

ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG Ở BỆNH NHÂN SỐT DO *RICKETTSIACEAE* ĐƯỢC ĐIỀU TRỊ TẠI BỆNH VIỆN QUÂN Y 103 VÀ BỆNH VIỆN TRUNG ƯƠNG QUÂN ĐỘI 108

Nguyễn Hoàng Thành¹, Hoàng Tiến Tuyên¹, Phạm Văn Chung²

TÓM TẮT

Mục tiêu: Xác định đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng ở bệnh nhân (BN) sốt do *Rickettsiaceae*. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu hồi cứu kết hợp tiền cứu, mô tả 88 BN được chẩn đoán sốt do *Rickettsiaceae* điều trị tại Bệnh viện Quân y 103 và Bệnh viện TWQĐ 108. **Kết quả:** Tỷ lệ nam 62,5%; sống tại vùng đồng bằng: 88,6%; hoạt động phơi nhiễm do làm ruộng, vườn: 45,5%, bộ đội dã ngoại: 21,6%; các bệnh lý nền thường gặp: Tăng huyết áp (12,5%), đái tháo đường (5,7%). Triệu chứng: Sốt đột ngột: 98,9%; sốt nóng: 100%; sốt gai rét: 78,4%. 39,8% BN xuất hiện vết loét; tất cả BN đều có một vết loét tại vị trí thường gặp là bẹn, tầng sinh môn (45,5%) và ngực, lưng (30,3%). Hạch ngoại vi to: 25%; xung huyết da: 47,7%; ban dát sẩn: 28,4%; ran nổ ở phổi: 27,3%; gan và lách to: 18,2%; viêm màng não: 10,2%; tụt huyết áp: 4,2%. BC > 10 G/l (33%); Hb < 120 g/l (27,3%); PLT < 150 G/l (72,7%); ure > 7,5 mmol/l (11,8%); ALT > 80 U/l (72,7%); bilirubin toàn phần > 17 μ mol/l (30%); CRP > 100 mg/l (21,4%). **Kết luận:** Việc hiểu sâu sắc các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của BN sốt do *Rickettsiaceae* giúp bác sĩ chẩn đoán và điều trị kịp thời, qua đó giảm chi phí điều trị và hạn chế các trường hợp tử vong.

* Từ khóa: *Rickettsiaceae*; Đặc điểm lâm sàng; Đặc điểm cận lâm sàng.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Rickettsiosis là một nhóm bệnh có thể gây dịch do chi vi khuẩn *Rickettsia* và *Orientia* ký sinh nội bào gây ra, thông qua trung gian truyền bệnh là động vật chân đốt. *Rickettsiosis* có biểu hiện lâm sàng đa dạng, với đặc điểm chung là sốt cao, giãn mạch, ban dát sẩn, vết loét, sưng hạch và trạng thái Typhos. Hơn nữa, các vi khuẩn thuộc họ *Rickettsiaceae* không thể nuôi cấy ở môi trường thông thường, phương pháp sinh học phân tử có độ nhạy và đặc hiệu cao để chẩn đoán xác định mầm bệnh chưa được thực hiện tại

nhiều cơ sở y tế do hạn chế về phương tiện máy xét nghiệm. Do đó, chẩn đoán bệnh do *Rickettsiaceae* gặp rất nhiều khó khăn. Việc hiểu rõ đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của BN sốt do *Rickettsiaceae* có giá trị định hướng giúp chẩn đoán và điều trị kịp thời, hạn chế các biến chứng, chi phí điều trị và các trường hợp tử vong. Xuất phát từ những thực trạng trên, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm: *Xác định một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng ở BN sốt do Rickettsiaceae được điều trị tại Bệnh viện Quân y 103 và Bệnh viện Trung ương Quân đội 108.*

¹Bộ môn - Khoa Truyền nhiễm, Bệnh viện Quân y 103, Học viện Quân y

²Viện Lâm sàng các Bệnh Truyền nhiễm, Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

Người phản hồi: Nguyễn Hoàng Thành (hoangthanh27081991hvqy@gmail.com)

Ngày nhận bài: 04/6/2020

Ngày bài báo được đăng: 22/6/2020

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng, địa điểm và thời gian nghiên cứu

88 BN sốt do *Rickettsiaceae* được điều trị tại Khoa Truyền nhiễm, Bệnh viện Quân y 103 và Viện Lâm sàng các Bệnh Truyền nhiễm, Bệnh viện TWQĐ 108 từ 01/2014 - 6/2019.

