

GÓC KHOA HỌC

Sinh bệnh học và mang trùng bệnh Lở Mồm Long Móng

Cập nhật tình hình bệnh Lở Mồm Long Móng

Năm 2019-2020, bệnh Lở Mồm Long Móng (LMLM) do vi rút O gây ra trên gia súc ở Việt Nam bao gồm 3 chủng:

▶ **O/ME-SA/Ind2001e**

▶ **O/ME-SA/PanAsia**

▶ **O/SEA/Mya-98**

Sau năm 2018 không phát hiện chủng O/ME-SA/Ind2001e; O/Cathay và cả vi rút LMLM type A.

Tuy nhiên, đối với type O chúng tôi đã ghi nhận trường hợp **nhiễm đồng chủng** đầu tiên gây bệnh cho lợn vào tháng 3 năm 2019. Một con lợn bị nhiễm cùng lúc hai chủng O/ME-SA/Ind2001e + O/SEA/Mya-98.

Sau khi phân tích, so sánh dữ liệu di truyền gen lưu trữ trong nhiều năm qua, Chi cục Thú y vùng VI nhận thấy có sự tương đồng gen giữa vi rút LMLM nhiễm đồng chủng này với từng chủng vi rút O/ME-SA/Ind2001e và O/SEA/Mya-98 đã từng lưu hành từ năm 2018-2020.

Bảng 1. So sánh sự giống nhau giữa chủng vi rút đồng nhiễm và các chủng vi rút đã lưu hành phổ biến trước đây

So sánh di truyền của chủng **O/Ind2001e nhiễm đồng chủng** với các chủng lưu hành trước đây

TT	Thời gian lấy mẫu	Địa phương (tỉnh)	Gia súc mắc bệnh	Chủng vi rút được xác định trước đây	Giống nhau (%)
1	2019	Khánh Hòa	Lợn	O/Ind2001e	99.7
2	2019	Hà Tĩnh	Bò	O/Ind2001e	99.5
3	2019	Trà Vinh	Bò	O/Ind2001e	99.5
4	2019	Bắc Kạn	Trâu	O/Ind2001e	99.5
5	2019	Tiền Giang	Lợn	O/Ind2001e	99.7
6	2019	Đồng Tháp	Bò	O/Ind2001e	99.7
7	2019	Quảng Nam	Trâu	O/Ind2001e	99.7
8	2020	Quảng Ngãi	Bò	O/Ind2001e	100
9	2020	Quảng Ngãi	Bò	O/Ind2001e	100
10	2020	Tiền Giang	Lợn	O/Ind2001e	99.9

So sánh di truyền của chủng **O/Mya-98 nhiễm đồng chủng** với các chủng lưu hành trước đây

TT	Thời gian lấy mẫu	Địa phương (tỉnh)	Gia súc mắc bệnh	Chủng vi rút được xác định trước đây	Giống nhau (%)
1	2019	Cà Mau	Lợn	O/Mya-98	99.7
2	2019	Bà Rịa - Vũng Tàu	Lợn	O/Mya-98	99.7
3	2019	Bến Tre	Lợn	O/Mya-98	99.7
4	2018	Ninh Bình	Lợn	O/Mya-98	99.7
5	2018	Vĩnh Phúc	Lợn	O/Mya-98	99.7
6	2018	Tiền Giang	Lợn	O/Mya-98	99.7
7	2018	Thanh Hóa	Lợn	O/Mya-98	99.7
8	2018	Lào Cai	Lợn	O/Mya-98	99.7

Bảng 1 cho thấy:

