Buonfrate D., Angheben A., *et al.* (2011). Randomized clinical trial on ivermectin versus thiabendazole for the treatment of strongyloidiasis. *PLoS Negl Trop Dis.*, 5(7):e1254.
179. Rafael Igual-Adell, Carlos Oltra-Alcaraz, Enrique Soler-Company, *et al.* (2004). Efficacy and safety of ivermectin and thiabendazole in the treatment of strongyloidiasis. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 5(12):2615-9.
180. Cabié A., Bouchaud O., Houzé S., *et al.* (1996). Albendazole versus thiabendazole as therapy for trichinosis: a retrospective study. *Clin Infect Dis.*, 22(6):1033-5.
181. Adenusi A., Oke A., Adenusi O. (2003). Comparison of ivermectin and thiabendazole in the treatment of uncomplicated human *Strongyloides stercoralis* infection. *African Journal of Biotechnology*, 2(11):466- 9.
182. Aronson J. K. (2006). Thiabendazole. In: Meyler's Side Effects of Drugs: The International Encyclopedia of Adverse Drug Reactions and Interactions. 15th ed. Elsevier Science.

183. Gann P. H., Neva F. A., Gam A. A. (1994). A randomized trial of single - and two - dose ivermectin versus thiabendazole for treatment of strongyloidiasis. *J Infect Dis.*, 169(5):1076-9.
184. James S. McCarthy, Thomas A. Moore (2015). Drugs for Helminths, in Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases (Eighth Edition).
185. Hennekeuser H. H., Pabst K., Poeplau W., *et al.* (1969). Thiabendazole for the treatment of trichinosis in humans. *Tex Rep Biol Med.*, 2:582-96.
186. Davidson R. N., Weir W. R., Kaye G. L., *et al.* (1988). Intrahepatic cholestasis after thiabendazole. *Trans R Soc Trop Med Hyg.*, 82:620.
187. Bion E., Pariente E. A., Maitre F. (1995). Severe cholestasis and sicca syndrome after thiabendazole. *J Hepatol.*, 23:762-3.
188. Skandrani K., Richardet J. P., Duvoux C., *et al.* (1997). Hepatic transplantation for severe ductopenia related to ingestion of thiabendazole. *Gastroenterol Clin Biol.*, 21:623-5.
189. Dumancas G. G., Hikkaduwa Koralege R. S., Mojica E., *et al.* (2014). Thiabendazole, Editor(s): Philip Wexler, Encyclopedia of Toxicology (Third Edition), Academic Press, 533-6.
190. Zimmerman H. J. (1999). Antihelminthics. Hepatic injury from antimicrobial agents. In, Zimmerman HJ. Hepatotoxicity: the adverse effects of drugs and other chemicals on the liver. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott, 626-8.
191. Chalasani N., Bonkovsky H. L., Fontana R., *et al.* (2015). United States Drug Induced Liver Injury Network. Features and outcomes of 899 patients with drug-induced liver injury: The DILIN Prospective Study. *Gastroenterology*, 148:1340-52.
192. Eland I. A., Kerkhof S. C., Overbosch D., (1998). Cholestatic hepatitis ascribed to the use of thiabendazole. *Ned Tijdschr Geneesk.*, 142:1331-4.
193. Moreira-Silva S., Rodrigues M., Pimenta J., *et al.* (2004). Toxocariasis of the central nervous system: with report of two cases. *Rev Soc Bras Med Trop.*, 37(2):169-74.
194. Zubair A. D., Syed T. G. N. Y., Bashir A. S., *et al.* (2013). Hematological response in human toxocariasis patients. *International Journal of Medicine and Medical Sciences*, 5(7): 320-3.

PHỤ LỤC 1

PHIẾU CHẤP THUẬN THAM GIA NGHIÊN CỨU

Đây là mẫu thông báo đồng ý tham gia nghiên cứu dành cho người lớn trên 15 tuổi hoặc người bảo trợ (trong trường hợp không biết chữ hoặc bệnh) được mời tham gia vào “Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả điều trị bằng thiabendazole trên người mắc bệnh ấu trùng giun đũa chó, mèo tại trung tâm Medic thành phố Hồ Chí Minh (2017 - 2019)” để đánh giá kết quả và tác dụng không mong muốn, độ an toàn của phác đồ điều trị, giảm gánh nặng cho cộng đồng.

Người chủ trì nghiên cứu: ThS.BS. Lê Đình Vĩnh Phúc.

