

**BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO**

**BỘ QUỐC PHÒNG**

**VIỆN NGHIÊN CỨU KHOA HỌC Y DƯỢC LÂM SÀNG 108**

---

**NGUYỄN LAN ANH**

**NGHIÊN CỨU MỘT SỐ THAY ĐỔI MIỄN  
DỊCH VÀ HIỆU QUẢ HỖ TRỢ ĐIỀU TRỊ BỆNH  
ZONA BẰNG KEM LÔ HỘI AL-04**

**Chuyên ngành: Da liễu**

**Mã số: 62720152**

**LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC**

**Người hướng dẫn khoa học**

**1. PGS. TS. ĐẶNG VĂN EM**

**2. TS. BÙI THỊ VÂN**

**HÀ NỘI - 2020**

## LỜI CAM ĐOAN

Tôi xin cam đoan:

1. Đây là luận án do tôi trực tiếp thực hiện dưới sự hướng dẫn của hai thầy cô hướng dẫn.

2. Công trình này không trùng lặp với bất kỳ nghiên cứu nào khác đã được công bố.

3. Các số liệu và thông tin trong nghiên cứu là hoàn toàn chính xác, trung thực và khách quan, đã được xác nhận và chấp thuận của cơ sở nghiên cứu.

Tôi xin hoàn toàn chịu trách nhiệm trước pháp luật về những cam kết này.

*Hà Nội, ngày 10 tháng 3 năm 2020*

**Nghiên cứu sinh**

**Nguyễn Lan Anh**

## MỤC LỤC

### MỤC LỤC

### DANH MỤC CÁC KÝ HIỆU, CHỮ VIẾT TẮT

### DANH MỤC CÁC BẢNG

### DANH MỤC BIỂU ĐỒ, HÌNH VÀ ẢNH

|   |    |
|---|----|
| ĐẶT VẤN ĐỀ.....   | 1  |
| Chương 1 .....  | 3  |
| TỔNG QUAN.....  | 3  |
| 1.1. Bệnh zona: căn nguyên, cơ chế bệnh sinh, lâm sàng .....            | 3  |
| 1.1.1 Các yếu tố liên quan đến bệnh zona.....                           | 3  |
| 1.1.2. Căn nguyên.....  | 5  |
| 1.1.3. Cơ chế bệnh sinh.....  | 6  |
| 1.1.4. Đặc điểm lâm sàng bệnh zona .....                                | 11 |
| 1.1.5. Đặc điểm cận lâm sàng.....                                       | 21 |
| 1.2. Các thay đổi miễn dịch.....  | 23 |
| 1.2.1. Khi VZV xâm nhập.....  | 23 |
| 1.2.2. Giai đoạn tiềm ẩn .....  | 25 |
| 1.2.3. Thay đổi miễn dịch tế bào.....                                   | 25 |
| 1.2.4. Thay đổi miễn dịch dịch thể.....                                 | 28 |
| 1.3. Điều trị bệnh zona.....  | 28 |
| 1.3.1. Điều trị toàn thân.....  | 28 |
| 1.3.2. Điều trị tại chỗ.....  | 32 |
| 1.3.3. Một số loại thuốc có nguồn gốc thực vật có tác dụng với zona ... | 33 |
| 1.3.4. Điều trị đau sau zona (PHN) .....                                | 33 |
| 1.3.5. Điều trị zona mắt .....  | 34 |
| 1.3.6. Zona có biến chứng tổn thương mạch máu .....                     | 34 |
| 1.3.7. Phòng bệnh.....  | 34 |

|  |    |
|--|----|
| 1.4. Tác dụng điều trị của kem lô hội AL-04 .....                                  | 35 |
| 1.4.1. Lô hội ( <i>Aloe vera</i> ) .....   | 35 |
| 1.4.2. Một số cơ chế tác dụng điều trị chính của thạch lô hội .....                | 37 |
| 1.4.3. Một số cơ sở tác dụng chính của lô hội với bệnh zona .....                  | 40 |
| 1.4.4. Một số nghiên cứu ứng dụng kem lô hội trong điều trị bệnh da do virus ..... | 41 |
| Chương 2 .....   | 43 |
| <b>ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU</b> .....                                   | 43 |
| 2.1. Đối tượng và vật liệu nghiên cứu .....  | 43 |
| 2.1.1. Đối tượng nghiên cứu.....   | 43 |
| 2.1.2. Vật liệu nghiên cứu.....  | 44 |
| 2.2. Phương pháp nghiên cứu.....   | 48 |
| 2.2.1. Thiết kế nghiên cứu.....  | 48 |
| 2.2.2. Cỡ mẫu nghiên cứu .....   | 48 |
| 2.2.3. Các bước tiến hành.....   | 49 |
| 2.2.4. Các kỹ thuật sử dụng trong nghiên cứu.....                                  | 51 |
| 2.2.5. Các chỉ số nghiên cứu.....  | 56 |
| 2.2.6. Phương pháp đánh giá kết quả .....  | 56 |
| 2.2.7. Xử lý số liệu .....   | 57 |
| 2.3. Địa điểm và thời gian nghiên cứu .....  | 57 |
| 2.3.1. Địa điểm.....   | 57 |
| 2.3.2. Thời gian .....   | 58 |
| 2.4. Đạo đức nghiên cứu .....  | 58 |
| 2.5. Hạn chế của đề tài.....   | 58 |
| <b>SƠ ĐỒ NGHIÊN CỨU</b> .....  | 59 |
| Chương 3 .....   | 59 |
| <b>KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU</b> .....  | 60 |
| 3.1. Các yếu tố liên quan và đặc điểm lâm sàng bệnh zona .....                     | 60 |
| 3.1.1. Các yếu tố liên quan.....   | 60 |

|  |     |
|--|-----|
| 3.1.2. Đặc điểm lâm sàng bệnh zona.....                                    | 63  |
| 3.2. Các thay đổi miễn dịch trong bệnh zona.....                           | 68  |
| 3.2.1. Đặc điểm đối tượng của 2 nhóm .....                                 | 68  |
| 3.2.2. Thay đổi miễn dịch tế bào ở bệnh nhân zona .....                    | 69  |
| 3.2.3. Thay đổi miễn dịch dịch thể .....                                   | 73  |
| 3.3. Kết quả điều trị hỗ trợ bệnh zona bằng kem lô hội AL-04 .....         | 77  |
| 3.3.1. Đặc điểm đối tượng của 2 nhóm .....                                 | 77  |
| 3.3.2. Kết quả điều trị .....  | 77  |
| Chương 4 .....   | 87  |
| BÀN LUẬN.....  | 87  |
| 4.1. Các yếu tố liên quan và đặc điểm lâm sàng bệnh zona .....             | 87  |
| 4.1.1. Các yếu tố liên quan.....   | 87  |
| 4.1.2. Đặc điểm lâm sàng bệnh zona.....                                    | 91  |
| 4.2. Các thay đổi miễn dịch trong bệnh zona.....                           | 96  |
| 4.2.1. Đặc điểm đối tượng của 2 nhóm .....                                 | 96  |
| 4.2.2. Thay đổi miễn dịch tế bào (TCD3, TCD4, TCD8, CD19,<br>CD16+56)..... | 96  |
| 4.2.3. Thay đổi miễn dịch dịch thể .....                                   | 102 |
| 4.3. Kết quả điều trị hỗ trợ bệnh zona bằng kem lô hội AL- 04 .....        | 105 |
| 4.3.1. Đặc điểm đối tượng của 2 nhóm .....                                 | 105 |
| 4.3.2. Kết quả điều trị .....  | 105 |
| KẾT LUẬN.....  | 113 |
| KIẾN NGHỊ.....   | 115 |

## DANH MỤC CÁC KÝ HIỆU, CHỮ VIẾT TẮT

|               |   |
|---------------|---|
| AIDS          | Acquired Immuno Deficiency Syndrome: Hội chứng suy giảm miễn dịch mắc phải                        |
| ARN           | Acute Retinal Necrosis: Hoại tử võng mạc cấp tính   |
| CD            | Cluster of Differentiation  |
| CMV           | Cyto megalovirus  |
| CLA           | Cutaneous Leucocyte Antigen: Kháng nguyên bạch cầu da   |
| CTLA          | Cytotoxic T- lymphocyte Antigen: Kháng nguyên gây độc tế bào lympho T                             |
| DNA           | Deoxyribo Nucleic Acid  |
| DTCT          | Điện tích cơ thể  |
| ELISA         | Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay   |
| HBV           | Hepatitis B virus: Virus viêm gan B   |
| HCV           | Hepatitis C virus: Virus viêm gan C   |
| HHV           | Human Herpes Virus  |
| HIV           | Human Immuno Deficiency Virus: Virus gây suy giảm miễn dịch ở người                               |
| HLA           | Human Leucocyte Antigen: Kháng nguyên bạch cầu người  |
| HPEK          | Human Primary Epidermal Keratinocyte: Tế bào sừng thượng bì nguyên phát                           |
| HSV           | Herpes Simplex Virus  |
| IFN           | Interferon  |
| Ig            | Immunoglobulin  |
| IL            | Interleukin   |
| MHC           | Major Histocompatibility Complex: Phức hợp phù hợp tổ chức chính                                  |
| MRI           | Magnetic Resonance Imaging: Chụp ảnh cộng hưởng từ  |
| NK            | Natural Killer: Tế bào giết tự nhiên  |
| NKG2D         | Natural Killer Group 2: Tế bào giết tự nhiên nhóm 2D  |
| ORF           | Open Reading Frame: Khung đọc mở  |
| PCR           | Polymerase Chain Reaction: Phản ứng khuếch đại chuỗi  |
| PD            | Programmed Death: Chết theo chương trình  |
| PHN           | Postherpetic Neuralgia: Đau sau Zona  |
| PML           | Promyelocytic Leukemia Protein: Protein bạch cầu cấp tiền tủy bào                                 |
| PORN          | Progressive Outer Retinal Necrosis: Hoại tử võng mạc lớp ngoài tiến triển                         |
| STAT          | Signal Transducer and Activator of Transcription: Yếu tố chuyển đổi và hoạt hóa sao chép tín hiệu |
| TGF- $\beta$  | Transforming Growth Factor- $\beta$ : Yếu tố tăng trưởng chuyển dạng $\beta$                      |
| TNF- $\alpha$ | Tumor Necrosis Factor- $\alpha$ : Yếu tố hoại tử u - $\alpha$                                     |
| VEGF          | Vascular Endothelial Growth Factor: Yếu tố tăng trưởng biểu mô nội mạch                           |
| VZV           | Varicella Zoster Virus  |

## DANH MỤC CÁC BẢNG

|   |    |
|---|----|
| Bảng 3.1: Tỷ lệ bệnh zona và các bệnh da điều trị nội trú (n=4540) .....                    | 60 |
| Bảng 3.2: Phân bố theo nhóm tuổi (n=405) .....  | 60 |
| Bảng 3.3: Phân bố thời gian bị bệnh (n=405) .....   | 61 |
| Bảng 3.4: Phân bố theo mùa (n=405) .....  | 62 |
| Bảng 3.5: Các bệnh kết hợp gặp trong bệnh zona (n=405) .....                                | 62 |
| Bảng 3.6: Phân bố xuất hiện đau tiền triệu (n=405) .....                                    | 63 |
| Bảng 3.7: Tính chất đau tiền triệu (n=405) .....  | 63 |
| Bảng 3.8: Phân bố theo vị trí tiền triệu (n=405) .....                                      | 64 |
| Bảng 3.9: Phân phối theo vị trí tổn thương (n=405) .....                                    | 64 |
| Bảng 3.10: Các tổn thương cơ bản (n=405) .....  | 64 |
| Bảng 3.11: Phân bố theo tính chất đau (n=405) .....   | 65 |
| Bảng 3.12: Phân bố mức độ đau theo Likert (n=405) .....                                     | 65 |
| Bảng 3.13: Liên quan giữa mức độ bệnh và tuổi đời (n=405) .....                             | 66 |
| Bảng 3.14: Liên quan giữa mức độ bệnh và thời gian bị bệnh (n=405) .....                    | 67 |
| Bảng 3.15: Liên quan giữa mức độ bệnh và diện tích tổn thương (n=405) ...                   | 67 |
| Bảng 3.16: Các biểu hiện khác (n=405) .....   | 68 |
| Bảng 3.17: Đặc điểm đối tượng 2 nhóm .....  | 68 |
| Bảng 3.18: So sánh số lượng tế bào TCD của 2 nhóm .....                                     | 69 |
| Bảng 3.19: Thay đổi miễn dịch tế bào trước và sau điều trị (n=62) .....                     | 69 |
| Bảng 3.20: Liên quan giữa miễn dịch tế bào trước điều trị và tuổi đời (n=62)                | 70 |
| Bảng 3.21: Liên quan giữa miễn dịch tế bào trước điều trị và thời gian bị bệnh (n=62) ..... | 70 |
| Bảng 3.22: Liên quan giữa miễn dịch tế bào trước điều trị và diện tổn thương (n=62) .....   | 71 |
| Bảng 3.23: Liên quan giữa miễn dịch tế bào và mức độ bệnh (n=62) .....                      | 71 |
| Bảng 3.24: So sánh miễn dịch tế bào của hai nhóm zona trước điều trị .....                  | 72 |
| Bảng 3.25: So sánh miễn dịch tế bào của nhóm nghiên cứu trước và sau điều trị (n=32) .....  | 72 |
| Bảng 3.26: So sánh miễn dịch tế bào của nhóm đối chứng trước và sau điều trị (n=30) .....   | 73 |
| Bảng 3.27: So sánh nồng độ các Ig của 2 nhóm .....  | 73 |
| Bảng 3.28: So sánh nồng độ các Ig trước và sau điều trị (n=62) .....                        | 74 |
| Bảng 3.29: Liên quan giữa nồng độ các Ig trước điều trị và tuổi đời (n=62).                 | 74 |
| Bảng 3.30: Liên quan giữa nồng độ các Ig trước điều trị và thời gian bị bệnh (n=62) .....   | 74 |

|   |    |
|---|----|
| Bảng 3.31: Liên quan giữa nồng độ các Ig trước điều trị và diện tổn thương (n=62) ..... | 75 |
| Bảng 3.32: Liên quan giữa nồng độ các Ig trước điều trị và mức độ bệnh....              | 75 |
| Bảng 3.33: So sánh nồng độ các Ig của hai nhóm trước điều trị.....                      | 76 |
| Bảng 3.34: So sánh nồng độ các Ig nhóm nghiên cứu trước và sau điều trị (n=32) .....    | 76 |
| Bảng 3.35: So sánh nồng độ các Ig của nhóm đối chứng trước và sau điều trị (n=30) ..... | 76 |
| Bảng 3.36: Đặc điểm đối tượng của 2 nhóm.....   | 77 |
| Bảng 3.37: Thời gian liền da (n=32) .....   | 78 |
| Bảng 3.38: Liên quan giữa lành tổn thương da với diện tích tổn thương .....             | 78 |
| Bảng 3.39: Tính chất sẹo sau lành tổn thương (n=32) .....                               | 78 |
| Bảng 3.40: Liên quan giữa tính chất sẹo với diện tích tổn thương (n=32) ....            | 79 |
| Bảng 3.41: Liên quan giữa tính chất sẹo với mức độ bệnh (n=32) .....                    | 79 |
| Bảng 3.42: Hiệu quả giảm đau theo chỉ số Likert (n=32) .....                            | 79 |
| Bảng 3.43: Đánh giá chung kết quả điều trị sau 20 ngày (n=32) .....                     | 80 |
| Bảng 3.44: Kết quả điều trị theo mức độ bệnh (n=32).....                                | 80 |
| Bảng 3.45: Kết quả điều trị theo diện tích tổn thương (n=32).....                       | 81 |
| Bảng 3.46: Kết quả điều trị theo tuổi đời (n=32) .....                                  | 81 |
| Bảng 3.47: Tác dụng không mong muốn (n=32).....   | 82 |
| Bảng 3.48: Thời gian liền da (n=30) .....   | 82 |
| Bảng 3.49: Liên quan giữa lành tổn thương da với diện tích tổn thương .....             | 82 |
| Bảng 3.50: Tính chất sẹo sau lành tổn thương (n=30) .....                               | 83 |
| Bảng 3.51: Liên quan giữa tính chất sẹo với diện tích tổn thương (n=30) ....            | 83 |
| Bảng 3.52: Hiệu quả giảm đau theo chỉ số Likert (n=30) .....                            | 83 |
| Bảng 3.53: Đánh giá chung kết quả điều trị sau 20 ngày (n=30).....                      | 84 |
| Bảng 3.54: Tác dụng không mong muốn (n=30).....   | 84 |
| Bảng 3.55: So sánh tác dụng làm liền da của 2 nhóm.....                                 | 84 |
| Bảng 3.56: So sánh tác dụng giảm đau theo Likert của 2 nhóm .....                       | 85 |
| Bảng 3.57: So sánh tính chất sẹo sau lành tổn thương của 2 nhóm .....                   | 85 |
| Bảng 3.58: So sánh kết quả chung của 2 nhóm.....  | 86 |
| Bảng 3.59: So sánh tác dụng không mong muốn của 2 nhóm.....                             | 86 |



## DANH MỤC BIỂU ĐỒ, HÌNH VÀ ẢNH

|  |    |
|--|----|
| Biểu đồ 3.1: Phân bố giới tính .....                               | 61 |
| Biểu đồ 3.2: Phân bố theo mức độ bệnh.....                         | 66 |
| <br>   |    |
| Hình 1: Cấu trúc virus VZV [30] .....                              | 6  |
| Hình 2: Cơ chế sinh bệnh học của varicella zoster virus [30] ..... | 7  |
| Hình 3: Sơ đồ cơ chế bệnh sinh bệnh zona [1].....                  | 8  |
| Hình 4: Varicella Zoster Virus ái tính với tế bào T [30].....      | 23 |
| Hình 5: Varicella Zoster Virus hướng tính với da [30].....         | 24 |
| <br>   |    |
| Ảnh 1: Dấu hiệu Hutchinson .....                                   | 14 |
| Ảnh 2: Cây lô hội .....  | 35 |
| Ảnh 3: Sản phẩm kem lô hội AL-04 .....                             | 45 |
| Ảnh 4: Máy phân tích huyết học tự động ADVIA 2120i.....            | 46 |
| Ảnh 5: Máy FASC CALLIBUR .....                                     | 47 |
| Ảnh 6: Máy xét nghiệm Olympus AU 640 .....                         | 47 |
| Ảnh 7: Kết quả xét nghiệm các CD.....                              | 55 |

## ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh zona là một bệnh hay gặp trong số các bệnh da do virus, do một loại virus hướng da và thần kinh có tên gọi Varicella Zoster virus (VZV) gây nên. Ở Mỹ, hàng năm có hơn 1 triệu bệnh nhân bị zona [1], [2]. Ở nước ta, bệnh zona chiếm 41,53% tổng số bệnh da do virus và chiếm 5,33% tổng số các bệnh da điều trị nội trú tại Viện Da liễu Quốc gia từ 1994-1998 [3].

Bệnh zona có thể gặp ở mọi lứa tuổi, ở cả hai giới nhưng thường gặp ở người trên 50 tuổi. Những người bị suy giảm miễn dịch dịch tỷ lệ mắc bệnh sẽ cao hơn và bệnh cũng diễn biến nặng hơn [2].

Chẩn đoán bệnh zona chủ yếu dựa vào các triệu chứng lâm sàng. Biểu hiện lâm sàng của bệnh zona là các bọng nước mọc thành chùm trên nền da viêm đỏ dọc theo dây thần kinh ngoại biên [2]. Thương tổn thường khu trú ở một bên cơ thể. Đau là một triệu chứng quan trọng trong bệnh zona. Đau có thể xuất hiện trước hoặc cùng lúc tổn thương ngoài da và kéo dài kể cả khi tổn thương ngoài da đã liền sẹo.

Tổn thương ngoài da của zona thường khỏi sau 2- 3 tuần [1]. Nhưng triệu chứng đau có thể kéo dài lâu hơn, tùy thuộc vào tuổi, bệnh liên quan và thời điểm điều trị. Thông thường phác đồ điều trị zona bao gồm các thuốc kháng virus, thuốc giảm đau, an thần và các vitamin hướng thần kinh [1].

Bệnh zona có liên quan đến tình trạng suy giảm miễn dịch tế bào. Trong zona có giảm số lượng và tỷ lệ TCD4, CD16+56 và tăng TCD8 [4]. Nồng độ IgA, IgG và IgM đặc hiệu tăng từ từ, cao nhất vào tuần thứ 2-3, sau đó giảm dần [5],[6].

Kem lô hội AL- 04 là loại kem thảo dược được bào chế từ cây lô hội. Trong thành phần của kem lô hội có chứa Anthraquinon có tác dụng ức chế hoạt động của virus Herpes simplex týp 1 và 2 [7], [8], Acemannan có tác dụng điều hòa miễn dịch[9], [10], Glucomannan làm nhanh liền vết

thương[11]. Một số nghiên cứu cho thấy kem lô hội rút ngắn thời gian liền vết thương ở bệnh nhân bị herpes sinh dục [12]. Liệu lô hội có tác dụng đối với bệnh zona hay không là điều cần được nghiên cứu. Xuất phát từ lý do nêu trên, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài: **“Nghiên cứu một số thay đổi miễn dịch và hiệu quả điều trị hỗ trợ bệnh zona bằng kem lô hội AL- 04”** với những mục tiêu sau:

1. *Khảo sát một số yếu tố liên quan, đặc điểm lâm sàng bệnh zona điều trị nội trú tại khoa Da liễu dị ứng bệnh viện TUQĐ 108 từ tháng 6/2015- tháng 6/2018.*
2. *Xác định một số thay đổi miễn dịch dịch thể (IgA, IgG và IgM) và miễn dịch tế bào (TCD3, TCD4, TCD8, CD19 và CD16+56) trong máu bệnh nhân zona trước và sau điều trị.*
3. *Đánh giá hiệu quả hỗ trợ điều trị bệnh zona bằng kem lô hội AL- 04.*

## **Chương 1**

### **TỔNG QUAN**

#### **1.1. Bệnh zona: căn nguyên, cơ chế bệnh sinh, lâm sàng**

Zona (Herpes Zoster) là bệnh hay gặp trong số các bệnh da do virus, do Varicella Zoster virus (VZV) gây nên. Bệnh chiếm từ 10-20% dân số, có thể gặp vào bất kỳ mùa nào trong năm và chỉ ở những cá thể đã bị nhiễm VZV trước đó [13].

Có khoảng 10-20% người trưởng thành có khả năng bị zona trong đời [13], trong khi đó tỷ lệ này ở người trên 85 tuổi là 50% [1].

VZV rất nhạy cảm với nhiệt độ, bị bất hoạt ở nhiệt độ từ 56-60 độ C và khi lớp vỏ bị phá vỡ. Vật chủ duy nhất của VZV là con người. Một số động vật nhỏ như chuột lang và chuột có thể nhiễm virus nhưng không thể mắc bệnh zona và được sử dụng để nghiên cứu virus trong giai đoạn tiềm ẩn [14].

##### ***1.1.1 Các yếu tố liên quan đến bệnh zona***

###### ***1.1.1.1 Tỷ lệ mắc bệnh***

Hàng năm, ở châu Âu và Bắc Mỹ, cứ 1000 người thì có 1,5-3 người bị zona ở các lứa tuổi, trong khi tỷ lệ này ở người trên 60 tuổi là 7-11‰ [1]. Ở Mỹ, mỗi năm có hơn 1 triệu người bị zona, trong đó hơn một nửa là người trên 60 tuổi [15], [16].

###### ***1.1.1.2. Tuổi***

Zona có thể gặp ở mọi lứa tuổi, nhưng hay gặp nhất ở người lớn tuổi, đặc biệt trên 50 tuổi, do sự suy giảm chức năng miễn dịch của lympho bào T. Zona ở trẻ em rất hiếm gặp. Một nghiên cứu ở Anh cho kết quả tỷ lệ mắc bệnh ở trẻ dưới 10 tuổi là 0,74‰; 2,5‰ ở người lớn từ 20-50 tuổi và 7,8‰ ở người già trên 60 tuổi [17].

#### *1.1.1.13. Giới*

Theo Jeffrey I. Cohen, nguy cơ mắc bệnh cao hơn ở nữ giới, đặc biệt trong nhóm bệnh nhân cao tuổi [15].

#### *1.1.1.14. Chủng tộc*

Người da trắng cũng có tỷ lệ mắc bệnh cao hơn (3,4%) so với nhóm người Mỹ gốc Phi (1,4%) [18].

#### *1.1.1.15. Tình trạng miễn dịch*

Những người bị suy giảm miễn dịch có nguy cơ mắc bệnh cao hơn 20-100 lần người bình thường. Tỷ lệ VZV tái hoạt hóa ở bệnh nhân huyết thanh HIV dương tính là 3%, trong khi ở nhóm huyết thanh âm tính là 0,2% [18].

#### *1.1.1.16. Liên quan với bệnh thủy đậu*

Nguy cơ bị zona ở những người từng bị thủy đậu là 25-30% [19]. Zona khó lây hơn thủy đậu, tuy nhiên virus từ tổn thương da có thể lây bằng tiếp xúc trực tiếp hoặc qua các giọt bắn và gây bệnh thủy đậu ở những người chưa từng bị nhiễm trước đó. Tỷ lệ người tiếp xúc với bệnh nhân zona bị tiến triển thành thủy đậu là 15%, trong khi tỷ lệ này ở bệnh thủy đậu là 70% [20].

Khi một bệnh nhi nhiễm VZV, VZV sẽ tiềm ẩn tại hạch giao cảm, vì vậy, việc tiêm phòng thủy đậu cho trẻ em cũng làm tăng nguy cơ bị zona sau này. Việc tiêm phòng thủy đậu làm giảm tỷ lệ mắc thủy đậu, tuy nhiên tỷ lệ zona tăng lên do người có tuổi không có miễn dịch với VZV [20], [21].

#### *1.1.1.17. Các yếu tố vi lượng*

Một số nghiên cứu cho thấy, sự thiếu hụt các yếu tố vi lượng như vitamin A, C, D, E, B12, sắt, kẽm và canxi ion làm giảm chức năng miễn dịch tế bào, làm tăng nguy cơ mắc bệnh zona [22].

### *1.1.1.8. Các yếu tố khác*

Các sang chấn về tâm lý, thể lực qua cơ chế thần kinh thể dịch làm giảm đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào nên cũng làm tăng nguy cơ virus tái hoạt hóa [18], [23].

### **1.1.2. Căn nguyên**

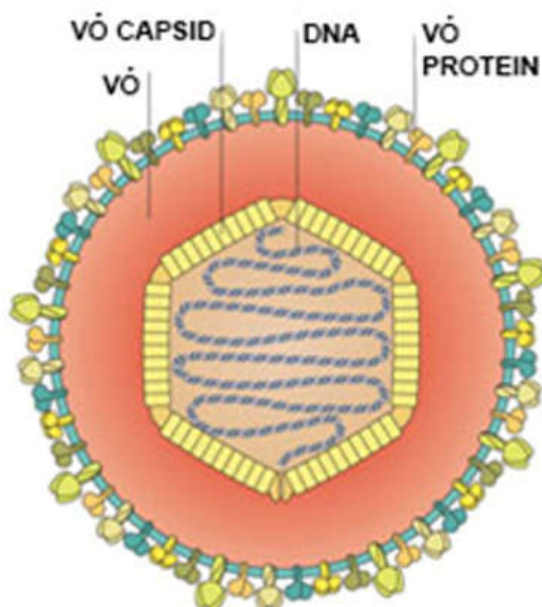
Varicella Zoster Virus (VZV) là một trong 8 loại virus Herpes gây bệnh ở người (Human Herpes Virus- HHV), thuộc nhóm Alpha herpes virus [24].

Năm 1944, Goodpasture và Anderson đã phát hiện các tế bào đa nhân khổng lồ trong các tổn thương phỏng nước của bệnh nhân zona và VZV được Weler và Stoddard phân lập và nuôi cấy vào năm 1953 [25],[26]. DNA (Deoxyribo Nucleic Acid) của virus bao gồm 125000 cặp ba zơ (base pairs-bp) [24], mã hóa cho hơn 71 khung đọc mở (Open Reading Frame- ORF) gồm 3 nhóm: các sản phẩm gen sớm tức thì điều hòa sự bộc lộ của các gen sớm và gen muộn của VZV; các sản phẩm gen sớm mã hóa các protein có vai trò quan trọng trong quá trình virus sao chép, các gen muộn mã hóa các protein cấu trúc nucleocapsid và màng glycoprotein để chống lại hệ thống miễn dịch[24], [27].

VZV có đường kính 80-120 nm, trọng lượng phân tử 80000 [28]. Chuỗi DNA xoắn kép được bao trong hình khối 20 mặt mà lớp vỏ capsid được mã hóa bởi ORF 20, 21, 23, 33, 40, 41. Lớp vỏ capsid lại được bao quanh bởi lớp áo mỏng ranh giới không rõ, được tạo bởi các protein có chức năng điều hòa, được mã hóa bởi ORF 9-12. Lớp ngoài cùng là lớp vỏ lipid có nguồn gốc từ màng tế bào liên kết khăng khít với glycoprotein của virus [29].

VZV là virus nhỏ nhất trong họ Human herpes virus với cấu trúc gen tương tự của Herpes simplex virus (HSV). VZV sản xuất hơn 6 loại glycoprotein như gB, gC, gE, gH và gL bộc lộ trên màng tế bào trong giai đoạn virus sao chép. Protein gE có nhiều nhất trong các tế bào nhiễm virus, là

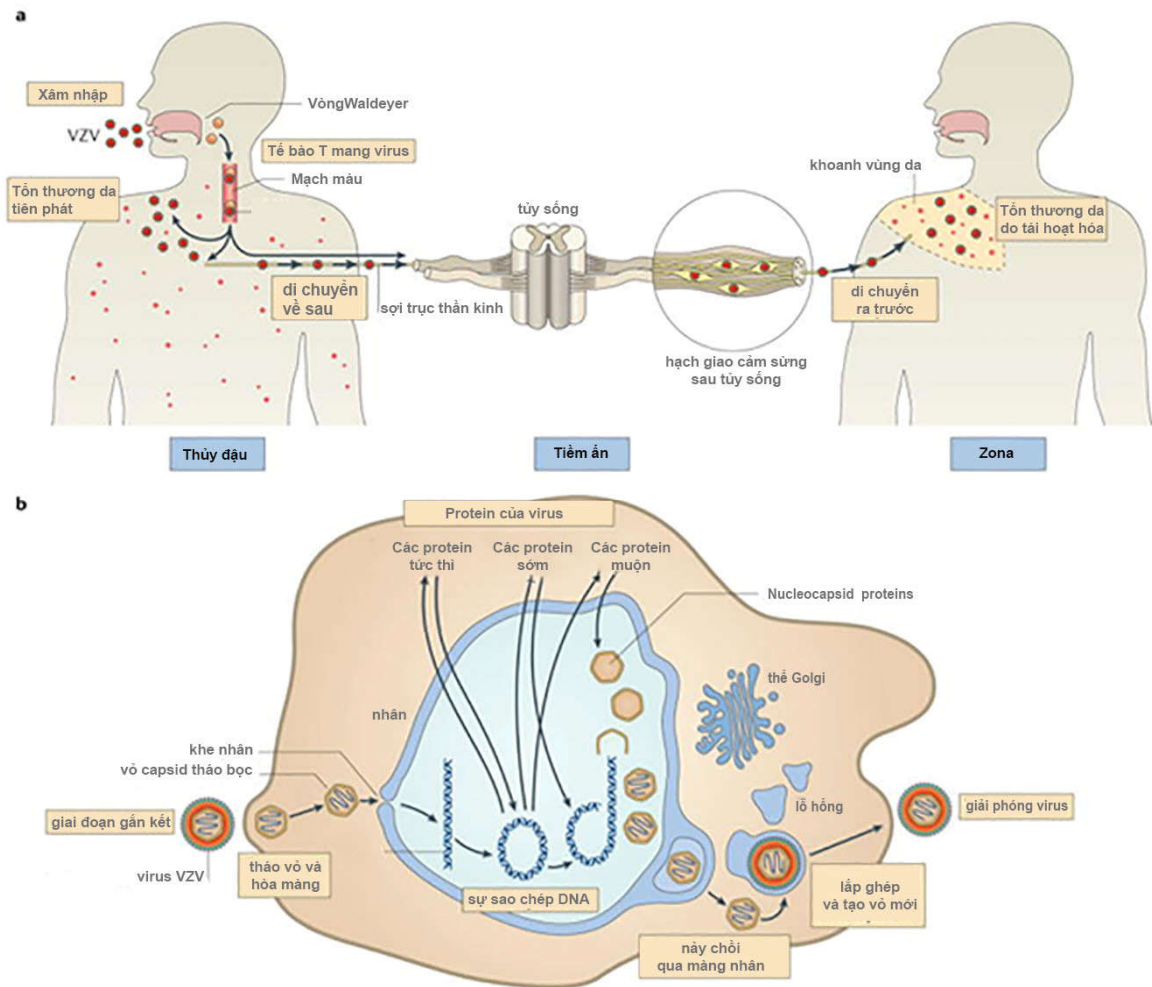
protein trình diện phần Fc với IgG. Protein gB có nhiệm vụ trung hòa kháng thể, gH giúp virus lan truyền từ tế bào sang tế bào. Lớp vỏ lipid có rất nhiều glycoprotein bao bọc lấy các protein vốn có vai trò trong việc virus tái bản trong tế bào. Cấu trúc này giúp virus tiềm ẩn trong cơ thể người mà không bị hệ thống miễn dịch phát hiện.



**Hình 1: Cấu trúc virus VZV [30]**

### **1.1.3. Cơ chế bệnh sinh**

Theo Agut (1991), VZV lây truyền qua đường hô hấp, nhân lên ở đó và được các lympho bào vận chuyển đến hệ liên võng nội mô rồi xâm nhập vào máu sau 5 ngày, gây nhiễm virus huyết lần đầu. Virus sẽ khu trú ở gan, lách, rồi được tung vào máu gây nhiễm virus huyết lần 2 và gây bệnh thủy đậu. Thời gian ủ bệnh trung bình từ 10 đến 21 ngày sau khi tiếp xúc với virus [24]. Khi tổn thương ngoài da cuối cùng đóng vảy là lúc bệnh không còn khả năng lây lan [28].



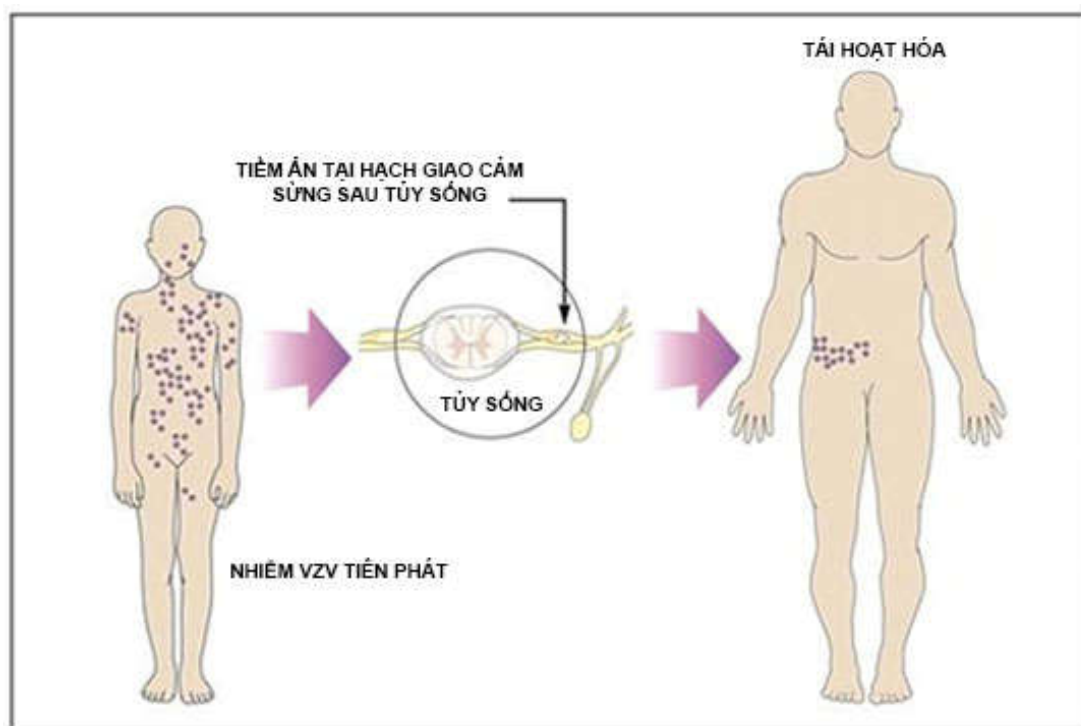
**Hình 2: Cơ chế sinh bệnh học của varicella zoster virus [30]**

Song song với việc gây tổn thương da, virus sẽ theo các đầu mút của các dây thần kinh cảm giác di chuyển hướng tâm đến các hạch giao cảm và tiềm ẩn ở đó hàng năm. Khi gặp điều kiện thuận lợi: tuổi cao, suy giảm miễn dịch..., virus tái hoạt hóa và gây bệnh zona. Tổn thương zona hay gặp nhất ở những vùng mà tổn thương thủy đậu xuất hiện với số lượng nhiều nhất, đó là nhánh mắt của dây thần kinh tam thoa, và thần kinh liên sườn ngực T1 đến thắt lưng L2 [1], [2].