- Hồi cứu: 62 BN sốt do *Rickettsiaceae* nhập viện và điều trị từ 01/2014 - 5/2018.

- Tiến cứu: 26 BN sốt do *Rickettsiaceae* nhập viện và điều trị từ 6/2018 - 6/2019.

* *Tiêu chuẩn lựa chọn*: Theo tiêu chuẩn của Trung tâm Kiểm soát dịch bệnh đối với bệnh Tick - Borne *Rickettsia* - 2008 [5]:

- Đặc điểm lâm sàng: BN > 15 tuổi, sốt > 38°C, có một hoặc nhiều triệu chứng sau đây: Nhức đầu, đau cơ, sẩn, nổi mề đay, thiếu máu, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu hoặc tăng enzym gan.

- Xét nghiệm: Phát hiện DNA của họ vi khuẩn *Rickettsiaceae* trong mẫu máu hoặc vết loét của BN thông qua xét nghiệm PCR.

* *Tiêu chuẩn loại trừ*:

- Bệnh nhân mang thai, cho con bú, < 15 tuổi.

- Đồng nhiễm với các tác nhân khác như sốt xuất huyết, virus viêm gan, HIV, sốt rét, sởi, *Rubella*.

- Bệnh nhân đã được hóa trị liệu cho bất kỳ bệnh ung thư.

- Bệnh nhân không đồng ý tham gia vào nghiên cứu.

2. Phương pháp nghiên cứu

* *Thiết kế nghiên cứu*: Mô tả cắt ngang kết hợp hồi cứu và tiến cứu.

* *Phương pháp nghiên cứu*:

- Xác định *Rickettsiaceae* bằng máy Real-time PCR (hãng Agilent, Mỹ) tại Khoa Sinh học Phân tử, Bệnh viện TWQĐ 108. Đầu tiên, tách chiết DNA từ mẫu máu toàn phần hoặc mẫu mô bằng Blood genomic DNA isolation Mini Kit (hãng Norgen, Canada). Tiếp theo, thực hiện phản ứng PCR có độ đặc hiệu và độ nhạy của quy trình tương ứng là 100% và 20 copies/phản ứng.

- Thu thập số liệu qua bệnh án lưu trữ, tất cả bệnh án nghiên cứu được đăng ký theo mẫu biểu thống nhất.

* *Nội dung nghiên cứu*:

- Phân bố BN theo tuổi, giới, khu vực sinh sống, tiền sử bệnh mạn tính, tiền sử phơi nhiễm với các yếu tố nguy cơ gây bệnh.

- Triệu chứng lâm sàng: Đặc điểm sốt (khởi phát, tính chất, mức độ, thời gian), đặc điểm vết loét, các ban trên da, viêm hạch bạch huyết, phù, tụt huyết áp, tần số thở, gan to, lách to, ran tại phổi, tràn dịch ổ bụng, thay đổi trạng thái tâm thần, dấu hiệu màng não.

- Tìm hiểu các chỉ số cận lâm sàng: Số lượng hồng cầu (T/l); hemoglobin (g/l); số lượng bạch cầu (G/l); tỷ lệ bạch cầu trung tính (%); tiểu cầu (G/l); tỷ lệ prothrombin (%); AST, ALT (U/l); albumin (g/l); bilirubin toàn phần (μmol/l); ure máu (mmol/l); creatinin máu (μmol/l); CRP (mg/l); PCT (ng/ml); X-quang tim phổi ở BN có kết quả Real-time PCR *Rickettsiaceae* dương tính.

* *Xử lý số liệu*: Bằng phần mềm SPSS 22.0.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU VÀ BÀN LUẬN

1. Đặc điểm dịch tễ học

Bảng 1: Một số đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu.