Tên cơ quan: Trung tâm Medic thành phố Hồ Chí Minh (Nay là Phòng khám đa khoa Hòa Hảo thuộc Công ty trách nhiệm hữu hạn y tế Hòa Hảo).

Phiếu đồng ý này có hai phần:

- I. Thông tin chung (chia sẻ thông tin về nghiên cứu giám sát cùng với bạn);
- II. Phiếu chấp thuận tham gia nghiên cứu (để ký nếu bạn đồng ý tham gia).

Phần I: Thông tin chung

Tên tôi là Lê Đình Vĩnh Phúc, đang làm việc tại trung tâm Medic thành phố Hồ Chí Minh. Hiện tôi đang nghiên cứu kết quả điều trị bệnh nhân mắc bệnh ấu trùng giun đũa chó, mèo bằng phác đồ thiabendazole tại trung tâm Medic thành phố Hồ Chí Minh. Đây là bệnh rất phổ biến, lây truyền từ động vật sang người và nguy hiểm đến sức khỏe cộng đồng, song bệnh có thể phát hiện và điều trị khỏi bằng thuốc đặc hiệu theo phác đồ khuyến cáo. Mục đích của nghiên cứu là giúp đánh giá hiệu quả và tác dụng phụ, độ an toàn của phác đồ nhằm tìm ra liệu trình ngăn ngừa, tối ưu nhất, giảm tác hại của bệnh lên bạn, gia đình bạn và cộng đồng.

Chúng tôi mời tất cả người được bác sĩ khám chẩn đoán mắc bệnh ấu trùng giun đũa chó, mèo *Toxocara* spp. đến khám tại trung tâm Medic trong thời gian 2017 - 2019 tham gia vào nghiên cứu để giúp đánh giá đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả phác đồ điều trị. Tôi sẽ cung cấp thêm thông tin cho bạn và mời bạn tham gia nghiên cứu này. Trước khi quyết định xem bạn có tham gia hay không,

bạn có thể trao đổi thêm với bất kỳ ai nếu bạn thấy phù hợp (đặc biệt là nhân viên y tế). Nếu không hiểu thì nhắc tôi dừng lại và tôi sẽ giải thích cho bạn hiểu. Nếu sau này bạn có vấn đề gì thì có thể hỏi tôi hoặc cán bộ trong nhóm nghiên cứu.

Bạn tham gia nghiên cứu này là hoàn toàn tự nguyện. Nếu bạn không đồng ý, bạn vẫn tiếp tục được điều trị bệnh từ bác sĩ chuyên khoa. Thậm chí, nếu bạn đồng ý bây giờ nhưng sau này thay đổi ý định không tiếp tục nữa, bạn vẫn tiếp tục được chữa bệnh.

Phần II: Chấp thuận tham gia nghiên cứu

Tôi đã được mời tham gia “Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả điều trị bằng thiabendazole trên người mắc bệnh ấu trùng giun đũa chó, mèo tại trung tâm Medic thành phố Hồ Chí Minh (2017 - 2019)”. Tôi hiểu rằng tôi sẽ được xét nghiệm bệnh phẩm máu và nếu mắc bệnh ấu trùng giun đũa chó, mèo, tôi sẽ được tư vấn điều trị bằng thuốc thiabendazole theo hướng dẫn.

Tôi cũng đã được thông báo là những nguy cơ chỉ ở mức tối thiểu là các tác dụng ngoại ý hay các vết lấy máu bằng kim tiêm. Tôi đã nghe các quyền lợi và trách nhiệm khi tham gia nghiên cứu. Người ta đã cho tôi tên của chủ trì nghiên cứu - người mà tôi có thể dễ dàng liên hệ tại số điện thoại họ đã cho.

Chữ ký của người tham gia:

Tôi đã đọc hoặc nghe đọc các thông tin trên, tôi đã có dịp để hỏi và được trả lời thoả đáng. Tôi đồng ý tự nguyện tham gia vào nghiên cứu này và hiểu rằng tôi có quyền rút khỏi nghiên cứu vào bất kỳ lúc nào mà không ảnh hưởng đến quá trình điều trị bệnh cho tôi.

Họ tên người tham gia:.....Chữ ký:

Ngày.....tháng.....năm 201.....

Chữ ký của người làm chứng:

Nếu bệnh nhân không tự đọc, người làm chứng đọc được phải ký. Nếu có thể thì người này phải do bệnh nhân chọn và phải không liên quan gì tới nhóm nghiên

cứu. Tôi đã chứng kiến đọc đúng bản đồng ý tự nguyện tham gia. Tất cả câu hỏi đã được trả lời. Tôi khẳng định đồng ý tự nguyện tham gia vào nghiên cứu này.