VZV xâm nhập vào biểu mô đường hô hấp, đến hạch bạch nhân và nhân lên ở đó, sau đó đến các tế bào T. Tế bào T mang virus đến tổ chức da, sau đó theo các sợi trục đến nhân của các tế bào thần kinh và tiềm ẩn ở đó.

VZV gắn với màng tế bào, cởi bỏ lớp áo protein và hợp nhất với tế bào và DNA của virus sẽ xâm nhập vào nhân tế bào. Tại thời điểm này, các gen tức thì sẽ được sản xuất, sau đó là gen sớm và các gen muộn. Lúc này, lớp vỏ capsid mới sẽ lại lắp ráp với DNA của virus và di chuyển ra khỏi nhân tế bào theo hình thức nảy chồi. Cuối cùng lớp áo ngoài sẽ bao lấy lớp trong và virus được vận chuyển ra khỏi tế bào [30].



**Hình 3: Sơ đồ cơ chế bệnh sinh bệnh zona [1]**

Trong thực nghiệm, người ta thấy VZV có thể thâm nhập vào cả tế bào thần kinh và tế bào khác (tế bào Schwann và tế bào hình sao).

Khi có tình trạng suy giảm miễn dịch, VZV được tái hoạt động sẽ gây bệnh zona (Herpes Zoster). Virus sẽ nhân lên tại hạch giao cảm, gây nên tình trạng thâm nhiễm và hoại tử tế bào thần kinh, là lúc bắt đầu triệu chứng đau ở

bệnh nhân. Sau đó, virus di chuyển ly tâm theo dây thần kinh cảm giác, gây viêm dây thần kinh và đến da, gây tổn thương da. Một số trường hợp thâm nhiễm viêm có thể lan sang cả các tế bào vận động ở sừng trước và rễ trước hạch, gây nên triệu chứng liệt khu trú cùng lúc với tổn thương da bắt đầu mọc. Tổn thương da khoanh vùng tương ứng với hạch giao cảm mà virus tiềm ẩn [31].

Bệnh nhân zona đang tiến triển khi làm xét nghiệm rễ sau hạch cạnh sống lưng có hiện tượng xuất huyết, phù nề, thâm nhiễm tế bào lympho, và có sự đứt gãy hình thái của các tế bào thần kinh và một số tế bào khác. Đôi khi sự thâm nhiễm và hoại tử còn lan sang cả các tế bào sừng trước gây viêm tủy sống và ảnh hưởng đến chức năng vận động [14]. VZV gây tổn thương các tế bào thần kinh cảm giác tại vùng da bị bệnh, bám vào những sợi thần kinh có Myelin có đường kính lớn, làm huỷ bao Myelin, gây tổn thương đường dẫn truyền cảm giác vào của xung động thần kinh. Như vậy triệu chứng đau trong và sau zona là do căn nguyên thần kinh.

Trong các trường hợp zona nặng, virus không chỉ xâm nhập vào các sợi thần kinh mà còn vào cả các tổ chức nông và sâu dưới da, để lại sẹo sâu ở vùng tổn thương và là nguyên nhân làm tăng thêm tổn thương thần kinh, và dẫn truyền xung động. Ngoài ra, nhiễm trùng lan rộng càng làm các chất trung gian hóa học như histamine, bradikynin được giải phóng nhiều hơn. Các chất hóa học này tự bản thân nó cũng gây nên triệu chứng đau.

#### *1.1.3.1. Giai đoạn tiềm ẩn*

VZV tiềm ẩn trong các tế bào thần kinh ở dây thần kinh sọ, rễ sau hạch và các hạch giao cảm. Trong giai đoạn tiềm ẩn, gen 63 chiếm tỷ lệ nhiều nhất. Đây là protein sớm tức thì được mã hóa bởi khung 63, là protein đầu tiên phát hiện được ở hạch giao cảm trong giai đoạn này [27].

### 1.1.3.2. Cơ chế bệnh sinh của đau

Đau là triệu chứng chính trong zona. 89% bệnh nhân có triệu chứng đau. Đau có thể có trước tổn thương da và kéo dài kể cả sau khi tổn thương da đã khỏi. 84% bệnh nhân đau trước khi có tổn thương da [2].

Tổn thương thần kinh ngoại vi và các tế bào thần kinh ở hạch giao cảm gây nên triệu chứng đau. Nhiễm trùng ngoài da càng làm tăng cảm giác đau tại chỗ. Các axit amin và neuropeptide được giải phóng trong giai đoạn tiền triệu và giai đoạn bệnh toàn phát sẽ gây tổn thương dây thần kinh cảm giác và mất kiểm soát của các neuron trung gian ở sừng sau tủy sống, gây ra sự tăng cảm và tăng đáp ứng với kích thích đau. Đó là hậu quả của sự phá hủy neuron do quá trình viêm và giải phóng các cytokine [31].

Hiện tượng dị cảm (allodynia) và tăng cảm (hyperalgesia) là do sự tăng cảm trung tâm (central sensitization) và do thay đổi ở sừng sau tủy sống, căn nguyên do các cảm thụ đau bị kích thích. Khi sợi trục và các tế bào sừng sau bị tổn thương sẽ sản sinh ra các dịch tiết gây nên hiện tượng khử cực kéo dài của các neuron tủy sống. Các tế bào bị rối loạn chức năng kéo dài, suy giảm khả năng giải ức chế làm cho trạng thái tăng cảm trung tâm tạm thời chuyển thành lâu dài mà không cần có kích thích.

Với các cơn đau kéo dài: Một trong những giả thuyết là sự phát triển của các mầm thần kinh nhỏ hay còn gọi là yếu tố phát triển thần kinh. Các mầm này, hay còn gọi là các nút tạo nhịp thần kinh lạc chỗ (ectopic neural pace-maker nodules) sẽ gây ra các cơn đau tự động kéo dài làm tăng hoạt tính của sự tăng cảm trung tâm và tăng tính dễ kích thích của tế bào sừng sau tủy sống.

Sự tăng cảm trung tâm kéo dài được giải thích bằng hiện tượng ngăn chặn xung thần kinh của các tế bào sừng sau tủy. Khi tế bào không tiếp nhận được xung thần kinh từ ngoại vi (bị chặn), nó sẽ bù trừ bằng cách trở nên dễ

bị kích thích, lan đến các sợi thần kinh liền kề và cả các tế bào khỏe mạnh ở tủy sống. Vùng tế bào bị tổn thương sẽ lan rộng và đáp ứng quá mức tương tự như đáp ứng với kích thích có hại [31].

#### *1.1.3.3. Đau sau zona (Postherpetic Neuralgia- PHN)*

Khi đau kéo dài trên 1 tháng kể từ khi bị zona thì gọi là đau sau zona [32]. Đây là biến chứng hay gặp nhất của bệnh zona. Bệnh nhân PHN có mất các tế bào thần kinh (neuron) và sẹo ở hạch giao cảm và sừng sau tủy sống tương ứng với vùng da tổn thương [13],[33]. Các tế bào thần kinh ở hạch giao cảm bị chết và các tế bào bị tổn thương thứ phát ở sừng sau tủy sống gây nên những triệu chứng thay đổi cảm giác ở bệnh nhân PHN.

Mặc dù cơ chế bệnh sinh chưa rõ ràng, có 2 giả thuyết được chấp nhận: tính dễ bị kích thích của các hạch và tế bào thần kinh tủy thay đổi sau khi bị tổn thương bởi VZV, và sự tồn tại của các sản phẩm quá trình viêm ở các hạch [34], [27].

#### **1.1.4. Đặc điểm lâm sàng bệnh zona**

##### *1.1.4.1. Các giai đoạn lâm sàng*

###### *\* Giai đoạn khởi phát*

Giai đoạn này có thể kéo dài một vài ngày, với nhiều kiểu đau khác nhau: ngứa, đau nhói, bỏng rát hoặc thậm chí đau xé thịt. Con đau có thể kéo dài liên tục hoặc ngắt quãng, thường kèm theo tăng cảm ở vùng da sắp mọc tổn thương.

Trong giai đoạn này, triệu chứng đau rất dễ nhầm với các bệnh nội khoa hay ngoại khoa khác. Trong vòng 48-72 giờ sau đó, mảng viêm đỏ và mụn nước sẽ nhanh chóng xuất hiện. Các triệu chứng báo trước thường không rõ ở người dưới 30 tuổi, nhưng rất hay gặp ở người trên 60 tuổi.

Một số bệnh nhân có các triệu chứng đau theo khoanh vùng thần kinh nhưng không xuất hiện tổn thương da gọi là zona không có mụn nước (*Zoster sine herpette*).

*\* Giai đoạn toàn phát:*

- Tổn thương cơ bản: Mảng da viêm đỏ, trên đó xuất hiện các mụn nước (1-2 mm), các bóng nước (1-2 cm), mọc thành từng chùm dọc theo đường dây thần kinh chi phối, dừng lại ở đường giữa cơ thể. Hay gặp nhất là liên sườn từ T3 đến L2 [16],[28], trong đó hơn một nửa là zona vùng ngực [1]. Zona dây thần kinh sọ chiếm 20% và zona vùng cụt cụt chiếm 16% [14].

Mụn nước hình thành trong 12-24 giờ và tiếp tục xuất hiện trong vòng từ 1-4 ngày ở người bình thường, lúc đầu trong, căng, sau đục dần, có thể có dịch máu, dịch mủ. Ở người già, các mụn nước hình thành chậm hơn, còn ở trẻ em tổn thương thường nhẹ và nhanh hơn.

Thông thường, nếu không bị bội nhiễm, các mụn nước sẽ nhăn nheo lại, khô dần và đóng vảy tiết sau 7-10 ngày. Sau 2-3 tuần, tổn thương da sẽ bong vảy để lại dát xẫm màu [1], [14]. Các mụn nước bị bội nhiễm sẽ loét sâu, chậm liền sẹo hơn và khi khỏi để lại sẹo vĩnh viễn.

- Triệu chứng cơ năng: Triệu chứng đau xuất hiện sớm, trước cả tổn thương ngoài da. Triệu chứng đau rất đa dạng, từ mức độ nhẹ đến nặng, có thể là cảm giác rát bỏng, hoặc đau buốt như kim châm, đau giật từng cơn, hoặc đau âm ỉ tại chỗ và lan theo dây thần kinh ra khắp vùng mà dây thần kinh đó chi phối. Đau làm ảnh hưởng đến giấc ngủ, ảnh hưởng đến sức khỏe của người bệnh.

Triệu chứng đau phụ thuộc rất nhiều vào tuổi của người bệnh, vào diện tổn thương và vào thời điểm điều trị.

Ở người trẻ thường đau ít, có thể không đau. Nhưng ở người lớn tuổi (trên 50 tuổi) thì thường đau nhiều và kéo dài kể cả sau khi tổn thương ngoài da đã liền sẹo.

#### *1.1.4.2. Các thể lâm sàng*

##### *\* Theo vị trí tổn thương*

- Zona liên sườn và ngực, bụng: Tổn thương sắp xếp theo dây thần kinh liên sườn. Hay gặp nhất là dây thần kinh ở khu vực T3 đến L3 [1].

- Zona ngực, cánh tay: Tổn thương sắp xếp ở phần trên ngực và chạy dọc theo mặt trong cánh tay. Một số trường hợp zona vùng ngực làm yếu cơ thành bụng và có thể gây thoát vị thành bụng [19].

- Zona cổ, cổ gáy, cổ cánh tay. Zona vùng đốt sống cổ có thể gây yếu cơ hoành.

- Zona đầu, mặt: Liệt dây thần kinh mặt thường gặp do zona dây thần kinh số III, IV và VI. Zona dây VII gây liệt cùng bên với tổn thương da: mất thính lực và tổn thương tiền đình cùng bên. Mụn nước ống tai ngoài, loa tai, có thể sau liệt 2 tuần [35]. Tỷ lệ phục hồi là 35%. Tổn thương ở lưỡi thường do tổn thương dây VII và gây mất vị giác. Tổn thương dây V gặp 10-20% [2], hay gặp nhánh II hoặc III của dây thần kinh V kèm theo có tổn thương trong khoang miệng.

- Zona mắt: Zona mắt chiếm từ 10-25% các trường hợp [36]. Nếu không được điều trị thích hợp có thể gây viêm nhãn cầu mãn tính và giảm thị lực. Nếu có tổn thương mụn nước ở giác mạc sẽ dẫn đến sẹo giác mạc vĩnh viễn. Tổn thương ở trán, đầu, mi trên, góc mắt, cánh mũi và mũi: tổn thương dây thần kinh số V. Zona mắt thường gây viêm giác mạc, có thể gây mù nếu không được điều trị. Cần lưu ý ở những trường hợp mụn nước ở một bên mũi (dấu hiệu Hutchinson) [1], [20], có nguy cơ bị zona mắt cao gấp 2 lần [13].

+ Viêm kết mạc, bờ mi: kèm theo phù nề thứ phát mí mắt.

+ Viêm móng mắt cũng là biến chứng hay gặp trong zona mắt, thường có viêm phù nề với các chấm xuất huyết. Nhiễm khuẩn do tụ cầu cũng hay gặp và điều trị bằng thuốc bôi kháng sinh phổ rộng hoặc kháng sinh toàn thân [36].

+ Bệnh lý giác mạc: Tổn thương giác mạc sẽ gây ảnh hưởng đến thị lực, đau, nhạy cảm với ánh sáng. 65% các trường hợp zona mắt có tổn thương giác mạc.

+ Viêm màng bồ đào (Uveitis): viêm màng bồ đào trước là tình trạng viêm móng mắt, thường nhẹ và thoáng qua nhưng có thể gây tăng nhãn áp, có thể làm teo móng mắt và ảnh hưởng đến con ngươi và thủy tinh thể.

+ Viêm thượng củng mạc và củng mạc: tổn thương viêm đỏ khu trú hoặc lan tỏa, đau và nề kết mạc và thượng củng mạc [36].

Liệt cơ vận nhãn thường do tổn thương dây III, VI và hiếm hơn là dây IV. Suy giảm thị lực thường do viêm dây thần kinh hậu nhãn cầu và teo gai thị.



**Ảnh 1: Dấu hiệu Hutchinson**

- Zona hàm trên, hàm dưới, niêm mạc miệng, họng. Tổn thương nhánh hàm trên và hàm dưới của dây tam thoa có thể gây hoại tử xương và gây rụng răng, [27], [37].

- Zona hạch gò (hội chứng Ramsay Hunt): Tổn thương ở vành tai, có thể có ở 2/3 trước lưỡi và vòm họng cùng bên, rất dễ bị bỏ qua. Bệnh nhân có rối loạn thính giác (ù tai, nghe kém), buồn nôn, chóng mặt, rối loạn cảm giác 2/3 trước lưỡi, có thể có liệt mặt cùng bên [20]. Bệnh do tổn thương dây VII, VIII [27]. Một số trường hợp hiếm gặp có cả tổn thương dây V, VI, IX và X [19]. Bệnh nhân thường hiếm khi phục hồi hoàn toàn.

- Zona thất lưng, bụng, sinh dục, đùi: Theo dây thần kinh toạ.

- Zona vùng cùng cụt có thể gây rối loạn chức năng của bàng quang hoặc gây liệt ruột.

- Zona 2 bên đối xứng, zona toàn thân: Ở bệnh nhân suy giảm miễn dịch.

*\* Theo loại hình tổn thương:*

- Zona xuất huyết.

- Zona hoại tử.

- Zona thể thông thường [38], [39].

#### *1.1.4.3. Zona ở người già*

Tuổi càng cao, đáp ứng miễn dịch tế bào càng giảm là nguyên nhân làm tỷ lệ mắc zona ở người cao tuổi càng cao. Một đặc trưng khác zona ở người cao tuổi là tỷ lệ đau sau zona cũng tăng lên. Theo Hope- Simpson, tỷ lệ PHN ở lứa tuổi dưới 29 là 0%; nhóm tuổi 30-49 là 3-4%; nhóm tuổi 60-69 là 21%, 70-79 là 29% và trên 80 tuổi là 34% ở Anh. Ở Boston, bệnh nhân trên 50 tuổi có nguy cơ bị PHN cao gấp 14,7 lần so với nhóm dưới 50 tuổi [17].



#### *1.1.4.5. Zona ở bệnh nhân AIDS*

Zona rất hay gặp ở người nhiễm HIV, do sự suy giảm đáp ứng miễn dịch tế bào, với tỷ lệ mắc bệnh 30-50% mỗi năm. Người có huyết thanh dương tính với HIV có biểu hiện bệnh như người bình thường, tuy nhiên tỷ lệ zona tái phát nhiều lần theo từng đợt virus HIV hoạt động tương đối cao (20-30%), có thể ở vị trí cũ hoặc ở vùng da tổn thương mới [40]. Tỷ lệ zona tái phát trong 1 năm là 12% [40]. Có khoảng 30% người nhiễm HIV bị zona ít nhất một lần trong vòng 12 năm sau khi được chẩn đoán nhiễm HIV [24].

Tỷ lệ nhiễm khuẩn thứ phát ở bệnh nhân HIV cao hơn người bình thường, và tổn thương da cũng thường nặng hơn, đặc biệt là hoại tử và sẹo, gặp ít nhất 25% số ca.

Zona ở bệnh nhân AIDS nặng hơn, có thể kèm theo các tổn thương nội tạng. Tổn thương tại chỗ có thể dưới dạng hạt cơm (3-20 mm đường kính), tăng sừng, không theo khoanh vùng da, tồn tại mạn tính hàng tháng đến hàng năm, liên quan đến VZV kháng acyclovir. Một dạng tổn thương da khác là tổn thương chốc loét rộng (10-30 mm), ở giữa có vảy đen với viền mụn nước xung quanh [40].

Ở bệnh nhân AIDS, hoại tử võng mạc cấp (Acute Retinal Necrosis-ARN) tiến triển rất nhanh, gây bong võng mạc và gây mù 75-85% các trường hợp và mục tiêu điều trị là tránh tổn thương mắt còn lại [41]. Thuốc kháng virus hiệu quả rất kém.

Tổn thương thần kinh trung ương do VZV có thể gặp mặc dù không có tổn thương da hoặc cả khi tổn thương da đã khỏi.

#### *1.1.4.6. Zona ở bệnh nhân suy giảm miễn dịch*

Zona ở người bị suy giảm miễn dịch thường kéo dài hơn, từ 2-4 tuần. Tổn thương da cũng nặng hơn. Trước khi có thuốc kháng virus, tổn thương da lan tỏa được báo cáo ở 6-26% bệnh nhân suy giảm miễn dịch, trong đó hầu

hết chỉ giới hạn ở tổn thương ngoài da. Tuy nhiên, có 10-50% số bệnh nhân này có biểu hiện nhiễm virus nội tạng như viêm phổi, viêm não hoặc viêm gan. Mặc dù được điều trị bằng acyclovir đường tĩnh mạch nhưng tỷ lệ tử vong do nhiễm VZV nội tạng là 5-15%, hầu hết là do viêm phổi [40],[41].

Một dạng hiếm gặp của zona ở người suy giảm miễn dịch là zona không điển hình: bệnh nhân có tổn thương da giống thủy đậu mà không theo khoanh vùng. Huyết thanh dương tính với VZV từ trước khi có tổn thương da nên không phải là thủy đậu. Tổn thương ban đầu theo khoanh vùng da và nhanh chóng lan ra toàn thân [40].

#### *1.1.4.7. Zona ở trẻ em*

Các trường hợp zona ở trẻ em thường gặp khi mẹ bị thủy đậu trong 3 tháng giữa và cuối của thai kỳ. Các trường hợp khác là do trẻ tiếp xúc với người bị thủy đậu từ rất sớm. Khoảng 20% trẻ bị nhiễm VZV bào thai sẽ bị zona trong 1-2 năm đầu đời. Khi người mẹ có thai bị nhiễm VZV trước 24 tuần thì tỷ lệ trẻ bị zona là 0,8%. Nếu mẹ bị nhiễm sau 25 tuần thì tỷ lệ này là 1,7% [42]. Ở trẻ nhỏ, zona hay gặp ở cổ và vùng cùi cụt [43].

Zona còn có thể gặp ở trẻ được tiêm phòng thủy đậu do virus tiềm ẩn ở hạch giao cảm và tái hoạt hóa sau đó. Tỷ lệ trẻ tiêm phòng thủy đậu bị zona là 48/100000, trong khi ở trẻ không tiêm phòng tỷ lệ này 230/100000 [43]. Triệu chứng lâm sàng giống ở người lớn, tuy nhiên triệu chứng viêm dây thần kinh thường nhẹ, và hiếm khi bị đau sau zona. Bệnh có thể tự khỏi [19], [43].

#### *1.1.4.8. Zona ở phụ nữ có thai*

Zona ở phụ nữ có thai và trước khi sinh thường không gây các dị tật sơ sinh cho trẻ, trừ khi mẹ bị suy giảm miễn dịch. Vì vậy, chỉ cần điều trị triệu chứng, không nên dùng thuốc kháng virus [42].

#### *1.1.4.9. Biến chứng của zona*

*\* Các biến chứng ngoài da*

Các biến chứng này bao gồm: nhiễm khuẩn (thường do liên cầu hoặc tụ cầu) [37], hoại tử da, sẹo và tổn thương da lan tỏa (25-50%) [1]. 10% các trường hợp tổn thương da lan tỏa thường có nhiễm virus nội tạng nghiêm trọng như phổi, gan và não, hệ tiêu hóa.

*\* Biến chứng thần kinh*

*- Đau sau zona (Postherpetic Neuralgia- PHN)*

Đây là biến chứng hay gặp nhất trong bệnh zona. Đau có thể như dao đâm, đau rát bỏng hoặc đau buốt, giật từng cơn. Cơn đau có thể tự phát hoặc do va chạm, gió thổi. Bệnh nhân có thể đau liên tục kiểu rát bỏng, nhức, đau nhói, hoặc có thể đau từng cơn như dao đâm, giật, có khi là hiện tượng dị cảm, hoặc tăng cảm (hyperesthesia). 90% bệnh nhân đau sau zona có biểu hiện dị cảm (allodynia). Chỉ một va chạm nhẹ vào vùng da tổn thương cũng có thể gây đau dữ dội. Các cơn đau làm cho người bệnh bị rối loạn giấc ngủ, trầm cảm, chán ăn, sụt cân, bị tách biệt khỏi các hoạt động xã hội khi mà bệnh nhân không dám mặc quần áo và vệ sinh cá nhân. Căn nguyên và cơ chế bệnh sinh của PHN chưa rõ ràng, nhưng có 2 giả thuyết: sự thay đổi tính dễ bị kích thích của hạch giao cảm và các neuron tủy sống, và sự tồn tại dai dẳng của các sản phẩm nhiễm virus ở hạch giao cảm [27].

Tỷ lệ bị đau sau zona khoảng từ 8 đến 15% [14], phụ thuộc vào tuổi của người bệnh. Tỷ lệ bị PHN ở nhóm dưới 40 tuổi là dưới 1%, trong khi ở nhóm trên 75 tuổi là 18% [27].

Các yếu tố nguy cơ bao gồm: Tuổi cao (50% bệnh nhân zona trên 50 tuổi bị PHN), thời gian đau trước khi nổi tổn thương rõ, zona mức độ nặng, tiểu đường, suy giảm miễn dịch và zona mắt [37].

*Các biến chứng thần kinh khác:*

Tổn thương dây thần kinh sọ thường thứ phát sau tổn thương các mạch máu nuôi dưỡng dây thần kinh [44].

Liệt dây thần kinh do VZV hay gặp tổn thương nhánh mắt của dây tam thoa. Cơ chế bệnh sinh được cho là do VZV xâm nhập vào động mạch não theo các nhánh nội sọ của dây tam thoa, gây viêm động mạch cảnh trong hoặc một nhánh của nó cùng bên với tổn thương da. Điều trị bằng acyclovir phối hợp corticosteroid. Liệt dây thần kinh vận động gặp khoảng 3% bệnh nhân zona, và nhiều hơn 3 lần ở bệnh nhân có bệnh lý ác tính. 75% phục hồi chậm, 25% để lại di chứng [21].

Viêm não: hiếm, chiếm tỷ lệ khoảng 0,2- 0,5% và thường liên quan đến zona dây thần kinh sọ và tuổi cao. Thời gian từ lúc xuất hiện tổn thương da đến lúc có biến chứng này khoảng 9 ngày, có trường hợp lên đến 6 tuần. Các triệu chứng báo hiệu bao gồm: thay đổi cảm giác, đau đầu, sợ ánh sáng hoặc có phản ứng màng não, thay đổi điện não đồ. Một số bệnh nhân có liệt dây thần kinh ngoại vi. Phần lớn các trường hợp này đều hồi phục hoàn toàn.

*\* Bệnh lý mạch máu do VZV*

Bệnh lý mạch máu do VZV do sản phẩm nhiễm virus tại các mạch máu não. Bệnh nhân có biểu hiện đau đầu, sốt, thay đổi trạng thái tinh thần, co giật, cơn thiếu máu não thoáng qua, mất ngủ, liệt nửa người và mất thị lực [41]. Virus xâm nhập vào các mạch máu có thể gây phình mạch não hoặc xuất huyết não. Bệnh nhân thường không xuất hiện tổn thương ngoài da.

Xét nghiệm dịch não tủy thường có tăng bạch cầu lympho. Hình ảnh thiếu máu hoặc xuất huyết thường ở vị trí sâu và ở vùng tiếp giáp chất trắng và chất xám, với viêm các mạch máu nhỏ và mất myelin. Chụp mạch não có thể thấy hẹp hoặc tắc mạch. MRI thấy các đám tổn thương sâu trong chất trắng, thay đổi đậm độ do mất myelin. Muộn hơn sẽ xuất hiện tổn thương thiếu máu hoặc nhồi máu ở vỏ não và dưới vỏ [40]. Tổn thương các mạch não hay gặp hơn các động mạch khác do động mạch não mỏng hơn vì thiếu lớp áo ngoài [44].

Để chẩn đoán chính xác bệnh lý mạch não do VZV, cần làm xét nghiệm xác định DNA của virus hoặc IgG đặc hiệu VZV ở dịch não tủy. PCR không phải lúc nào cũng phát hiện được DNA của virus nhưng IgG thì dễ thấy hơn. Chỉ khi DNA- VZV và IgG âm tính thì mới loại trừ bệnh lý mạch não do VZV. Chẩn đoán xác định bệnh do VZV rất quan trọng vì nếu được điều trị bằng acyclovir đường tĩnh mạch, bệnh nhân có thể qua khỏi. Tỷ lệ tử vong khi không được điều trị là 20- 25% [40].

*\* Bệnh lý tủy do VZV*

Có 2 dạng bệnh lý lâm sàng:

- Liệt cứng nhẹ 2 chi dưới, có thể kèm theo rối loạn cảm giác và rối loạn cơ vòng, gọi là tình trạng viêm tủy sau nhiễm trùng, thường xảy ra vài ngày đến vài tuần sau khi bị zona. Dịch não tủy thường có tăng nhẹ bạch cầu lympho, protein bình thường hoặc tăng thoáng qua. Điều trị bằng steroid, một số trường hợp tự khỏi.

- Viêm tủy âm thầm, tiến triển, có thể gây tử vong, thường ở bệnh nhân suy giảm miễn dịch. Dịch não tủy có tăng nhẹ bạch cầu lympho và protein. Chẩn đoán xác định nguyên nhân dựa vào xét nghiệm tìm DNA- VZV hoặc IgG trong dịch não tủy. Mô bệnh học cho thấy VZV xâm nhập vào tủy sống và các rễ thần kinh lân cận. Bệnh nhân có thể có tổn thương da kèm theo. Nếu được chẩn đoán sớm và điều trị kịp thời bằng acyclovir, bệnh nhân có đáp ứng tốt. Vai trò của steroid không rõ ràng [27].

*\* Hoại tử võng mạc do VZV*

Có 2 dạng lâm sàng

- *Hoại tử võng mạc cấp tính (Acute retinal necrosis -ARN).*

Có thể gặp ở người bình thường và người suy giảm miễn dịch. Bệnh nhân đau quanh mắt, thị lực giảm hoặc mất. Tổn thương gây hoại tử toàn bộ bề dày võng mạc thành từng điểm phân cách rõ với vòm mạch thái dương lớn.

Khác với bệnh lý do tắc mạch, có tình trạng viêm nội nhãn ở tiền phòng và thủy tinh thể. Điều trị bằng acyclovir đường tĩnh mạch, steroid và aspirin.

- *Hoại tử võng mạc lớp ngoài tiến triển (Progressive outer retinal necrosis- PORN).*

Bệnh nhân mất thị lực đột ngột và thu hẹp thị trường, bong võng mạc. Khác với ARN, PORN thường không có hoặc rất ít viêm tiền phòng và thủy tinh thể, và không có tắc mạch. Tổn thương bắt đầu từ lớp màng ngoài của võng mạc hoặc nửa sau nhãn cầu, giai đoạn muộn xâm lấn cả lớp màng trong, đặc trưng bằng tổn thương xuất huyết võng mạc lan tỏa đồng thời với các chấm trắng.

PORN cần được chẩn đoán và điều trị ngay lập tức vì rất dễ gây bong võng mạc. Tuy nhiên thuốc kháng virus hiệu quả rất kém, và bệnh rất dễ tái phát khi ngừng điều trị. Điều trị bằng ganciclovir phối hợp với foscarnet cho hiệu quả tốt hơn acyclovir phối hợp với foscarnet [27].

\* *Zona không mụn nước (Zoster sine herpette).*

Viêm não màng não, viêm tủy, bệnh lý mạch máu, mất điều hòa tiểu não và viêm đa dây thần kinh sọ mà không có tổn thương da đều là bệnh cảnh zona không có mụn nước, sau khi làm xét nghiệm xác định DNA-VZV và kháng thể kháng virus.

#### **1.1.5. Đặc điểm cận lâm sàng**

- Công thức máu ít thay đổi.
- 40% bệnh nhân xét nghiệm dịch não tủy có tăng bạch cầu và protein.
- Xét nghiệm tế bào Tzanck ở đáy bong nước ở giai đoạn sớm, phết lên lam kính, cố định bằng dung dịch aceton hoặc metanol và nhuộm hematoxylin- eosin, Giemsa hoặc Papanicolaou: Độ đặc hiệu thấp, không phân biệt nhiễm VZV hay các virus nhóm herpes khác.

- PCR (Polymerase chain reaction): Phát hiện DNA của virus ở dịch bọt nước, máu, dịch não tủy hoặc dịch hầu họng. Độ nhạy và độ đặc hiệu của xét nghiệm 95% và 100%. Kết quả có sau 24-48 giờ [40].

- Xét nghiệm miễn dịch huỳnh quang trực tiếp: Độ nhạy và độ đặc hiệu là 82% và 76%. Bệnh phẩm được lấy từ da, kết mạc hoặc tổn thương niêm mạc, kết quả có sau 3 giờ.

- Nuôi cấy virus: phân lập virus từ dịch phỏng nước, máu, dịch não tủy, định danh trực tiếp kháng nguyên hoặc axit nucleic của VZV. Kết quả có độ nhạy thấp vì VZV kém bền vững, chỉ có từ 30-60% cho kết quả dương tính. Kết quả có sau 5-7 ngày [40].

- Nồng độ histamin trong nước tiểu tăng.

- Xét nghiệm mô bệnh học: có sự xuất hiện của các tế bào đa nhân khổng lồ và tế bào biểu mô chứa nhiều thể vùi ái toan, là tổn thương đặc trưng của nhiễm VZV, phân biệt với các bệnh da phỏng nước khác.

- Xét nghiệm huyết thanh học: Trong khi có nhiều phương pháp có thể xác định kháng thể đặc hiệu với VZV, thì chẩn đoán huyết thanh học chỉ có những giá trị hạn chế vì thời gian đòi hỏi chẩn đoán xác định phải nhanh.

- Định lượng IgG trong giai đoạn cấp: Tăng gấp 4 lần. Thường sử dụng trong các trường hợp nghi ngờ zoster sine herpette.

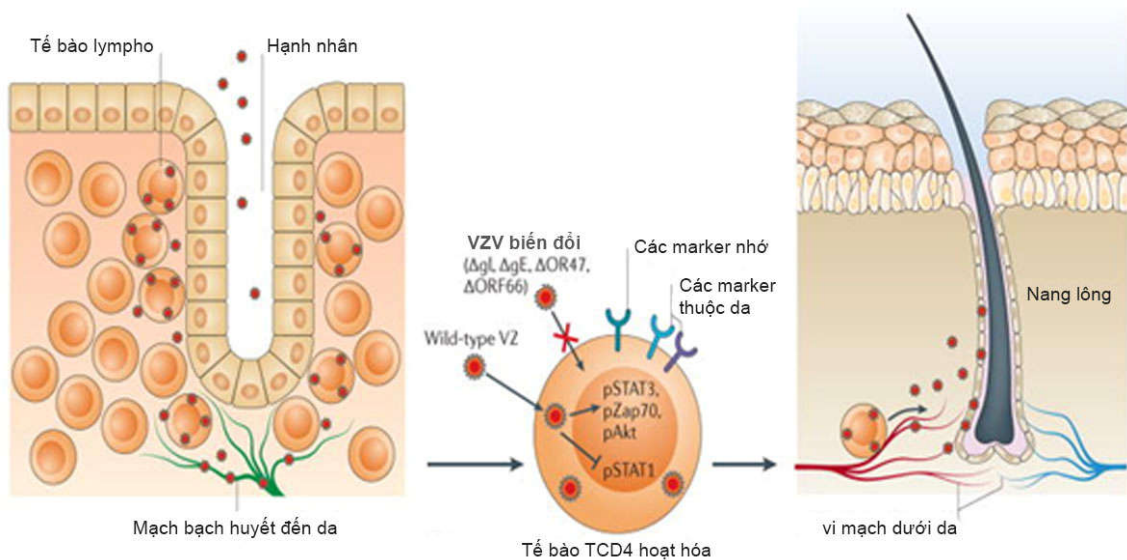
- IgA cũng tăng cả trong nhiễm virus tiên phát và tái hoạt hóa.

- IgM là bằng chứng của sự nhiễm trùng mới. Tuy nhiên IgM cũng dương tính giả khi nồng độ IgG trong máu cao. Xét nghiệm tìm IgM của VZV trong giai đoạn sớm thường không có giá trị vì xét nghiệm thường chỉ dương tính sau khi có tổn thương da từ 2-5 ngày [45].

## 1.2. Các thay đổi miễn dịch

### 1.2.1. Khi VZV xâm nhập

VZV là virus có ái tính thần kinh và cũng là virus có ái tính với tế bào T. Các tế bào TCD3, bao gồm TCD4, TCD8 chịu trách nhiệm cho sự sao chép và giải phóng virus. VZV xâm nhập rất nhiều vào tế bào T ở hạch hạnh nhân chứng tỏ virus được vận chuyển từ tế bào biểu mô đường hô hấp đến các tế bào T, vốn tập trung rất nhiều ở vòng Waldeyer. VZV tăng ái tính với tế bào T nhờ hoạt hóa có các marker vận chuyển đến da, như kháng nguyên bạch cầu da (cutaneous leukocyte antigen- CLA), được các tế bào T này vận chuyển từ các tế bào biểu mô mao mạch đến da.