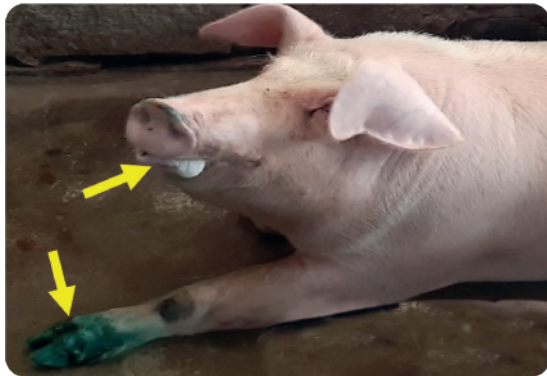
- ▶ 2 chủng ME-SA/Ind2001e + O/SEA/Mya-98 nhiễm đồng chủng ở Việt Nam có tương đồng rất cao (>99%) so với các chủng đã lưu hành trước đây.
- ▶ Theo các nghiên cứu ở một vài quốc gia trên thế giới các trường hợp nhiễm đồng chủng thường xảy ra ở các nước đang lưu hành nhiều type vi rút, gây nguy cơ tạo đột biến tái tổ hợp gen có thể dẫn đến việc phát triển chủng vi rút mới có độc lực cao.
- ▶ Ngoài ra, theo Knowles và Samuel (2003) trên thế giới hiện có 7 type vi rút LMLM O-A-C-Asia1-SAT1-SAT2-SAT-3 được phân biệt bởi sự khác nhau từ 30-50% ở vùng gen VP1. Riêng type O nếu có sự đột biến gây thay đổi > 15% ở vùng gen VP1 sẽ tạo một chủng (topotype) mới.

... Sinh bệnh học và mang trùng bệnh Lở Mồm Long Móng

Sinh bệnh học

Thông thường cơ chế sinh bệnh của vi rút LMLM trải qua 3 giai đoạn chính⁽⁴⁾:

- 1 - Nhiễm vi rút huyết sau 1-2 ngày.
 - 2 - Bắt đầu có biểu hiện lâm sàng vào ngày thứ 3.
 - 3 - Gia súc tạo kháng thể chống lại sự nhân lên của vi rút theo cơ chế sinh học tự nhiên vào ngày thứ 3-4
- Đặc biệt trên lợn, diễn tiến của bệnh thường rất nhanh⁽²⁾



Nguồn CCTY Vùng VI

Mang trùng

Đối với bệnh LMLM hiện tượng mang trùng được ghi nhận khi gia súc đã mắc bệnh, lành bệnh và nếu sau 28 ngày mà vi rút vẫn còn tồn tại trong cơ thể thú thì gọi là mang trùng. Thời gian mang trùng khác nhau tùy loại gia súc:

- Trên bò, thời gian mang trùng khoảng 6 tháng - 3,5 năm;
- Trên cừu, thời gian mang trùng khoảng 9 tháng;
- Trên dê, thời gian mang trùng khoảng 4 tháng;
- Trên trâu, thời gian mang trùng lâu hơn có thể lên đến 5 năm;
- Lợn không mang trùng.

- Trong khoảng 24 giờ vi rút nhân lên ở biểu mô hầu họng hạch amidan.
- Sau khoảng 36 giờ vi rút tiếp tục nhân lên nhiều trong biểu mô hầu họng, hạch amidan, tạo bệnh tích lâm sàng như mụn nước ở bàn chân, mồm và trong khoang miệng.
- Sau giai đoạn hồi phục, RNA của vi rút vẫn còn tồn tại tại các vị trí bệnh tích đến 2 tháng.

Ngoài ra, sự bài thải vi rút và biểu hiện lâm sàng trên lợn nghiêm trọng hơn trâu và bò. Khi nhiễm bệnh, lợn thải ra môi trường một lượng lớn vi rút, hơn một triệu vi rút /lợn/ngày. Nhiều gấp 1.000-3.000 lần so với động vật nhai lại - khoảng 10.000 vi rút/con/ngày.



Theo cơ chế miễn dịch, sau khi mắc bệnh gia súc sẽ tạo kháng thể chống lại mầm bệnh. Riêng đối với bệnh LMLM thì:

- Khi gia súc nhiễm bệnh sẽ tạo ra cả kháng thể kháng protein không cấu trúc và kháng thể kháng protein cấu trúc.
- Khi gia súc được tiêm vắc-xin tinh khiết (đã loại bỏ protein không cấu trúc) thú chỉ tạo kháng thể chống protein cấu trúc
- Khi thú nhiễm trùng dai dẳng, vi rút LMLM tồn tại rất lâu trong cơ thể.