Tên người làm chứng: _____

Chữ ký người làm chứng: _____

Ngày: _____

Chữ ký của người nghiên cứu: Tôi đã đọc hoặc chứng kiến đọc đúng mẫu đồng ý tham gia cho bệnh nhân và có cơ hội để hỏi tất cả câu hỏi. Tôi khẳng định bệnh nhân đồng ý tự nguyện tham gia vào nghiên cứu này.

Tên người nghiên cứu: _____

Chữ ký người nghiên cứu: _____

Ngày: _____

PHỤ LỤC 2
BẢN MÔ TẢ QUYỀN LỢI VÀ TRÁCH NHIỆM
ĐỐI VỚI ĐỐI TƯỢNG THAM GIA

Khi tiến hành nghiên cứu, những bệnh nhân đủ tiêu chuẩn sẽ được nhóm nghiên cứu giải thích kỹ về quyền lợi và nghĩa vụ của bệnh nhân mắc bệnh ấu trùng giun đũa chó, mèo *Toxocara* spp. tham gia vào nghiên cứu. Bệnh nhân chỉ được đưa vào nghiên cứu nếu họ tình nguyện và cam kết tham gia thông qua bản cam kết chấp thuận. Họ sẽ được khám bệnh, lập phiếu theo dõi và hồ sơ theo dõi, lấy mẫu bệnh phẩm làm xét nghiệm tìm kháng thể kháng *Toxocara* spp. và một số xét nghiệm cận lâm sàng theo quy trình khám chữa ca bệnh truyền nhiễm như công thức máu toàn phần, sinh hóa chức năng gan, thận, miễn dịch ELISA, thông số IgE toàn phần và chẩn đoán hình ảnh theo đúng quy trình trong đề cương nghiên cứu.

Không được phát sinh chi phí hay lạm dụng xét nghiệm cận lâm sàng nào thêm ngoài bệnh trái với quy trình khám chữa của ca bệnh và tuân thủ y đức, được đức.

Tất cả bệnh nhân được khám bệnh, xét nghiệm cận lâm sàng và tư vấn kỹ đầy đủ, được bác sĩ trực tiếp hướng dẫn cho cách uống thuốc, theo dõi các tác dụng ngoại ý của thuốc, chế độ ăn uống trong thời gian điều trị và theo dõi nghiên cứu, được giải thích chu đáo, được quyền rút khỏi nghiên cứu bất cứ lúc nào nếu họ (bệnh nhân và người thân và người giám hộ) không muốn hợp tác.

Về nghĩa vụ, bệnh nhân sẽ phải đến khám bệnh lại, làm xét nghiệm bệnh phẩm mà cán bộ nghiên cứu đã hướng dẫn theo lịch hẹn, cũng như trả lời trung thực các câu hỏi mà thầy thuốc hoặc cán bộ nghiên cứu hỏi và tư vấn khi theo dõi.

TP. Hồ Chí Minh, ngày tháng năm 201....

Nghiên cứu viên

PHỤ LỤC 3

BỆNH ÁN NGHIÊN CỨU



NGHIÊN CỨU ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG VÀ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ BẰNG THIABENDAZOLE TRÊN NGƯỜI MẮC BỆNH ẬU TRÙNG GIUN ĐŨA CHÓ, MÈO TẠI TRUNG TÂM MEDIC THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH (2017 - 2019)

I. PHẦN HÀNH CHÍNH

- Họ và tên bệnh nhân: Tuổi: Giới:
- Trình độ học vấn: Nghề nghiệp:
- Địa chỉ cư trú:
- Thành thị Nông thôn
- Dân tộc: Cân nặng: Chiều cao:
- Ngày nhập viện: Lý do nhập viện:
- Điện thoại:
- Số ID hồ sơ:

II. THĂM KHÁM VÀ HỎI BỆNH

2.1. Một số yếu tố liên quan mắc bệnh ấu trùng giun đũa chó, mèo *Toxocara spp.*

	Yếu tố liên quan	Có	Không
1	Nhà có nuôi chó		
2	Nhà có nuôi mèo		
3	Có tiếp xúc gần với chó/mèo		
4	Nhà có kinh doanh mua bán chó, mèo cảnh		
5	Thói quen ăn thịt động vật chế biến còn sống		
6	Thói quen làm vườn không có dụng cụ bảo hộ		
7	Thói quen chơi đùa/ngịch cát trong công viên		
8	Thói quen chơi đùa/ngịch cát trong vườn nhà		
9	Thói quen ăn rau sống		
10	Khác:		