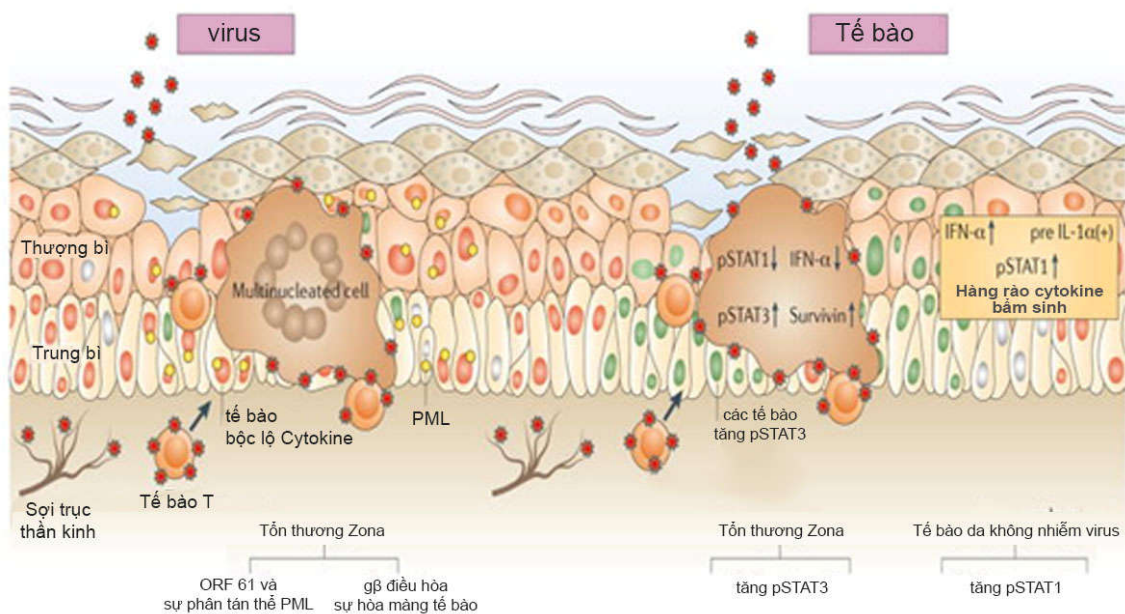


**Hình 4: Varicella Zoster Virus ái tính với tế bào T [30]**

Nghiên cứu trên chuột cho thấy sau khi tế bào T xuất hiện trong máu ngoại vi 24 tiếng đã thấy ở quanh các nang lông, nơi giàu mạch máu nuôi. Tế bào T cũng vận chuyển VZV đến sừng sau tủy sống để virus tiềm ẩn ở đó. Khoảng thời gian để tế bào T vận chuyển VZV đến da và gây tổn thương là từ 10-21 ngày. Các tế bào mang virus xuất hiện chủ yếu quanh nang lông và



protein của virus cũng tìm thấy ở các tế bào lân cận, một số tập trung tạo thành tế bào đa nhân khổng lồ. VZV gây hoạt hóa STAT3, có vai trò khởi động quá trình ức chế IFN-  $\alpha$  và STAT1. Các tế bào không mang virus ở gần đó thì có tăng sản xuất interferon-  $\alpha$  (IFN-  $\alpha$ ), IFN-  $\beta$  và yếu tố chuyển đổi và hoạt hóa tín hiệu sao chép 1 (Signal Transducer and Activator of Transcription- STAT1), điều khiển đáp ứng miễn dịch bẩm sinh.



**Hình 5: Varicella Zoster Virus hướng tính với da [30]**

Năm 1965, Hope- Simpson đã nhận thấy tuổi càng cao thì tỷ lệ mắc bệnh và độ nặng của bệnh càng tăng, và rất hiếm khi gặp zona tái phát. Giải thích cho hiện tượng này, ông cho rằng thủy đậu đã tạo ra đáp ứng miễn dịch làm hạn chế khả năng virus tái hoạt hóa để gây bệnh zona. Mức đáp ứng miễn dịch này giảm dần theo thời gian nhưng được kích hoạt từng đợt khi được tiếp xúc với VZV ngoại lai (ví dụ như chăm sóc trẻ bị thủy đậu), và do các đợt tái hoạt hóa của virus được kiểm soát bởi hệ thống miễn dịch nên không xuất

hiện tổn thương da. Khi đáp ứng miễn dịch này sụt giảm, virus được tái hoạt hóa và gây bệnh zona. Số lượng lớn virus hoạt động trong giai đoạn zona sẽ tạo ra đáp ứng miễn dịch mạnh mẽ nên hiếm khi bệnh zona tái phát ở người bình thường. Giả thuyết này chỉ ra vai trò của đáp ứng miễn dịch tế bào với VZV, nó hạn chế khả năng virus tái hoạt hóa trở lại và gây bệnh. Khi miễn dịch qua trung gian tế bào sụt giảm: theo tuổi, mắc các bệnh lý suy giảm miễn dịch, dùng các thuốc ức chế miễn dịch... có liên quan đến khả năng mắc bệnh và độ nặng của zona, trong khi miễn dịch dịch thể không thay đổi [33].

### ***1.2.2. Giai đoạn tiềm ẩn***

Bằng chứng VZV trong giai đoạn tiềm ẩn được Gildeen và sau đó là Hyman đề cập đến khi phát hiện ARN của VZV ở tế bào hạch tam thoa. Nhiều năm sau, kỹ thuật phản ứng chuỗi polymerase (Polymerase chain reaction- PCR) đã chứng minh VZV có ở nhân tế bào thần kinh hạch giao cảm.

Mặc dù hệ miễn dịch có nhiều cách tiêu diệt tế bào nhiễm virus, VZV cũng có cách dấu các protein của nó nhằm tránh bị hệ miễn dịch phát hiện. Trong giai đoạn tiềm ẩn, virus hạn chế trình diện protein của nó. Khi tế bào nhiễm virus, protein của virus bị phá hủy trong tế bào và các mảnh vỡ được các tiểu thể phức hợp phù hợp tổ chức chính (Major histocompatibility complex- MHC) lớp I trình diện cho tế bào T độc để tiêu diệt tế bào. Trong giai đoạn tiềm ẩn, VZV xâm nhập vào hệ miễn dịch, giảm hoạt tính của MHC lớp I và ức chế hoạt tính của MHC lớp II bởi IFN-  $\gamma$ . Bằng cách này, tế bào mang virus sẽ trốn được hệ miễn dịch [46].

### ***1.2.3. Thay đổi miễn dịch tế bào***

VZV làm hạn chế tác động của tế bào tua gai lên tế bào T do làm giảm trình diện các tiểu thể kích thích tế bào T và kháng nguyên bạch cầu người typ I và II (HLA-I, HLA-II) trên bề mặt tế bào T. Ngoài ra, virus còn giảm

trình diện HLA-I và II ở các tế bào nhiễm virus, nhờ đó mà tránh được các tế bào TCD4 và TCD8 [47].

Tế bào TCD4 có vai trò quan trọng bậc nhất trong nhận biết kháng nguyên lạ. Kháng nguyên ngoại sinh khi vào cơ thể bị đại thực bào bắt giữ, cắt thành các mảnh peptid hiện lên bề mặt tế bào nhờ các phân tử MHC lớp II, gắn kết đặc hiệu với phân tử CD4 trên bề mặt tế bào TCD4 nên các thụ thể của TCD4 (T cell receptor- TCR) mới có điều kiện nhận diện kháng nguyên do MHC lớp II trình ra bề mặt đại thực bào. Phức hợp TCR- HLA lớp II-peptid lạ sẽ khuếch đại sự tương tác hai chiều giữa đại thực bào và TCD4. Đại thực bào tiết ra IL-1 có tác dụng hoạt hóa TCD4 tiết IFN-  $\gamma$  kích thích ngược trở lại làm cho đại thực bào trình diện kháng nguyên tốt hơn.

Tế bào T đặc hiệu với VZV đóng vai trò quan trọng trong việc ngăn chặn sự phát triển của các triệu chứng khi tái tiếp xúc với tác nhân gây bệnh ngoại sinh và ngăn chặn sự tái hoạt hóa của các tác nhân nội sinh. Các tế bào này nhận diện các glycoprotein của virus VZV, sản sinh ra IFN-  $\gamma$  và TNF-  $\alpha$  [48]. Sự suy giảm tế bào T đặc hiệu với VZV do tuổi tác hoặc do tình trạng suy giảm miễn dịch mắc phải làm tăng nguy cơ bị zona [47].

Ở người trưởng thành khỏe mạnh, kháng thể đặc hiệu với VZV phụ thuộc vào tuổi, trong đó chủ yếu là cytokine CD127+, kháng nguyên gây độc tế bào T- 4 (cytotoxic T lymphocyte antigen 4- CTLA 4) và chết theo chương trình- 1 (programmed death- PD1). Ở bệnh nhân zona, CTLA-4 và PD-1, các phân tử bề mặt phản ánh sự suy nhược chức năng của tế bào TCD4 tăng [49]. Nguy cơ mắc bệnh zona tăng theo tuổi, do sự suy giảm chức năng của đáp ứng miễn dịch tế bào. Bệnh zona sẽ giảm nhanh nhưng tế bào T luôn trong tình trạng đáp ứng nhanh và hằng định nên những người bị zona sẽ có miễn dịch suốt đời [47].

Tế bào T là trụ cột của hệ thống miễn dịch. Số lượng tế bào TCD4 giảm là nét đặc trưng của tình trạng suy giảm miễn dịch, là một trong những điều kiện để VZV tái hoạt hóa gây bệnh cảnh zona. Zona rất hay gặp ở bệnh nhân nhiễm HIV. Đôi khi nó là dấu hiệu chỉ điểm tình trạng suy giảm miễn dịch kín đáo. Tuy nhiên, khi có mặt của VZV sẽ làm các tế bào TCD4, trong đó chủ yếu là tế bào Th1, tăng sản xuất các cytokine gây hoạt hóa TCD8 làm tăng số lượng TCD8 để tiêu diệt các tế bào đích mang kháng nguyên.

Vai trò của TCD8 là ức chế và gây độc tế bào. Các kháng nguyên nội sinh được nhận diện bởi tế bào TCD8 thông qua phân tử MHC lớp I. Các tế bào này nhờ có sự “giúp đỡ” từ tế bào TCD4 hoạt hóa thì mới phát huy được khả năng tiêu diệt tế bào đích của mình.

CD19 có mặt ở tất cả các tế bào lympho B, là chỉ tiêu sinh học đánh giá sự phát triển của lympho bào B. Ngoài ra nó còn được dùng trong chẩn đoán một số bệnh lý ung thư. Chưa có nghiên cứu nào trong nước và thế giới về sự thay đổi của CD19 trong bệnh zona.

Chức năng chủ yếu của tế bào giết tự nhiên (Natural Killer cell) là tiêu hủy các tế bào mang kháng nguyên gây bệnh như tế bào ung thư hay tế bào nhiễm virus. Chúng tiết ra các cytokine như IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , các interleukin (IL-10). Khác với tế bào T, các tế bào giết tự nhiên có khả năng sản xuất các cytokine rất nhanh và hiệu quả, đóng vai trò quan trọng trong đáp ứng miễn dịch từ giai đoạn rất sớm, tác động lên đại thực bào, tế bào tua gai và bạch cầu đa nhân. Một số nghiên cứu đề cập đến vai trò của tế bào NK trong việc hạn chế quá trình viêm do virus nhóm herpes gây ra [50]. Đáp ứng đầu tiên của cơ thể vật chủ khi VZV xâm nhập là phản ứng của tế bào NK, chống lại virus khi chúng xâm nhập vào qua hàng rào niêm mạc và khởi động quá trình đáp ứng miễn dịch đặc hiệu [48].

#### **1.2.4. Thay đổi miễn dịch dịch thể**

VZV tái hoạt hóa sẽ kéo theo sự gia tăng các kháng thể dịch thể IgG, IgA và IgM.

Ngay khi VZV xâm nhập vào cơ thể lần đầu, IgG đã gia tăng, sau đó nó sẽ ghi nhớ kháng nguyên và ngay khi VZV tái hoạt hóa, hệ thống miễn dịch sẽ đáp ứng ngay bằng IgG. Sự gia tăng của IgG đặc hiệu với VZV chứng tỏ sự có mặt của VZV. Kháng thể IgG đặc hiệu với VZV có nhiệm vụ trung hòa virus ở vị trí chúng xâm nhập. IgG bắt đầu tăng nhanh từ ngày thứ 5 đạt cao nhất từ ngày thứ 9 đến ngày thứ 23 và sau đó bắt đầu giảm. IgA cũng bắt đầu tăng từ ngày thứ 5 nhưng tăng rất nhanh và đạt cao nhất sau 6- 23 ngày, sau đó giảm dần và sau 3 tháng đến 1 năm sau thì chỉ còn ở mức rất thấp.

IgM là bằng chứng của sự nhiễm trùng mới. Tuy nhiên IgM cũng dương tính giả khi nồng độ IgG trong máu cao. Chính vì vậy, khi VZV tái hoạt hóa làm tăng nồng độ IgG thì cũng đồng thời làm tăng IgM trong máu bệnh nhân Zona. IgM được phát hiện từ ngày thứ 9 sau khi có tổn thương da, nhưng chỉ tồn tại trong thời gian ngắn, sau 3 tháng thì chỉ còn rất ít [45].

### **1.3. Điều trị bệnh zona**

#### **1.3.1. Điều trị toàn thân**

##### *1.3.1.1. Thuốc kháng virus*

Là thuốc được lựa chọn hàng đầu, thường đáp ứng tốt trong vòng 72 giờ sau khi bắt đầu xuất hiện mụn nước. Thuốc kháng virus thường được chỉ định điều trị trong vòng 7 ngày đầu, hoặc có thể kéo dài tới ngày thứ 10 nếu trên da còn mụn nước [24].

Bao gồm các thuốc sau:

- Acyclovir (Zovirax): Viên 800mg uống 5v/ngày, mỗi viên cách nhau 4 giờ x 7 ngày. Thuốc có tác dụng rút ngắn thời gian bài xuất của virus, ngừng hình thành tổn thương mới, rút ngắn thời gian liền sẹo và làm giảm

mức độ đau [23], [51], [52]. Acyclovir sử dụng enzym Thymidinkinase của virus để chuyển hoá thành Acyclovir monophosphat, sau đó chuyển tiếp thành Acyclovir diphosphat và Acyclovir triphosphat có tác dụng ức chế tổng hợp DNA của virus và ức chế sự nhân lên của virus mà không ảnh hưởng tới chuyển hóa của tế bào bình thường [17], [51].

Đối với bệnh nhân suy thận nặng, hệ số thanh thải Creatinin <10 ml/phút: 800 mg/lần x 2 lần/ngày cách nhau 12 tiếng.

Nếu hệ số thanh thải Creatinin từ 10-25 ml/phút: 800 mg/lần x 3 lần/ngày cách nhau 8 tiếng.

- Famciclovir (Oravir, Famvir): Là tiền chất của Penciclovir. Thuốc hấp thụ tốt qua đường uống và nhanh chóng chuyển hóa thành penciclovir ở gan, gắn với DNA của virus, ngăn chặn hoạt tính của DNA polymerase. Liều 500mg/v uống 3v/ngày, mỗi viên cách nhau 8 giờ x7 ngày.

- Valacyclovir (Valtrex, Zelitrex): Là este của L-Valine và acyclovir, chỉ được bào chế dưới dạng viên 1000mg, uống 3v/ngày, mỗi viên cách nhau 8 giờ x 7 ngày. Sau khi uống, thuốc sẽ chuyển hóa thành acyclovir tại đường tiêu hóa. Thuốc có hoạt tính sinh học mạnh hơn acyclovir từ 3-5 lần [1], [41]. Thuốc chỉ dùng cho người lớn trưởng thành [29].

Nói chung cả 3 loại thuốc trên đều an toàn, khả năng dung nạp tốt, không có chống chỉ định. Các tác dụng phụ hiếm gặp, bao gồm: Đau bụng, buồn nôn, nôn, chóng mặt, đau đầu, gặp ở 8-17% số bệnh nhân.

Các thuốc này chỉ hoạt động khi có mặt virus và chỉ có hiệu quả khi virus đang sao chép nên không có tác dụng điều trị dự phòng.

- Birivudin: Thuốc ngăn không cho virus sao chép do chặn enzyme DNA polymerase của virus, hiệu quả mạnh hơn acyclovir 200-1000 lần. Liều dùng 125 mg/viên uống 1 lần do thời gian bán hủy của thuốc dài. Không cần giảm liều ở bệnh nhân suy thận hoặc gan [53].

*\* Với bệnh nhân HIV/AIDS*

- Với trẻ dưới 1 tuổi: Acyclovir 10 mg/kg cân nặng truyền tĩnh mạch trong 1 giờ, cách 8 giờ/lần x 7-10 ngày.

- Trẻ nhỏ: Acyclovir 20 mg/kg cân nặng x 4 lần/ngày x 7-10 ngày, hoặc kéo dài đến lúc lành tổn thương da [19].

- Người lớn: Acyclovir tiêm hoặc truyền tĩnh mạch 30 mg/kg/ngày chia 3 lần, 8 giờ/lần x 7-10 ngày, hoặc kéo dài hơn nếu tổn thương da chưa liền. Các nghiên cứu cho thấy acyclovir hiệu quả hơn và ít độc hơn vidarabin [1].

- Các trường hợp kháng cyclovir (do thiếu hụt men Thymidin kinase), tổn thương vẫn tiến triển sau 7 ngày điều trị: Foscanet 40mg/ kg truyền tĩnh mạch 8giờ/ lần đến khi khỏi hoặc sau khi không có tổn thương mới 48 tiếng. Foscanet có thể tiêm tĩnh mạch chậm hoặc pha dịch truyền trong 2 giờ [19].

Foscanet là thuốc gây độc trên thận, 30% bệnh nhân có tăng creatinin máu. Ngoài ra, thuốc còn có thể gây mất cân bằng điện giải (canxi, phospho, kali...), tăng men gan, chóng mặt. Để giảm độc tính trên thận, nên pha thuốc trong dung dịch nước muối sinh lý. Bệnh nhân cần được theo dõi điện giải máu, chức năng thận, công thức máu 2-3 lần/tuần trong khi điều trị và sau đó 1 lần/tuần [1],[17], [19].

*1.3.1.2. Thuốc giảm đau*

- Các trường hợp đau vừa và nhẹ: Đáp ứng với thuốc giảm đau và giảm đau chống viêm không steroid (None steroidal anti- inflammatory drug-NSAID): Aspirin, acetaminophen, ibuprofen.

- Các trường hợp đau nhiều: dùng thuốc giảm đau gây nghiện: Oxycodone 10mg, 12 giờ/lần [15], giảm liều ở bệnh nhân suy thận. Tramadol: 50-100 mg, 4 lần/ngày. Thuốc có thể gây chóng mặt, đầy bụng. Giảm liều ở bệnh nhân suy thận, xơ gan [54].

- Phong bế thần kinh tại vùng tổn thương bằng bupivacaine 0,25%, có tác dụng giảm đau sau mũi thứ 2. Vị trí phong bế phụ thuộc vào dây thần kinh bị tổn thương. Nếu ở đầu, cổ, tay: Phong bế hạch sao (ngay dưới xương đòn). Phong bế liên tục trong vòng 2 tháng từ khi có tổn thương sẽ rút ngắn giai đoạn cấp tính, có lẽ do thiết lập lại tuần hoàn trong các tế bào thần kinh, ngăn ngừa các sợi thần kinh lớn không bị phá hủy và tránh biến chứng đau sau zona [13].

#### *1.3.1.3. Thuốc chống trầm cảm 3 vòng*

Cơ chế tác dụng: Ức chế tái tổng hợp serotonin và norepinephrin, kết quả tốt đạt được sau nhiều tuần.

Các thuốc hay dùng: Amitriptylin (elavin), nortriptylin (pamelor), imipramine (toframil) và desipramine (norprammin) [28].

Tác dụng phụ: lãn, giữ nước, hạ huyết áp tư thế và loạn nhịp tim. Khô miệng gặp ở 40% bệnh nhân dùng amitriptyline và 25% bệnh nhân dùng nortriptylin. Táo bón, chóng mặt, nhìn kém và ngủ gà gặp ở 30% bệnh nhân dùng amitriptyline và 15% bệnh nhân dùng nortriptylin. Vì vậy, không nên sử dụng cho bệnh nhân trên 40 tuổi có bệnh lý dẫn truyền tại tim [13]. Nói chung với người già, nortriptylin dung nạp tốt hơn và ít tác dụng phụ hơn amitriptylin. Để hạn chế tác dụng phụ, nên dùng liều khởi phát liều 1 viên vào buổi tối, tăng dần sau 4-7 ngày. Bệnh nhân ít nhất nên được điều trị trong 4-8 tuần, có thể kéo dài 3-6 tháng [17].

#### *1.3.1.4. Thuốc chống động kinh*

- Gabapentine: Ức chế kênh calci và tăng lượng GABA trong não. Liều lượng: 300mg/v x 2-3v/ngày. Khởi phát liều 300 mg/ngày, tăng dần hàng ngày. Liều tối đa có thể 1800 mg/ngày. Thuốc có thể gây buồn ngủ, chóng mặt, đau đầu, phù ngoại vi, rối loạn tiêu hoá, giảm bạch cầu và tiểu cầu.



- Pregabalin: Ít tác dụng phụ hơn, hiệu quả giảm đau nhanh và mạnh hơn gabapentin. Liều lượng: 75mg/v x 2-3v/ngày. Khởi đầu bằng liều 150 mg/ngày, có thể tăng đến 300mg/ngày. Liều tối đa 600 mg/ngày [13].

#### *1.3.1.5. Oxycodone*

Có tác dụng giảm đau nhanh. Liều dùng 10mg, 12h/lần. Liều có thể tăng dần hàng tuần, tối đa 30 mg mỗi 12 giờ. Tác dụng phụ hay gặp là táo bón, buồn nôn [13]. Giảm liều ở bệnh nhân suy thận.

#### *1.3.1.6. Glucocorticoids*

Quan điểm sử dụng glucocorticoid vẫn còn nhiều tranh cãi. Có nghiên cứu cho thấy prednisolon làm nhanh liền vết thương, giảm đau, cải thiện chất lượng cuộc sống, tuy nhiên không có tác dụng giảm tỷ lệ đau sau zona [28]. Prednisolon được chỉ định trong các trường hợp zona có biến chứng, như biến chứng mạch máu hay liệt dây VII ngoại vi ở người không bị suy giảm miễn dịch [1], [15] và phải kết hợp với thuốc kháng virus [37].

#### *1.3.1.7. Kháng histamin tổng hợp*

Tổn thương dây thần kinh làm giải phóng histamin là yếu tố kích thích gây đau. Thường dùng clopheniramine, fexofenadin, loratadin.

#### *1.3.1. 8. Kháng sinh*

Trong trường hợp có bội nhiễm: Doxycyclin 100mg x 2v/ngày x 7 ngày.

### **1.3.2. Điều trị tại chỗ**

- Kem acyclovir: Là thuốc kháng virus. Có tác dụng trong giai đoạn mụn nước đang hình thành.

- Các dung dịch sát khuẩn: Yarish, jarish, hồ nước.

Trong giai đoạn cấp không bôi thuốc dạng mỡ và không bôi các thuốc kem có chứa corticoid. Khi có bội nhiễm thì dùng kháng sinh toàn thân [1].

### ***1.3.3. Một số loại thuốc có nguồn gốc thực vật có tác dụng với zona***

- Capsaicin (zostriol, zostrix- HP): Là alkaloid từ cây ớt, có tác dụng hoạt hóa các tế bào C tăng giải phóng chất P, làm cạn kiệt chất P, là chất có vai trò trong việc dẫn truyền cảm giác đau. Khi dùng liều cao, capsaicin làm giảm sự nhạy cảm của các tế bào thần kinh cảm giác với chất P. Capsaicin bôi lúc đầu có cảm giác bỏng rát tại chỗ, các lần sau sẽ giảm dần do có sự tiêu hao chất P [28]. Chế phẩm dạng kem 0,0075%, bôi 4 lần/ ngày [37]. 75% bệnh nhân giảm đau sau 4 tuần. Có thể bôi EMLA hoặc lidocain trước khi bôi capsaicin để giảm tác dụng gây bỏng rát [13].

- Cam thảo (licorice): Có chứa chất chống viêm và glycyrrhizin ức chế sự phát triển của virus và làm bất hoạt virus một phần. Khi bôi, cả glycyrrhizin và licorice đều có tác dụng kháng virus, cả HSV và VZV [28].

- Mật ong: Có tác dụng làm liền vết thương. Một nghiên cứu so sánh tác dụng điều trị của mật ong so với acyclovir cho thấy mật ong rút ngắn thời gian liền vết thương hơn thuốc kháng virus [28].

### ***1.3.4. Điều trị đau sau zona (PHN)***

- Giảm đau toàn thân: Acetaminophen, gabapentine, pregabalin, thuốc chống trầm cảm 3 vòng [15],[41]. Thuốc chống trầm cảm 3 vòng là thuốc được sử dụng thường xuyên nhất [55],[52].

Opiate: Nhiều bệnh nhân PHN đáp ứng tốt với opiate. Liều oxycodone 10 mg mỗi 12 tiếng, tăng dần hàng tuần, tối đa 30 mg mỗi 12 tiếng [17].

- Tại chỗ: Miếng dán lidocain 5% (lignopad) có tác dụng giảm đau, dán 12 tiếng/ngày [37]. Thuốc có thể gây cảm giác bỏng rát, châm chích tại chỗ dán.

EMLA cream dán hàng ngày. Có thể sau 1-2 tuần mới có tác dụng giảm đau [17].

### **1.3.5. Điều trị zona mắt**

Bệnh nhân được chẩn đoán zona mắt nên điều trị acyclovir 800 mg x 5 lần/ngày x 7-10 ngày.

Với zona có tổn thương hoại tử võng mạc lớp ngoài tiền triển (PORN): Acyclovir tiêm tĩnh mạch, kết hợp tiêm nội nhãn ganciclovir hoặc foscarnet.

Với bệnh nhân có hoại tử võng mạc cấp tính (ARN), nên dùng liều cao acyclovir 10-15mg/kg tiêm tĩnh mạch mỗi 8 giờ trong 10-14 ngày, kèm theo acyclovir uống trong 4-6 tuần [19], [40].

Hoặc valacyclovir 1000 mg x 3 lần/ngày x 7-14 ngày.

famcyclovir 500 mg x 3 lần/ngày.

Bên cạnh thuốc kháng virus, dùng thêm thuốc giãn đồng tử để giãn đồng tử và hạn chế sẹo. Trường hợp có viêm giác mạc, thượng củng mạc, viêm màng mắt, phải điều trị tăng áp nội nhãn [15].

Thuốc tê tại chỗ không được sử dụng vì nguy cơ gây độc giác mạc [36].

### **1.3.6. Zona có biến chứng tổn thương mạch máu**

Khi bệnh nhân được chẩn xác định bệnh lý mạch máu do VZV thì cần được điều trị ngay bằng acyclovir tiêm tĩnh mạch 10-15 mg/kg x 3 lần/ngày x 14 ngày. Để tránh biến chứng động mạch não, nên kết hợp prednisolon 1mg/kg/ngày x 5 ngày và không quá 1 tuần.

Đối với bệnh nhân kháng acyclovir hoặc bệnh nhân HIV/AIDS, nên uống valacyclovir 1g x 3 lần/ngày x 1-2 tháng [44].

### **1.3.7. Phòng bệnh**

Vaccin zostavax là vaccin đầu tiên được chỉ định cho bệnh nhân trên 50 tuổi bắt đầu áp dụng từ năm 2006 ở châu Âu. Vaccin phòng bệnh zona có tác dụng làm giảm tỷ lệ mắc và độ nặng của bệnh khoảng 50%, giảm tỷ lệ đau sau zona còn 67%, thời gian tác dụng kéo dài 7 năm với một liều duy nhất

[37]. Thuốc được dung nạp tốt, tác dụng phụ ít gặp, chủ yếu tại chỗ tiêm: ban đỏ, sưng, đau và tăng cảm [29].

#### **1.4. Tác dụng điều trị của kem lô hội AL-04**

##### ***1.4.1. Lô hội (Aloe vera)***

###### *1.4.1.1. Đặc điểm sinh thái cây lô hội*

Lô hội là cây thuộc họ hành tỏi. Nó là một cây nhiệt đới ưa sống ở môi trường ẩm ướt, nhưng cũng có thể tồn tại trong môi trường lạnh hoặc nắng nóng [56]. Lô hội sống quanh năm, lá dài từ 30-50 cm, rộng khoảng 10 cm, hoa màu vàng tươi hình ống [57], được cho rằng xuất hiện đầu tiên từ vùng khí hậu ẩm, khô của Nam Phi, sau đó được di thực đến vùng Địa Trung Hải, Mehicô, Nam Mỹ, Đông nam châu Á, Ấn Độ.... Hiện nay, có khoảng 330 loài và có trên 100 loài được trồng phổ biến khắp các vùng nhiệt đới thuộc Bắc Mỹ, Caribe, châu Phi, Nam Á, Đông Nam Á, Australia. Thái Lan, Campuchia, Malaysia, Ấn Độ, Indonesia, Philippin và Việt Nam là những nước trồng nhiều cây lô hội [58].



*Ảnh 2: Cây lô hội*

#### *1.4.1.2. Lịch sử sử dụng lô hội trên thế giới*

Lô hội được sử dụng để chữa bệnh từ cách đây hơn 6500 năm, điều trị sưng tấy, giảm đau, sát trùng vết thương, giảm bệnh trĩ, ngăn rụng tóc, chống viêm lợi, viêm amidal, cầm máu (dạng bột)... Năm 400 trước công nguyên, lô hội bắt đầu được sản xuất và xuất khẩu vào Nam Á và Ấn Độ như một bài thuốc chữa lành bệnh bên trong và bên ngoài: điều trị bệnh viêm gan, một số bệnh da, viêm, loét mắt và nhiều bệnh khác. Năm 1000-1300, lô hội bắt đầu được sử dụng ở châu Âu. Năm 1720, người đầu tiên miêu tả và đặt tên cây là Aloe vera là Carl Von Linne, ông đặt tên cây là Aloe vera Linne và tiếp nhận nó cho tới ngày nay là Aloe Barbadosis Miller [59].

#### *1.4.1.3. Bản chất lý hoá của lô hội*

Thạch lô hội chứa 99-99,5% là nước, pH trung bình 4,5 và có trên 75 thành phần vật chất bền vững khác nhau:

- Các vitamin: Thạch lô hội có nhiều vitamin chống oxy hoá (antioxidant) quan trọng là vitamin A, vitamin C, vitamin E [60]. Ngoài ra còn có thiamin, niacin, vitamin B<sub>2</sub> (riboflavin), choline, axit folic, nhưng không có vitamin D.

- Các enzymes: có 8 enzymes: aliiase, amylase, bradykinase, catalase, lipase... Khi bôi vào vết thương, bradykinase làm giảm tiết dịch viêm [60].

- Các khoáng chất: Natri, kali, canxi, magie, mangan, selen, đồng, kẽm, crôm và sắt. Magie lactate ức chế histidine decarboxylase và ngăn cản sự tạo thành histamine từ histidine. Kẽm có vai trò quan trọng trong đảm bảo chức năng miễn dịch cho cơ thể.

- Polysaccharid: Bao gồm monosaccharid (glucose và fructose) và polysaccharid (glucomannan, polymannose). Thành phần nổi bật nhất là mannose- 6- phosphat, còn thành phần phổ biến nhất là glucomannan [61].

- Anthraquinones: Lô hội chứa 12 loại anthraquinones, có tác dụng nhuận tràng. Aloin và emodin có tác dụng giảm đau, kháng khuẩn và kháng virus.

- Axit béo: Có 4 loại steroid thực vật: campesterol, beta-sitosterol, cholesterol và lupeol có tác dụng chống viêm rõ rệt.

- Hoóc môn: auxins và gibberellins có tác dụng làm lành vết thương và có hoạt tính chống viêm [60].

- Các thành phần khác: Nó có khoảng 20 axit amin với 7 axit amin thiết yếu. Nó còn chứa salicylic axit có tác dụng chống viêm và kháng khuẩn. Lignin dùng để làm tá dược bào chế thuốc bôi vì làm tăng tính hấp thu của thuốc chính. Saponin và flavonoid có hoạt tính chống viêm có hoạt tính kháng khuẩn [59], [62].

#### ***1.4.2. Một số cơ chế tác dụng điều trị chính của thạch lô hội***

Tác dụng lành bệnh của thạch lô hội ở trên một số bệnh là do có một hoạt động hợp đồng giữa tất cả những thành phần hợp thành.

##### ***\* Một số tác dụng điều trị chung của lô hội***

- *Nhanh lành vết thương*: Thạch lô hội trực tiếp kích thích hoạt động của nguyên bào xơ. Glucomannan và gibberellin (một hoóc môn tăng trưởng) làm thúc đẩy sự gắn kết những thụ thể yếu tố phát triển (growth factor receptor) trên bề mặt nguyên bào xơ, làm tăng hoạt tính và tăng số lượng của chúng, kích thích chúng tăng sản xuất collagen. Gel aloe vera khi bôi không những làm tăng số lượng sợi collagen mà còn làm thay đổi thành phần

collagen (tăng tít III) và tăng mức độ liên kết chéo giữa các sợi collagen [63]. Khi uống hoặc bôi aloe vera, có sự tăng tổng hợp hyaluronic axit ở tổ chức hạt và làm nhanh lành vết thương [59], [60], [64]. Nghiên cứu cho thấy uống gel lô hội 2% không những giảm đau mà còn rút ngắn thời gian liền vết loét dạ dày [64].

- *Chống nhiễm trùng*: Trong lô hội có 6 tác nhân khử trùng là lupeol, salicylic axit, urea nitrogen, cinnamonic axit, phenol và sulfur. Ngoài ra, còn có các polysaccharid chuỗi dài có tác dụng trực tiếp chống các vi khuẩn như *Helicobacter Pylori*, các vi khuẩn Gram âm và Gram dương như *Escherichia Coli*, *Propionibacterium acné*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus progenes* [65], *Pseudomonas aeruginosa* [66], *Klebsiella pneumonia* [67], [68], [69], trực tiếp chống virus (*Herpes simplex tít 2*, *Hemophilus influenza A*, *HIV*) [70], [71], do lô hội trực tiếp bao bọc virus, điều hoà miễn dịch [65]. Lectin ức chế Cytomegalo virus do ức chế tổng hợp protein của virus [10]. Anthraquinones, dihydroxy anthraquinones và saponins có tác dụng kháng khuẩn. Acemannan gián tiếp kháng khuẩn thông qua việc kích thích các đại thực bào [72], [73], đồng thời nó còn tạo nên một lớp màng nhầy bao bọc niêm mạc đường tiêu hóa, đường niệu sinh dục và đường hô hấp khi uống, làm cho vi khuẩn khó có khả năng xâm nhập và gây bệnh [74]. Gần đây, thạch lô hội đã được sử dụng để điều trị bệnh nhân AIDS do lô hội có tác dụng hợp đồng với zidovudine, bảo vệ tế bào TCD4 khỏi bị tổn thương do virus tái sản xuất [75], giết virus tự do trong máu hoặc kích thích hệ miễn dịch trên từng người để tiêu diệt virus hoặc cả hai. Một số bệnh nhân AIDS sau khi uống bột aloe vera 1 năm có tăng số lượng TCD4 và tăng cân tương đương nhóm dùng thuốc kháng virus [76].

- *Chống viêm*: Lô hội chống viêm thông qua hoạt động của bradykinase, thromboxane B2 và prostaglandine F2. Hơn nữa, trong thạch lô

hội còn có ít nhất 3 axit béo chống viêm (lupeol, campesterol và beta sitosterol), là các sterol thảo mộc đã góp phần gây giảm viêm. Ngoài ra, aloe vera còn ức chế cyclooxygenase, giảm tổng hợp prostaglandin E2 [73].