Sự phức tạp của vi rút LMLM trong hiện tượng mang trùng được chứng minh qua nghiên cứu của P. Moonen (2004) như sau:

Bảng 2. Tóm tắt bố trí thí nghiệm

Số bê	Kí hiệu	Tiêm vắc-xin	Nội dung
5 con	1-5	Đủ liều 2ml	• Tất cả 17 con, sau 4 tuần, công cường độ 10.000 ID50. • Bê đối chứng được theo dõi đến 60 ngày và bê số 18 được thả chung với thú bị nhiễm bệnh. • Tất cả bê thí nghiệm được theo dõi đến 609 ngày • Mẫu máu được lấy để xét nghiệm kháng thể • Mẫu swab hầu họng được lấy để kiểm tra vi rút
5 con	6-10	Tiêm 1/4 liều (0,5ml/liều)	
5 con	11-15	Tiêm 1/16 liều (0,125ml/liều)	
2 con	16-17	Không tiêm	

Ghi chú: Khi công cường độ, mục đích tiêm vắc-xin là để gia súc phát bệnh và lành bệnh nhưng không chết nhằm theo dõi sự mang trùng trên từng cá thể.

...

BẢN TIN THÚ Y CẬP NHẬT

... Sinh bệnh học và mang trùng bệnh Lở Mồm Long Móng

Tất cả các bê được theo dõi diễn tiến của bệnh từ lúc tiêm vắc-xin, công cường độc từ ngày 0 đến khi kết thúc thí nghiệm, ngày 609. Các mẫu máu, swab được xét nghiệm các chỉ tiêu như kháng thể IgA, VNT, RT-PCR, phân lập

vi rút,...w. Chúng tôi chỉ trình bày 2 chỉ tiêu:

- Sự tồn tại của kháng thể kháng protein không cấu trúc (NS-antibodies)
- Sự nhiễm vi rút theo thời gian bằng kỹ thuật RT-PCR.

Bảng 3. Kết quả theo dõi kháng thể kháng protein không cấu trúc và sự tồn tại vi rút

B: Kháng thể chống protein không cấu trúc																																							
Ngày sau tiêm phòng	→	0	6	13	23	34	48	63	76	91	104	118	132	146	160	174	195	209	223	237	251	266	287	301	315	329	343	357	385	413	441	469	497	525	553	581	609		
Thú số		% dương tính																																					
1		-	-	+	+	+	+	-	+	+	-	+	-	+	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	22
2		-	-	+	+	+	+	+	+	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	81
3		-	+	+	ns	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	91
4		-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	97
5		-	-	+	ns	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	91
6		-	-	+	+	+	+	-	-	+	+	+	+	-	+	-	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	75
7		-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	70
8		-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	-	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	75
9		-	-	+	+	+	-	-	+	+	-	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	81
10		-	-	ns	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	-	+	-	+	+	+	+	+	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	77
11		-	-	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-	+	-	-	-	-	-	25	
12		-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	-	-	+	+	+	+	+	-	-	-	+	+	+	+	+	+	-	-	+	+	+	+	67
13		-	-	+	+	+	ns	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	77
14		-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	50
15		-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	31	
16		-	-	+	+	+	+	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	14	
17		-	-	+	+	+	+	-	+	+	-	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	-	-	+	+	+	+	-	-	-	+	+	-	-	-	53
18		-	-	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0	
% Bò tiềm chủng đương tính		0	12	94	88	100	76	53	88	88	71	88	47	59	53	53	53	41	71	71	65	71	47	18	41	82	65	65	59	47	59	53	59	47	59	53	59		

B: Xét nghiệm

Ngày sau tiêm phòng →

0613233448637691104118132146160174195209223237251266287301315329343357385413441469497525553581609

Thú số

1	-	+	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	8	
2	-	+	+	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	14	
3	-	+	+	+	+	-	+	-	+	-	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	22	
4	-	+	-	-	+	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	11	
5	-	+	+	+	+	-	+	+	+	-	+	-	+	+	+	-	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	22	
6	-	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	8	
7	-	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	9	
8	-	+	-	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	-	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	36	
9	-	+	-	-	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	14	
10	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	33	
11	-	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	19	
12	-	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	19	
13	-	+	-	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	25	
14	-	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	25	
15	-	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	22	
16	-	+	+	+	-	+	-	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	14	
17	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	31
18	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0	

% dương tính

Kết quả được ghi nhận như sau:

- Kháng thể kháng proteine không cấu trúc được phát hiện từ ngày thứ 13 và kéo dài đến khi kết thúc thí nghiệm. Tuy nhiên điều này không giống nhau giữa các cá thể.
- Sự tồn tại vi rút LMLM:
 - 6 ngày sau khi nhiễm, các mẫu swab hầu họng đều dương tính vi rút
 - Vi rút dương tính không liên tục. Những gia súc được tó màu âm tính ở một số thời điểm nhưng những lần lấy mẫu sau đó lại cho kết quả dương tính.