2.2. Số ngày biểu hiện triệu chứng trước khi đến khám và điều trị

	Số ngày biểu hiện bệnh trước khi khám	Có	Không
1	< 7 ngày		
2	≥ 7 - < 15 ngày		
3	≥ 15 - < 30 ngày		
4	≥ 30 - < 45 ngày		
5	≥ 45 - < 60 ngày		
6	≥ 60 ngày		

III. THĂM KHÁM LÂM SÀNG TRÊN BỆNH NHÂN

Các cơ quan biểu hiện triệu chứng	Trước điều trị	Sau 1 tháng	Sau 3 tháng	Sau 6 tháng
1. Tổng trạng chung - Trung bình - Thừa cân - Béo phì				
2. Trên cơ quan da và niêm mạc - Ngứa, mào đay, ngứa - Nổi mẩn đỏ, vết hay lằn đỏ da - Ban đỏ từng vùng, từng đợt; - Ấu trùng di chuyển/Ban trườn dưới da				
Tính chất và thay đổi thương tổn - Xuất hiện thường xuyên - Xuất hiện từng đợt				

<p>3. Trên cơ quan tiêu hóa</p> <ul style="list-style-type: none"> - Đau bụng không rõ ràng vùng thượng vị - Đau hạ sườn phải - Đau bụng + khó tiêu - Chán ăn + Buồn nôn - Rối loạn tiêu hóa (phân lỏng, sệt) <p>4. Trên cơ quan hô hấp</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ho kéo dài (ho khan, không đờm) - Đau ngực - Khó thở - Khò khè <p>5. Cơ quan thị giác</p> <ul style="list-style-type: none"> - Rối loạn thị lực (mờ mắt) - Đau cơ quanh mi mắt - Nhìn mờ kiểu song thị <p>6. Cơ quan thần kinh</p> <ul style="list-style-type: none"> - Đau đầu - Chóng mặt - Rối loạn giấc ngủ (mất ngủ) 				
---	--	--	--	--

IV. THÔNG SỐ CẬN LÂM SÀNG

Xét nghiệm cận lâm sàng	Trước điều trị	Sau 1 tháng	Sau 3 tháng	Sau 6 tháng
Công thức máu Hồng cầu (tế bào/mm ³) Hemoglobin (g/dL) Hematocrite (%) Bạch cầu (tế bào/mm ³) Bạch cầu ái toan (%) Số lượng BCAT (tế bào/mm ³)				
Sinh hóa máu SGPT SGOT GGT Creatinin				
Miễn dịch chẩn đoán (ELISA) Anti- <i>Toxocara</i> spp. IgG (OD) Total IgE (IU/mL)				
Chẩn đoán hình ảnh (mô tả tổn thương đối với thể VLM, OLM hoặc NLM) Siêu âm bụng X-quang phổi thẳng CT scan MRI				

V. THUỐC ĐIỀU TRỊ (Thiabendazole 500mg)

Cân nặng (kg)	Ngày 1 - 2 (hoặc 1 - 7)		Một số lưu ý
	Giờ 0	Giờ thứ 12	
13,6 - < 22,7	250mg	250mg	<ul style="list-style-type: none">- Với hội chứng ATDC da, niêm mạc là 2 ngày và ATDC phủ tạng là 7 ngày;- Nếu sau 2 ngày hết liệu trình, thương tổn còn nặng, có thể chỉ định thêm liều 2;- Không sử dụng vượt quá 3.000 mg/ngày.
22,7 - < 34,0	500mg	500mg	
34,0 - < 45,0	750mg	750mg	
45,0 - < 56,7	1.000mg	1.000mg	
56,7 - < 68,0	1.250mg	1.250mg	
≥ 68,0	1.500mg	1.500mg	

VI. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Biểu hiện tác dụng không mong muốn (ADRs)	Có (Đánh dấu X)	Thời gian biểu hiện ADRs
Chóng mặt		
Nhức đầu		
Đau bụng		
Buồn nôn		
Tiêu phân sệt		
Đau cơ		
Sốt		
Ngứa, ban đỏ ở trên da		
Rụng tóc		
Tăng men gan AST/ALT/GGT		
Giảm bạch cầu		