- *Điều hoà miễn dịch*: Thạch lô hội gây tăng số lượng tế bào T, tăng số lượng và hoạt động của tế bào T giết (Killer T-cell) và tăng hoạt động tế bào đơn nhân và đại thực bào. Nghiên cứu trên chuột cho thấy acemannan kích thích tổng hợp và giải phóng IL-1 và TNF từ các đại thực bào, tăng cường miễn dịch [77]. Theo Ghasem Vahedi và cộng sự, chuột được uống aloe vera có tăng số lượng CD4 sau 14 ngày, tăng CD8 sau 7 ngày [78]. Còn theo ZhanHai Yu và cộng sự, polysaccharide trong lô hội có tác dụng làm tăng số lượng CD4, CD8, tăng nồng độ IL-2 và IFN- $\gamma$  ở chuột khi uống [79]. Bôi gel aloe vera có thể bảo vệ da khỏi tình trạng nhạy cảm ánh sáng, giảm sự đáp ứng quá mức với bức xạ tia tử ngoại nhờ tác dụng của polysaccharide, giảm nguy cơ bị ung thư tế bào biểu mô trên thực nghiệm [80].

Aloe vera còn ức chế dòng canxi vào tế bào mast, ức chế giải phóng histamin và leucotriene từ tế bào mast [59], [60].

- *Tác dụng chống u và kháng virus*: Do trong lô hội có aloe emodine, aloe lectins làm ức chế chu chuyển tế bào ở G2/M. Anthraquinone bất hoạt vỏ của một số virus như herpes simplex, varicella zoster và influenza [59], ức chế sao chép DNA và RNA của virus [69].

- *Tác dụng nhuận tràng*: anthraquinone làm tăng lượng nước trong ruột và tăng nhu động ruột [59].

- *Tác dụng làm ẩm và chống lão hóa*: mucopolysaccharides có tác dụng làm ẩm da. Aloe vera còn có tác dụng kích thích nguyên bào sợi sản xuất collagen và elastin, làm tăng độ đàn hồi cho da và chống nhăn. Các axit amin



làm mềm da, kẽm làm se lỗ chân lông. Aloe vera còn được sử dụng trong điều trị trứng cá [59].

- *Kháng khuẩn*: Aloe vera chứa 6 yếu tố kháng khuẩn: lupeol, salycilic axit, urea nitrogen, cinnamonic axit, phenol và sulfur. Chúng đều có tác dụng bất hoạt nấm, vi khuẩn và virus [59].

- *Tác dụng ức chế tạo sắc tố*: anthraquinone trong lô hội ức chế hoạt động tyrosinase, giảm sự tạo thành melanin [81].

\* *Một số tác dụng phụ*:

- Khi bôi có thể gặp đỏ da, nóng rát, châm chích. Phần lớn do thành phần anthraquinone. Nên bôi diện nhỏ để thử phản ứng trước.

#### **1.4.3. Một số cơ sở tác dụng chính của lô hội với bệnh zona**

Bệnh zona là bệnh viêm da cấp tính do virus Varicella Zoster thuộc nhóm Human Herpes virus. Lô hội có những tác dụng với virus Herpes như sau:

- *Điều hoà miễn dịch tại chỗ*: Khi bôi lô hội, chất acemannan và kẽm trong thạch Lô hội làm tăng số lượng, tăng hoạt động của tế bào T và đại thực bào. Acemannan hoạt hóa đại thực bào giải phóng IL-6 và TNF- $\alpha$  và bộc lộ nhiều marker bề mặt [69].

- *Chống viêm*: các sterol thảo mộc là lupeol, campesterol và beta sitosterol là những tác nhân chống viêm tốt, thông qua hoạt động của bradykininase, thromboxane B2 và prostaglandine F2 [59].

- *Giảm đau*: Lô hội ức chế histidine decarboxylase, ngăn cản sự tạo thành histamine từ histidine nên có tác dụng giảm đau và ngứa.

- *Sát khuẩn*: Anthraquinones có cấu trúc tương tự tetracyclin, ức chế tổng hợp protein của vi khuẩn. Các polysaccharid kích thích bạch cầu thực bào tiêu diệt vi khuẩn [64].

Nghiên cứu in vitro chứng minh tác dụng của kem aloe vera với Herpes simplex týp 1 và 2, cytomegalovirus và poliovirus. Kem bôi nồng độ 5% có tác dụng tốt nhất [7],[69].

#### ***1.4.4. Một số nghiên cứu ứng dụng kem lô hội trong điều trị bệnh da do virus***

Theo Syed và cộng sự (1997), điều trị 60 bệnh nhân nam bị herpes vùng sinh dục bằng kem aloe vera bôi 3 lần/ngày trong 5 ngày, kết quả thời gian liền vết thương ở nhóm nghiên cứu ngắn hơn nhóm giả dược (4,9 ngày so với 12 ngày) và số ca liền tổn thương nhiều hơn [8].

Rezazadeh và cộng sự nghiên cứu tác dụng của gel lô hội đối với Herpes simplex týp 1 cho thấy gel lô hội 5% có tác dụng kháng virus tốt nhất, mặc dù không có sự khác biệt với gel nồng độ 2%. Tác dụng kháng virus của gel lô hội là do thành phần emodin có tác dụng ức chế lớp vỏ của virus sao chép. Một số tiểu thể khác như phenolic, polyphenol có hoạt tính kháng virus herpes. Chrysophanic axit và hypericin còn có tác dụng kháng virus viêm gan B và virus bại liệt [7].

Nghiên cứu tác dụng kháng Herpes simplex týp 2 trên thực nghiệm, Zandi và cộng sự cho thấy aloe vera gel hòa trong dung dịch glycerin 10% ngăn không cho virus bám gắn vào tế bào và xâm nhập vào trong tế bào vật chủ [69].

Nghiên cứu hiệu quả làm liền vết thương của gel lô hội trên chuột, Kayode cho thấy thời gian liền vết thương của nhóm nghiên cứu là 9 ngày, ngắn hơn nhóm dùng nước muối sinh lý (12 ngày). Đó là do sự có mặt của các thành phần như vitamin C, các axit amin, vitamin E và kẽm có vai trò

kích thích quá trình liền vết thương. Ngoài ra, axit folic, vitamin B12 và các khoáng chất như canxi, đồng, selen, magie, mangan, kali... có vai trò quan trọng làm tăng thể tích hồng cầu, làm tăng IL-4, tác dụng lên các nguyên bào xơ, làm tăng tổng hợp nguyên sinh chất nội bào và collagen, làm nhanh liền vết thương [69].

## Chương 2

### ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

#### 2.1. Đối tượng và vật liệu nghiên cứu

##### 2.1.1. Đối tượng nghiên cứu

405 bệnh nhân được chẩn đoán xác định là zona được điều trị nội trú tại Bộ môn-khoa Da liễu-Dị ứng, BVTWQĐ108.

##### 2.1.1.1. Tiêu chuẩn chẩn đoán

- Triệu chứng lâm sàng: Các mụn nước, phỏng nước mọc thành chùm trên nền da viêm đỏ, phát triển theo vùng chi phối của dây thần kinh, ở một bên cơ thể.

- Triệu chứng cơ năng: Đau trước khi nổi mụn nước ở đa số bệnh nhân. Đau có thể ở nhiều mức độ khác nhau (theo thang điểm Likert).

- Các triệu chứng khác (nếu có): Sốt, sưng hạch khu vực, mất ngủ, tổn thương thần kinh ngoại vi.

##### 2.1.1.2. Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân

- **Mục tiêu 1: Khảo sát một số yếu tố liên quan, đặc điểm lâm sàng bệnh zona:**

+ Tất cả các bệnh nhân zona ở mọi lứa tuổi, mọi giới.

+ Đồng ý tham gia nghiên cứu.

- **Mục tiêu 2: Xác định một số thay đổi miễn dịch dịch thể và tế bào trong máu bệnh nhân zona trước và sau điều trị:**

+ **Nhóm bệnh zona:** 62 bệnh nhân (gồm 32 bệnh nhân của nhóm nghiên cứu-NNC và 30 bệnh nhân của nhóm đối chứng-NĐC của mục tiêu 3): Bệnh nhân zona khởi phát  $\leq 5$  ngày; tuổi  $\geq 18$ ; không sử dụng bất kỳ một loại thuốc nào trước đó như corticoid, thuốc điều trị zona, không bị bệnh suy giảm miễn

dịch, không nhiễm HIV/AIDS; thực hiện đúng qui trình điều trị và đồng ý tham gia nghiên cứu.

+ *Nhóm đối chứng (người khỏe)*: 30 người khỏe mạnh đến khám sức khỏe tại bệnh viện TỰ QĐ 108 cùng tuổi cùng giới với nhóm bệnh nhân.

**- Mục tiêu 3: Nghiên cứu hiệu quả hỗ trợ điều trị bệnh zona bằng kem lô hội AL-04:**

+ Bệnh nhân zona khởi phát  $\leq 5$  ngày (từ khi nổi tổn thương da).

+ Tuổi  $\geq 18$ , không sử dụng bất kỳ một loại thuốc nào trước đó như corticoid, thuốc điều trị zona, không bị bệnh suy giảm miễn dịch, không nhiễm HIV/AIDS.

+ Không có tổn thương loét và hoại tử.

+ Không có chống chỉ định thuốc sử dụng trong nghiên cứu

+ Đồng ý tham gia nghiên cứu.

+ Thực hiện đúng qui trình điều trị.

*Các bệnh nhân được chia ngẫu nhiên làm 2 nhóm:*

Nhóm nghiên cứu (NNC): 32 bệnh nhân.

Nhóm đối chứng (NĐC): 30 bệnh nhân.

### **2.1.1.3. Tiêu chuẩn loại trừ**

- Mục tiêu 1: Bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu.

- Mục tiêu 2: Bệnh nhân zona  $< 18$  tuổi, khởi phát bệnh trên 5 ngày (kể từ ngày nổi mụn nước), có bệnh suy giảm miễn dịch kèm theo (HIV/AIDS...), có chống chỉ định dùng thuốc sử dụng trong nghiên cứu, không đồng ý tham gia nghiên cứu hoặc không thực hiện đúng qui trình điều trị.

- Mục tiêu 3: như mục tiêu 2.

### **2.1.2. Vật liệu nghiên cứu**

#### **2.1.2.1. Kem lô hội AL 04**

Kem Lô hôi AL-04 do khoa Da liễu- dị ứng bệnh viện TƯQĐ 108 bào chế thuộc đề tài Bộ Quốc phòng mã số 2007.89.052.AT, được công ty Dược 120 Quân đội, Bộ Quốc phòng đóng tuýp và đã được viện Kiểm nghiệm trung ương xác định đạt tiêu chuẩn cơ sở, viện Dược liệu Việt Nam xác định không độc (độc tính cấp và bán trường diễn, kích ứng da). Sản phẩm được Cục Trí tuệ Việt Nam cấp: *Bằng độc quyền sáng chế 20 năm.*



***Ảnh3: Sản phẩm kem lô hôi AL-04***

- Kem acyclovir 5% 5 mg sản xuất bởi công ty Sinil Pharmaceutical, Hàn Quốc, nhập khẩu bởi công ty cổ phần Dược phẩm TBYT Hà Nội (Hapharco).

#### ***2.1.2.2. Hóa chất dùng xét nghiệm***

- Bộ thuốc thử của Becton- Dickinson, Mỹ.
- Các dung dịch đếm tế bào dòng chảy trên máy FASC Callibur, Mỹ.
- Dung dịch đệm PBS.

- Kháng thể đơn dòng kháng CD3-ECD, CD4-PE, CD8-FITC, CD45-PC5.

- Dung dịch đếm tế bào trên máy ADVIA 2120i.

- Dung dịch ly giải hồng cầu.

### ***2.1.2.3. Máy làm xét nghiệm***

- Máy huyết học tự động ADVIA 2120i (Siemen- Đức):



***Ảnh4: Máy phân tích huyết học tự động ADVIA 2120i***

- Máy FASC Callibur (BD- Mỹ):



***Ảnh 5: Máy FASC CALLIBUR***

- Máy AU 640 của hãng Olympus:



***Ảnh 6: Máy xét nghiệm Olympus AU 640***



## 2.2. Phương pháp nghiên cứu

### 2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

- *Mục tiêu 1*: Mô tả cắt ngang, tiến cứu.

- *Mục tiêu 2*: Mô tả cắt ngang có đối chứng so sánh, tiến cứu.

- *Mục tiêu 3*: Thử nghiệm lâm sàng, ngẫu nhiên có đối chứng so sánh, tiến cứu.

### 2.2.2. Cỡ mẫu nghiên cứu

- *Mục tiêu 1*: Mẫu thuận tiện, chọn tất cả bệnh nhân được chẩn đoán zona điều trị nội trú tại khoa Da liễu dị ứng từ tháng 10/2015- 6/2018.

- *Mục tiêu 2*:

+ Tính cỡ mẫu: Theo công thức của tổ chức Y tế thế giới

$$n_1 = n_2 = \frac{[ Z_{(1-\delta/2)}\sqrt{2P(1-P)} + Z_{\delta}\sqrt{P_1(1-P_1) + P_2(1-P_2)}]^2}{(P_1-P_2)^2}$$

$n_1$ : cỡ mẫu của nhóm bệnh.

$n_2$ : Cỡ mẫu nhóm người khỏe

$Z_{(1-\delta/2)}$ : Hệ số tin cậy 95% (= 1,96).

$Z_{\delta}$ : Lực mẫu 80% (=1,65).

$P_1$ : Tỷ lệ nhóm bệnh nhân có thay đổi TCD4 là 85%.

$P_2$ : Tỷ lệ nhóm người khỏe, ước lượng là 45%.

$$P = \frac{P_1 + P_2}{2}$$

Kết quả tính toán cỡ mẫu mỗi nhóm là  $\geq 30$

+ Phương pháp chọn mẫu: Nhóm bệnh và nhóm người khỏe có cùng tuổi và giới.

**- Mục tiêu 3:**

+ Tính cỡ mẫu: Theo công thức thử nghiệm lâm sàng của tổ chức Y tế thế giới. Theo công thức của tổ chức Y tế thế giới

$$n_1 = n_2 = \frac{[ Z_{(1-\alpha/2)}\sqrt{2P(1-P)} + Z_{\beta}\sqrt{P_1(1-P_1) + P_2(1-P_2)} ]^2}{(P_1-P_2)^2}$$

$n_1$ : cỡ mẫu của nhóm nghiên cứu-NNC.

$n_2$ : Cỡ mẫu của nhóm đối chứng-NĐC

$Z_{(1-\alpha/2)}$ : Hệ số tin cậy 95% (= 1,96).

$Z_{\beta}$ : Lực mẫu 80% (=1,65).

$P_1$ : Tỷ lệ nhóm bệnh nhân có thay đổi TCD4 là 90%.

$P_2$ : Tỷ lệ nhóm người khỏe, ước lượng là 65%.

$$P = \frac{P_1 + P_2}{2}$$

Kết quả tính toán cỡ mẫu mỗi nhóm là  $\geq 30$  bệnh nhân

+ Phương pháp chọn mẫu: Trong số bệnh nhân đủ tiêu chuẩn vào diện điều trị thì được chia 2 nhóm bằng cách chọn chẵn lẻ và đồng tuổi, giới tính và mức độ bệnh.

### 2.2.3. Các bước tiến hành

#### 2.2.3.1. Nghiên cứu tình hình, đặc điểm lâm sàng bệnh zona

- Tiếp nhận bệnh nhân zona.
- Khám lâm sàng: Xác định các tổn thương cơ bản, diện tổn thương, đánh giá mức độ bệnh theo thang điểm Likert, chụp ảnh một số bệnh nhân điển hình.
- Thu thập số liệu theo các chỉ tiêu trong bệnh án nghiên cứu.

### **2.2.3.2. Nghiên cứu sự thay đổi miễn dịch trong bệnh zona**

- *Nhóm bệnh zona (Nhóm nghiên cứu-NNC và nhóm đối chứng-NĐC của mục tiêu 3):*

+ Chọn bệnh nhân zona đủ tiêu chuẩn cho vào nhóm bệnh (là nhóm nghiên cứu: 32 bệnh nhân và nhóm đối chứng: 30 bệnh nhân của mục tiêu 3).

+ Lấy máu lần 1 (trước khi điều trị) cho xét nghiệm: Thường qui, đếm số lượng TCD3, TCD4, TCD8, CD19 và CD16+56 (theo từng mẫu máu), định lượng IgA, IgG và IgM trước khi điều trị.

+ Tiến hành điều trị 20 ngày.

+ Lấy máu lần 2 xét nghiệm: Thường qui, đếm số lượng TCD3, TCD4, TCD8, CD19 và CD16+56 (theo từng mẫu máu), định lượng IgA, IgG và IgM sau 20 ngày điều trị.

- *Nhóm người khỏe (Nhóm đối chứng-NĐC):* 30 người khỏe chọn trong khám sức khỏe tại bệnh viện Trung ương Quân đội 108: có cùng tuổi và giới với nhóm bệnh được lấy máu 1 lần, đếm số lượng TCD3, TCD4, TCD8, CD19 và CD16+56, định lượng IgA, IgG và IgM.

### **2.2.3.3. Nghiên cứu hiệu quả hỗ trợ điều trị bằng kem lô hội AL0-4**

Đối tượng nghiên cứu gồm 2 nhóm:

- Nhóm nghiên cứu (NNC): 32 bệnh nhân zona thuộc nhóm bệnh nhân của mục tiêu 2.

- Nhóm đối chứng (NĐC): 30 bệnh nhân zona được tuyển chọn theo tiêu chuẩn mục tiêu 3 cùng tuổi, giới và mức độ bệnh với nhóm nghiên cứu.

**Quy trình điều trị:**

- NNC: Acyclovir 800mg/v x 5v/ngày x 7 ngày, pregabalin 75mg x 2v/ngày x 20 ngày, desloratadin 5 mg x 1 viên/ ngày x 20 ngày, vitamin 3B x 2v/ngày x 20 ngày, rotundin 30 mg x 1 viên/ ngày x 20 ngày, bôi kem Lô hội AL-04 ngày 2 lần sáng, chiều đến lúc bong hết vảy.

- NĐC: Acyclovir 800mg/v x 5v/ngày x 7 ngày, pregabalin 75mg x 2v/ngày x 20 ngày, desloratadin 5 mg x 1 viên/ ngày x 20 ngày, vitamin 3B x 2v/ngày x 20 ngày, rotundin 30 mg x 1 viên/ ngày x 20 ngày , vitamin 3B x 2v/ngày, bôi kem acyclovir ngày 4 lần đến lúc bong hết vảy.

***Đánh giá kết quả:***

Sau 20 ngày gồm các chỉ tiêu sau:

Triệu chứng lâm sàng: tổn thương cơ bản.

Triệu chứng đau.

Kết quả điều trị: Tốt, khá, vừa, kém.

Tác dụng không mong muốn: đỏ da, ngứa và khô da.

**2.2.4. Các kỹ thuật sử dụng trong nghiên cứu**

***2.2.4.1. Quy tắc bàn tay***

1 lòng bàn tay của bệnh nhân tương ứng với 1% diện tích cơ thể, theo Blokhin và Glumov [82], [83].

- Mức độ nhẹ: <1% diện tích cơ thể (DTCT).

- Mức độ vừa: 1-2 %DTCT.

- Mức độ nặng: >2% DTCT.

***2.2.4.2. Chỉ số Likert***

Dựa vào những thay đổi bằng lời và những hành vi để diễn giải [84] :

| <b>CƯỜNG ĐỘ ĐAU</b> | <b>BẰNG LỜI</b> | <b>HÀNH ĐỘNG KHÔNG BẰNG LỜI</b> |
|---------------------|-----------------|---------------------------------|
| 0                   | Không đau       | Biểu hiện bình yên              |
| 1-2                 | Đau ít nhất     | Biểu hiện căng thẳng            |
| 3-4                 | Đau ít          | Biểu hiện nhăn mặt              |
| 5-6                 | Đau vừa         | Rên rỉ, than khóc               |
| 7-8                 | Đau nặng        | Kêu khóc                        |
| 9-10                | Đau rất nặng    | Đau khổ sở                      |

*Mức độ đau:*

- Đau nhẹ: Likert  $\leq 4$ .
- Đau vừa: Likert =5-6.
- Đau nặng: Likert  $\geq 7$ .

**2.2.4.3. Phân mức độ bệnh (đã được Hội đồng thông qua đề cương)***Mức độ nhẹ:*

- Diện tổn thương:  $< 1\%$  DTCT.
- Đau: Chỉ số Likert  $\leq 4$ .
- Không sưng hạch phụ cận.
- Không có tổn thương thần kinh ngoại vi.
- Rối loạn giấc ngủ: Ít ảnh hưởng.
- Toàn thân: Không sốt, không mệt.

*Mức độ vừa:*

- Diện tổn thương: 1-2% DTCT.
- Đau: Chỉ số Likert: 5- 6.
- Hạch phụ cận: Có hoặc không.
- Không có tổn thương thần kinh ngoại vi.
- Rối loạn giấc ngủ: Ít ảnh hưởng.
- Toàn thân: Không sốt, mệt hoặc không.

*Mức độ nặng:*

- Diện tổn thương  $\geq 2\%$  DTCT.
- Đau: Chỉ số Likert  $\geq 7$ .
- Có thể có hạch phụ cận.
- Có thể có tổn thương thần kinh ngoại vi: Liệt dây thần kinh ngoại vi (liệt dây VII, dây V, dây III, giảm thính lực...).
- Rối loạn giấc ngủ: Hầu như không ngủ được.
- Toàn thân: Sốt hoặc không.

#### **2.2.4.4. Các kỹ thuật xét nghiệm miễn dịch tế bào và dịch thể**

- Đếm tế bào T CD3, TCD4, TCD8, CD19, CD16+56:

+ Nguyên lý: Kháng nguyên CD3 có trên bề mặt tất cả các tế bào lympho T. Kháng nguyên CD4 có trên bề mặt tế bào lympho T hỗ trợ, tế bào mono, và một số bạch cầu hạt hoạt hóa. Còn CD8 là kháng nguyên trên bề mặt các tế bào lympho T gây độc và lympho T ức chế, CD19 là kháng nguyên trên bề mặt tế bào lympho B và CD16+56 là kháng nguyên bề mặt tế bào giết tự nhiên. Vì vậy, khi phân tích mẫu bằng kỹ thuật tế bào dòng chảy dùng các kháng thể đơn dòng kháng CD3, CD4, CD8, CD19, CD16+56 có chất nhuộm huỳnh quang khác nhau, ta có thể đồng thời phát hiện và xác định chính xác các dấu ấn trên bề mặt các tế bào lympho cũng như có thể đếm được tỷ lệ phần trăm và số lượng tuyệt đối các tế bào lympho TCD3, TCD4, TCD8, CD19, CD16+56 trong mẫu bệnh phẩm.

Mỗi bệnh nhân lấy 2 ml máu tĩnh mạch, chống đông bằng EDTA, gửi đến phòng xét nghiệm trong vòng 1 giờ, bảo quản lạnh.

Tiến hành đếm số lượng tế bào và các thành phần tế bào máu ngoại vi bằng máy huyết học tự động ADVIA 2120i.

Xác định số lượng và tỷ lệ tế bào lympho T bằng kỹ thuật phân tích tế bào dòng chảy (flow cytometry) trên thiết bị FACS Callibur (BD- Hoa Kỳ) qua các bước:

+ Nhuộm và cố định: Mẫu được nhuộm với thuốc thử chứa kháng thể kháng CD tương ứng, trộn đều, ủ 15 phút ở nhiệt độ phòng, tránh ánh sáng.

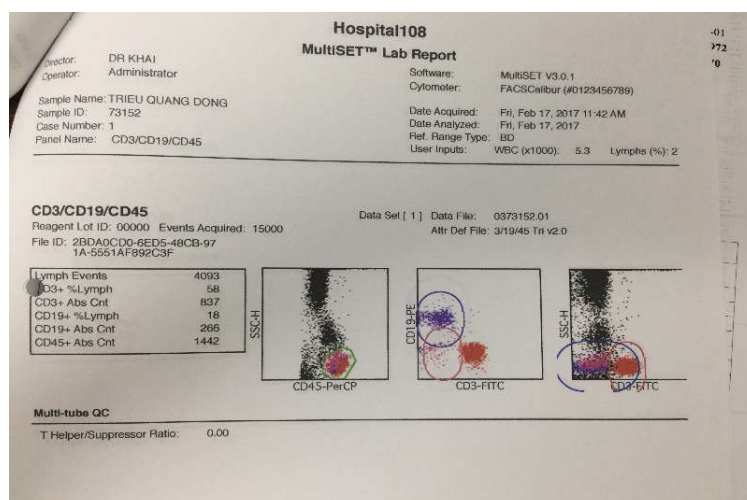
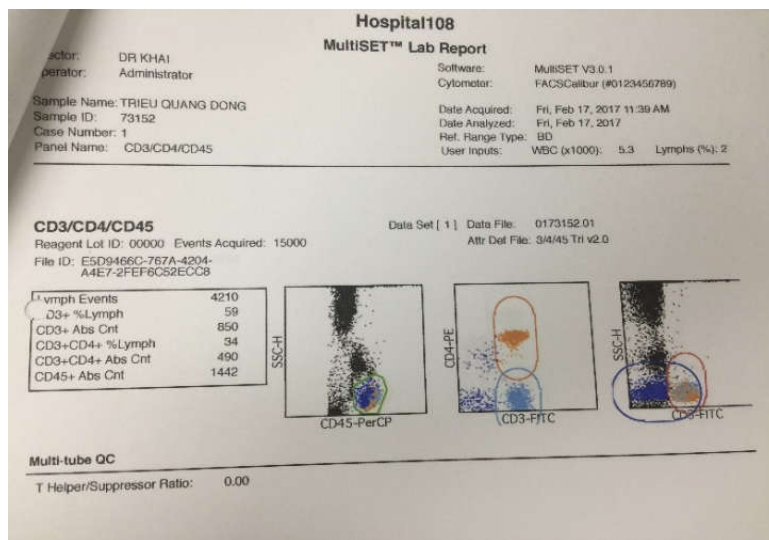
+ Ly giải hết hồng cầu trong hỗn hợp mẫu- thuốc thử bằng dung dịch FASC LYSING trong 10 phút ở nhiệt độ phòng, tránh ánh sáng.

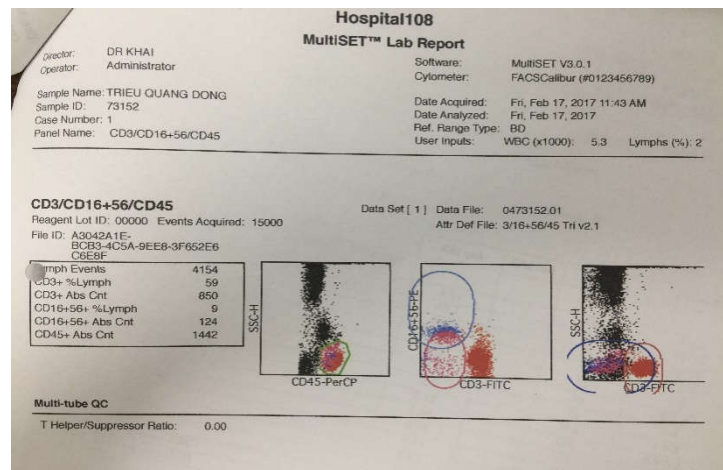
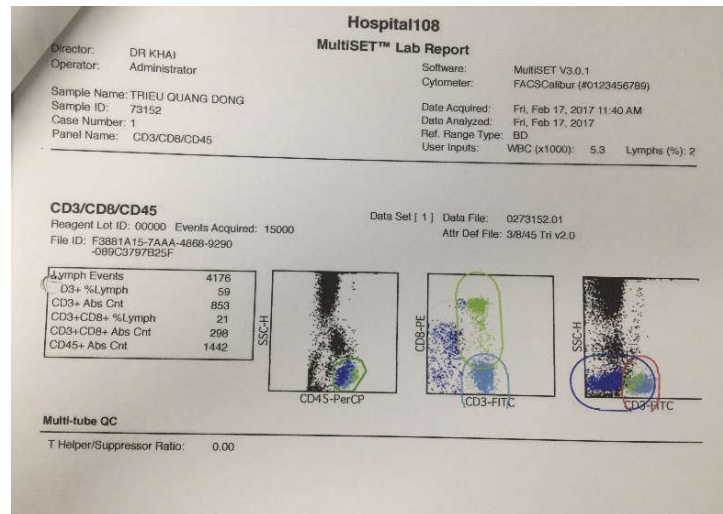
+ Phân tích kết quả trên máy: Kết quả được thể hiện bằng số lượng tuyệt đối (số tế bào/ml máu) và tỷ lệ phần trăm so với tổng số lượng tế bào lympho. Máy sẽ thu nhận và khoanh vùng lần lượt các tín hiệu quần thể lympho T

(CD45+, CD3+), lympho -help (CD45+, CD3+, CD4+), quần thể lympho T-toxic (CD45+, CD3+, CD8+).

Với mỗi mẫu máu, máy sẽ tự động cho 5 chỉ tiêu miễn dịch là số lượng TCD3, TCD4, TCD8, CD19 và CD16+56.

Xét nghiệm được tiến hành tại khoa Huyết học Bệnh viện trung ương quân đội 108.





### ***Ảnh7: Kết quả xét nghiệm các CD***

- *Kỹ thuật định lượng các Ig (A, G, M):* Định lượng các Ig trong máu bệnh nhân bằng phương pháp miễn dịch đo độ đục.

Dựa trên nguyên lý kháng nguyên kết hợp với kháng thể tạo thành phức hợp miễn dịch kháng nguyên - kháng thể kết tủa làm thay đổi độ đục của dung dịch. Đo độ đục của dung dịch ở bước sóng xác định. Sự tăng độ hấp thụ quang tỷ lệ với nồng độ chất cần đo.

Bệnh nhân được lấy 2 ml máu, chống đông bằng heparin hoặc EDTA. Bệnh phẩm được quay ly tâm 4000 vòng trong 5 phút, tách huyết thanh và phân



tích tự động trên máy AU640 của hãng Olympus trong vòng 2 giờ kể từ khi lấy máu.

Xét nghiệm được tiến hành tại khoa Sinh hóa bệnh viện Trung ương Quân đội 108.

Giá trị tham chiếu: IgA: 0,7-4,0 g/l.

IgG: 7-16 g/l.

IgM: 0,4-2,3 g/l.

## **2.2.5. Các chỉ số nghiên cứu**

### *2.2.5.1. Mục tiêu 1*

- Tuổi, giới, thời gian bị bệnh, thời gian tiền triệu, các thuốc đã điều trị.
- Tổn thương cơ bản, diện tổn thương.
- Đau: Theo thang điểm Likert.
- Các triệu chứng kèm theo: sốt, mất ngủ, sung hạch, tổn thương thần kinh.

### *2.2.5.2. Mục tiêu 2*

- Đếm số lượng các tế bào TCD3, TCD4, TCD8, CD19, CD16+56.
- Định lượng nồng độ các kháng thể dịch thể IgA, IgG và IgM.
- Mối liên quan giữa các TCD, Ig với lâm sàng.

### *2.2.5.3. Mục tiêu 3*

- Thời gian đóng vảy tiết.
- Thời gian bong vảy.
- Theo dõi tính chất da sau bong vảy: sẹo phẳng, sẹo lõm, loét, hoại tử.
- Triệu chứng đau: Theo thang điểm Likert.
- Đánh giá kết quả điều trị: Tốt, khá, vừa, kém.
- Tác dụng không muốn: đỏ da, ngứa..

## **2.2.6. Phương pháp đánh giá kết quả**

- Tốt: Da lành không sẹo.

Đau: Hết đau, chỉ số Likert = 0.

Di chứng: Không.

Chất lượng cuộc sống không ảnh hưởng (Phụ lục 3).

- Khá: Da lành không sẹo.

Đau: Giảm nhiều, chỉ số Likert  $\leq 4$ .

Di chứng: Không.

Chất lượng cuộc sống ít ảnh hưởng.

- Vừa: Da lành không sẹo.

Đau: Giảm ít, chỉ số Likert = 5- 6.

Di chứng: Không.

Chất lượng cuộc sống ảnh hưởng vừa.

- Kém: Chưa lành hẳn hoặc để lại sẹo xấu.

Đau: Còn đau nhiều, chỉ số Likert  $\geq 7$ .

Di chứng: Có thể có tổn thương thần kinh ngoại vi.

Chất lượng cuộc sống ảnh hưởng nhiều.

### 2.2.7. Xử lý số liệu

Xử lý số liệu theo phương pháp thống kê y- sinh học, sử dụng phần mềm SPSS 18 với các test thống kê thường dùng trong y học.

So sánh 2 trung bình đối với các biến định lượng bằng lệnh T-test, so sánh trung bình giữa các cặp bằng lệnh Oneway Anova.

So sánh mối liên quan giữa các biến định tính bằng nghiệm pháp  $\chi^2$ .

Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi  $p < 0,05$ .

## 2.3. Địa điểm và thời gian nghiên cứu

### 2.3.1. Địa điểm

- Bộ môn-Khoa Da liễu- dị ứng bệnh viện TƯQĐ 108.

- Khoa Huyết học và khoa Sinh hóa bệnh viện TƯQĐ 108.

### **2.3.2. Thời gian**

Từ tháng 10/2015 đến tháng 6/2018.

### **2.4. Đạo đức nghiên cứu**

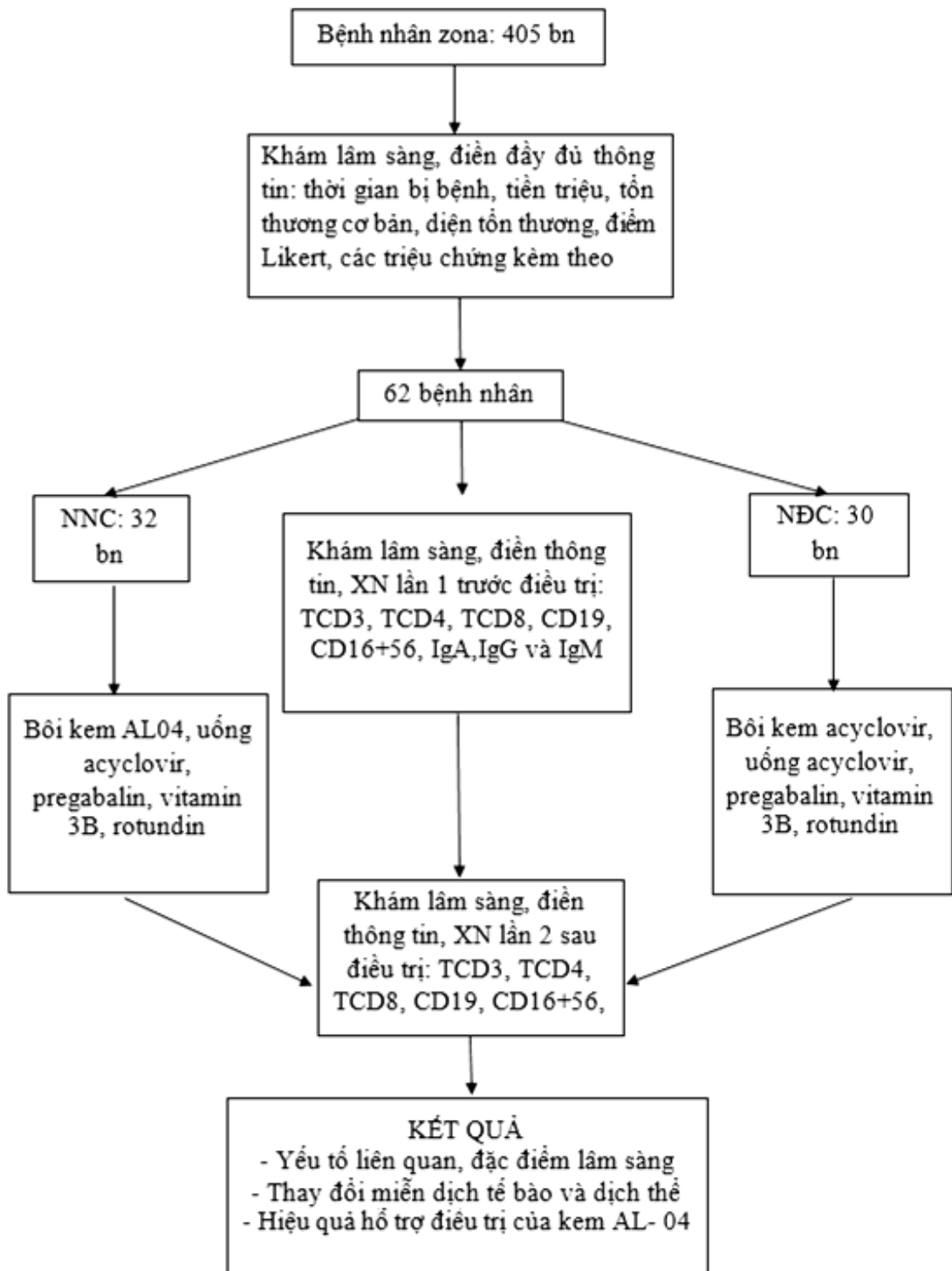
Các số liệu trong đề tài được khai thác với sự đồng ý của người bệnh, đều được giữ bí mật và chỉ phục vụ cho mục đích nghiên cứu khoa học, không sử dụng cho mục đích gì khác.