Tóm lại Bảng 3 cho thấy, **Sự mang trùng vi rút LMLM rất phức tạp, kéo dài nhưng không liên tục.** Việt Nam, một đất nước đang bị dịch bệnh LMLM hoành hành, đang giám sát sự lưu hành vi rút bằng cách xét nghiệm các mẫu probang, trên một con thú kết quả có thể lúc thì dương tính lúc lại âm tính. **Do đó, cần lấy mẫu tại nhiều thời điểm khác nhau trên cùng một con thú.**

Ngoài ra ở bệnh LMLM nhiễm trùng cấp tính có khả năng lây nhiễm cao hơn nhiều so với nhiễm trùng mãn tính (mang trùng). Vì thế, áp dụng các biện pháp An toàn sinh học và thực hiện tiêm phòng đầy đủ là điều rất cần thiết.

BẢN TIN THÚ Y CẬP NHẬT

... Sinh bệnh học và mang trùng bệnh Lở Mồm Long Móng

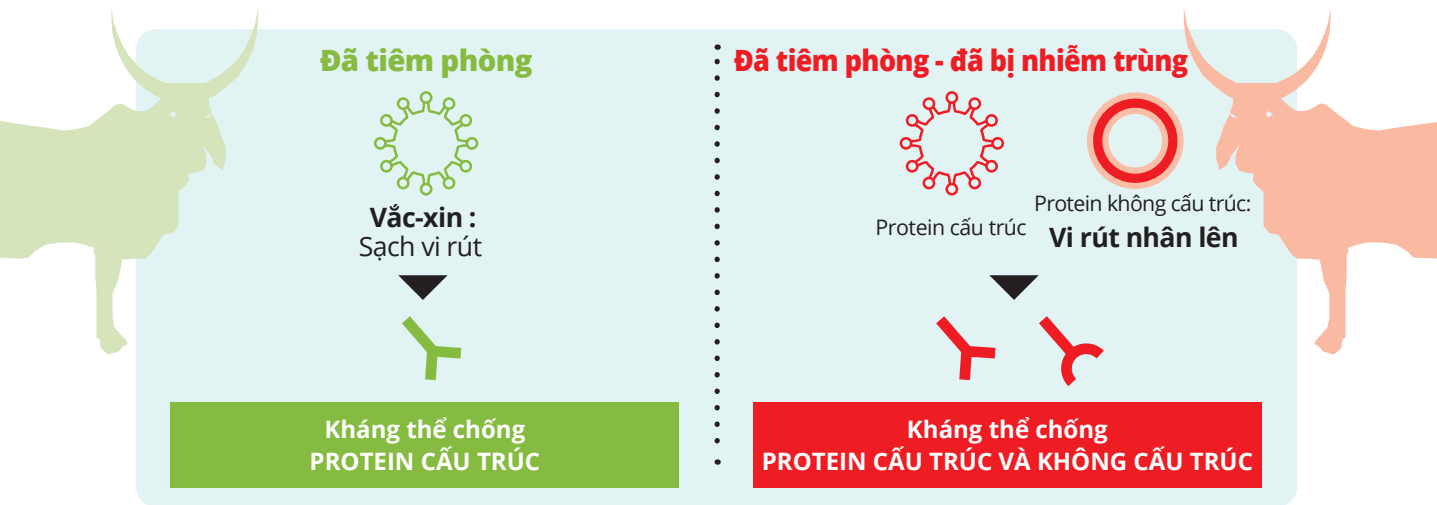
Phân biệt giữa kháng thể do nhiễm vi rút thực địa và kháng thể từ vắc-xin

Việc tiêm vắc-xin cho gia súc sau khi mắc bệnh LMLM hoặc gia súc được tiêm phòng vắc-xin, có thể sẽ làm giảm nhẹ các triệu chứng lâm sàng khi bị nhiễm bệnh nên đôi khi chúng ta không phát hiện được.