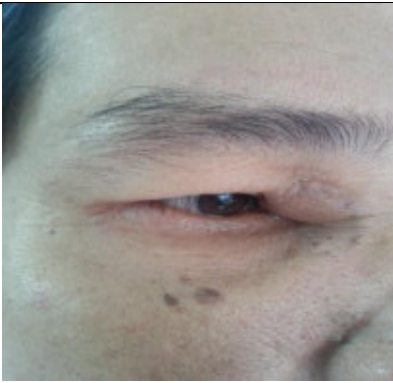



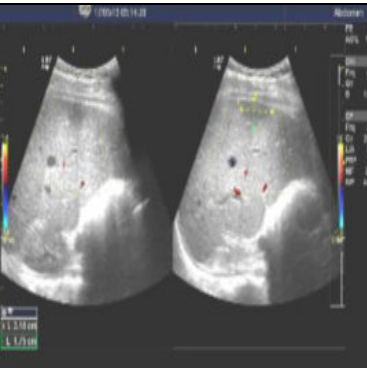
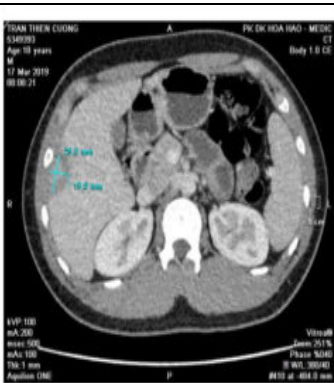
VII. ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ

Kết quả điều trị	Sau 1 tháng	Sau 3 tháng	Sau 6 tháng
Khỏi bệnh			
Giảm bệnh			
Không khỏi bệnh			

Ngày tháng năm 201...

Bác sĩ điều trị

PHỤ LỤC 4: MỘT SỐ HÌNH ẢNH TỔN THƯƠNG TRÊN NGHIÊN CỨU

		
<p>AT <i>Toxocara</i> spp. di chuyển mặt trong đùi (T)</p>	<p>Ban đỏ từng vùng ở cẳng tay (P)</p>	<p>AT <i>Toxocara</i> spp. di chuyển bàn tay (P)</p>
		
<p>AT <i>Toxocara</i> spp. di chuyển ở mí mắt (P)</p>	<p>AT <i>Toxocara</i> spp. di chuyển bàn chân (P)</p>	<p>AT <i>Toxocara</i> spp. di chuyển gian ngón 3 - 4 bàn tay (P)</p>
		
<p>AT <i>Toxocara</i> spp. di chuyển ở vùng hông (P)</p>	<p>Hình ảnh tổn thương gan do <i>Toxocara</i> spp. trên siêu âm</p>	<p>Hình ảnh tổn thương gan do <i>Toxocara</i> spp. trên CT scan</p>

PHỤ LỤC 5**DANH SÁCH BỆNH NHÂN THAM GIA NGHIÊN CỨU 2017 - 2019**

STT	HỌ TÊN BỆNH NHÂN	Năm sinh	Giới	Địa chỉ
001	NGUYỄN THỊ KIỀU P	1994	Nữ	Quận 8, TP. Hồ Chí Minh
002	PHẠM HOÀNG KIM O	2004	Nữ	H. Tân Phú, Đồng Nai
003	PHAN THỊ THANH T	1982	Nữ	TX. Tân Uyên, Bình Dương
004	ĐOÀN NGỌC NHƯ P	2005	Nữ	H. Bàu Bàng, Bình Dương
005	PHẠM VĂN T	1973	Nam	H. Long Điền, Bà Rịa Vũng Tàu
006	TRẦN THANH T	1995	Nam	H. Bình Đại, Bến Tre
007	LÊ THỊ K	1969	Nữ	H. Mộc Hóa, Long An
008	ĐỖ XUÂN H	1979	Nam	TX. Dĩ An, Bình Dương
009	NGÔ VĂN L	1970	Nam	H. Châu Phú, An Giang
010	NGUYỄN TRẦN QUỐC S	1990	Nam	TX. Thuận An, Bình Dương
011	NGÔ NGỌC T	1965	Nam	H. Hàm Tân, Bình Thuận
012	PHẠM THỊ T	1965	Nữ	H. Hàm Thuận Bắc, Bình Thuận
013	NGÔ THỊ O	1974	Nữ	H. Dương Minh Châu, Tây Ninh
014	TRƯƠNG HỒNG C	1992	Nam	H. Xuân Lộc, Đồng Nai
015	NGUYỄN KHẮC Đ	1972	Nam	TP. Thủ Dầu Một, Bình Dương
016	BÙI THỊ KIM T	1992	Nữ	H. Krông Pa, Gia Lai
017	BÙI XUÂN N	1976	Nam	H. Bù Đốp, Bình Phước
018	LÊ THỊ T	1998	Nữ	Quận Tân Bình, TP. Hồ Chí Minh
019	NGUYỄN T	1954	Nam	H. Chợ Gạo, Tiền Giang
020	PHÙ ĐÔN Q	1954	Nam	H. Phú Quốc, Kiên Giang
021	NGUYỄN THỊ KIM C	1964	Nữ	H. Đạ Tẻh, Lâm Đồng
022	NGUYỄN THỊ NGỌC Á	1979	Nữ	H. Thạnh Phú, Bến Tre
023	NGUYỄN VĂN R	1948	Nam	H. Gò Công Đông, Tiền Giang
024	TRỊNH THỊ V	1972	Nữ	H. Can Lộc, Hà Tĩnh
025	ĐOÀN NGỌC H	1956	Nữ	H. Mỏ Cày Bắc, Bến Tre
026	NGUYỄN VĂN C	1995	Nam	Quận Tân Bình, TP. Hồ Chí Minh
027	LÝ MINH H	1981	Nam	TP. Vũng Tàu, Bà Rịa Vũng Tàu
028	TRẦN NGỌC ANH T	2004	Nữ	TP. Thủ Dầu Một, Bình Dương