Ngoài ra, bệnh nhân được tư vấn kỹ về bệnh zona, hướng dẫn chăm sóc da, chế độ ăn uống và sinh hoạt, giải thích các tác dụng phụ của thuốc có thể có, về những biến chứng có thể gặp trong bệnh zona.

### **2.5. Hạn chế của đề tài**

Xét nghiệm Ig trong nghiên cứu là Ig toàn phần chứ không phải Ig đặc hiệu với VZV nên kết quả nghiên cứu có thể không giống với các nghiên cứu trước đó.

## SƠ ĐỒ NGHIÊN CỨU



### Chương 3

## KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

### 3.1. Các yếu tố liên quan và đặc điểm lâm sàng bệnh zona

#### 3.1.1. Các yếu tố liên quan

Nghiên cứu 405 bệnh nhân được chẩn đoán zona điều trị nội trú tại khoa Da liễu dị ứng từ tháng 5/2016 đến tháng 5/2018, chúng tôi thu được kết quả như sau:

#### - Tỷ lệ mắc bệnh zona:

*Bảng 3.1: Tỷ lệ bệnh zona và các bệnh da điều trị nội trú (n=4540)*

| Các bệnh         | n    | (%)   |
|------------------|------|-------|
| Bệnh zona        | 405  | 8,92  |
| Các bệnh da khác | 4135 | 91,08 |
| Tổng số          | 4540 | 100   |

*Nhận xét:* Bệnh zona chiếm tỷ lệ 8,92% trong tổng số các bệnh da liễu điều trị nội trú.

#### - Phân bố theo tuổi:

*Bảng 3.2: Phân bố theo nhóm tuổi (n=405)*

| Nhóm tuổi | n          | %         |
|-----------|------------|-----------|
| <40       | 17         | 4,2       |
| 40-49     | 30         | 7,4       |
| 50-59     | 88         | 21,7      |
| 60-69     | 124        | 30,6      |
| ≥70       | <b>146</b> | <b>36</b> |
| Tổng số   | 405        | 100       |

*Nhận xét:* Kết quả tại bảng 3.2 cho thấy nhóm bệnh nhân trên 70 tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất (36%).

**- Phân bố theo giới tính:**



*Biểu đồ 3.1: Phân bố giới tính*

*Nhận xét:* Qua biểu đồ 3.1 cho thấy tỷ lệ nam giới là 59,3%, nhiều hơn nữ giới (40,7%).

**- Phân bố theo thời gian bị bệnh:**

*Bảng 3.3: Phân bố thời gian bị bệnh (n=405)*

| Thời gian | n          | %           |
|-----------|------------|-------------|
| < 3 ngày  | 78         | 19,3        |
| 3-5 ngày  | <b>222</b> | <b>54,8</b> |
| 6-7 ngày  | 69         | 17,0        |
| > 7 ngày  | 36         | 8,9         |
| Tổng số   | 405        | 100         |

*Nhận xét:* Kết quả tại bảng 3.3 của chúng tôi cho thấy số bệnh nhân bị bệnh trong 3-5 ngày chiếm tỷ lệ cao nhất 54,8%, tiếp đến bị bệnh <3 ngày chiếm 19,3%, sau đó là nhóm bị bệnh từ 6- 7 ngày 17,0% và ít nhất là >7 ngày chiếm 8,9%.

**- Phân bố theo mùa:**

*Bảng 3.4: Phân bố theo mùa (n=405)*

| <b>Mùa</b> | <b>n</b>   | <b>%</b>    |
|------------|------------|-------------|
| Xuân       | <b>119</b> | <b>29,4</b> |
| Hè         | 88         | 21,7        |
| Thu        | 100        | 24,7        |
| Đông       | 98         | 24,2        |
| Tổng số    | 405        | 100         |

*Nhận xét:* Mùa xuân là mùa có tỷ lệ mắc bệnh cao nhất (29,4%), sau đó là mùa thu (24,7%).

**- Các bệnh kết hợp:**

*Bảng 3.5: Các bệnh kết hợp gặp trong bệnh zona (n=405)*

| <b>Các bệnh</b>             | <b>Số lượt</b> | <b>%</b> |
|-----------------------------|----------------|----------|
| Bệnh tự miễn                | 4              | 1,0      |
| Ung thư                     | 19             | 4,7      |
| Đái tháo đường týp 2        | 49             | 12,1     |
| Rối loạn chuyển hóa lipid   | 105            | 25,9     |
| Tăng huyết áp               | 39             | 9,6      |
| Rối loạn chuyển hóa a. uric | 98             | 24,2     |
| Bệnh tim mạch               | 35             | 8,6      |
| Bệnh thận                   | 7              | 1,7      |

*Nhận xét:* Kết quả tại bảng 3.5 cho thấy rối loạn chuyển hóa lipid gặp nhiều nhất chiếm 25,9%, sau đó là tăng a.uric 24,2%, bệnh ung thư chiếm 4,7%, bệnh tự miễn chiếm tỷ lệ thấp nhất 1%.

### 3.1.2. Đặc điểm lâm sàng bệnh zona

#### 3.1.2.1. Giai đoạn tiền triệu

*Bảng 3.6: Phân bố xuất hiện đau tiền triệu (n=405)*

| <b>Thời gian</b> | <b>n</b>   | <b>%</b>    |
|------------------|------------|-------------|
| 0 ngày           | 53         | 13,1        |
| <b>1-2 ngày</b>  | <b>147</b> | <b>36,3</b> |
| 3-4 ngày         | 57         | 14,1        |
| 5-6 ngày         | 8          | 2,0         |
| ≥ 7 ngày         | 11         | 2,7         |
| Không nhớ        | 150        | 31,8        |
| Tổng số          | 405        | 100         |

*Nhận xét:* Kết quả tại bảng 3.6 cho thấy thời gian đau tiền triệu 1-2 ngày chiếm tỷ lệ cao nhất 36,3%, còn lại phần lớn bệnh nhân không nhớ rõ (31,8%), có 2,7% tiền triệu kéo dài hơn 7 ngày.

*Bảng 3.7: Tính chất đau tiền triệu (n=405)*

| <b>Tính chất đau</b> | <b>n (số lượt)</b> | <b>%</b>    |
|----------------------|--------------------|-------------|
| Nhức                 | <b>153</b>         | <b>37,8</b> |
| Rát                  | 44                 | 10,9        |
| Giật                 | 40                 | 9,9         |
| Tăng cảm             | 16                 | 4,0         |
| Giảm cảm             | 12                 | 3,0         |
| Nhói                 | 11                 | 2,7         |

*Nhận xét:* Triệu chứng tiền triệu hay gặp nhất là nhức tại chỗ sắp mọc tổn thương (37,8%).



Bảng 3.8: Phân bố theo vị trí tiền triệu (n=405)

| Vị trí              | n   | %    |
|---------------------|-----|------|
| Đau tại chỗ         | 215 | 53,1 |
| Lan ra vùng lân cận | 3   | 0,7  |
| Khác                | 10  | 2,5  |

*Nhận xét:* Biểu hiện trong giai đoạn tiền triệu hay gặp nhất là đau tại chỗ sắp mọc tổn thương (53,1%).

### 3.1.2.2. Vị trí tổn thương

Bảng 3.9: Phân phối theo vị trí tổn thương (n=405)

| Vị trí tổn thương | n          | %           |
|-------------------|------------|-------------|
| Đầu, mặt, cổ      | 129        | 31,9        |
| Liên sườn         | <b>161</b> | <b>39,8</b> |
| Thắt lưng hông    | 36         | 8,9         |
| Chi dưới          | 47         | 11,5        |
| Chi trên          | 32         | 7,9         |
| Tổng              | 405        | 100,0       |

*Nhận xét:* vị trí tổn thương hay gặp nhất là liên sườn ngực chiếm 39,8%, sau đó là đầu mặt cổ 31,9%, thấp nhất là chi trên 7,9%.

### 3.1.2.3. Các loại tổn thương cơ bản

Bảng 3.10: Các tổn thương cơ bản (n=405)

| Tổn thương cơ bản | Số lượt    | %           |
|-------------------|------------|-------------|
| Mảng viêm đỏ      | 361        | 89,1        |
| Mụn nước chùm     | <b>397</b> | <b>98,1</b> |
| Mụn mủ            | 29         | 7,2         |
| Vảy tiết          | 59         | 14,6        |
| Loét              | 7          | 1,7         |

*Nhận xét:* Tổn thương cơ bản hay gặp nhất là mụn nước chiếm 98,1%, sau đó là mảng viêm đỏ 89,1%, mụn mủ 7,2% và ít gặp nhất là loét 1,7%.

### 3.1.2.4. Triệu chứng cơ năng

#### - Tính chất đau:

Bảng 3.11: Phân bố theo tính chất đau (n=405)

| Tính chất đau | Số lượt    | %           |
|---------------|------------|-------------|
| Nhức          | <b>283</b> | <b>69,9</b> |
| Rát           | 161        | 39,8        |
| Buốt          | 25         | 6,2         |
| Giật          | 176        | 43,5        |
| Dị cảm        | 32         | 7,9         |
| Tăng cảm      | 5          | 1,2         |

*Nhận xét:* Triệu chứng cơ năng hay gặp nhất là đau nhức chiếm 69,9%, tiếp đến là đau giật từng cơn 43,5%, đau rát 39,8%, ít nhất là tăng cảm chiếm 1,2%.

#### - Đau theo chỉ số Likert:

Bảng 3.12: Phân bố mức độ đau theo Likert (n=405)

| Chỉ số Likert | n          | %           |
|---------------|------------|-------------|
| 0             | 3          | 0,7         |
| $\leq 4$      | 11         | 2,7         |
| 5-6           | 145        | 35,8        |
| 7-8           | <b>237</b> | <b>58,5</b> |
| 9-10          | 9          | 2,2         |
| Tổng số       | 405        | 100         |

*Nhận xét:* Chỉ số Likert hay gặp nhất là từ 7-8 điểm chiếm 58,5%, sau đó là 5-6 điểm là 35,8% và ít nhất là không đau chiếm 0,7%.

### 3.1.2.3. Mức độ bệnh



Biểu đồ 3.2: Phân bố theo mức độ bệnh

*Nhận xét:* Kết quả tại biểu đồ 3.2 cho thấy zona mức độ nặng gặp với tỷ lệ nhiều nhất 62%, mức độ đau vừa 36% và đau ít 2%.

Bảng 3.13: Liên quan giữa mức độ bệnh và tuổi đời (n=405)

| Mức độ bệnh \ Tuổi đời | Nhẹ              |     | Vừa |      | Nặng       |             |
|------------------------|------------------|-----|-----|------|------------|-------------|
|                        | n                | %   | n   | %    | n          | %           |
| <40                    | 1                | 10  | 7   | 4,8  | 9          | 3,6         |
| 40- 49                 | 1                | 10  | 11  | 7,5  | 18         | 7,3         |
| 50-59                  | 3                | 30  | 37  | 25,2 | 48         | 19,4        |
| 60- 69                 | 1                | 10  | 50  | 34,0 | 73         | 29,4        |
| ≥70                    | 4                | 40  | 42  | 28,6 | <b>100</b> | <b>40,3</b> |
| Tổng số                | 10               | 100 | 147 | 100  | 248        | 100         |
| p                      | <b>p&lt;0,05</b> |     |     |      |            |             |

*Nhận xét:* Kết quả tại bảng 3.13 cho thấy có mối liên quan giữa mức độ bệnh và tuổi đời, với  $p < 0,05$ , tuổi càng cao thì bị bệnh zona càng nặng.

*Bảng 3.14: Liên quan giữa mức độ bệnh và thời gian bị bệnh (n=405)*

| Mức độ bệnh<br>Thời gian bị bệnh | Nhẹ    |     | Vừa |      | Nặng |      |
|----------------------------------|--------|-----|-----|------|------|------|
|                                  | n      | %   | n   | %    | n    | %    |
| < 3 ngày                         | 1      | 10  | 4   | 2,7  | 3    | 1,2  |
| 3-5 ngày                         | 5      | 50  | 77  | 52,4 | 140  | 56,5 |
| 6-7 ngày                         | 1      | 10  | 40  | 27,2 | 58   | 23,4 |
| >7 ngày                          | 3      | 30  | 26  | 17,7 | 47   | 19,0 |
| Tổng số                          | 10     | 100 | 147 | 100  | 248  | 100  |
| p                                | p>0,05 |     |     |      |      |      |

*Nhận xét:* Mức độ bệnh ở các nhóm thời gian bị bệnh không có sự khác biệt với  $p > 0,05$ .

*Bảng 3.15: Liên quan giữa mức độ bệnh và diện tích tổn thương (n=405)*

| Mức độ bệnh<br>Diện tổn thương | Nhẹ      |           | Vừa       |             | Nặng      |             |
|--------------------------------|----------|-----------|-----------|-------------|-----------|-------------|
|                                | n        | %         | n         | %           | n         | %           |
| 1%                             | <b>6</b> | <b>60</b> | <b>92</b> | <b>62,6</b> | 77        | 31,0        |
| 2%                             | 2        | 20        | 47        | 32          | <b>95</b> | <b>38,3</b> |
| ≥ 3%                           | 2        | 20        | 8         | 5,4         | 76        | 30,3        |
| Tổng số                        | 10       | 100       | 147       | 100         | 248       | 100         |
| p                              | <0,01    |           |           |             |           |             |

*Nhận xét:* Tỷ lệ bệnh nhân nhẹ và vừa ở nhóm có diện tổn thương 1% là thấp nhất, tỷ lệ bệnh nặng ở nhóm diện tổn thương 2% cao nhất. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, với  $p < 0,01$ .

### 3.1.2.5. Các triệu chứng khác

Bảng 3.16: Các biểu hiện khác (n=405)

| Triệu chứng                  | n          | %           |
|------------------------------|------------|-------------|
| Sốt                          | 20         | 4,9         |
| Viêm hạch bạch huyết lân cận | 30         | 7,4         |
| Mất ngủ                      | <b>337</b> | <b>83,2</b> |
| Tổn thương thần kinh         | 23         | 5,7         |

*Nhận xét:* Triệu chứng kèm theo hay gặp nhất là mất ngủ 83,2%, sau đó là viêm hạch lân cận 7,4%. Có 4,9% số bệnh nhân có sốt. Có 23 trường hợp có tổn thương thần kinh.

## 3.2. Các thay đổi miễn dịch trong bệnh zona

### 3.2.1. Đặc điểm đối tượng của 2 nhóm

Xác định TCD4, TCD8, TCD3 và IgA, IgG, IgM trong bệnh zona, chúng tôi đã tiến hành 2 nhóm: Nhóm bệnh zona: 62 bệnh nhân zona (gồm NNC: 32 BN và NĐC: 30 BN của mục tiêu 3) và nhóm người khỏe: 30 người

Bảng 3.17: Đặc điểm đối tượng 2 nhóm

| Các chỉ số             | Nhóm bệnh zona<br>(n=62) | Nhóm khỏe mạnh<br>(n=30) | p     |
|------------------------|--------------------------|--------------------------|-------|
| <b>Giới</b>            |                          |                          |       |
| Nam                    | 40                       | 25                       | >0,05 |
| Nữ                     | 22                       | 5                        |       |
| <b>Tuổi trung bình</b> | 58,9 ± 9,1               | 57,0 ± 11,4              | >0,05 |

*Nhận xét:* Giới tính và tuổi trung bình của 2 nhóm khác nhau không có ý nghĩa thống kê, đều với  $p > 0,05$ .

### 3.2.2. Thay đổi miễn dịch tế bào ở bệnh nhân zona

#### 3.2.2.1. Kết quả TCD của nhóm bệnh nhân zona với nhóm người khỏe

Bảng 3.18: So sánh số lượng tế bào TCD của 2 nhóm

| Các TCD        | Nhóm bệnh zona<br>(n=62) | Nhóm người khỏe<br>(n=30) | p               |
|----------------|--------------------------|---------------------------|-----------------|
| TCD3           | 1230,9 ± 670,8           | 1334,4±384,7              | >0,05           |
| TCD4           | 669,5 ± 355,5            | 682,9±240,0               | >0,05           |
| TCD8           | 477,8 ± 330,1            | 527,5±255,4               | >0,05           |
| CD19           | 265,5 ± 180,1            | 261,8±201,3               | >0,05           |
| <b>CD16+56</b> | <b>252,7 ± 199,7</b>     | <b>458,3±329,3</b>        | <b>&lt;0,05</b> |

*Nhận xét:* Kết quả tại bảng 3.18 cho thấy số lượng các TCD3, TCD4, TCD8 thấp hơn so với nhóm người khỏe, nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Ngược lại, CD16+56 của nhóm nghiên cứu giảm rõ rệt so với nhóm người khỏe với  $p < 0,05$ .

Bảng 3.19: Thay đổi miễn dịch tế bào trước và sau điều trị (n=62)

| Thời điểm<br>Các CD | Trước điều trị<br>$\bar{X} \pm SD$ | Sau điều trị<br>$\bar{X} \pm SD$ | p               |
|---------------------|------------------------------------|----------------------------------|-----------------|
| <b>TCD3</b>         | <b>1230,9 ± 670,8</b>              | <b>1402,5 ± 453,0</b>            | <b>&lt;0,05</b> |
| TCD4                | 669,5 ± 355,5                      | 712,3 ± 272,7                    | >0,05           |
| <b>TCD8</b>         | <b>477,8 ± 330,1</b>               | <b>586,4 ± 270,8</b>             | <b>&lt;0,05</b> |
| CD19                | 265,5 ± 180,1                      | 298,0 ± 146,6                    | >0,05           |
| <b>CD16+56</b>      | <b>252,7 ± 199,7</b>               | <b>362,3 ± 310,7</b>             | <b>&lt;0,05</b> |

*Nhận xét:* Số lượng TCD3, TCD8, CD16+56 trước điều trị thấp hơn sau điều trị có ý nghĩa thống kê, đều với  $p < 0,05$ , còn số lượng TCD4, CD19 trước và sau điều trị không có sự khác biệt với  $p > 0,05$ .

*Bảng 3.20: Liên quan giữa miễn dịch tế bào trước điều trị và tuổi đời(n=62)*

| <b>Tuổi</b><br><b>Các CD</b> | <b>&lt; 50 tuổi</b><br><b>(n=4)</b> | <b>≥50 tuổi</b><br><b>(n=58)</b> | <b>p</b> |
|------------------------------|-------------------------------------|----------------------------------|----------|
| TCD3                         | 1152,3±433,8                        | 1236,5±686,3                     | >0,05    |
| TCD4                         | 555,0±306,9                         | 674,2±362,2                      | >0,05    |
| TCD8                         | 535,3±216,6                         | 474,7±336,8                      | >0,05    |
| CD19                         | 262,8±110,7                         | 267,6±183,8                      | >0,05    |
| CD16+56                      | 244,0±138,2                         | 258,8±205,2                      | >0,05    |

*Nhận xét:* Số lượng các tế bào miễn dịch ở 2 nhóm tuổi trên và dưới 50 tuổi không có sự khác biệt, đều với  $p>0,05$ .

*Bảng 3.21: Liên quan giữa miễn dịch tế bào trước điều trị và thời gian bị bệnh(n=62)*

| <b>Thời gian bị bệnh</b><br><b>Các CD</b> | <b>&lt; 3 ngày</b><br><b><math>\bar{X} \pm SD</math></b><br><b>(n=46)</b> | <b>4- 5 ngày</b><br><b><math>\bar{X} \pm SD</math></b><br><b>(n=16)</b> | <b>p</b> |
|---|---|---|----------|
| TCD3                                      | 1080,9 ± 478,0  | 1662,2 ± 936,5  | <0,05    |
| TCD4                                      | 585,0 ± 273,6   | 912,4 ± 452,3   | <0,05    |
| TCD8                                      | 419,2 ± 242,4   | 646,2 ± 475,5   | <0,05    |
| CD19                                      | 234,8 ± 159,1   | 353,8 ± 211,6   | <0,05    |
| CD16+56                                   | 255,6 ± 214,4   | 244,4 ± 155,2   | >0,05    |

*Nhận xét:* Nhóm bệnh nhân đến trước 3 ngày có số lượng TCD3, TCD4, TCD8 và CD19 thấp hơn nhóm bị bệnh 4-5 ngày, đều với  $p<0,05$ . Riêng CD16+56 chưa thấy sự khác biệt  $p>0,05$ .

Bảng 3.22: Liên quan giữa miễn dịch tế bào trước điều trị và diện tổn thương (n=62)

| Diện tổn thương<br>Các CD | 1%<br>(n=23)<br>(1)  | 2%<br>(n=27)<br>(2) | ≥ 3%<br>(n=12)<br>(3) |
|---------------------------|--|---------------------|-----------------------|
| TCD3                      | 1318 ± 534,8   | 1283,9 ± 815,0      | 943,7 ± 490,5         |
|                           | p>0,05, p <sub>1-2</sub> >0,05, p <sub>2-3</sub> >0,05, p <sub>1-3</sub> >0,05 |                     |                       |
| TCD4                      | 727,0 ± 363,5  | 679,8 ± 392,0       | 536,2 ± 216,5         |
|                           | p>0,05, p <sub>1-2</sub> >0,05, p <sub>2-3</sub> >0,05, p <sub>1-3</sub> >0,05 |                     |                       |
| TCD8                      | 491,5 ± 256,7  | 521,5 ± 409,0       | 353,3 ± 234,9         |
|                           | p>0,05, p <sub>1-2</sub> >0,05, p <sub>2-3</sub> >0,05, p <sub>1-3</sub> >0,05 |                     |                       |
| CD19                      | 289,3 ± 164,0  | 287,8 ± 206,9       | 169,8 ± 111,9         |
|                           | p>0,05, p <sub>1-2</sub> >0,05, p <sub>2-3</sub> >0,05, p <sub>1-3</sub> >0,05 |                     |                       |
| CD16+56                   | 240,6 ± 127,6  | 296,8 ± 258,0       | 176,7 ± 140,4         |
|                           | p>0,05, p <sub>1-2</sub> >0,05, p <sub>2-3</sub> >0,05, p <sub>1-3</sub> >0,05 |                     |                       |

Nhận xét: Kết quả tại bảng 3.22 cho thấy sự thay đổi số lượng các tế bào miễn dịch ở các nhóm có diện tổn thương khác nhau không có ý nghĩa thống kê, đều với p>0,05.

Bảng 3.23: Liên quan giữa miễn dịch tế bào và mức độ bệnh (n=62)

| Mức độ bệnh<br>Các CD | Vừa<br>$\bar{X} \pm SD$<br>(n=23) | Nặng<br>$\bar{X} \pm SD$<br>(n=39) | p     |
|-----------------------|-----------------------------------|------------------------------------|-------|
| TCD3                  | 1355,4 ± 585,1                    | 1157,5 ± 713,6                     | >0,05 |
| TCD4                  | 720,0 ± 408,0                     | 635,6 ± 321,5                      | >0,05 |
| TCD8                  | 524,6 ± 278,7                     | 450,2 ± 357,6                      | >0,05 |
| CD19                  | 285,7 ± 151,1                     | 253,6 ± 196,1                      | >0,05 |
| CD16+56               | 301,8 ± 199,8                     | 223,8 ± 196,4                      | >0,05 |



*Nhận xét:* Sự thay đổi số lượng các tế bào miễn dịch ở mức độ vừa và nặng không có ý nghĩa thống kê, đều với  $p > 0,05$ .

### 3.2.2.2. So sánh sự thay đổi các tế bào miễn dịch của nhóm nghiên cứu và nhóm đối chứng

*Bảng 3.24: So sánh miễn dịch tế bào của hai nhóm zona trước điều trị*

| <b>Nhóm</b><br><b>Số lượng CD</b> | <b>Nhóm nghiên cứu</b><br><b>(n=32)</b> | <b>Nhóm đối chứng</b><br><b>(n=30)</b> | <b>p</b>        |
|-----------------------------------|---|--|-----------------|
| TCD3                              | 1115,7 ± 519,1                          | 1354,2 ± 792,4                         | >0,05           |
| TCD4                              | 624,9 ± 311,7                           | 710,8 ± 401,9                          | >0,05           |
| TCD8                              | 419,5 ± 247,6                           | 541,7 ± 393,5                          | >0,05           |
| CD19                              | 243,3 ± 158,3                           | 292,8 ± 199,1                          | >0,05           |
| <b>CD16+56</b>                    | <b>176,4 ± 124,0</b>                    | <b>344,7 ± 230,7</b>                   | <b>&lt;0,05</b> |

*Nhận xét:* số lượng tế bào miễn dịch TDC3, TDC4, TDC8, CD19 của 2 nhóm sự thay đổi không có ý nghĩa thống kê, đều với  $p > 0,05$ , chỉ số CD16+56 nhóm nghiên cứu thấp hơn nhóm đối chứng có ý nghĩa thống kê, với  $p < 0,05$ .

*Bảng 3.25: So sánh miễn dịch tế bào của nhóm nghiên cứu trước và sau điều trị (n=32)*

| <b>Thời điểm</b><br><b>Số lượng CD</b> | <b>Trước điều trị</b><br>$\bar{X} \pm SD$ | <b>Sau điều trị</b><br>$\bar{X} \pm SD$ | <b>p</b>        |
|--|---|---|-----------------|
| TCD3                                   | 1115,7 ± 519,1                            | 1356,8 ± 511,1                          | <0,05           |
| TCD4                                   | 624,9 ± 311,7                             | 708,8 ± 286,2                           | <0,05           |
| TCD8                                   | 419,5 ± 247,6                             | 544,3 ± 271,2                           | <0,05           |
| CD19                                   | 243,3 ± 158,3                             | 294,3 ± 159,2                           | <0,05           |
| <b>CD16+56</b>                         | <b>176,4 ± 124,0</b>                      | <b>246,4 ± 183,5</b>                    | <b>&lt;0,05</b> |

*Nhận xét:* Số lượng các tế bào miễn dịch sau điều trị đều cao hơn trước điều trị có ý nghĩa thống kê, đều với  $p < 0,05$ .

*Bảng 3.26: So sánh miễn dịch tế bào của nhóm đối chứng trước và sau điều trị (n=30)*

| <b>Thời điểm</b><br><b>Số lượng CD</b> | <b>Trước điều trị</b><br>$\bar{X} \pm SD$ | <b>Sau điều trị</b><br>$\bar{X} \pm SD$ | <b>p</b>        |
|--|---|---|-----------------|
| TCD3                                   | 1354,2 ± 792,4                            | 1446,8 ± 384,7                          | >0,05           |
| TCD4                                   | 710,8 ± 401,9                             | 707,3 ± 259,6                           | >0,05           |
| TCD8                                   | 541,7 ± 393,5                             | 627,9 ± 269,0                           | >0,05           |
| CD19                                   | 292,8 ± 199,1                             | 322,5 ± 186,9                           | >0,05           |
| <b>CD16+56</b>                         | <b>344,7 ± 230,7</b>                      | <b>500,6 ± 364,3</b>                    | <b>&lt;0,05</b> |

*Nhận xét:* Số lượng các tế bào miễn dịch TCD3, TDC4, TDC8, CD19 trước và sau điều trị sự thay đổi không có ý nghĩa thống kê, đều với  $p > 0,05$ . Riêng CD16+56 sau điều trị tăng cao hơn trước điều trị có ý nghĩa thống kê, với  $p < 0,05$ .

### 3.2.3. Thay đổi miễn dịch dịch thể

#### 3.2.3.1. Kết quả các Ig của nhóm bệnh nhân zona với nhóm người khỏe

*Bảng 3.27: So sánh nồng độ các Ig của 2 nhóm*

| <b>Nhóm</b><br><b>Các Ig</b> | <b>Nhóm bệnh zona</b><br>$\bar{X} \pm SD$<br><b>(n=62)</b> | <b>Nhóm người khỏe</b><br>$\bar{X} \pm SD$<br><b>(n=30)</b> | <b>p</b> |
|------------------------------|--|---|----------|
| IgA                          | 2,52 ± 0,96  | 2,53 ± 1,13   | >0,05    |
| IgG                          | 13,57 ± 3,95   | 14,15 ± 2,72  | >0,05    |
| IgM                          | 0,90 ± 0,38  | 0,96 ± 0,39   | >0,05    |

*Nhận xét:* Kết quả tại bảng 3.27 cho thấy nồng độ Ig A, IgG, IgM có thay đổi so với nhóm người khỏe, nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê, đều với  $p > 0,05$ .

*Bảng 3.28: So sánh nồng độ các Ig trước và sau điều trị (n=62)*

| <b>Thời điểm</b><br><b>Các Ig</b> | <b>Trước điều trị</b> | <b>Sau điều trị</b> | <b>p</b> |
|-----------------------------------|-----------------------|---------------------|----------|
| IgA                               | 2,52 ± 0,96           | 2,51 ± 0,91         | >0,05    |
| IgG                               | 13,57 ± 3,95          | 13,79 ± 3,78        | >0,05    |
| IgM                               | 0,90 ± 0,38           | 0,95 ± 0,41         | >0,05    |

*Nhận xét:* Sự thay đổi nồng độ IgA, IgG và IgM trước và sau điều trị không có ý nghĩa thống kê, đều với  $p > 0,05$ .

*Bảng 3.29: Liên quan giữa nồng độ các Ig trước điều trị và tuổi đời (n=62)*

| <b>Độ tuổi</b><br><b>Các Ig</b> | <b>&lt; 50 tuổi</b><br><b>(n= 4)</b> | <b>≥ 50 tuổi</b><br><b>(n= 58)</b> | <b>p</b> |
|---------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------|----------|
| IgA                             | 2,54 ± 1,60                          | 2,53 ± 0,93                        | >0,05    |
| IgG                             | 13,45 ± 3,68                         | 13,60 ± 4,00                       | >0,05    |
| IgM                             | 0,90 ± 0,05                          | 0,90 ± 0,39                        | >0,05    |

*Nhận xét:* Nồng độ IgA, IgM và IgG không liên quan với tuổi đời, đều với  $p > 0,05$ .

*Bảng 3.30: Liên quan giữa nồng độ các Ig trước điều trị và thời gian bị bệnh (n=62)*

| <b>Thời gian bị bệnh</b><br><b>Các Ig</b> | <b>&lt; 3 ngày</b><br><b>(n= 46)</b> | <b>4-5 ngày</b><br><b>(n= 16)</b> | <b>p</b> |
|---|--------------------------------------|-----------------------------------|----------|
| IgA                                       | 2,64 ± 1,04                          | 2,18 ± 0,60                       | >0,05    |
| IgG                                       | 13,56 ± 4,23                         | 13,61 ± 3,14                      | >0,05    |
| IgM                                       | 0,89 ± 0,38                          | 0,93 ± 0,39                       | >0,05    |

*Nhận xét:* Sự thay đổi nồng độ các Ig theo thời gian bị bệnh không có ý nghĩa thống kê, đều với  $p > 0,05$ .

*Bảng 3.31: Liên quan giữa nồng độ các Ig trước điều trị và diện tổn thương (n=62)*

| <b>Diện tổn thương</b> | <b>1%<br/>(n=23)<br/>(1)</b>   | <b>2%<br/>(n=27)<br/>(2)</b> | <b>≥ 3%<br/>(n=12)<br/>(3)</b> |
|------------------------|--|------------------------------|--------------------------------|
| <b>Các Ig</b>          |  |                              |                                |
|                        |  |                              |                                |
| IgA                    | 2,50 ± 1,14  | 2,54 ± 0,93                  | 2,49 ± 0,68                    |
|                        | p>0,05, p <sub>1-2</sub> >0,05, p <sub>2-3</sub> >0,05, p <sub>1-3</sub> >0,05 |                              |                                |
| IgG                    | 13,51 ± 5,82   | 13,67 ± 2,41                 | 13,47 ± 2,25                   |
|                        | p>0,05, p <sub>1-2</sub> >0,05, p <sub>2-3</sub> >0,05, p <sub>1-3</sub> >0,05 |                              |                                |
| IgM                    | 0,87 ± 0,33  | 0,89 ± 0,42                  | 0,99 ± 0,41                    |
|                        | p>0,05, p <sub>1-2</sub> >0,05, p <sub>2-3</sub> >0,05, p <sub>1-3</sub> >0,05 |                              |                                |

*Nhận xét:* Nồng độ các Ig không liên quan với diện tích tổn thương đều với  $p > 0,05$ .

*Bảng 3.32: Liên quan giữa nồng độ các Ig trước điều trị và mức độ bệnh (n=62)*

| <b>Mức độ bệnh</b> | <b>Vừa<br/>(n=23)</b> | <b>Nặng<br/>(n=39)</b> | <b>p</b> |
|--------------------|-----------------------|------------------------|----------|
| <b>Các Ig</b>      |                       |                        |          |
| IgA                | 2,45 ± 0,93           | 2,56 ± 0,99            | >0,05    |
| IgG                | 12,79 ± 3,08          | 14,03 ± 4,36           | >0,05    |
| IgM                | 0,79 ± 0,29           | 0,97 ± 0,42            | >0,05    |

*Nhận xét:* Nồng độ IgA, IgG và IgM không liên quan với mức độ bệnh, đều với  $p > 0,05$ .

**3.2.3.2. So sánh sự thay đổi nồng độ các Ig của 2 nhóm: Nhóm nghiên cứu và nhóm đối chứng**

*Bảng 3.33: So sánh nồng độ các Ig của hai nhóm trước điều trị*

| <b>Nhóm</b><br><b>Các Ig</b> | <b>Nhóm nghiên cứu</b><br><b>(n=32)</b> | <b>Nhóm đối chứng</b><br><b>(n=30)</b> | <b>p</b> |
|------------------------------|---|--|----------|
| IgA                          | 2,33 ± 0,70                             | 2,73 ± 1,16                            | >0,05    |
| IgG                          | 13,40 ± 3,00                            | 13,80 ± 4,81                           | >0,05    |
| IgM                          | 0,85 ± 0,30                             | 0,95 ± 0,44                            | >0,05    |

*Nhận xét:* Kết quả tại bảng 3.33 cho thấy nồng độ các Ig của 2 nhóm tương đương nhau, đều với  $p > 0,05$ .

*Bảng 3.34: So sánh nồng độ các Ig nhóm nghiên cứu trước và sau điều trị (n=32)*

| <b>Thời điểm</b><br><b>Các Ig</b> | <b>Trước điều trị</b><br>$\bar{X} \pm SD$ | <b>Sau điều trị</b><br>$\bar{X} \pm SD$ | <b>p</b> |
|-----------------------------------|---|---|----------|
| IgA                               | 2,33 ± 0,70                               | 2,34 ± 0,70                             | >0,05    |
| IgG                               | 13,40 ± 3,00                              | 13,88 ± 3,00                            | >0,05    |
| IgM                               | 0,85 ± 0,30                               | 0,88 ± 0,33                             | >0,05    |

*Nhận xét:* Nồng độ các Ig của nhóm nghiên cứu trước và sau điều trị thay đổi không có nghĩa thống kê, đều với  $p > 0,05$ .

*Bảng 3.35: So sánh nồng độ các Ig của nhóm đối chứng trước và sau điều trị (n=30)*

| <b>Thời điểm</b><br><b>Các Ig</b> | <b>Trước điều trị</b><br>$\bar{X} \pm SD$ | <b>Sau điều trị</b><br>$\bar{X} \pm SD$ | <b>p</b> |
|-----------------------------------|---|---|----------|
| IgA                               | 2,73 ± 1,16                               | 2,71 ± 1,07                             | >0,05    |
| IgG                               | 13,80 ± 4,81                              | 13,74 ± 4,54                            | >0,05    |
| IgM                               | 0,95 ± 0,44                               | 1,02 ± 0,47                             | >0,05    |

*Nhận xét:* Sự thay đổi nồng độ các Ig trước và sau điều trị của nhóm đối chứng không có ý nghĩa thống kê, đều với  $p > 0,05$ .