Đặc điểm		Số BN	Tỷ lệ (%)
Tuổi trung bình (nhỏ nhất - lớn nhất)		51,0 ± 16,5 (15 - 84)	
Nhóm tuổi từ 15 - 60		58	65,9
Giới tính nam		55	62,5
Khu vực đồng bằng		78	88,6
Bệnh lý nền	Đái tháo đường	5	5,7
	Tăng huyết áp	11	12,5
	Nghiện rượu	2	2,3
	Bệnh gan mạn tính	2	2,3
	Khác	18	20,5
Hoạt động phơi nhiễm	Làm ruộng, vườn	40	45,5
	Bộ đội dã ngoại	19	21,6
	Không rõ	29	33,0

Tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu: 51,0 ± 16,5 (trẻ nhất 15 tuổi, lớn nhất 84 tuổi), tương tự với nghiên cứu của Vũ Minh Điền (tuổi trung bình 52,7 ± 17,3) [2]. Nhóm tuổi từ 15 - 60 chiếm tỷ lệ cao nhất (65,9%). Tỷ lệ nam cao gấp 2 lần nữ, khác biệt so với nghiên cứu của Vũ Minh Điền (nam: 55,2% và nữ: 44,8%) và Phạm Thị Thanh Thủy (nam: 50,6% và nữ: 49,4%). Theo chúng tôi, tỷ lệ nam/nữ phản ánh sự khác biệt trong yếu tố phơi nhiễm cũng như đối tượng được điều trị là quân nhân và nông dân nên tỷ lệ nam cao hơn nữ [3]. Tỷ lệ hoạt động phơi nhiễm chủ yếu gặp ở BN làm ruộng, vườn (45,5%), tiếp đến là bộ đội dã ngoại (21,6%), kết quả này thấp hơn so với nghiên cứu của Vũ Minh Điền (48,5%), Lê Văn An (46,8%), Cao Thành Vân (75,7%). Khác biệt này có thể do địa điểm nghiên cứu của chúng tôi là bệnh viện quân y nên ngoài BN thông thường còn có bộ đội thường xuyên tập luyện và dã ngoại hành quân, do đó có nguy cơ cao với bệnh sốt mò [1, 4]. Tỷ lệ BN có bệnh lý nền cao nhất là tăng huyết áp (12,5%), tiếp đó là đái tháo đường (5,7%); kết quả này thấp hơn so với nghiên cứu của Vũ Minh Điền (24,6%) [2].

2. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng

Bảng 2: Các triệu chứng lâm sàng.

Triệu chứng		Số BN	Tỷ lệ (%)	Triệu chứng	Số BN	Tỷ lệ (%)
Sốt	Đột ngột	87	98,9	Xung huyết da	42	47,7
	Sốt nóng	88	100,0	Ban dát sẩn	25	28,4
	Gai rét	69	78,4	Ban xuất huyết	1	1,1
	Rét run	12	13,6	Hạch to	22	25
	Nhiệt độ trung bình	39,42 ± 0,46°C		Phù	2	2,3
Có vết loét		35	39,8	Mạch nhiệt phân ly	3	3,4
Số lượng	Một vết	35	100,0	Tụt huyết áp	4	4,5
	Hai vết	0	0,0	Tần số thở trung bình	19,64 ± 2 chu kỳ/phút	
Vị trí	Đầu mặt cổ	3	9,1	Tần số thở > 25 chu kỳ/phút	4	4,5
	Vai, cánh tay	4	12,1	Ran nổ	24	27,3
	Ngực, lưng	10	30,3	Ran ẩm	4	4,5
	Bụng, mạn sườn	1	3,0	Gan to	8	9,1
	Bẹn, tăng sinh môn	15	45,5	Lách to	8	9,1
Đùi, mông		2	6,1	Tràn dịch ổ bụng	4	4,5
Rối loạn ý thức		8	9,1	Hội chứng màng não	9	10,2