029	LÂM THANH L	2003	Nam	H. Ba Tri, Bến Tre
030	ĐẶNG THANH C	1972	Nam	H. Cẩm Mỹ, Đồng Nai
031	NGUYỄN THỊ KIM Đ	1969	Nữ	H. Đức Linh, Bình Thuận
032	NGUYỄN THỊ N	1958	Nữ	H. Xuân Lộc, Đồng Nai
033	ĐẶNG VĂN C	1965	Nam	TP. Vũng Tàu, Bà Rịa Vũng Tàu
034	K'GÔN	1989	Nam	H. Bảo Lộc, Lâm Đồng
035	TẠ THANH L	1963	Nam	Quận Gò Vấp, TP. Hồ Chí Minh
036	TRẦN THIÊN C	2001	Nam	H. Tuy Phong, Bình Thuận
037	ĐINH THỊ N	1952	Nữ	H. Chợ Lách, Bến Tre
038	ĐẶNG THỊ M	1974	Nữ	H. Tân Thạnh, Long An
039	NGUYỄN THỊ Q	1984	Nữ	H. Long Khánh, Đồng Nai
040	PHAN TIẾN D	1975	Nam	TP. Bảo Lộc, Lâm Đồng
041	ĐỖ THỊ CẨM L	1953	Nữ	H. Long Thành, Đồng Nai
042	NGUYỄN THỊ LỆ T	1991	Nữ	H. Châu Thành, Bến Tre
043	PHẠM THỊ H	1986	Nữ	H. Bến Cầu, Tây Ninh
044	NGUYỄN VĂN S	1966	Nam	H. Châu Thành, Bến Tre
045	NGUYỄN THỊ BÉ T	1991	Nữ	H. Đức Hòa, Long An
046	NGUYỄN THỊ MỘNG T	1984	Nữ	H. Chợ Mới, An Giang
047	THẠCH D	1960	Nam	H. Cầu Ngang, Trà Vinh
048	NGUYỄN VĂN K	1974	Nam	H. Tháp Mười, Đồng Tháp
049	NGUYỄN THỊ T	1966	Nữ	Quận 12, TP. Hồ Chí Minh
050	TRẦN TRUNG P	1982	Nam	H. Đức Linh, Bình Thuận
051	TRẦN NHẢ T	1997	Nữ	H. Bình Minh, Vĩnh Long
052	HỒ THỊ L	1982	Nữ	H. Đức Huệ, Long An
053	NGUYỄN HỮU P	1972	Nam	TP. Trà Vinh, Trà Vinh
054	NGUYỄN THỊ H	1949	Nữ	TP. Biên Hòa, Đồng Nai
055	LÊ THỊ MỸ C	1990	Nữ	TP. Biên Hòa, Đồng Nai
056	NGUYỄN THỊ ÁNH T	1973	Nữ	H. Vĩnh Cửu, Đồng Nai
057	NGUYỄN THỊ M	1986	Nữ	H. Phú Riềng, Bình Phước
058	TRẦN THỊ V	1989	Nữ	Quận Gò Vấp, TP. Hồ Chí Minh
059	HUỖNH THỊ V	1981	Nữ	H. Tân Phước, Tiền Giang
060	HUỖNH THỊ T	1974	Nữ	H. Mỏ Cày Bắc, Bến Tre
061	ĐÀO VĂN T	1963	Nam	H. Tân Phú, Đồng Nai
062	NGUYỄN KHOA Đ	2001	Nam	H. Tân Trụ, Long An
063	NGUYỄN THỊ THU V	1992	Nữ	H. Xuyên Mộc, Bà Rịa Vũng Tàu
064	TRẦN VĂN C	1966	Nam	TP. Mỹ Tho, Tiền Giang
065	NGUYỄN VĂN G	1986	Nam	H. Giồng Trôm, Bến Tre
066	ĐỖ THỊ T	1952	Nữ	H. Tân Châu, Tây Ninh