### 3.3. Kết quả điều trị hỗ trợ bệnh zona bằng kem lô hội AL-04

#### 3.3.1. Đặc điểm đối tượng của 2 nhóm

Bảng 3.36: Đặc điểm đối tượng của 2 nhóm

| Các chỉ số  | Nhóm nghiên cứu<br>(n=32) | Nhóm đối chứng<br>(n=30) |
|---|---------------------------|--------------------------|
| <b>Giới</b><br>Nam<br>Nữ                                      | 21                        | 19                       |
|   | 11                        | 11                       |
| p>0,05  |                           |                          |
| <b>Tuổi trung bình</b>  | 58,6 ± 8,5                | 59 ± 11,1                |
| p>0,05  |                           |                          |
| <b>Điểm Likert trung bình</b><br>$\bar{X} \pm SD$<br>Min- Max | 6,56 ± 0,95               | 6,63 ± 1,03              |
|   | 4-8                       | 5-8                      |
|   | p>0,05                    |                          |
| <b>Mức độ bệnh</b><br>Nhẹ<br>Vừa<br>Nặng                      | 0                         | 0                        |
|   | 12                        | 11                       |
|   | 20                        | 19                       |
|   | p>0,05                    |                          |

*Nhận xét:* Giới, tuổi đời, điểm trung bình Likert và mức độ bệnh của 2 nhóm là tương đương nhau, đều với  $p > 0,05$ . Bệnh nhân ở 2 nhóm đều bị bệnh ở mức độ vừa và nặng, không có trường hợp nào bị mức độ nhẹ.

#### 3.3.2. Kết quả điều trị

##### 3.3.2.1. Kết quả điều trị của nhóm nghiên cứu

- Kết quả liên tổn thương:

Bảng 3.37: Thời gian liền da (n=32)

| Kết quả liền da               | Số ngày ( $\bar{X} \pm SD$ ) |
|-------------------------------|------------------------------|
| Thời gian đóng vảy trung bình | 4,8 ± 2,0                    |
| Thời gian bong vảy trung bình | 8,1 ± 2,2                    |

*Nhận xét:* Thời gian đóng vảy trung bình là 4,8 ngày và thời gian bong vảy trung bình là 8,1 ngày.

Bảng 3.38: Liên quan giữa lành tổn thương da với diện tích tổn thương (n=32)

| Thời gian liền da \ Diện tổn thương | 1%   | 2%            | ≥ 3%         |
|-------------------------------------|--|---------------|--------------|
|                                     | (n=13)<br>(1)  | (n=13)<br>(2) | (n=6)<br>(3) |
| Thời gian đóng vảy                  | 4,3 ± 1,9  | 5,1 ± 2,2     | 5,0 ± 1,9    |
|                                     | p>0,05, p <sub>1-2</sub> >0,05, p <sub>2-3</sub> >0,05, p <sub>1-3</sub> >0,05         |               |              |
| Thời gian bong vảy                  | 7,0 ± 2,4  | 8,6 ± 1,9     | 9,2 ± 2,0    |
|                                     | p>0,05, p <sub>1-2</sub> >0,05, p <sub>2-3</sub> >0,05, <b>p<sub>1-3</sub>&lt;0,05</b> |               |              |

*Nhận xét:* Mọi liên quan giữa thời gian đóng vảy và diện tích tổn thương không có ý nghĩa thống kê, nhưng thời gian bong vảy ở nhóm có diện tích tổn thương trên 3% dài hơn nhóm có diện tích tổn thương 1% với p<0,05.

#### - Tính chất sẹo:

Bảng 3. 39: Tính chất sẹo sau lành tổn thương (n=32)

| Tính chất sẹo | n (Số lượt) | %    |
|---------------|-------------|------|
| Sẹo phẳng     | 30          | 93,8 |
| Sẹo lõm       | 3           | 9,4  |
| Loét          | 0           | 0    |

*Nhận xét:* Phần lớn sẹo sau điều trị là sẹo phẳng (93,8%). Không có trường hợp nào bị loét.

*Bảng 3.40: Liên quan giữa tính chất sẹo với diện tích tổn thương (n=32)*

| <b>Diện tích tổn thương</b> | <b>1%</b>     | <b>2%</b>     | <b>≥ 3%</b>  | <b>p</b> |
|-----------------------------|---------------|---------------|--------------|----------|
| <b>Tính chất sẹo</b>        | <b>(n=13)</b> | <b>(n=13)</b> | <b>(n=6)</b> |          |
| Sẹo phẳng                   | 11            | 13            | 6            | >0,05    |
| Sẹo lõm                     | 2             | 1             | 0            | >0,05    |

*Nhận xét:* Tính chất sẹo không liên quan đến diện tích tổn thương, với  $p > 0,05$ .

*Bảng 3.41: Liên quan giữa tính chất sẹo với mức độ bệnh (n=32)*

| <b>Mức độ bệnh</b>   | <b>Vừa</b>    | <b>Nặng</b>   | <b>p</b> |
|----------------------|---------------|---------------|----------|
| <b>Tính chất sẹo</b> | <b>(n=12)</b> | <b>(n=20)</b> |          |
| Sẹo phẳng            | 10            | 20            | >0,05    |
| Sẹo lõm              | 2             | 1             | >0,05    |

*Nhận xét:* Kết quả tại bảng 3.41 cho thấy tính chất sẹo không liên quan đến mức độ bệnh với  $p > 0,05$ .

**- Hiệu quả giảm đau:**

*Bảng 3.42: Hiệu quả giảm đau theo chỉ số Likert (n=32)*

| <b>Thời gian</b>             | <b>Trước điều trị</b> | <b>Sau điều trị</b> | <b>p</b>        |
|------------------------------|-----------------------|---------------------|-----------------|
| <b>Kết quả</b>               |                       |                     |                 |
| Likert<br>$(\bar{X} \pm SD)$ | 6,56 ± 0,95           | 2,47 ± 1,27         | <b>&lt;0,01</b> |
| Min- Max                     | 4-8                   | 0-5                 |                 |
| Số điểm Likert giảm          | 4,09 ± 1,38           |                     |                 |
| % giảm so với trước điều trị | 61,04 ± 18,90         |                     |                 |



*Nhận xét:* Sau 20 ngày điều trị, thang điểm Likert từ 6,56 giảm còn 2,47 (giảm 4,09 điểm, 61,04%) và sự thay đổi này có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,01$ .

- Kết quả chung:

*Bảng 3.43: Đánh giá chung kết quả điều trị sau 20 ngày (n=32)*

| <b>Kết quả</b> | <b>n</b>  | <b>%</b>    |
|----------------|-----------|-------------|
| Tốt            | 3         | 9,4         |
| Khá            | <b>28</b> | <b>87,5</b> |
| Vừa            | 1         | 3,1         |
| Kém            | 0         | 0           |
| Tổng số        | 32        | 100         |

*Nhận xét:* Sau 20 ngày điều trị, kết quả khá đạt tỷ lệ cao nhất (87,5%). Không có trường hợp nào đạt kết quả kém.

- **Liên quan kết quả điều trị với một số yếu tố:**

*Bảng 3.44: Kết quả điều trị theo mức độ bệnh (n=32)*

| <b>Mức độ bệnh \ Kết quả</b> | <b>Vừa</b> |          | <b>Nặng</b> |          | <b>p</b> |
|------------------------------|------------|----------|-------------|----------|----------|
|                              | <b>n</b>   | <b>%</b> | <b>n</b>    | <b>%</b> |          |
| Tốt                          | 2          | 16,7     | 1           | 5,0      | $>0,05$  |
| Khá                          | 9          | 75       | 19          | 95       |          |
| Vừa                          | 1          | 8,3      | 0           | 0        |          |
| Kém                          | 0          | 0        | 0           | 0        |          |
| Tổng số                      | 12         | 100      | 20          | 100      |          |

*Nhận xét:* Kết quả tại bảng 3.44 cho thấy kết quả điều trị không liên quan đến mức độ bệnh, với  $p > 0,05$ .

Bảng 3.45: Kết quả điều trị theo diện tích tổn thương (n=32)

| Diện tổn thương<br>Kết quả | 1% |      | 2% |      | ≥ 3% |     | p     |
|----------------------------|----|------|----|------|------|-----|-------|
|                            | n  | %    | n  | %    | n    | %   |       |
| Tốt                        | 2  | 15,4 | 1  | 7,7  | 0    | 0   | >0,05 |
| Khá                        | 10 | 76,9 | 12 | 92,3 | 6    | 100 |       |
| Vừa                        | 1  | 7,7  | 0  | 0    | 0    | 0   |       |
| Kém                        | 0  | 0    | 0  | 0    | 0    | 0   |       |
| Tổng số                    | 13 | 100  | 13 | 100  | 6    | 100 |       |

Nhận xét: Kết quả điều trị không liên quan đến diện tích tổn thương, với  $p > 0,05$ .

Bảng 3.46: Kết quả điều trị theo tuổi đời (n=32)

| Tuổi<br>Kết quả | < 50 tuổi |     | ≥ 50 tuổi |      | p     |
|-----------------|-----------|-----|-----------|------|-------|
|                 | N         | %   | n         | %    |       |
| Tốt             | 0         | 0   | 3         | 9,7  | >0,05 |
| Khá             | 1         | 100 | 27        | 87,1 |       |
| Vừa             | 0         | 0   | 1         | 3,2  |       |
| Kém             | 0         | 0   | 0         | 0    |       |
| Tổng số         | 1         | 100 | 31        | 100  |       |

Nhận xét: Kết quả tại bảng 3.46 cho thấy không có sự liên quan giữa kết quả điều trị với tuổi đời với  $p > 0,05$ .

### - Tác dụng không mong muốn

Bảng 3. 47: Tác dụng không mong muốn (n=32)

| Tác dụng không mong muốn | n | % |
|--------------------------|---|---|
| Đỏ da                    | 0 | 0 |
| Ngứa                     | 0 | 0 |
| Khô da                   | 0 | 0 |

*Nhận xét:* Trong số 32 bệnh nhân, không có trường hợp nào gặp tác dụng phụ của thuốc bôi.

### 3.3.2.2. Kết quả điều trị của nhóm đối chứng

#### - Kết quả lành tổn thương:

Bảng 3.48: Thời gian liền da (n=30)

| Kết quả liền da               | Số ngày ( $\bar{X} \pm SD$ ) |
|-------------------------------|------------------------------|
| Thời gian đóng vảy trung bình | 5,7 $\pm$ 2,2                |
| Thời gian bong vảy trung bình | 9,7 $\pm$ 2,3                |

*Nhận xét:* Thời gian đóng vảy trung bình là 5,7 ngày và thời gian bong vảy trung bình là 9,7 ngày.

Bảng 3.49: Liên quan giữa lành tổn thương da với diện tích tổn thương (n=30)

| Diện tổn thương \ Thời gian liền da                        | 1%<br>(n=10)<br>(1) | 2%<br>(n=14)<br>(2) | $\geq 3\%$<br>(n=6)<br>(3) |
|--|---------------------|---------------------|----------------------------|
|  | Thời gian đóng vảy  | 5,6 $\pm$ 2,5       | 5,7 $\pm$ 2,2              |
| $p_{1-2} > 0,05, p_{2-3} > 0,05, p_{1-3} > 0,05$           |                     |                     |                            |
| Thời gian bong vảy   | 8,8 $\pm$ 2,2       | 9,9 $\pm$ 2,2       | 10,8 $\pm$ 2,3             |
| $p > 0,05, p_{1-2} > 0,05, p_{2-3} > 0,05, p_{1-3} > 0,05$ |                     |                     |                            |

*Nhận xét:* Thời gian đóng vảy và bong không liên quan với diện tích tổn thương, với  $p > 0,05$ .

**-Tính chất sẹo:***Bảng 3.50: Tính chất sẹo sau lành tổn thương (n=30)*

| Tính chất sẹo | Số lượt | %    |
|---------------|---------|------|
| Sẹo phẳng     | 29      | 96,7 |
| Sẹo lõm       | 2       | 6,7  |
| Loét          | 1       | 3,0  |

*Nhận xét:* Phần lớn sẹo sau điều trị là sẹo phẳng (96,7%). Có 1 trường hợp bị loét (3%).

*Bảng 3.51: Liên quan giữa tính chất sẹo với diện tích tổn thương (n=30)*

| Diện tổn thương<br>Tính chất sẹo | 1%     | 2%     | ≥ 3%  | p     |
|----------------------------------|--------|--------|-------|-------|
|                                  | (n=10) | (n=14) | (n=6) |       |
| Sẹo phẳng                        | 11     | 13     | 6     | >0,05 |
| Sẹo lõm                          | 2      | 1      | 0     | >0,05 |

*Nhận xét:* Kết quả tại bảng 3.51 cho thấy không có liên quan giữa tính chất sẹo với diện tích tổn thương.

**-Hiệu quả giảm đau:***Bảng 3.52: Hiệu quả giảm đau theo chỉ số Likert (n=30)*

| Thời gian<br>Kết quả            | Trước điều trị | Sau điều trị | p     |
|---------------------------------|----------------|--------------|-------|
| Likert<br>( $\bar{X} \pm SD$ )  | 6,63 ± 1,03    | 3,40 ± 1,87  | <0,01 |
| Min- Max                        | 5-8            | 0-7          |       |
| Số điểm Likert giảm             | 3,23 ± 1,91    |              |       |
| % giảm so với trước<br>điều trị | 48,61 ± 28,58  |              |       |

*Nhận xét:* Sau 20 ngày điều trị, thang điểm Likert từ 6,63 còn 3,40 (giảm 3,23 điểm, 48,61%), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,01$ .

**-Kết quả chung:**

*Bảng 3.53: Đánh giá chung kết quả điều trị sau 20 ngày (n=30)*

| <b>Kết quả</b> | <b>n</b> | <b>%</b> |
|----------------|----------|----------|
| Tốt            | 2        | 6,7      |
| Khá            | 18       | 60,0     |
| Vừa            | 7        | 23,3     |
| Kém            | 3        | 10       |
| Tổng số        | 30       | 100      |

*Nhận xét:* Sau 20 ngày điều trị, phần lớn bệnh nhân đạt kết quả khá và tốt (66,7%). Có 3 trường hợp đạt kết quả kém (10%).

**- Tác dụng không mong muốn:**

*Bảng 3.54: Tác dụng không mong muốn (n=30)*

| <b>Tác dụng không mong muốn</b> | <b>n</b> | <b>%</b> |
|---------------------------------|----------|----------|
| Đỏ da                           | 0        | 0        |
| Ngứa                            | 1        | 3,3      |
| Khô da                          | 0        | 0        |

*Nhận xét:* Sau 20 ngày điều trị, có 1 trường hợp bị ngứa khi bôi tại chỗ (3,3%).

**3.3.2.3. So sánh kết quả điều trị của 2 nhóm**

**- So sánh kết quả lành tổn thương:**

*Bảng 3.55: So sánh tác dụng làm liền da của 2 nhóm*

| <b>Thời gian liền da<br/>(ngày)</b>                   | <b>NNC<br/>(n=32)</b> | <b>NĐC<br/>(n=30)</b> | <b>p</b>        |
|---|-----------------------|-----------------------|-----------------|
| Thời gian đóng vảy trung<br>bình ( $\bar{X} \pm SD$ ) | 4,8 ± 2,0             | 5,7 ± 2,2             | >0,05           |
| Thời gian bong vảy trung<br>bình ( $\bar{X} \pm SD$ ) | <b>8,1 ± 2,2</b>      | <b>9,7 ± 2,3</b>      | <b>&lt;0,01</b> |

*Nhận xét:* Thời gian đóng vảy ở 2 nhóm là tương đương nhau với  $p > 0,05$ . Nhưng thời gian bong vảy ở nhóm nghiên cứu thấp hơn nhóm đối chứng có ý nghĩa thống kê, với  $p < 0,01$ .

**- So sánh tác dụng giảm đau:**

*Bảng 3.56: So sánh tác dụng giảm đau theo Likert của 2 nhóm*

| <b>Nhóm</b>           | <b>NNC<br/>(n=32)</b> | <b>NĐC<br/>(n=30)</b> | <b>p</b> |
|-----------------------|-----------------------|-----------------------|----------|
| <b>Kết quả</b>        |                       |                       |          |
| Likert trước điều trị | 6,59 ± 0,95<br>(4-8)  | 6,63 ± 1,03<br>(5-8)  | >0,05    |
| Likert sau điều trị   | 2,47 ± 1,27<br>(0-5)  | 3,40 ± 1,87<br>(0-7)  | <0,05    |
| Theo dõi điểm Likert  |                       |                       |          |
| Điểm Likert giảm      | 4,09 ± 1,38           | 3,23 ± 1,91           | <0,05    |
| % điểm Likert giảm    | 61,04 ± 18,90         | 48,61 ± 28,58         | <0,05    |

*Nhận xét:* Điểm Likert sau điều trị ở nhóm nghiên cứu giảm tốt hơn nhóm đối chứng với  $p < 0,05$ .

**- So sánh tính chất sẹo:**

*Bảng 3.57: So sánh tính chất sẹo sau lành tổn thương của 2 nhóm*

| <b>Tính chất sẹo</b> | <b>NNC<br/>(số lượt)</b> | <b>NĐC<br/>(số lượt)</b> | <b>p</b> |
|----------------------|--------------------------|--------------------------|----------|
| Sẹo phẳng            | 30                       | 29                       | >0,05    |
| Sẹo lõm              | 3                        | 2                        | >0,05    |
| Loét                 | 0                        | 1                        | >0,05    |

*Nhận xét:* Sau 20 ngày điều trị, tính chất sẹo ở 2 nhóm là tương đương nhau với  $p > 0,05$ .

**- So sánh kết quả chung:**

*Bảng 3.58: So sánh kết quả chung của 2 nhóm*

| Kết quả | NNC (n=32) |      | NĐC (n=30) |      | p               |
|---------|------------|------|------------|------|-----------------|
|         | n          | %    | n          | %    |                 |
| Tốt     | 3          | 9,4  | 2          | 6,7  | <b>&lt;0,05</b> |
| Khá     | 28         | 87,5 | 18         | 60,0 |                 |
| Vừa     | 1          | 3,1  | 7          | 23,3 |                 |
| Kém     | 0          | 0    | 3          | 10,0 |                 |

*Nhận xét:* Sau 20 ngày điều trị, kết quả của nhóm nghiên cứu tốt hơn nhóm đối chứng với  $p < 0,05$ .

**- So sánh tác dụng không mong muốn:**

*Bảng 3.59: So sánh tác dụng không mong muốn của 2 nhóm*

| Tác dụng không mong muốn | NNC (n=32) |     | NĐC (n=30) |     | p               |
|--------------------------|------------|-----|------------|-----|-----------------|
|                          | N          | (%) | n          | (%) |                 |
| Đỏ da                    | 0          | 0   | 0          | 0   | <b>&gt;0,05</b> |
| Ngứa                     | 0          | 0   | 1          | 3,3 |                 |
| Khô da                   | 0          | 0   | 0          | 0   |                 |

*Nhận xét:* Tác dụng không mong muốn của 2 nhóm không có sự khác biệt với  $p > 0,05$ .

## Chương 4

### BÀN LUẬN

#### 4.1. Các yếu tố liên quan và đặc điểm lâm sàng bệnh zona

Nghiên cứu 405 trường hợp bị zona điều trị nội trú tại khoa Da liễu dị ứng bệnh viện TƯQĐ 108 từ tháng 5/2016 đến tháng 6/2018, chúng tôi thu được kết quả sau:

Bệnh zona chiếm 8,92% tổng số các bệnh da điều trị nội trú tại khoa Da liễu (bảng 3.1). Theo Trần Thế Công, nghiên cứu 150 bệnh nhân zona điều trị nội trú tại khoa Da liễu bệnh viện 103, bệnh zona chiếm 5,4% trong số các bệnh da liễu [3].

Kết quả của chúng tôi cao hơn của tác giả trên vì khoa Da liễu- dị ứng bệnh viện 108 thu dung các đối tượng bệnh nhân quân và bảo hiểm, tuổi đời trung bình cao hơn nên tỷ lệ mắc bệnh zona sẽ cao hơn.

##### 4.1.1. Các yếu tố liên quan

###### - Tuổi mắc bệnh:

Bệnh zona có thể gặp ở bất kỳ lứa tuổi nào, nhưng nhìn chung tuổi càng cao thì nguy cơ mắc bệnh càng cao, do có liên quan đến suy giảm miễn dịch tế bào. Trong nghiên cứu của chúng tôi, bệnh zona hay gặp nhất ở lứa tuổi trên 70 tuổi (36%) (bảng 3.2), sau đó là nhóm 60-69 tuổi (30,6%).

Theo Đặng Văn Em và cộng sự, zona ở lứa tuổi trên 70 chiếm tỷ lệ cao nhất (36,53%), sau đó là nhóm bệnh nhân ở độ tuổi 60-69 (23,08%) [85]. Như vậy, kết quả của chúng tôi tương tự với nghiên cứu của Đặng Văn Em.

Theo tác giả Trần Thế Công, tỷ lệ mắc zona ở lứa tuổi trên 70 chiếm tỷ lệ cao nhất (25,3%), tiếp đến là nhóm 20-29 tuổi (19,3%), sau đó mới đến nhóm 60-69 tuổi (16,0%) và cuối cùng là nhóm 50-59 tuổi (15,3%) [3]. Kết quả của chúng tôi có sự chênh lệch do số bệnh nhân cao tuổi của chúng tôi



gặp nhiều hơn. Lý giải cho sự khác biệt này do Trần Thế Công nghiên cứu tại khoa Da liễu bệnh viện 103, bệnh nhân chủ yếu là đối tượng quân và hạ sỹ quan chiến sỹ nên tỷ lệ bệnh nhân trẻ cao hơn.

Một nghiên cứu khác của Nguyễn Thị Thu Hoài cũng tại khoa Da liễu bệnh viện 103 cũng cho kết quả tương tự với 22,53% bệnh nhân zona trên 70 tuổi [86], thấp hơn trong nghiên cứu của chúng tôi.

#### **- Giới tính:**

Bệnh zona gặp ở cả hai giới. Kết quả của chúng tôi cho thấy nam chiếm 59,5%, nhiều hơn nữ 40,7%.

Theo Jeffrey I. Cohen, nguy cơ mắc bệnh cao hơn ở nữ giới, đặc biệt trong nhóm bệnh nhân cao tuổi [15], tương tự với Socan và Blasko, nữ giới chiếm 59,5%, cao hơn nam giới [87]. Như vậy, nghiên cứu của chúng tôi không phù hợp với các tác giả này, có thể do nghiên cứu ở các địa dư, khí hậu khác nhau nên tỷ lệ mắc bệnh của nam và nữ cũng khác nhau. Hơn nữa, chúng tôi làm nghiên cứu tại bệnh viện TƯQĐ 108, là nơi có tỷ lệ bệnh nhân nam đến khám nhiều hơn nữ.

Kết quả nghiên cứu của các tác giả trong nước lại cho kết quả ngược lại: Nguyễn Mạnh Cường (2001): tỷ lệ mắc bệnh ở nam giới là 69,2%, cao hơn nữ giới 30,8% [88], Đặng Văn Em và Ngô Xuân Nguyệt: tỷ lệ mắc bệnh ở nam giới cao gấp 3 lần nữ giới [85], Nguyễn Thị Thu Hoài: nam giới chiếm 53,5%, nữ giới chiếm 46,5% [86]. Kết quả của chúng tôi tương tự với các tác giả này. Như vậy, sơ bộ có thể nhận xét ở khoa Da liễu dị ứng viện 108, tỷ lệ bệnh zona ở nam giới cao hơn nữ giới.

#### **- Thời gian bị bệnh:**

Trong nghiên cứu của chúng tôi, đa số bệnh nhân bị bệnh dưới 7 ngày (81,2%) (bảng 3.3), trong đó thời gian từ 3-5 ngày hay gặp nhất (54,8%), dưới 3 ngày chỉ có 19,3% và sau 7 ngày chỉ chiếm 8,9%. Kết quả này tương tự như

nghiên cứu của Trần Thế Công với số bệnh nhân bị bệnh dưới 7 ngày là 107 bệnh nhân, chiếm 71,3% [3] và cao hơn Nguyễn Mạnh Cường với số bệnh nhân bị bệnh dưới 7 ngày chỉ chiếm 38,5% [88]. Điều này cho thấy người bệnh có nhận thức tốt về bệnh. Trong vòng 7 ngày đầu, tổn thương da viêm đỏ, và cảm giác đau đớn làm bệnh nhân phải nhập viện sớm. Thực tế cho thấy bệnh nhân đến viện càng sớm thì kết quả điều trị càng cao vì thuốc kháng virus có tác dụng tốt nhất trong vòng 72 giờ từ khi có tổn thương da [89]. Việc chậm trễ điều trị thuốc kháng virus làm tổn thương lan rộng hơn, thời gian điều trị sẽ lâu hơn, và tỷ lệ biến chứng cũng cao hơn. Cá biệt có bệnh nhân đến vào ngày thứ 30 của bệnh. Theo Nguyễn Thị Lai, nghiên cứu tại phòng khám Da liễu Bệnh viện hữu nghị Việt Xô, bệnh nhân đến khám sớm nhất là 3 ngày, muộn nhất là 21 ngày [90].

#### **- Phân bố theo mùa:**

Khác với bệnh thủy đậu, zona có thể gặp bất kỳ mùa nào trong năm, liên quan đến sự tái hoạt hóa của virus chứ không phải nhiễm virus mới [14]. Kết quả bảng 3.4 cho thấy bệnh zona có ở cả 4 mùa với tỷ lệ tương đương nhau, trong đó hay gặp nhất là vào mùa xuân (29,4%), sau đó là mùa thu (24,7%).

Các nghiên cứu của các tác giả khác đều cho thấy zona có thể gặp ở bất kỳ mùa nào. Theo Nguyễn Thị Thu Hoài, tỷ lệ mắc bệnh cao nhất là mùa đông (29,58%), sau đó là mùa xuân và hè (28,17%) [86].

Nguyễn Xuân Sơn nghiên cứu tại bệnh viện Việt Tiệp Hải Phòng, cho kết quả bệnh zona gặp ở tất cả các tháng trong năm, trong đó gặp nhiều nhất là mùa đông (35,1%), sau đó là mùa thu (28,3%) [91].

Socan M. và Blasko M. cũng kết luận tỷ lệ bệnh zona ở các mùa như nhau, xu hướng nhiều hơn vào nửa cuối của năm [87]. Như vậy, có thể thấy sự khác biệt trên chỉ mang tính ngẫu nhiên.

Như vậy, nghiên cứu của các tác giả trong và ngoài nước đều cho thấy bệnh zona xuất hiện rải rác trong năm.

**- Các bệnh kết hợp:**

Trong số 405 bệnh nhân zona điều trị tại khoa Da liễu có 25,9% bệnh nhân có rối loạn chuyển hóa lipid, 24,2% bệnh nhân có tăng axit uric, 8,6% có bệnh tim mạch, 19 bệnh nhân bị ung thư (4,7%), 4 bệnh nhân bị bệnh tự miễn đang sử dụng corticoid (1%) và có 49 bệnh nhân bị tiểu đường tít 2 (12,1%) (bảng 3.5).

Rối loạn chuyển hóa lipid và tăng axit uric trong máu của cộng đồng tại Việt Nam gần đây gia tăng, có liên quan nhiều đến chế độ ăn uống và sinh hoạt của mọi người, trong đó có bệnh nhân zona.

Bệnh đái tháo đường hiện nay rất hay gặp và người bị tiểu đường thường có sức đề kháng kém nên khả năng mắc zona sẽ cao hơn và tổn thương thường nặng hơn. Đây là những bệnh lý có liên quan trực tiếp đến đáp ứng miễn dịch của cơ thể, nên có liên quan đến bệnh zona.

Các bệnh nhân bị ung thư đang điều trị hóa chất và bệnh nhân sử dụng corticoid kéo dài làm giảm đáp ứng miễn dịch tế bào nên khả năng mắc bệnh zona cao hơn người bình thường.

Theo Klaus W. và Richard A.J., 5% bệnh nhân zona bị ung thư. Nghiên cứu của Secgin Soyuncu và cộng sự cho thấy có 6,1% bệnh nhân bị ung thư và 13,6% bị tiểu đường tít II [92] . Kết quả của chúng tôi tương tự của hai tác giả này.

Nghiên cứu của chúng tôi có sự khác biệt với các tác giả trong nước. Tỷ lệ bệnh nhân mắc bệnh tự miễn của chúng tôi cao hơn Trần Thế Công (bệnh tự miễn: 0,7%; ung thư: 1,3%), thấp hơn Nguyễn Thị Thu Hoài (bệnh tự miễn: 4,23%; tiểu đường: 2,82%) và Nguyễn Xuân Sơn (bệnh tự miễn: 3,54%; ung thư: 0,32%) [91], có thể lý giải do phần lớn bệnh nhân có bệnh lý

tự miễn đều được theo dõi và điều trị ngoại trú. Tỷ lệ bệnh nhân ung thư của chúng tôi cao hơn vì các bệnh nhân ung thư đều được điều trị nội trú tại khoa Da liễu, khi bệnh zona ổn định mới chuyển về khoa Ung thư điều trị tiếp.

#### **4.1.2. Đặc điểm lâm sàng bệnh zona**

##### **- Phân bố xuất hiện đau tiền triệu:**

Kết quả bảng 3.6 cho thấy phần lớn bệnh nhân không có tiền triệu (44,9%). Sau đó, thời gian tiền triệu hay gặp nhất là dưới 3 ngày (36,3%), 3-4 ngày là 14,1%, 5-7 ngày là 2% và sau 7 ngày là 2,7%. Kết quả của chúng tôi thấp hơn các tác giả Đặng Văn Em (100% bệnh nhân có tiền triệu) [85], Nguyễn Thị Thu Hoài (90,14% bệnh nhân có tiền triệu) [86] và Klaus W. và Richard A.J (84% bệnh nhân có biểu hiện đau trước khi nổi tổn thương) [2].

Lý giải sự khác biệt này là do một số bệnh nhân có thời gian bị bệnh kéo dài, bệnh nhân không nhớ chính xác thời gian tiền triệu, chúng tôi xếp vào nhóm không rõ thời gian tiền triệu, nhóm này chiếm tỷ lệ tương đối lớn (31,8%).

Các biểu hiện hay gặp nhất trong giai đoạn này là đau nhức tại chỗ (37,8%) và đau rát (10,9%). 9,9% đau giật, 4% có tăng cảm và có 3% dị cảm (bảng 3.7).

Đau trong giai đoạn này là do virus tái hoạt động làm tổn thương dây thần kinh, phá hủy bao myelin của sợi thần kinh cảm giác, xảy ra trước khi tổn thương ngoài da xuất hiện, biểu hiện là triệu chứng đau với các tính chất và mức độ khác nhau tại chỗ sắp mọc tổn thương (53,1%). Một số bệnh nhân có biểu hiện đau mỗi toàn thân, cảm giác sốt (2,5%). Tỷ lệ này theo Rockley là 5% [93].

##### **- Vị trí tổn thương:**

Bảng 3.9 cho thấy vị trí tổn thương hay gặp nhất là liên sườn ngực (39,8%), sau đó là vùng đầu, mặt, cổ (31,9%) và thắt lưng hông (8,9%). Trong zona đầu mặt cổ có 20 trường hợp bị zona mắt (4,9%) và 8 ca zona tai (2%).

Trong số 8 ca zona tại, có trường hợp bị liệt mặt do tổn thương dây VII ngoại vi, có trường hợp giảm thính lực, có trường hợp tổn thương tiền đình do tổn thương dây VIII, phục hồi một phần sau điều trị. Các trường hợp zona mắt phần lớn đều có viêm kết mạc hoặc viêm màng bồ đào và đều được phối hợp điều trị với chuyên khoa mắt.

Như vậy, nghiên cứu của chúng tôi cũng phù hợp với nghiên cứu của các tác giả trong khu vực. Các kết quả nghiên cứu đều cho thấy zona liên sườn chiếm tỷ lệ cao nhất: Nguyễn Thị Thu Hoài: 39,44% (Nguyễn Thị Thu Hoài [86], Nguyễn Thị Lai: 45% [90] và Đoàn Anh Tuấn: 30% [94], Nguyễn Xuân Sơn: 43,5% [91].

Theo các tác giả nước ngoài: theo Arnold, zona liên sườn ngực chiếm 55%, Klaus W và Richard A.J. là 50% [2]. Kết quả của chúng tôi thấp hơn có lẽ do sự khác biệt về địa dư, chủng tộc và thời gian.

Riêng tỷ lệ zona mắt của các tác giả lần lượt là: 10-15% (Klaus W. và Richard A.J.) [2], 21,13% (Nguyễn Thị Thu Hoài) [86], 22,19% (Nguyễn Xuân Sơn) [91]. Tỷ lệ zona mắt của chúng tôi thấp hơn, có lẽ do phần lớn bệnh nhân zona mắt điều trị theo chuyên khoa.

#### **- Các tổn thương cơ bản:**

Kết quả bảng 3.10 cho thấy trong số 405 bệnh nhân zona điều trị nội trú, tổn thương cơ bản chủ yếu là phỏng nước (98,1%), sau đó là mảng viêm đỏ (89,1%). Đây là tổn thương cơ bản đặc trưng nhất của bệnh zona. Thực tế, trên cùng một bệnh nhân có thể gặp nhiều loại tổn thương cùng lúc. Ngoài ra, chúng tôi còn gặp các tổn thương khác như mụn mủ, mụn máu, loét... Kết quả của chúng tôi cao hơn kết quả của Trần Thế Công (phỏng nước chiếm 90,65%) [3], thấp hơn kết quả của Đặng Văn Em (mụn nước và mảng viêm đỏ chiếm 100%) [85], có lẽ vì có một số bệnh nhân đến muộn, tối đa có bệnh nhân đến vào ngày thứ 30 của bệnh, nên tổn thương mảng viêm đỏ không còn.

### **- Phân bố theo tính chất đau:**

Phân bố tính chất đau trong zona bao gồm: Đau nhức (69,9%), đau gật (43,5%) hoặc rát (39,8%), đau buốt (6,2%), tăng cảm 1,2% và dị cảm 7,9% (bảng 3.11). Điều này phù hợp với tính chất đau trong giai đoạn tiền triệu với triệu chứng đau nhức cũng chiếm tỷ lệ cao nhất (bảng 3.7). Trên cùng một bệnh nhân có thể gặp nhiều loại tính chất đau khác nhau. Các bệnh nhân bị dị cảm thường có cảm giác tê bì tại chỗ, còn bệnh nhân bị tăng cảm thường có cảm giác đau nhói buốt như kim châm, tăng lên khi chạm hoặc khi có kích thích.

Triệu chứng đau trong zona chủ yếu ở vùng có tổn thương da, theo dây thần kinh chi phối. Tuy nhiên, có một số bệnh nhân đau ở vùng lân cận. Tính chất và mức độ đau nói lên mức độ tổn thương tại chỗ bao gồm viêm tổ chức da là giải phóng các chất trung gian hóa học như bradykinin, histamin... và tổn thương bao myelin của thần kinh cảm giác tạo nên.

### **- Phân bố đau theo thang điểm Likert:**

Theo kết quả bảng 3.12, điểm Likert hay gặp nhất là từ 7-8 điểm (58,5%), sau đó là 5-6 điểm (35,8%). Có 9 ca Likert 9-10 điểm (2,2%) và có 0,7% bệnh nhân không đau. Điểm Likert càng cao chứng tỏ bệnh nhân đau càng nhiều, đó cũng chính là lý do khiến bệnh nhân zona nhập viện điều trị. Có một số bệnh nhân ở thời điểm vào viện chỉ đau ít, nhưng sau đó 1-2 ngày điểm Likert tăng hơn nữa vì bệnh nhân đau tăng hơn. Điều này cho thấy việc điều trị sớm, đúng phác đồ giúp hạn chế tổn thương thần kinh và ngăn ngừa đau sau zona cho người bệnh.

### **- Mức độ bệnh:**

Trong nghiên cứu của chúng tôi, có 10 bệnh nhân bị bệnh ở mức độ nhẹ (2,5%), 147 bệnh nhân ở mức độ vừa (36,3%) và 248 bệnh nhân mức độ nặng (61,2%) (biểu đồ 3.2). Như vậy là phần lớn bệnh nhân nhập viện đều bị

bệnh ở mức độ nặng: đau nhiều, tổn thương da rộng, ảnh hưởng nhiều đến chất lượng cuộc sống. Còn những bệnh nhân bị bệnh mức độ nhẹ, chất lượng cuộc sống ít bị ảnh hưởng sẽ tự điều trị tại nhà hoặc điều trị ngoại trú tại phòng khám bệnh. Các tài liệu trong và ngoài nước chưa nêu được mức độ bệnh nên chúng tôi chưa có số liệu để so sánh.