Trong quá trình giám sát sự mang trùng, để phân biệt kháng thể do nhiễm tự nhiên hay do vắc-xin (viết tắt là DIVA) sẽ cần xét nghiệm để chẩn đoán phân biệt. Ví dụ như kỹ thuật ELISA hoặc immunoelectrotransfer blot (EITB)⁽³⁾.

Vi:

- Trong quá trình nhân lên của vi rút LMLM cơ thể sản sinh kháng thể kháng lại các **protein không cấu trúc** 2C, 3A, 3D và 3ABC đặc biệt là 3AB, 3ABC, 2B và / hoặc 3C, 2C,... và xét nghiệm 3 ABC giúp xác định sự hiện diện của Protein không cấu trúc
- Riêng kháng thể kháng **protein có cấu trúc** được xác định bởi xét nghiệm định lượng huyết thanh học giúp đánh giá khả năng tạo miễn dịch
- Vắc-xin LMLM chất lượng cao được loại bỏ các protein không cấu trúc; giữ lại các thành phần capsid của protein có cấu trúc (SP). Nên xét nghiệm sẽ âm tính với protein 3ABC



Tóm lại,

- Thú có kháng thể chống protein không cấu trúc là do bị nhiễm vi rút hoặc dùng vắc-xin còn tồn tại protein không cấu trúc (vắc-xin chưa tinh khiết)
- Thú có số lượng kháng thể cao chống lại protein có cấu trúc sẽ được bảo hộ chống bệnh

Tóm tắt:

- Năm 2019-2020, tại Việt Nam lưu hành 3 chủng vi rút LMLM: O/ME-SA/PanAsia, O/SEA/Mya-98, O/ME-SA/Ind2001e với đa số các ổ dịch bị gây ra bởi O/Ind2001e. Ngoài ra Việt Nam ghi nhận được 2 trường hợp nhiễm đồng chủng (O/Mya-98 và O/Ind2001e) nguyên nhân có thể có nhiều vi rút đang lưu hành trên thực địa.

Tài liệu tham khảo:

- Cục Thú y, 2020. Công văn số 2116/TY-DT, ngày 01/12/2020 về việc cập nhật thông tin về lưu hành virus CGC, LMLM và khuyến cáo sử dụng vắc-xin.
- Carolina Stenfeldt, 2016. The Pathogenesis of Foot-and-Mouth Disease in Pigs. *Front. Vet. Sci.* 3:41.
- D.P. King và cs. The use of non-structural proteins to differentiate between vaccinated and infected animals. *Middle East – OIE Regional Commission*.
- P. Moonen và cs, 2004. Detection of carriers of foot-and-mouth disease virus among vaccinated cattle. *Veterinary Microbiology* 103 (2004) 151–160.
- S. Alexandersen và cs, 2003. The Pathogenesis and Diagnosis of Foot-and-Mouth Disease. *J. Comp. Path.* 2003, Vol. 129, 1–36
- N. J. Knowles và A.R. Samuel, 2003. Molecular epidemiology of foot-and-mouth disease virus. *Virus Research* 91 (2003) 65/80

- Do đó trong công tác kiểm dịch cần kiểm soát ngăn chặn vi rút LMLM từ bên ngoài vào Việt Nam và tiêm phòng vắc-xin công lực cao $\geq 6PD50$ là một biện pháp giúp tăng cường khả năng bảo hộ của gia súc với các chủng vi rút đang lưu hành trên thực địa và giảm thiểu thiệt hại do dịch bệnh vì vắc-xin có thể ngăn chặn hoặc làm giảm sự nhân lên của vi rút trong cơ thể gia súc.
- Khi giám sát lưu hành bệnh LMLM cần lấy mẫu xét nghiệm kháng thể 3ABC và lấy mẫu probang để phát hiện tình trạng mang trùng.
- Chú trọng giám sát sau tiêm phòng bằng ELISA / VNT, đặc biệt là VNT vì xét nghiệm này giúp xác định tỉ lệ bảo hộ để từng bước khống chế bệnh LMLM và xây dựng cơ sở an toàn dịch bệnh.

BS Nguyễn Thanh Phương, BSTY, Thạc Sĩ

Giám Đốc Trung Tâm Chẩn Đoán

Chi Cục Thú Y Vùng VI