53
 HỌ T
 HỌ T
 Y V E
 A H
 P.H

067	NGUYỄN THỊ D	1976	Nữ	H. Bến Cầu, Tây Ninh
068	LÊ THỊ DU	1966	Nữ	H. Trần Văn Thời, Cà Mau
069	HOÀNG THỊ O	1974	Nữ	H. Đắc Song, Đắc Nông
070	NGUYỄN THỊ HOÀI G	1976	Nữ	H. Cần Giuộc, TP. Hồ Chí Minh
071	NGUYỄN THỊ H	1963	Nữ	TP. Nha Trang, Khánh Hòa
072	HUỖNH N	2002	Nữ	H. Trần Văn Thời, Cà Mau
073	TRẦN THIÊN S	1967	Nam	H. Trảng Bom, Đồng Nai
074	NGUYỄN THỊ KIM L	1973	Nữ	H. Ninh Sơn, Ninh Thuận
075	NGUYỄN THỊ ÁNH T	1973	Nữ	H. Vĩnh Cửu, Đồng Nai
076	TRẦN THỊ H	1973	Nữ	H. Ninh Hải, Ninh Thuận
077	CAO THỊ T	1962	Nữ	H. Trà Cú, Trà Vinh
078	NGUYỄN PHÚC H	1999	Nam	H. Bến Lức, Long An
079	HUỖNH THỊ N	1968	Nữ	H. Bình Đại, Bến Tre
080	NGUYỄN THẾ V	2003	Nam	TP. Vị Thanh, Hậu Giang
081	NGUYỄN THỊ NGỌC T	1990	Nữ	TX. Cai Lậy, Tiền Giang
082	NGUYỄN THỊ MỸ P	1994	Nữ	TP. Buôn Ma Thuột, Đắc Lắc
083	NGUYỄN THỊ H	1956	Nữ	H. Tân Hiệp, Kiên Giang
084	NGUYỄN THỊ HỒNG T	1996	Nữ	TP. Tân An, Long An
085	NGUYỄN THỊ HUYỀN S	1987	Nữ	H. Xuyên Mộc, Bà Rịa Vũng Tàu
086	NGUYỄN VĂN K	1997	Nam	H. Mỹ Xuyên, Sóc Trăng
087	PHẠM THỊ THU B	1964	Nữ	H. Thanh Bình, Đồng Tháp
088	TRẦN THỊ N	1972	Nữ	H. Quế Sơn, Quảng Nam
089	HUỖNH SUY N	1986	Nam	H. Phú Tân, Cà Mau
090	NGUYỄN HOÀNG O	1992	Nữ	H. Cù Chi, TP. Hồ Chí Minh
091	NGUYỄN TIẾN P	1988	Nam	H. Hòa Thành, Tây Ninh
092	TRẦN THỊ L	1973	Nữ	H. Tân Thạnh, Long An
093	ĐỖ KIM P	1964	Nữ	H. Mỏ Cày Nam, Bến Tre
094	HỒ QUỐC P	1996	Nam	H. Hoài Nhơn, Bình Định
095	PHẠM THỊ THÚY H	1974	Nữ	H. Long Hồ, Vĩnh Long
096	LƯU VĂN G	1974	Nam	H. Cù Chi, TP. Hồ Chí Minh
097	KIM THỊ P	1998	Nữ	H. Trà Cú, Trà Vinh
098	NGUYỄN THẾ H	1956	Nam	TP. Sa Đéc, Đồng Tháp
099	NGUYỄN THỊ MINH T	1985	Nữ	H. Giồng Trôm, Bến Tre
100	VÕ THỊ TƯỜNG V	1985	Nữ	H. Tắc Vân, Cà Mau
101	PHẠM TRẦN T	1993	Nam	H. Tân Thành, Bà Rịa Vũng Tàu
102	TRẦN THỊ L	1966	Nữ	H. Hớn Quản, Bình Phước