**- Liên quan giữa mức độ bệnh với tuổi đời:**

Bảng 3.13 cho thấy giữa tuổi của người bệnh và mức độ bệnh có mối liên quan. Tuổi càng cao thì tỷ lệ bệnh ở mức độ nặng càng nhiều, số bệnh nhân nặng ở nhóm trên 70 tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất (40,3%). Kết quả này tương tự với kết quả của Đoàn Anh Tuấn với số bệnh nhân nặng ở nhóm trên 70 tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất (40,3%) [94]. Nghiên cứu của tác giả Đặng Văn Em cũng cho kết quả tương tự với nhóm bệnh nhân vừa và nặng ở lứa tuổi trên 50 chiếm tỷ lệ cao nhất [85]. Từ đó cho thấy trong điều trị, với các bệnh nhân cao tuổi, nên được chẩn đoán sớm, điều trị kịp thời, đúng phác đồ để ngăn ngừa đau sau zona, một biến chứng rất nặng nề và hay gặp ở người cao tuổi.

**- Liên quan giữa mức độ bệnh với thời gian bị bệnh:**

Bảng 3.14 cho thấy giữa các nhóm thời gian bị bệnh khác nhau không liên quan đến mức độ bệnh, mặc dù tỷ lệ bệnh nhân vừa và nặng ở nhóm bị bệnh trên 7 ngày chiếm tỷ lệ cao hơn cả.

Trên thực tế, có nhiều bệnh nhân bị bệnh một vài ngày nhưng mức độ nặng nên bệnh nhân đến viện sớm. Ngược lại, có nhiều bệnh nhân bị bệnh ở mức độ nhẹ hơn, nhưng vì bệnh âm ỉ kéo dài nên bệnh nhân lo lắng đến viện sau một thời gian tự điều trị ở nhà. Vì vậy, có thể thấy giữa thời gian bị bệnh và mức độ bệnh không có sự liên quan. Việc nhập viện muộn sẽ làm cho việc điều trị khó khăn hơn, đáp ứng với thuốc kém hơn và nguy cơ đau sau zona cũng tăng hơn.

**- Liên quan giữa mức độ bệnh và diện tích tổn thương:**

Liên quan với diện tích tổn thương, bảng 3.15 cho thấy tỷ lệ bệnh nhân nặng ở nhóm diện tổn thương 2% cao hơn nhóm diện tổn thương 1%, và nhóm bệnh nhẹ ở diện tổn thương 1% chiếm tỷ lệ cao hơn các nhóm diện tổn thương khác. Như vậy, diện tổn thương có liên quan đến mức độ bệnh, diện tổn thương nhỏ thì mức độ bệnh nhẹ hơn. Điều này phù hợp với thực tế lâm sàng là diện tổn thương càng rộng, bệnh nhân càng có cảm giác đau nhức bên ngoài, bên cạnh đau do tổn thương dây thần kinh nên điểm Likert thường cao hơn.

Các tài liệu chúng tôi tham khảo không thấy nêu mối liên quan này, nên chúng tôi không có dữ liệu để so sánh và phân tích.

**- Các biểu hiện khác:**

Triệu chứng kèm theo hay gặp nhất là mất ngủ: 83,2%, sau đó là sung hạch 7,4%, tổn thương thần kinh 5,7% và sốt 4,9% (bảng 3.16).

Mất ngủ là triệu chứng làm cho người bệnh khó chịu nhất và là lý do để nhập viện điều trị. Một số bệnh nhân mất ngủ liên tục làm ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống. Có 83,2% bệnh nhân bị mất ngủ (bảng 3.16), phần lớn sau khi điều trị, giấc ngủ của người bệnh được cải thiện đáng kể. 4,9% các trường hợp có biểu hiện sốt, tương tự với tác giả Rockley (1994) với 5% bệnh nhân sốt, gai rét và đau đầu [93].

Sốt là phản ứng của cơ thể khi bị virus tấn công. Phần lớn bệnh nhân bị sốt trên dưới 38 độ trong 2-3 ngày đầu. Kết quả của chúng tôi thấp hơn của các tác giả trong nước, có lẽ do số bệnh nhân đến muộn tương đối nhiều nên người bệnh không nhớ rõ các triệu chứng cơ năng trước đó.

Một phản ứng khác của cơ thể khi virus xâm nhập là sung hạch lân cận. Tỷ lệ này trong nghiên cứu của chúng tôi là 7,4%, thấp hơn các tác giả khác (Đặng Văn Em: 53,85% [85], Trần Thế Công: 38,7% [3], Nguyễn Thị Thu



Hoài: 63,38% [86] và Đoàn Anh Tuấn: 33,33% [94]. Đây là kết quả phản ứng viêm của cơ thể. Khi bệnh zona được điều trị ổn định, hạch viêm phản ứng cũng tự mất đi.

Trong số 405 bệnh nhân, có 23 trường hợp có tổn thương thần kinh (5,7%), bao gồm: liệt dây VII, VIII, liệt ruột. Có 1 trường hợp bị viêm màng não do VZV: bệnh nhân bị zona thất lưng hông nhưng có biểu hiện đau đầu dữ dội và tăng áp lực nội sọ, được chọc dịch não tủy làm xét nghiệm chẩn đoán và chuyển khoa truyền nhiễm điều trị. Sau 7 ngày, bệnh nhân ra viện và không có di chứng. Các bệnh nhân có tổn thương dây thần kinh đều được điều trị chăm cứu kết hợp và sau 20 ngày điều trị đều phục hồi dần dần.

## **4.2. Các thay đổi miễn dịch trong bệnh zona**

### **4.2.1. Đặc điểm đối tượng của 2 nhóm**

Để xác định sự thay đổi miễn dịch tế bào và miễn dịch dịch thể trong bệnh zona, chúng tôi đã tiến hành trên 2 nhóm: Nhóm bệnh zona gồm 62 bệnh nhân (32 bệnh nhân của nhóm nghiên cứu và 30 bệnh nhân của nhóm đối chứng trong mục tiêu 3) và nhóm người khỏe: 30 người.

Kết quả bảng 3.17 cho thấy nhóm bệnh zona gồm 62 bệnh nhân với 40 nam và 22 nữ, tuổi đời trung bình  $58,9 \pm 9,1$ , còn nhóm chứng khỏe mạnh gồm 30 người, tuổi trung bình  $57,0 \pm 11,4$ . Như vậy giới tính và tuổi trung bình ở 2 nhóm là tương đương nhau, khi nghiên cứu các chỉ số miễn dịch sẽ cho kết quả khoa học và chính xác.

### **4.2.2. Thay đổi miễn dịch tế bào (TCD3, TCD4, TCD8, CD19, CD16+56)**

#### **4.2.2.1. Kết quả TCD của nhóm bệnh nhân zona với nhóm người khỏe**

Từ bảng 3.18 có thể nhận thấy không có sự khác biệt về số lượng các tế bào miễn dịch TCD3, TCD4, TCD8 cũng như CD19. Chỉ có số lượng CD16+56 ở nhóm bệnh nhân zona thấp hơn so với nhóm chứng khỏe mạnh.

Nhưng khi so sánh số lượng tuyệt đối các tế bào miễn dịch thì kết quả của chúng tôi cao hơn của Liwei [95] và Tamar [96], mặc dù cũng sử dụng kỹ thuật dòng chảy. Sự khác biệt có thể do tiến hành ở địa dư, chủng tộc, thời gian và các thể hệ máy khác nhau nên cho kết quả khác nhau.

Các tế bào lympho T dưới nhóm trong máu ngoại vi phản ánh tình trạng đáp ứng miễn dịch tế bào của cơ thể. Khi các tế bào này thay đổi sẽ gây nên tình trạng rối loạn hệ miễn dịch, làm tăng nguy cơ mắc các bệnh lý nhiễm trùng.

TCD3 là tế bào đầu tiên phản ánh sự thay đổi này. Nghiên cứu của Liwei trên 192 bệnh nhân zona cho thấy có sự giảm số lượng tuyệt đối TCD3, đặc biệt ở nhóm bệnh nhân cao tuổi, cho thấy tình trạng suy giảm miễn dịch tế bào liên quan đến sự tái hoạt động của VZV ở người cao tuổi [95].

Tế bào TCD4 có vai trò quan trọng trong việc gửi tín hiệu đến các tế bào miễn dịch khác để tiêu diệt tế bào mang tác nhân gây bệnh. Tế bào TCD4 giữ virus tiềm ẩn tại hạch giao cảm và ngăn không cho chúng tái hoạt động. Ngoài ra, chúng còn sản xuất ra các cytokine tiền viêm như IL-2, IL-6, IL-12 và INF  $\alpha, \beta$  [97]. Nếu TCD4 giảm, cơ thể sẽ đối mặt với nguy cơ cao mắc các bệnh nhiễm trùng, nhất là ở bệnh nhân HIV không được điều trị và những người suy giảm miễn dịch. Bằng chứng là bệnh nhân nhiễm HIV có nguy cơ mắc bệnh cao hơn, khi bị zona tổn thương cũng rộng hơn người bình thường [45].

Tỷ lệ mắc zona ở bệnh nhân giảm TCD4 cao hơn 17 lần so với người khỏe mạnh [98] và tổn thương cũng rộng hơn. Tác giả Xing Qian đưa ra kết luận số lượng và tỷ lệ TCD4 ở nhóm bệnh nhân nặng thấp hơn các nhóm bệnh vừa và nhẹ, và ở những bệnh nhân bị đau sau zona cũng thấp hơn nhóm không bị đau sau zona [4]. Điều này càng khẳng định vai trò của TCD4 trong đáp ứng miễn dịch tế bào và bệnh zona.

Nghiên cứu của tác giả trong nước, Đoàn Anh Tuấn cũng cho thấy TCD4 ở bệnh nhân zona thấp hơn người bình thường [94].

Một tế bào khác đóng vai trò quan trọng trong đáp ứng miễn dịch của cơ thể là TCD8. Nó phối hợp cùng với TCD4 tiêu diệt VZV trong giai đoạn tiềm ẩn cũng như giai đoạn tái hoạt động bằng cách nhận biết các protein trung gian bộc lộ trên VZV, hạn chế sự sao chép và lan truyền của virus, cũng như ngăn không cho chúng tái hoạt động.

Nghiên cứu của Zainab, Higa K., Cauda và Xing Q. cho thấy ở bệnh nhân zona có tăng số lượng và tỷ lệ phần trăm TCD8 [4],[99], [100], [101] chứng tỏ khi có mặt virus, tế bào TCD8 sẽ tăng để đảm nhiệm vai trò tiêu diệt tế bào gây bệnh. Tuy nhiên, nghiên cứu của Liwei lại cho kết quả ngược lại khi số lượng TCD8 ở nhóm bệnh nhân zona thấp hơn nhóm chứng [95]. Lý giải cho kết quả này, tác giả cho rằng sự giảm TCD8 là nguyên nhân làm tăng nguy cơ bị zona. Như vậy, quan điểm về vai trò của TCD8 trong bệnh zona còn chưa thống nhất.

TCD4 được cho là có vai trò vượt trội hơn TCD8. TCD4 giải phóng các cytokine tiền viêm như IL-2, IL-6, IL-12 và  $INF\alpha, \gamma$  [99]. Trẻ bị suy giảm miễn dịch tế bào mắc phải hoặc bị AIDS có nguy cơ cao bị thủy đậu và zona lan tỏa hơn những trẻ có tế bào B bất thường [24]. Bệnh zona sẽ giảm nhanh nhưng tế bào T luôn trong tình trạng đáp ứng nhanh và hằng định nên những người bị zona sẽ có miễn dịch suốt đời [47], chỉ có một tỷ lệ rất nhỏ (<5%) bị bệnh lần thứ 2 và dưới 1% bị bệnh zona hơn 2 lần trong đời [93].

Như vậy, sự tăng giảm số lượng các tế bào TCD3, TCD4, TCD8 của các tác giả có khác nhau. Nghiên cứu của chúng tôi chưa thấy được sự thay đổi so với nhóm người khỏe.

Trong zona có sự tăng nồng độ các kháng thể dịch thể. Câu hỏi đặt ra là sự thay đổi này có làm tăng số lượng CD19 hay không, vì CD19 tăng phản

ánh tăng số lượng lympho bào B, là tế bào sản sinh ra các immunoglobulin. Trên thế giới hiện chưa có nghiên cứu nào về mối liên quan của CD19 trong bệnh zona. Nghiên cứu của chúng tôi chưa thấy được mối liên quan này, số lượng CD19 ở nhóm bệnh nhân zona và nhóm chứng khỏe mạnh không có sự khác biệt.

Tế bào giết tự nhiên tiết ra các cytokines như IFN-  $\gamma$ , TNF-  $\alpha$ , IL-1, IL-3. Khác với tế bào lympho T, tế bào giết tự nhiên sản xuất các cytokines nhanh và có hiệu quả ngay khi được kích thích, có vai trò quan trọng trong đáp ứng miễn dịch từ giai đoạn sớm. Quá trình đáp ứng của tế bào giết tự nhiên trải qua 4 giai đoạn: hoạt hóa tế bào giết tự nhiên đang ngủ, tăng sinh, tích lũy tại chỗ và ly giải tế bào. Phospholipase A2 có tác dụng hoạt hóa và axit arachidonic có vai trò quan trọng trong việc hoạt hóa tế bào này. Sự ly giải tế bào đích xảy ra là do các hạt bào tương chứa protease, nucleases và perforin. Các chất này tạo ra những lỗ thủng trên màng tế bào đích, làm thay đổi dòng ion vào tế bào, làm các tế bào trương lên và ly giải [50].

Một số nghiên cứu đã chứng minh vai trò của tế bào NK trong việc hạn chế nhiễm virus nhóm herpes như varicella, HSV-1, CMV, HBV, HCV và HIV. Khi đếm số lượng các tế bào miễn dịch của một bé gái 2 tuổi bị tử vong do thủy đậu tái phát, Etzioni thấy rằng số lượng các tế bào T và B hoàn toàn bình thường, nhưng hoạt tính của tế bào NK giảm mạnh [102].

Cauda nhận thấy trong tuần đầu bị zona, hoạt tính của tế bào NK giảm do virus tái hoạt động và từ tuần thứ 2 tăng hơn nhóm chứng [101].

Kết quả của chúng tôi tại bảng 3.18 cho thấy số lượng tế bào giết tự nhiên ở nhóm bệnh nhân zona thấp hơn nhóm chứng, và sau điều trị 20 ngày, số lượng tế bào giết tự nhiên tăng rõ rệt (bảng 3.19), phù hợp với tác giả James Barton và Ihara T.. Ông cho rằng số lượng và hoạt tính gây độc của tế

bào giết tự nhiên giảm trong giai đoạn cấp tính, tăng dần trong giai đoạn hồi phục và trở về bình thường khi bệnh nhân hồi phục hoàn toàn [5], [103].

VZV hoạt hóa, xâm nhập vào hệ miễn dịch của vật chủ, hạn chế hoạt tính của tế bào NK bằng cách giảm bộc lộ phối tử (ligand) với tế bào NK nhóm 2D (NKG2D- Natural Killer Group 2D), một receptor hoạt hóa tế bào giết tự nhiên [104].

Tại bảng 3.19, ở cả 62 bệnh nhân zona, sau 20 ngày điều trị, số lượng TCD3, TCD8 và CD16+56 đều tăng cao hơn trước điều trị có ý nghĩa thống kê, điều này cho thấy sau khi được điều trị các tế bào miễn dịch này có sự phục hồi. Nhưng sự thay đổi của TCD4 và CD19 trước và sau điều trị không có ý nghĩa.

Để đánh giá mối liên quan giữa miễn dịch tế bào và tuổi, chúng tôi chia bệnh nhân thành 2 nhóm tuổi dưới 50 và trên 50 tuổi, là mốc có liên quan đến sự thay đổi trong đáp ứng miễn dịch. Mặc dù vậy, chưa thấy được sự khác biệt ở 2 nhóm tuổi này (bảng 3.20). Như vậy, số lượng các TCD không phụ thuộc vào tuổi người bệnh.

Theo nghiên cứu của Li Wei: số lượng TCD3, TCD8 và tế bào giết tự nhiên ở nhóm bệnh nhân cao tuổi thấp hơn, chứng minh vai trò của tế bào này trong sự tái hoạt hóa VZV ở người cao tuổi [95], số lượng các tế bào miễn dịch giảm theo tuổi làm tăng nguy cơ bị zona ở người cao tuổi. Các tài liệu trong và ngoài nước hiện có rất ít nên chúng tôi chưa đủ dữ liệu để so sánh và phân tích.

Với thời gian bị bệnh, ta thấy số lượng các tế bào TCD3, TCD4, TCD8 và CD19 ở nhóm bệnh nhân bị bệnh dưới 3 ngày thấp hơn nhóm bị bệnh 4-5 ngày (bảng 3.21). Điều này nói lên sau 3-5 ngày, đáp ứng miễn dịch tế bào trong bệnh zona đã được khởi động và tăng cường.

Riêng CD16+56 ở 2 nhóm thời gian chưa có sự thay đổi rõ ràng.

Đánh giá mối liên quan giữa sự thay đổi các tế bào miễn dịch và diện tổn thương, kết quả bảng 3.22 cho thấy không có mối liên quan với  $p > 0,05$ . Như vậy, số lượng các tế bào miễn dịch không phụ thuộc vào diện tổn thương.

Nghiên cứu 44 bệnh nhân bị zona, tác giả Choon Kwan Kim thấy rằng tế bào giết tự nhiên ở nhóm bệnh nhân có diện tổn thương trên 20 cm thấp hơn nhóm bệnh nhân có diện tổn thương dưới 20 cm, tế bào giết tự nhiên càng giảm thì tổn thương da càng rộng [104]. Nghiên cứu của chúng tôi chưa thấy được điều này (bảng 3.25), số lượng tế bào giết tự nhiên ở các nhóm diện tổn thương khác nhau không có sự khác biệt.

Theo mức độ bệnh, kết quả bảng 3.23 cho thấy số lượng các tế bào miễn dịch ở 2 nhóm bệnh nhân vừa và nặng không có sự khác biệt, tuy nhiên, số lượng các tế bào ở nhóm bệnh nhân nặng luôn thấp hơn ở nhóm bệnh nhân vừa (bảng 3.25). Theo Xing Q., số lượng TCD4 ở nhóm bệnh nhân nặng thấp hơn, chứng tỏ có sự liên quan giữa miễn dịch tế bào và mức độ bệnh [4], các tế bào có thẩm quyền miễn dịch càng giảm thì mức độ bệnh càng nặng. Để khẳng định mối liên quan này, cần làm thêm xét nghiệm với cỡ mẫu lớn hơn.

Về mức độ bệnh trong zona, các tài liệu trong và ngoài nước không công bố nội dung này. Chúng tôi đã chẩn đoán mức độ bệnh theo các tiêu chí: diện tổn thương, mức độ đau, các triệu chứng cơ năng kèm theo... và khi thông qua đề cương chi tiết đã được Hội đồng chấp nhận. Do vậy, kết quả này cũng mang tính chất tương đối. Nhưng dù sao cũng đã đưa ra được các mức độ để đánh giá và ứng dụng trên thực tế lâm sàng.

#### ***4.2.2.2. Kết quả các tế bào miễn dịch của nhóm nghiên cứu và nhóm đối chứng (thuộc mục tiêu 3)***

Kết quả của chúng tôi tại bảng 3.24 cho thấy số lượng tế bào miễn dịch TCD3, TCD4, TCD8, CD19 của 2 nhóm sự thay đổi không có ý nghĩa thống

kê, đều với  $p > 0,05$ , chỉ có số lượng CD16+56 ở nhóm nghiên cứu thấp hơn nhóm đối chứng có ý nghĩa thống kê, với  $p < 0,05$ .

Ở nhóm bệnh nhân zona điều trị bằng bôi kem lô hội (nhóm nghiên cứu) tại bảng 3.25 cho thấy số lượng các tế bào miễn dịch (TCD3, TCD4, TCD8, CD19 và CD16+56 sau điều trị đều tăng cao so với trước điều trị có ý nghĩa thống kê, đều với  $p < 0,05$ . Trong khi ở nhóm bôi kem acyclovir (nhóm đối chứng) tại bảng 3.26 thì chỉ có số lượng CD16+56 tăng.

Theo Yos Adi Prakoso, khi bôi gel lô hội lên vùng da tổn thương trong những ngày đầu có tăng số lượng TCD4 [105]. Từ kết quả này, có thể rút ra kết luận là nhóm bệnh nhân bôi kem lô hội có khả năng hồi phục đáp ứng miễn dịch tế bào tốt hơn hẳn nhóm đối chứng.

### **4.2.3. Thay đổi miễn dịch dịch thể**

#### **4.2.3.1. Kết quả các Ig của nhóm bệnh nhân zona với nhóm người khỏe**

Kết quả tại bảng 3.27 cho thấy nồng độ Ig A, IgG, IgM của nhóm bệnh zona có thay đổi so với nhóm người khỏe, nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê, đều với  $p > 0,05$ .

Tamar A. Smith lấy máu của một bé gái 15 tuổi bị zona định lượng nồng độ IgA là 1,05g/l, IgM là 0,76g/l cho thấy vẫn ở trong giới hạn bình thường [96].

Liwei [95] và Choon Kwan Kim [104], các tác giả này cũng nhận thấy nồng độ các kháng thể dịch thể ở bệnh nhân zona không có sự khác biệt với nhóm chứng.

Kết quả của chúng tôi tương tự với kết quả của Tamar, Liwei và Choon Kwan Kim.

Theo Cradock- Watson, kháng thể IgG đặc hiệu VZV bắt đầu có trong huyết thanh bệnh nhân ngay từ khi có tổn thương da, tăng dần và đạt cao nhất từ tuần thứ 2,3, sau đó giảm rất chậm, sau 1 năm vẫn còn trong huyết thanh

bệnh nhân. IgA bắt đầu tăng từ ngày thứ 5, sau đó giảm nhanh. IgM bắt đầu tăng từ ngày thứ 5, tăng cao nhất từ ngày thứ 8-21, sau đó giảm dần, sau 14 tuần còn rất ít [45], tương tự như kết quả của Seong Won Min, IgM đặc hiệu với VZV bắt đầu tăng nhanh khi có tổn thương da xuất hiện, đạt cao nhất vào ngày thứ 6 đến ngày thứ 10 và sau 10 tuần thì trở về âm tính [6]. Tác giả A. Zaikowska và cộng sự thì kết luận IgG đặc hiệu với VZV ở bệnh nhân zona tăng cao hơn nhóm đối chứng khỏe mạnh [106].

Lý giải cho sự khác biệt này là do xét nghiệm của chúng tôi chỉ định lượng được các Ig toàn phần chứ chưa làm được Ig đặc hiệu với VZV nên kết quả sẽ không chính xác như của các tác giả trên.

Đánh giá sự thay đổi miễn dịch dịch thể trước và sau điều trị tại bảng 3.28 cho thấy với 62 bệnh nhân zona được điều trị 20 ngày thì nồng độ các Ig (IgA, IgG, IgM) trước và sau điều trị thay đổi không có ý nghĩa thống kê, đều với  $p > 0,05$ . Mặc dù, nồng độ kháng thể IgG và IgM sau 20 ngày điều trị xu hướng tăng cao hơn lúc vào viện, phù hợp với nghiên cứu của Watson, nồng độ các kháng thể dịch thể tăng cao nhất vào tuần thứ 3 của bệnh [45].

Nồng độ các Ig trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn của các tác giả trên thế giới Li Wei [95], Tamar [96] và Choon Kwan Kim [104].

Đánh giá sự liên quan giữa đáp ứng miễn dịch dịch thể với tuổi đời tại bảng 3.29 cho thấy nồng độ các Ig (IgA, IgG, IgM) giữa 2 nhóm trên dưới 50 tuổi sự thay đổi không có ý nghĩa thống kê, đều với  $p > 0,05$ .

Theo Cradock- Watson, nồng độ IgA và IgM ở nhóm bệnh nhân trẻ tăng ít hơn nhóm bệnh nhân cao tuổi [45], chứng tỏ nồng độ kháng thể ở nhóm người trẻ mang tính ổn định hơn người già. Ở người già, nồng độ kháng thể giảm thấp hơn theo tuổi nên khi zona tái hoạt động, nồng độ kháng thể sẽ phải tăng cao hơn để thực hiện vai trò đáp ứng miễn dịch. Nghiên cứu của chúng tôi chưa thấy được điều này, tương tự như tác giả Liwei [95].



Liên quan với thời gian bị bệnh, kết quả của chúng tôi tại bảng 3.30 cho thấy nồng độ các kháng thể Ig ở nhóm bị bệnh dưới 3 ngày và nhóm 4-5 ngày là tương đương nhau. Mặc dù, xu hướng nồng độ IgG và IgM tăng cao hơn ở nhóm bị bệnh sau 4-5 ngày. Kết quả của chúng tôi tương tự với kết luận của Watson [45].

Mối liên quan giữa nồng độ IgA, IgG, IgM với diện tích tổn thương tại bảng 3.31 cho thấy không có sự liên quan giữa miễn dịch dịch thể diện tích tổn thương.

Từ bảng 3.32, nồng độ các Ig ở 2 nhóm mức độ bệnh vừa và nặng không có sự khác biệt, tuy nhiên có thể thấy nồng độ các kháng thể ở nhóm bệnh nhân nặng tăng cao hơn nhóm bệnh nhân vừa, phần nào cho thấy bệnh mức độ nặng thì cơ thể phải đáp ứng mạnh hơn.

Cho đến nay, chưa có nghiên cứu trong nước nào đánh giá sự thay đổi nồng độ các kháng thể dịch thể đặc hiệu ở bệnh nhân zona. Nghiên cứu của chúng tôi chỉ làm định lượng các kháng thể toàn phần. Nếu làm được ELISA định lượng glycoprotein đặc hiệu của VZV thì kết quả phản ánh chính xác hơn. Tuy nhiên, sự thay đổi nồng độ các kháng thể dịch thể cũng phần nào phản ánh gián tiếp sự thay đổi miễn dịch trong zona.

Như vậy, trong zona, chưa thấy sự thay đổi nồng độ các kháng thể dịch thể cũng như mối liên quan giữa các immunoglobulin với mức độ bệnh, diện tích tổn thương cũng như tuổi của người bệnh.

#### **4.2.3.2. Kết quả nồng độ các Ig của nhóm nghiên cứu và nhóm đối chứng thuộc mục tiêu 3)**

Kết quả tại bảng 3.33 cho thấy nồng độ IgA, IgG, IgM của nhóm nghiên cứu (nhóm bôi kem lô hội AL-04) và nhóm đối chứng (bôi kem acyclovir) là tương đương nhau, đều với  $p > 0,05$ .

Nồng độ các Ig của nhóm nghiên cứu (dùng kem lô hội AL-04) trước và sau điều trị tại bảng 3.34 cho thấy sự thay đổi không có nghĩa thống kê, đều với  $p > 0,05$ . Kết quả này cho thấy đáp ứng miễn dịch dịch thể sau điều trị 20 ngày bằng kháng virus và bôi kem lô hội AL-04 chưa thay đổi rõ rệt. Chúng tôi chưa nghiên cứu được sau 3 tháng xem nồng độ kháng thể dịch thể có giảm không.

Kết quả IgA, IgG, IgM của nhóm đối chứng (bôi kem acyclovir) trước và sau điều trị tại bảng 3.35 cho thấy sự thay đổi nồng độ các Ig trước và sau điều trị của nhóm đối chứng không có ý nghĩa thống kê, đều với  $p > 0,05$ . Như vậy, tương tự như nhóm bôi kem Lô hội AL-04, thì nhóm bôi kem acyclovir sau 20 ngày điều trị thì nồng độ các Ig (IgA, IgG, IgM) chưa thay đổi.

Như vậy, trong zona chưa thấy được sự thay đổi miễn dịch dịch thể, cũng như chưa thấy được mối liên quan giữa các immunoglobulin với thời gian bị bệnh, tuổi của người bệnh, mức độ bệnh và diện tổn thương.

### **4.3. Kết quả điều trị hỗ trợ bệnh zona bằng kem lô hội AL- 04**

#### **4.3.1. Đặc điểm đối tượng của 2 nhóm**

Kết quả tại bảng 3.36 cho thấy giới, tuổi đời, điểm trung bình Likert và mức độ bệnh của 2 nhóm là tương đương nhau, đều với  $p > 0,05$ . Bệnh nhân ở 2 nhóm đều bị bệnh ở mức độ vừa và nặng, không có trường hợp nào bị mức độ nhẹ.

Đây là các nội dung rất cần thiết cho nghiên cứu 2 nhóm ngẫu nhiên và sẽ cho kết quả chính xác và khoa học.

#### **4.3.2. Kết quả điều trị**

##### **4.3.2.1. Kết quả điều trị của nhóm nghiên cứu**

##### **- Kết quả lành tổn thương da:**

Theo bảng 3.37, thời gian đóng vảy trung bình là 4,8 ngày và thời gian bong vảy là 8,1 ngày.

Trong thành phần của kem lô hội có chứa acemannan làm tăng số lượng và hoạt động của lympho bào T và bạch cầu đơn nhân, tăng hiệu quả hoạt động của đại thực bào; có các sterol thảo mộc có tác dụng chống viêm và có các anthraquinones, polysaccharide diệt vi khuẩn và virus [64]. Acemannan hiệp đồng với IFN- $\gamma$  kích thích các đại thực bào giải phóng IL-6, TNF- $\alpha$  và bộc lộ nhiều marker trên bề mặt tế bào [62], [107]. Acemannan tác động hiệp đồng với acyclovir nên rút ngắn thời gian liền vết thương ở bệnh nhân herpes sinh dục [8].

Một thành phần khác nữa là các anthraquinones, nhất là aloin và emodin có hoạt tính giảm đau, kháng khuẩn và kháng virus, ức chế lớp vỏ của virus sao chép [7], [59]. Các polysaccharid chuỗi dài bao bọc virus, điều hòa miễn dịch. Chính những thành phần nói trên làm thúc đẩy phản ứng miễn dịch tại chỗ cũng như quá trình chống viêm, tiêu diệt virus và làm liền vết thương.

Shahzad và cộng sự so sánh tác dụng của gel aloe vera trong điều trị bỏng độ II cho thấy gel aloe vera làm liền vết thương nhanh hơn và thời gian giảm đau ngắn hơn so với nhóm bôi silver sulfadiazine 1% [63]. Trên thực nghiệm, aloe vera gel ngăn không cho virus bám gắn vào tế bào và xâm nhập vào trong tế bào vật chủ [12], nên có tác dụng hạn chế virus phát triển.

Các thành phần như vitamin C, amino axit, vitamin E và kẽm có vai trò kích thích quá trình liền vết thương. Ngoài ra, axit folic, vitamin B12 và các khoáng chất như canxi, đồng, selen, magie, mangan, kali... có vai trò quan trọng làm tăng thể tích hồng cầu, làm tăng IL-4, tác dụng lên các nguyên bào xơ, làm tăng tổng hợp nguyên sinh chất nội bào và collagen, làm nhanh liền vết thương [108]. Trên mô bệnh học, gel aloe vera thúc đẩy phát triển biểu mô vảy và tái tạo tổ chức dưới da và collagen. Bên cạnh đó, sự vắng bóng các tế bào viêm chứng tỏ aloe vera có hoạt tính kháng khuẩn [109]. Aloe vera còn ức chế men cyclooxygenase và giảm tổng hợp prostaglandin E2 nên giảm

thâm nhiễm tế bào viêm [110]. Một thành phần khác là bradikynase phá hủy bradikynin nên làm giảm đau và chống viêm.

Liên quan đến tác dụng điều hòa miễn dịch của aloe vera khi bôi, Yos Adi Prakoso nhận thấy trong những ngày đầu, số lượng TCD4 tăng, TCD8 giảm và tỷ lệ TCD4/TCD8 tăng. TCD4 kích thích tế bào keratin giải phóng IL-1 ở vùng da tổn thương, kích thích tế bào biểu mô tái tạo các mạch máu và nguyên bào xơ. TCD8 giảm đồng nghĩa với việc giảm IL-3 làm quá trình liền vết thương nhanh hơn, kết quả là thu nhỏ vết thương, giảm thâm nhiễm bạch cầu đa nhân, tăng độ dày thượng bì và nguyên bào xơ ở tổn thương [105].

Aloe vera còn có tác dụng làm tăng tỷ lệ bộc lộ yếu tố tăng trưởng biểu mô nội mạch (vascular endothelial growth factor- VEGF) và yếu tố tăng trưởng chuyển dạng (transforming growth factor- TGF  $\beta$ ) ở vùng tổn thương, nên làm nhanh liền vết thương. Vitamin C trong aloe vera có tác dụng tăng tổng hợp collagen, vitamin E chống oxy hóa mạnh. Một số enzyme có tác dụng chống oxy hóa trong lô hội như glutathion peroxydase và superoxide dismutase có vai trò kích thích liền vết thương bằng cách trung hòa các gốc tự do [11].

Theo Mariko M. và cộng sự, gel aloe vera khi bôi vào vết thương sẽ kích thích tế bào sừng thượng bì nguyên phát (Human primary epidermal keratinocyte- HPEK) sinh trưởng sau 48 tiếng, biệt hóa tế bào sừng thông qua tác dụng của ion canxi nên rút ngắn thời gian liền vết thương [111].

Như vậy, kem lô hội có tác dụng làm nhanh liền vết thương.

Liên quan giữa thời gian lành tổn thương và diện tích tổn thương, kết quả bảng 3.38 cho thấy thời gian đóng vảy ở các nhóm diện tổn thương khác nhau không có sự khác biệt, tuy nhiên, thời gian bong vảy ở nhóm diện tổn thương trên 3% (9,2 ngày) cao hơn nhóm có diện tổn thương 1% (7,0 ngày).

Điều đó cho thấy diện tổn thương càng rộng thì thời gian bong vảy da sẽ càng lâu hơn.

**- Tính chất sẹo:**

Sau khi vảy tiết bong, phần lớn tổn thương trên da còn sẹo phẳng (93,8%), có 3 ca sẹo lõm (9,4%) và không có trường hợp nào bị loét (bảng 3.39). 3 trường hợp bị sẹo lõm đều là những trường hợp có tổn thương cơ bản là mụn mủ. Tỷ lệ sẹo phẳng và sẹo lõm không liên quan với diện tích tổn thương (bảng 3.40) và với mức độ bệnh (bảng 3.41).

Glucomanan và gibberellin trong kem lô hội có tác dụng làm tăng hoạt tính các nguyên bào xơ, làm chúng tăng sản xuất collagen, thúc đẩy quá trình liền sẹo và làm đầy sẹo. Axit hyaluronic và dermatan sulfate được tăng tổng hợp khi bôi gel lô hội cũng có tác dụng làm nhanh liền vết thương [59], [71]. Ngoài ra, aloe vera còn làm tăng tốc độ trưởng thành của các sợi collagen và được sửa sang lại làm lớp collagen mỏng hơn và tổ chức sẹo đẹp hơn [112].

Trên thực tế lâm sàng, khi tổn thương da bội nhiễm thì nguy cơ để lại sẹo lõm rất cao. Vì vậy, tính chất sẹo sau liền tổn thương chủ yếu liên quan với tổn thương cơ bản, ít khi thấy mối liên quan với diện tích tổn thương cũng như mức độ bệnh.

**- Hiệu quả giảm đau:**

Sau 20 ngày điều trị, chỉ số Likert giảm từ 6,56 còn 2,47 (giảm 61,04%). Có một số trường hợp Likert trở về 0, điểm Likert cao nhất là 5 (bảng 3.42).

Kết quả của chúng tôi thấp hơn của Đặng Văn Em và Trần Thế Công, có lẽ do cơ cấu bệnh nhân nghiên cứu của chúng tôi khác với hai tác giả trên [3], [113]. Tỷ lệ bệnh nhân cao tuổi của chúng tôi nhiều hơn, và trong nhóm nghiên cứu không có bệnh nhân nào bị bệnh ở mức độ nhẹ (bảng 3.36).