103	CAO THỊ T	1956	Nữ	H. Long Điền, Bà Rịa Vũng Tàu
104	TRẦN THỊ N	1982	Nữ	H. Mộc Hóa, Long An
105	NGUYỄN THỊ TRÚC L	1974	Nữ	H. Chợ Gạo, Tiền Giang
106	LÊ THỊ HỒNG P	1992	Nữ	H. Đông Xuân, Phú Yên
107	NGUYỄN LẠI P	1974	Nam	TP. Bảo Lộc, Lâm Đồng
108	MAI THỊ BÍCH H	1993	Nữ	H. Châu Đức, Bà Rịa Vũng Tàu
109	NGUYỄN THỊ HỌA M	1991	Nữ	H. Krông Pắc, Đắk Lắk
110	ĐẶNG THỊ H	1973	Nữ	H. Dương Minh Châu, Tây Ninh
111	TRƯƠNG THỊ NGỌC M	1992	Nữ	H. Dương Minh Châu, Tây Ninh
112	TRẦN THỊ T	1983	Nữ	H. Đức Linh, Bình Thuận
113	HUỖNH THỊ C	1949	Nữ	H. Chợ Lách, Bến Tre
114	NGUYỄN THỊ BÍCH L	1989	Nữ	H. Đức Hòa, Long An
115	TRẦN THỊ N	1986	Nữ	H. Thanh Chương, Nghệ An
116	NGUYỄN VĂN K	1967	Nam	H. Hàm Tân, Bình Thuận
117	VŨ Đ	1954	Nam	H. Châu Đức, Bà Rịa Vũng Tàu
118	HUỖNH THANH HUỆ T	1988	Nữ	H. Đức Hòa, Long An
119	LÊ QUỐC K	1970	Nam	TP. Cà Mau, Cà Mau
120	NGUYỄN VĂN T	1953	Nam	H. Cao Lãnh, Đồng Tháp

Thành phố Hồ Chí Minh, ngày 07 tháng 09 năm 2021



BS PHAN THANH HẢI

Phan Thanh Hải
Sau đây là
hỏi thăm ở mức
120 cases tiếp
→ Theo

PHỤ LỤC 6

MẪU BÁO CÁO TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Nghiên cứu số:	Mã số bệnh nhân _ _ _ _ _ _ _	Ngày tháng năm đến khám _ _ / _ _ _ _ / _ _ _ _	Ngày
Điểm nghiên cứu: Phòng khám Nhiễm - Ký sinh trùng, Trung tâm Medic Số 254, đường Hòa Hảo, Phường 4, Quận 10, Thành phố Hồ Chí Minh. Người báo cáo:			
Ngày sinh	_ _ / _ _ _ _ / _ _ _ _ Ngày tháng năm	Hoặc tuổi ước đoán: _ _	Giới tính (đánh <input checked="" type="checkbox"/>): <input type="checkbox"/> Nam <input type="checkbox"/> Nữ
Chiều cao:	_ _ _ _ cm	Cân nặng:	_ _ _ _ kg
MÔ TẢ ĐẶC ĐIỂM TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC THIABENDAZOLE			
Thời gian xảy ra: _ _ / _ _ _ _ / _ _ _ _			
Tử vong <input type="checkbox"/> Đe dọa sự sống <input type="checkbox"/> Nhập viện <input type="checkbox"/> Tàn tật lâu dài <input type="checkbox"/> Dị tật bẩm sinh <input type="checkbox"/> Hoặc nằm viện kéo dài <input type="checkbox"/> Hoặc khuyết tật khi sinh <input type="checkbox"/>			
Mô tả tác dụng ngoại ý (bao gồm tất cả kết quả xét nghiệm phù hợp):			
Mô tả phản ứng đã được xử lý như thế nào:			
Tiền sử dùng thuốc liên quan trước đó:			
Kết quả sau xử lý: Khỏi hoàn toàn <input type="checkbox"/> Chưa khỏi <input type="checkbox"/> Khỏi nhưng để lại hậu quả lâu dài <input type="checkbox"/> Ngày khỏi: _ _ / _ _ _ _ / _ _ _ _			

THUỐC (Danh sách thuốc nghi là gây ADR và các thuốc có cùng tác dụng)

Tên thương mại và số lô (nêu tên thuốc nghi ngờ trước)	Liều trong ngày	Cách dùng	Ngày bắt đầu	Ngày ngừng thuốc	Lý do sử dụng