Tác dụng hỗ trợ giảm đau của kem lô hội vừa do tác dụng nhanh liền vết thương, vừa do tác dụng giảm đau do ức chế tổng hợp các trung gian hóa học gây đau như prostaglandin, ức chế giải phóng leucotrien từ các tế bào mast. Các nghiên cứu trên thể giới chỉ ra magie lactat trong gel lô hội ức chế tổng hợp histamin từ histidin do ức chế enzym histidin decarboxylase nên có tác dụng làm dịu đau tại chỗ. Kem lô hội làm giảm tổng hợp thromboxan A2 ở vùng tổn thương, ức chế tổng hợp prostaglandin F2 $\alpha$  và thromboxan B2 trên tổn thương bỏng ở chuột lang. Carboxypeptidase trong aloe vera ức chế bradikynin trên in vivo, emodin, aloe emodin và aloin chuyển hóa thành salicylate đều có tác dụng giảm đau [114].

**- Đánh giá chung:**

Đánh giá chung sau 20 ngày điều trị, có 9,4% bệnh nhân đạt kết quả tốt, 87,5% đạt khá, 3,1% đạt vừa và không có trường hợp nào đạt kết quả kém (bảng 3.43).

**- Liên quan giữa kết quả điều trị với một số yếu tố:**

Đánh giá mối liên quan giữa kết quả điều trị và mức độ của bệnh, theo bảng 3.44, tỷ lệ bệnh nhân đạt kết quả tốt ở nhóm bệnh vừa cao hơn nhóm bệnh nhân nặng, mặc dù sự khác biệt kết quả điều trị giữa các nhóm không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .

Kết quả điều trị cũng không liên quan với diện tích tổn thương (bảng 3.45) và với tuổi người bệnh (bảng 3.46). Tuy nhiên, có thể nhận thấy nhóm diện tích tổn thương trên 3% không có trường hợp nào đạt kết quả tốt.

Như vậy, kết quả điều trị bệnh zona không phụ thuộc vào mức độ bệnh, diện tích tổn thương cũng như tuổi của người bệnh.

**- Tác dụng không mong muốn:**

Trong số 32 bệnh nhân, không có trường hợp nào gặp tác dụng phụ của thuốc bôi (bảng 3.47).

Nhìn chung kem lô hội bôi tại chỗ rất ít tác dụng phụ. Một số tác dụng phụ hiếm gặp là đỏ da, ngứa hoặc khô da tại chỗ. Các tác dụng phụ này nếu có thường do thành phần anthraquinone như aloin gây nên [59].

Vogler tổng kết các nghiên cứu sử dụng gel lô hội và thấy rằng một số bệnh nhân có cảm giác bỏng da khi bôi tại chỗ, viêm da tiếp xúc và ngứa nhẹ, tuy nhiên không có trường hợp nào rút khỏi nghiên cứu [56].

#### **4.3.2.2. Kết quả điều trị của nhóm đối chứng**

##### **- Kết quả lành tổn thương:**

Thời gian đóng vảy trung bình là 5,7 ngày và thời gian bong vảy trung bình là 9,7 (bảng 3.48).

##### **- Tính chất sẹo:**

Kết quả tại bảng 3.50 cho thấy sau khi vảy tiết bong, phần da còn lại chủ yếu là sẹo phẳng chiếm 96,7%, có 2 ca để lại sẹo lõm chiếm 6,7% và 1 ca còn tổn thương viêm loét 3,0%.

##### **- Kết quả điều trị đau:**

Kết quả của chúng tôi tại bảng 3.52 cho thấy sau 20 ngày điều trị, chỉ số Likert giảm từ 6,63 còn 3,40 (giảm 48,61%). Có một số trường hợp Likert về 0 điểm, tuy nhiên cũng vẫn có trường hợp Likert= 7.

##### **- Đánh giá chung:**

Tại bảng 3.53 cho thấy sau 20 ngày điều trị, tỷ lệ kết quả khá đạt cao nhất chiếm 60,0%, sau đó đến vừa chiếm 23,3%. Có 3 ca đạt kết quả kém chiếm 10%.

Theo Trần Thế Công điều trị zona bằng acyclovir kết hợp với neurontin sau 20 ngày điều trị, điểm Likert từ 7,14 còn 0,34, giảm 95,2% [3].

Theo Đặng Văn Em đánh giá sau 2 tuần điều trị, tỷ lệ tốt 30,23%, khá 2,33%, Likert từ 6,69 còn 1,33 [113]. Như vậy kết quả của chúng tôi thấp

hơn của Trần Thế Công và Đặng Văn Em, có lẽ do trong số 30 bệnh nhân của chúng tôi không có bệnh nhân nào bị bệnh ở mức độ nhẹ.

**- Tác dụng không mong muốn:**

Qua điều trị 30 bệnh nhân bằng kem bôi acyclovir, có 1 trường hợp bị ngứa nhẹ tại chỗ sau khi bôi những lần đầu tiên, chiếm 3,3% và triệu chứng này mất đi khi tiếp tục điều trị ở ngày thứ 2 (bảng 3.54). Nhìn chung, kem acyclovir hầu như không gây tác dụng phụ khi bôi tại chỗ. Một số trường hợp hiếm gặp có thể bị ngứa, nóng rát, châm chích sau khi bôi lần đầu tiên.

**4.3.2.3. So sánh kết quả điều trị của 2 nhóm**

**- Tác dụng làm liền da:**

Thời gian đóng vảy trung bình hai nhóm không có sự khác biệt. Tuy nhiên, thời gian bong vảy ở nhóm nghiên cứu thấp hơn nhóm đối chứng, cho thấy kem lô hội có tác dụng làm liền da tốt hơn kem acyclovir (bảng 3.55). Kem acyclovir chỉ có tác dụng kháng virus, ức chế virus sao chép và nhân lên, trong khi kem AL-04 vừa có tác dụng kháng virus, kháng khuẩn, kháng viêm, tăng tổng hợp collagen và nguyên bào sợi nên dùng kem AL-04 trong zona sẽ có thời gian liền sẹo nhanh hơn nhóm bôi acyclovir.

**- Hiệu quả giảm đau:**

Sau 20 ngày điều trị, số điểm Likert giảm và phần trăm giảm Likert ở nhóm nghiên cứu đều cao hơn nhóm đối chứng (bảng 3.56). Điểm Likert trung bình ở nhóm nghiên cứu là 2,47, thấp hơn nhóm đối chứng. Ở nhóm nghiên cứu, không còn trường hợp nào Likert trên 6 điểm, khác với nhóm đối chứng vẫn còn trường hợp Likert bằng 7.

Như vậy, nhóm bôi kem AL-04 có kết quả giảm đau tốt hơn nhóm bôi kem acyclovir. Như đã nói ở trên, có tác dụng giảm đau là do aloe vera ức chế tổng hợp các trung gian hóa học gây đau như prostaglandin, histamin, bradikynin, ức chế giải phóng leucotrien từ các tế bào mast, giảm tổng hợp



thromboxan A2 ở vùng tổn thương [114]. Trong khi acyclovir không có tác dụng ưu việt này nên hiệu quả giảm đau ở nhóm đối chứng sẽ kém hơn.

**- Tính chất seọ:**

Tính chất seọ sau lành tổn thương ở 2 nhóm là tương đương nhau (bảng 3.57), chủ yếu là seọ phẳng.

**- Kết quả chung:** Sau 20 ngày điều trị, kết quả điều trị tốt và khá ở nhóm nghiên cứu (96,9%) cao hơn nhóm đối chứng (66,7%) có ý nghĩa thống kê. Nhóm nghiên cứu không có trường hợp nào đạt kết quả kém, trong khi ở nhóm đối chứng tỷ lệ kết quả kém là 10% (bảng 3.58). Như vậy, nhóm điều trị bằng kem AL-04 có kết quả tốt hơn nhóm bôi kem acyclovir.

Kem Lô hội có nhiều thành phần giúp cho nhanh lành vết thương, ngoài ra còn có tác dụng giảm đau. Do vậy, đã cho kết quả điều trị tốt hơn nhóm bôi kem acyclovir chỉ có tác dụng ức chế virus.

**- So sánh tác dụng không mong muốn:**

Ở cả 2 nhóm, tỷ lệ tác dụng phụ là tương đương nhau (bảng 3.59). Không có trường hợp nào phải ngừng bôi thuốc do tác dụng phụ tại chỗ.

Như vậy, kem AL-04 khi bôi hầu như không có tác dụng phụ, người bệnh không gặp khó chịu gì khi bôi thuốc, hơn nữa thuốc dễ sử dụng hơn kem Acyclovir vì số lần bôi ít hơn.

## KẾT LUẬN

### 1. Một số yếu tố liên quan và đặc điểm lâm sàng bệnh zona

#### 1.1. Một số yếu tố liên quan

Bệnh zona chiếm tỷ lệ 8,92% tổng số bệnh da điều trị nội trú.

Bệnh gặp ở mọi lứa tuổi, trong đó nhóm tuổi trên 70 chiếm tỷ lệ nhiều nhất (36%), nam giới chiếm tỷ lệ (59,3%) cao hơn nữ giới (40,7%). Triệu chứng tiền triệu hay gặp nhất là đau nhức (37,8%) tại vùng da sắp mọc tổn thương (53,1%).

Tỷ lệ bệnh nhân zona mắc bệnh kết hợp là: bệnh tự miễn: 1%, ung thư: 4,7%, tiểu đường: 12,1%, tăng huyết áp: 9,6%, bệnh tim mạch: 8,6%, rối loạn chuyển hóa lipid: 25,9%.

#### 1.2. Đặc điểm lâm sàng bệnh zona

Vị trí tổn thương hay gặp nhất là liên sườn (39,8%).

Triệu chứng cơ năng hay gặp nhất là đau nhức (37,8%). Tổn thương cơ bản hay gặp nhất là phỏng nước (98,1%) và mảng viêm đỏ (89,1%). 83,2% bệnh nhân bị mất ngủ.

Mức độ bệnh có liên quan đến diện tích tổn thương và tuổi của người bệnh: diện tổn thương càng rộng và tuổi đời càng cao thì mức độ bệnh càng nặng.

### 2. Thay đổi miễn dịch trong bệnh zona

#### 2.1. Thay đổi miễn dịch tế bào

- Trong zona, có sự giảm số lượng TCD3, TCD8 và CD16+56, tăng lên sau khi điều trị. CD16+56 giảm hơn so với người khỏe mạnh.

- Chưa thấy rõ sự thay đổi của TCD4 và CD19.

- Chưa thấy được mối liên quan giữa miễn dịch tế bào với tuổi của người bệnh, diện tích tổn thương và mức độ bệnh.

## **2.2. Thay đổi miễn dịch dịch thể**

- Chưa thấy sự thay đổi miễn dịch dịch thể trong bệnh zona.

- Chưa thấy mối liên quan giữa miễn dịch dịch thể với tuổi người bệnh, mức độ bệnh cũng như diện tích tổn thương.

## **3. Hiệu quả hỗ trợ điều trị bệnh zona của kem lô hội AL-04**

### **3.1. Hiệu quả lâm sàng**

- Hiệu quả liền da: Thời gian đóng vảy trung bình là  $4,8 \pm 2,0$  ngày, tương đương nhóm nghiên cứu.

Thời gian bong vảy trung bình là  $8,1 \pm 2,2$ , ít hơn nhóm đối chứng. Diện tích tổn thương càng rộng, thời gian bong vảy càng dài.

Tổn thương lành chủ yếu để lại sẹo phẳng 93,8%, sẹo lõm 9,4%, tương đương nhóm đối chứng.

- Hiệu quả giảm đau: Sau khi điều trị, điểm Likert giảm từ 6,56 còn 2,47, tốt hơn nhóm đối chứng.

- Tăng cường miễn dịch: số lượng các tế bào miễn dịch sau điều trị đều tăng hơn trước khi điều trị, rõ hơn nhóm đối chứng.

- Nhóm nghiên cứu cho kết quả: tốt 9,4%, khá 87,5%, vừa 3,1%, kém 0%. Kết quả này cao hơn nhóm đối chứng.

Kết quả điều trị không liên quan đến tuổi của người bệnh, mức độ bệnh và diện tích tổn thương.

### **3.2. Tác dụng không mong muốn**

Không có trường hợp nào gặp tác dụng phụ do bôi thuốc.

## **KIẾN NGHỊ**

1. Khuyến khích sử dụng kem Lô hội AL-04 cho bệnh nhân zona vì cách sử dụng đơn giản, hiệu quả tốt và không có tác dụng phụ.
2. Cần làm thêm các xét nghiệm CD16+56 với cỡ mẫu lớn hơn, để đánh giá vai trò của tế bào giết tự nhiên trong bệnh zona.
3. Làm thêm xét nghiệm định lượng các immunoglobulin đặc hiệu với VZV để đánh giá vai trò các kháng thể dịch thể này trong bệnh zona.

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

1. Nguyễn Lan Anh, Đặng Văn Em (2016),” Nghiên cứu một số đặc điểm dịch tễ và lâm sàng bệnh zona tại Bệnh viện TƯQĐ 108”, *Tạp chí Y dược lâm sàng 108*, 11(9), tr.294-299.
2. Nguyễn Lan Anh, Đặng Văn Em (2018), “Nghiên cứu hiệu quả hỗ trợ điều trị bệnh zona của kem lô hội A1-04”, *Tạp chí Y dược lâm sàng 108*, 13(9), tr.92-97.
3. Nguyễn Lan Anh, Đặng Văn Em (2018), “Nghiên cứu một số thay đổi miễn dịch trong bệnh zona”, *Tạp chí Y dược lâm sàng 108*, 13(9), tr.264-268.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Straus Stephen E., Oxman Micheal N. and Schmader Kenneth E., (2008), "Varicella and herpes zoster", *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*, McGraw Hill, 1885-1898.
2. Wolff Klaus and Johnson Richard Allen, (2009), "Herpes zoster", *Color atlas & synopsis of dermatology*, McGraw Hill, 837-845.
3. Trần Thế Công, (2007), *Nghiên cứu tình hình, đặc điểm lâm sàng và tác dụng giảm đau bằng phác đồ acyclovir phối hợp neurontin trên bệnh nhân zona*, Luận văn thạc sĩ y học, Học viện Quân Y.
4. Xing Q., Hu D., Shi F. *et al*, (2013), "Role of regulatory T cells in patients with acute herpes zoster and relationship to postherpetic neuralgia", *Arch Dermatol Res.* 305(8), 715-22.
5. Barton J. C. and Bertoli L. F., (2012), "Predictors of shingles reports at diagnosis of common variable immunodeficiency and selective immunoglobulin G subclass deficiency in 212 Alabama adults", *Infect Dis Rep.* 4(2).
6. Min S. W., Kim Y. S., Nahm F. S. *et al*, (2016), "The positive duration of varicella zoster immunoglobulin M antibody test in herpes zoster", *Medicine (Baltimore).* 95(33), e4616.
7. Rezazadeh F., Moshaverinia M., Motamedifar M. *et al*, (2016), "Assessment of anti HSV-1 activity of aloe vera gel extract: an in vitro study", *J Dent (Shiraz).* 17(1), 49-54.
8. Syed Ta, Afzal M., Ahmad S. Ashfaq *et al*, (1997), "Management of genital herpes in men with 0.5% Aloe vera extract in a hydrophilic cream: a placebo-controlled double-blind study", *Journal of Dermatological Treatment.* 8(2), 99-102.

9. Hamman J. H., (2008), "Composition and applications of Aloe vera leaf gel", *Molecules*. 13(8), 1599-616.
10. Sahu Pankaj K., Giri Deen Dayal, Singh Ritu *et al*, (2013), *Therapeutic and medicinal uses of aloe vera: A review*, *Pharmacology & pharmacy* truy cập ngày November 2013, tại trang web [www.scrip.org/journal/pp](http://www.scrip.org/journal/pp).
11. Hashemi Seyyed Abbas, Madani Seyyed Abdollah and Abediankenari Saied, (2015), *The review on properties of aloe vera in healing of cutaneous wounds*, truy cập ngày, tại trang web <http://dx.doi.org/10.1155/2015/714216>.
12. Zandi Keivan, Zadeh Moloud Abbas, Sartavi Kohzad *et al*, (2007), "Antiviral activity of Aloe vera against herpes simplex virus type 2: An in vitro study", *African Journal of Biotechnology*. 6(15), 1770-1773.
13. Habif Thomas, (2015), "Warts, herpes simplex and other viral infections", *Clinical dermatology*, Elsevier Mosby, 481-487.
14. Arvin. Ann M., (1996), "Varicella- Zoster Virus", *Clinical Microbiology Reviews*. 9(3), 361-381.
15. Cohen Jeffrey I., (2013), "Herpes Zoster", *N Engl J Med*. 369, 255-263.
16. Gildea D., Nagel M. A. and Cohrs R. J., (2014), "Varicella-zoster", *Handb Clin Neurol*. 123, 265-83.
17. Yoshikawa Thomas T. and Schmader Kenneth, (2001), "Herpes zoster in older adults", *Clinical infectious diseases*. 32(10), 1481-1486.
18. Cohen Kenneth R., Salbu Rebecca L. and Frank Jerry, (2013), "Presentation and management of herpes zoster (shingle) in the geriatric population", *PT*. 38(4), 217-224.
19. Siberry G. K., Abzug M. J., Nachman S. *et al*, (2013), "Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-

exposed and HIV-infected children: recommendations from the national institutes of health, centers for disease control and prevention, the HIV medicine association of the infectious diseases society of America, the pediatric infectious diseases society, and the American academy of pediatrics", *Pediatr Infect Dis J.* 32 Suppl 2, i-KK4.

20. Bologna Jean L., Jorizzo Joseph L. and Schaffer Julie V., (2012), "Infections, infestations and bites", *Dermatology*, Elsevier, 1328-1334.
21. James William D., Berger Timothy G. and Elston Dirk M., (2006), "Viral diseases", *Andrews' diseases of the skin: Clinical dermatology*, Elsevier, 379-384.
22. Chen J. Y., Chang C. Y., Lin Y. S. *et al*, (2012), "Nutritional factors in herpes zoster, postherpetic neuralgia, and zoster vaccination", *Popul Health Manag.* 15(6), 391-7.
23. Sengupta Sharmila, *Cutaneous herpes zoster*, *Curr Infect Dis Rep*, truy cập ngày 31 July 2013, tại trang web DOI 10.1007/s11908-013-0356-y.
24. Cohen J. I., Brunell P. A., Straus S. E. *et al*, (1999), "Recent advances in varicella-zoster virus infection", *Annals of internal medicine.* 130(11), 922-932.
25. Caunt Anne E., (1969), "The growth of varicella- zoster virus in tissue fragments", *Br. J. exp. Path.* 50(26).
26. Galetta K. M. and Gilden D., (2015), "Zeroing in on zoster: a tale of many disorders produced by one virus", *J Neurol Sci.* 358(0), 38-45.
27. Mueller Niklaus H., Gilden Donald H. and al et, (2008), "Varicella zoster virus infection: Clinical features, molecular pathogenesis of disease, and latency", *Neurol Clin.* 26(3), 675-VIII.



28. Roxas Mario, (2006), "Herpes zoster and postherpetic neuralgia: Diagnosis and therapeutic considerations", *Alternative medicine review*. 11(2), 102-113.
29. Sauerbrei A., (2016), "Diagnosis, antiviral therapy, and prophylaxis of varicella-zoster virus infections", *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 35(5), 723-34.
30. Zerboni Leigh, Sen Nandini, Oliver Stefan L. *et al*, (2014), "Molecular mechanisms of varicella zoster virus pathogenesis", *Nature Reviews Microbiology*. 12, 197-210.
31. Wood Martin, (2002), "Understanding pain in herpes zoster: An essential for optimizing treatment", *The journal of infectious diseases*. 186(Supplement\_1), S78-S82.
32. Habib Thomas P., (2011), "Herpes zoster (Shingles)", *Skin disease : diagnosis and treatment*, Saunders/Elsevier, Edinburgh, 233-241.
33. Oxman M. N., (2009), "Herpes zoster pathogenesis and cell-mediated immunity and immunosenescence", *J Am Osteopath Assoc*. 109(6 Suppl 2), S13-7.
34. Gildea D., (2011), "The neurobiology of varicella zoster virus infection". 37(5), 441-63.
35. Morrow Mark J., (2000), "Bell's palsy and herpes zoster oticus", *Current treatment options in neurology*. 2, 407-416.
36. S. Shaikh and CN. Ta, (2002), "Evaluation and management of herpes zoster ophthalmicus", *Am Fam Physician*. 66, 1723-1730.
37. John Amrita R. and Canaday David H., (2017), "Herpes zoster in older adult", *Infect Dis Clin Am*. 31, 811-826.
38. Bộ môn Da liễu trường Đại học Y Hà Nội, (1992), "Bệnh zona", *Bệnh da liễu*, Nhà xuất bản Y học, 197-200.

39. Bộ môn Da liễu Viện nghiên cứu khoa học y dược lâm sàng 108, (2017), "Bệnh zona", *Giáo trình da liễu*, Nhà xuất bản Y học, 134-144.
40. Gnann John, (2002), "Varicella zoster virus: Atypical presentations and unusual complications", *the journal of infectious diseases*. 186(1), 91-98.
41. Gnann John W. and Whitley Richard J., (2002), "Herpes zoster", *Nejm*. 347(5), 340-346.
42. Narkeviciute Irena and Bernatoniene Jolanta, (2012), *Varicella zoster virus infection in pregnancy*.
43. Leung Alexander K.C. and Barankin Benjamin, (2015), *Herpes zoster in childhood*, Open journal of pediatrics, truy cập ngày March 2015, tại trang web [www.scrip.org/journal/ojped](http://www.scrip.org/journal/ojped).
44. Gildea Don, Cohrs Randall J. and al et, (2009), "Varicella zoster virus vasculopathies: diverse clinical manifestations, laboratory features, pathogenesis, and treatment", *Lancet Neurology*. 8(8), 731.
45. Watson JE. Craddock-, Ridehalgh Margaret KS. and Bourne MS., (1979), "Specific immunoglobulin responses after varicella and herpes zoster", *Journal of Hygiene*. 82(2), 319-336.
46. Kumar Sreeja P., K. Prashanth Shenai, Chatra Laxmikanth *et al*, (2013), "Varicella zoster virus- its pathogenesis, latency & cell-mediated immunity", *Oral & maxillofacial pathology journal*. 4(2), 360-364.
47. Ouwendijk W. J. D., Laing K. J., Verjans Gmgm *et al*, (2013), "T-cell immunity to human Alphaherpesviruses", *Curr opin virol*. 3(4), 452-60.

48. Arvin Ann M., (2008), "Humoral and cellular immunity to varicella-zoster virus: an overview", *The journal of infectious diseases*. 197(Supplement\_2), S58-S60.
49. Schub D., Janssen E., Leyking S. *et al*, (2015), "Altered phenotype and functionality of varicella zoster virus-specific cellular immunity in individuals with active infection", *J Infect Dis*. 211(4), 600-12.
50. See DM., Khemka P., Sahl L. *et al*, (1997), "The role of natural killer cells in viral infections", *Scand. J. Immunol*. 46, 217-224.
51. Bộ môn da liễu Đại học Y Hà Nội, (2017), "Bệnh zona", *Bệnh học da liễu*, Nhà xuất bản Y học, 94-98.
52. Peter C. and Watson N., (2000), "A new treatment for postherpetic neuralgia", *The new England journal of medicine*. 343(21), 1563-1565.
53. Volpi A., Gross G., Hercogova J. *et al*, (2005), "Current management of herpes zoster: the European view", *Am J Clin Dermatol*. 6(5), 317-25.
54. Sanjay Srinivasan, Huang Philemon and Raghavan Lavanya, (2011), "Herpes zoster ophthalmicus", *Current treatment options in neurology*. 13(1), 79-91.
55. Catala Elena and Ferrandiz Marta, (1999), "Acute herpes zoster and postherpetic neuralgia", *Current review of pain*, 130-136.
56. Vogler B. K. and Ernst E., (1999), "Aloe vera: a systematic review of its clinical effectiveness", *Br J Gen Pract*. 49(447), 823-8.
57. Đỗ Tất Lợi, (2005), "Lô hội", *Những cây thuốc và vị thuốc Việt Nam*, Nhà xuất bản Y học Hà Nội, 458-460.
58. Đặng Văn Em, (2006), "Nghiên cứu một số thành phần trong gel và bột lô hội ở Việt Nam", *Tạp chí Y học thực hành*. 540(4), 45-46.

59. Surjushe A., Vasani R. and Saple D. G., (2008), "Aloe vera: a short review", *Indian J dermatol.* 53(4), 163-6.
60. M. Sharrif Moghaddasi and Verma Sandeep Kumar, (2011), "Aloe vera their chemicals composition and application: A review", *Int J Biol Med Res.* 2(1), 466-471.
61. Ahlawat K. S. and Khatkar B. S., (2011), "Processing, food applications and safety of aloe vera products: a review", *J Food Sci Technol.* 48(5), 525-33.
62. Paul Subhashis, Dutta Somit, Chaudhuri Tapas *et al*, (2014), *Anti-inflammatory and protective properties of Aloe vera leaf crude gel in carrageenan induced acute inflammatory rat models*, Vol. 6, 368-371.
63. Shahzad M. N. and Ahmed N., (2013), "Effectiveness of aloe vera gel compared with 1% silver sulphadiazine cream as burn wound dressing in second degree burns", *J Pak Med Assoc.* 63(2), 225-30.
64. Radha M. H. and Laxmipriya N. P., (2015), "Evaluation of biological properties and clinical effectiveness of Aloe vera: A systematic review", *J Tradit Complement Med.* 5(1), 21-6.
65. Ferro V. A., Bradbury F., Cameron P. *et al*, (2003), "In vitro susceptibilities of *Shigella flexneri* and *Streptococcus pyogenes* to inner gel of aloe barbadensis Miller", *Antimicrob agents chemother.* 47(3), 1137-9.
66. Goudarzi M., Fazeli M., Azad M. *et al*, (2015), "Aloe vera gel: Effective therapeutic agent against multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* isolates recovered from burn wound infections", *Chemother Res Pract.* 2015, 639806.

67. Banu A., Sathyanarayana B. and Chattannavar G., (2012), "Efficacy of fresh Aloe vera gel against multi-drug resistant bacteria in infected leg ulcers", *Australas Med J.* 5(6), 305-9.
68. Hayat Mian Khizar, Kumar Tanweer, Ahmad Nazir *et al*, (2016), "In vitro antimicrobial activity of Aloe vera L. extracts against pathogenic bacteria and fungi", *Mycopath* 4(1), 21-27.
69. U. Saleem, S. Riaz, W. Abid *et al*, (2017), "Pharmacological potential of aloe vera and safety studies: An over view ", *IJBPAS.* 6(8), 1551-1561.
70. Boudreau M. D. and Beland F. A., (2006), "An evaluation of the biological and toxicological properties of Aloe barbadensis (miller), Aloe vera", *J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev.* 24(1), 103-54.
71. Rahman S., Carter P. and Bhattarai N., (2017), "Aloe vera for tissue engineering applications", *J Funct biomater.* 8(1).
72. Cock Ian Edwin, (2007), "Antimicrobial activity of aloe barbadensis Miller leaf gel components", *The internet journal of microbiology.*
73. Narayanan Bhargavi and S. Prabhu, (2017), "A review on biological properties of aloe vera plant", *IJJIRST.* 3(9), 131-134.
74. Pandey R. and Mishra A., (2010), "Antibacterial activities of crude extract of Aloe barbadensis to clinically isolated bacterial pathogens", *Appl Biochem Biotechnol.* 160(5), 1356-61.
75. Bałan B. J., Niemcewicz M., Kocik J. *et al*, (2014), "Oral administration of Aloe vera gel, anti-microbial and anti-inflammatory herbal remedy, stimulates cell-mediated immunity and antibody production in a mouse model", *Cent Eur J Immunol.* 39(2), 125-30.

76. Olatunya O. S., Olatunya A. M., Anyabolu H. C. *et al*, (2012), "Preliminary trial of aloe vera gruel on HIV infection", *J Altern Complement Med.* 18(9), 850-3.
77. Mahor Gajendra and Ali Sharique A., (2016), "Recent update on the medicinal properties and use of Aloe vera in the treatment of various ailments", *Biosci. Biotech. Res. Comm.* 9(2), 273-288.
78. Vahedi G, Taghavi M, Maleki AK *et al*, (2011), "The effect of Aloe vera extract on humoral and cellular immune response in rabbit", *African Journal of Biotechnology.* 10(26), 5225-5228.
79. Yu ZhanHai, Jin Che, Xin Ma *et al*, (2009), "Effect of Aloe vera polysaccharides on immunity and antioxidant activities in oral ulcer animal models", *Carbohydrate Polymers.* 75, 307-311.
80. Qiu Z., Jones K., Wylie M. *et al*, (2000), "Modified Aloe barbadensis polysaccharide with immunoregulatory activity", *Planta Med.* 66(2), 152-6.
81. Kim Jang Hoon, Yoon Ju-Yeon, Yang Seo Young *et al*, (2017), "Tyrosinase inhibitory components from aloe vera and their antiviral activity", *Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry.* 32(1), 78-83.
82. Patton Kevin T., (2015), "Support and movement", *Anatomy and physiology*, Elsevier Health Sciences, 202.
83. Chu Anh Tuấn, (2004), *Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng có giá trị chẩn đoán, tiên lượng và kết quả điều trị nhiễm khuẩn huyết ở bệnh nhân bỏng*, Luận án tiến sĩ y học, Học viện Quân Y.
84. Nguyễn Thị Thu Hoài, (2018), "Khảo sát mối liên quan giữa đặc điểm lâm sàng và một số rối loạn chuyển hóa (glucid, lipid, protid) tại khoa

- Da liễu- Bệnh viện đa khoa trung ương Thái Nguyên", *Khoa học & công nghệ*. 89(1), 35-40.
85. Đặng Văn Em và Ngô Xuân Nguyệt, (2005), "Nghiên cứu một số tình hình và đặc điểm lâm sàng bệnh zona điều trị nội trú tại khoa Da liễu BVTƯQĐ 108", *Tạp chí Y học thực hành* 3(505), 27-29.
86. Nguyễn Thị Thu Hoài, (2013), "Mô tả một vài đặc điểm dịch tễ, lâm sàng bệnh zona điều trị tại khoa Da liễu Bệnh viện đa khoa trung ương Thái Nguyên và bệnh viện 103 ", *Tạp chí Khoa Học và Công Nghệ*. 112(2), 237-243.
87. Socan M. and Blaško M., (2007), "Surveillance of varicella and herpes zoster in Slovenia, 1996 – 2005", *Eurosurveillance*. 12(2).
88. Nguyễn Mạnh Cường, (2001), *Nghiên cứu hình thái lâm sàng và đánh giá kết quả điều trị bệnh zona tai*, Luận văn thạc sĩ y học, Đại học Y Hà Nội.
89. Jr. John W. Gnann, (2007), "Chapter 65: Antiviral therapy of varicella-zoster virus infections", *Human Herpesviruses: Biology, Therapy, and Immunoprophylaxis*, Cambridge University Press.
90. Nguyễn Thị Lai, (2005), "Nghiên cứu một số đặc điểm của zona ở người cao tuổi và hiệu quả của acyclovir trong điều trị zona", *Tạp chí Y học Thực hành*. 10, 23-26.
91. Nguyễn Xuân Sơn, Nguyễn Văn Hà và Nguyễn Thị Xuân Hương, (1998), "Đặc điểm dịch tễ và lâm sàng của bệnh zona ngày nay", *Tạp chí Y học Thực hành*. 348, 159-162.
92. Soyuncu Secgin, Berk Yeliz, Eken Cenker *et al*, (2009), "Herpes zoster as a useful clinical maker of underlying cell- mediated immune disorder", *Ann Cad Med Singapore*. 38, 136-138.

93. Rockley P. F. and Tyring S. K., (1994), "Pathophysiology and clinical manifestations of varicella zoster virus infections", *Int J Dermatol.* 33(4), 227-32.
94. Đoàn Anh Tuấn, (1999), *Nghiên cứu một số đặc điểm lâm sàng, chỉ tiêu huyết học, miễn dịch trung gian tế bào ở bệnh nhân zona*, Luận văn thạc sỹ y học, Học viện Quân Y.
95. Wei Li, Zhao Jianguang, Wu Wei *et al*, (2017), "Decreased absolute numbers of CD3+ T cells and CD8+ T cells during aging in herpes zoster patients", *Scientific Reports.* 7(1), 15039.
96. Norowitz Tamar A.Smith-, Josekutty Joby, Tov HadarLev- *et al*, (2009), "IgE anti- varicella zoster virus and other immune responses before, during and after shingles", *Ann Clin Lab Sci.* 39(1), 43-50.
97. Luckheeram R. V., Zhou R., Verma A. D. *et al*, (2012), "CD4(+)T cells: differentiation and functions", *Clin Dev Immunol.* 2012, 925135.
98. Kim N. J., (2016), *The 2015 clinical guidelines for the treatment and prevention of opportunistic infections in HIV-infected Koreans: Guidelines for opportunistic infections*, Vol. 48, 54-60.
99. Tolaifeh Zainab A., Alhattab Mohammed K. and Naher Habeeb S., (2017), "The role of cell mediated immunity in reactivation of latent Varicella- Zoster virus", *International Journal of ChemTech Research.* 10(2), 655-661.
100. Higa K., Noda B., Manabe H. *et al*, (1992), "T-lymphocyte subsets in otherwise healthy patients with herpes zoster and relationships to the duration of acute herpetic pain", *Pain.* 51(1), 111-8.
101. Cauda R., Prasthofer E. F., Tilden A. B. *et al*, (1987), "T-cell imbalances and NK activity in varicella-zoster virus infections", *Viral Immunol.* 1(2), 145-52.



102. Etzioni A., Eidenschenk C., Katz R. *et al*, (2005), "Fatal varicella associated with selective natural killer cell deficiency", *J Pediatr.* 146(3), 423-5.
103. Ihara T., Kamiya H., Starr S. E. *et al*, (1989), "Natural killing of varicella-zoster virus (VZV)-infected fibroblasts in normal children, children with VZV infections, and children with Hodgkin's disease", *Acta Paediatr Jpn.* 31(5), 523-8.
104. Kim C. K., Choi Y. M., Bae E. *et al*, (2018), "Reduced NK cell IFN-gamma secretion and psychological stress are independently associated with herpes zoster", *PLoS One.* 13(2), e0193299.
105. Prakoso Yos Adi and Kurniasih Kurniasih, (2018), "The effects of aloe vera cream on the expression of CD4 + and CD8 + lymphocytes in skin wound healing", *Journal of tropical medicine.* 1, 1-5.
106. Zajkowska A., Garkowski A., Swierzbinska R. *et al*, (2016), "Evaluation of chosen cytokine levels among patients with herpes zoster as ability to provide immune response", *PLoS One.* 11(3), e0150301.
107. Yagi Akira and Yu Byung P., (2015), "Immune modulation of aloe vera: Acemannan and gut microbiota modulator", *Journal of gastroenterology and hepatology research.* 4(8), 1707-1721.
108. Kayode Olaifa Abayomi, (2017), "Effects of aloe vera gel application on epidermal wound healing in the cosmetic rabbit", *International Journal of Research in Medical Sciences.* 5(1), 101-105.
109. Visuthikosol V., Chowchuen Bowornsilp, Sukwanarat Y. *et al*, (1995), *Effect of Aloe vera gel to healing of burn wound– a clinical and histologic study*, Vol. 78, 403-9.

110. Babae Neda, Zabihi Ebrahim, Mohseni Saman *et al*, (2012), "Evaluation of the therapeutic of Aloe vera gel on minor recurrent aphthous stomatitis ", *Dent Res J.* 9(4), 381- 385.
111. Moriyama Mariko, Moriyama Hiroyuki, Uda Junki *et al*, (2016), *Beneficial effects of the genus aloe on wound healing, cell proliferation, and differentiation of epidermal keratinocytes*, truy cập ngày, tại trang web <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0164799>.
112. Abdel Hamid Ahmed A. M. and Soliman Mona F. M., (2015), "Effect of topical aloe vera on the process of healing of full-thickness skin burn: a histological and immunohistochemical study", *Journal of Histology and Histopathology.* 2(1).
113. Đặng Văn Em và Ngô Xuân Nguyệt, (2005), "Kinh nghiệm điều trị bệnh zona bằng acyclovir tại khoa Da liễu BVTUQĐ 108", *Tạp chí Y học Thực hành.* 505(3), 7-10.
114. Klein Alan D. and Penneys Neal S., (1988), "Aloe vera", *Therapy.* 18, 714-720.