Tất cả BN đều có sốt; thường gặp nhất là khởi phát sốt đột ngột, sốt nóng, sốt có gai rét; tỷ lệ BN khởi phát sốt đột ngột trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn của Vũ Minh Điền (71,9%) và Phạm Thị Thanh Thủy (64,9%); khác biệt này có thể do thời điểm BN vào viện ở các nghiên cứu là khác nhau. 39,8% BN xuất hiện vết loét; tất cả những BN này đều có một vết loét; vị trí thường gặp nhất là bẹn, tăng sinh môn (45,5%) và ngực, lưng (30,3%). Tỷ lệ BN sưng hạch ngoại vi (25%) cao hơn so với nghiên cứu của Vũ Minh Điền (23,4%), nhưng thấp hơn kết quả nghiên cứu của Phạm Thị Thanh Thủy (63,7%); khác biệt có thể do khác nhau về đối tượng nghiên cứu, thời điểm BN nhập viện và tiêu chí xác định hạch của từng nghiên cứu [2, 3]. Triệu chứng hô hấp hay gặp là ran nổ (27,3%); tương tự kết quả nghiên cứu của Vũ Minh Điền [2].

Tỷ lệ gan, lách to trong nghiên cứu của chúng tôi (9,1%) tương tự nghiên cứu của Vũ Minh Điền với 12,6% BN gan to và 6,6% BN lách to nhưng thấp hơn số liệu của Phạm Thị Thanh Thủy (55,0% và 17,9%), Hamaguchi (gan và/hoặc lách to: 43,7%). Sự khác nhau có thể do tiêu chí xác định gan, lách to và đối tượng nghiên cứu khác nhau [3, 6]. Tỷ lệ BN viêm màng não trong nghiên cứu của chúng tôi tương tự tỷ lệ biểu hiện thần kinh gặp ở 18 ca (10,8%) trong tổng số 167 ca bệnh do vi khuẩn thuộc họ *Rickettsia* trong nghiên cứu của Vũ Minh Điền, trong đó 6 BN có viêm não đơn thuần và 12 BN có viêm não màng não [2]. Viêm màng não và hội chứng viêm não xảy ra ở 9/72 BN sốt mò trong một báo cáo từ Thái Lan [8].

Bảng 3: Các chỉ số cận lâm sàng.

Chỉ số cận lâm sàng		Số BN	Tỷ lệ (%)	Chỉ số cận lâm sàng	Số BN	Tỷ lệ (%)
Hb < 120 g/l		24/88	27,3	CRP > 100 mg/l	3/14	21,4
Bạch cầu > 10 G/l		29/88	33,0	PCT > 10 ng/ml	2/48	4,2
Bạch cầu trung tính > 70%		47/88	53,4	AST > 80 U/l	66/88	75,0
Tiểu cầu < 150 G/l		64/88	72,7	ALT > 80 U/l	64/88	72,7
X-quang tim phổi	Có tổn thương	32/79	40,5	Bilirubin toàn phần > 17 μ mol/l	24/80	30,0
	Dày tổ chức kẽ	5/79	6,3	Albumin < 35 g/l	40/60	66,7
	Thâm nhiễm 1 bên	8/79	10,1	Prothrombin < 70%	2/20	10,0
	Thâm nhiễm lan tỏa	4/79	5,1	Ure > 7,5 mmol/l	10/85	11,8
	Mờ góc sườn oành	11/79	13,9	Creatinin > 110 μ mol/l	6/85	7,1

Thiếu máu gặp ở 27,3% BN. Theo chúng tôi, thiếu máu nhẹ có thể liên quan đến tình trạng sốt cao kéo dài nhiều ngày, cũng như tình trạng dinh dưỡng kém ở BN; thiếu máu nặng có thể liên quan đến xuất huyết tiêu hóa và tình trạng giảm sinh tủy hoặc hoạt hóa quá mức đại thực bào. Hiện tượng này đã được báo cáo trong nghiên cứu của Loussaief [7]. Tăng bạch cầu gặp ở 33% số BN, kết quả này tương đương nghiên cứu của Vũ Minh Điền (35,7%) và Hamaguchi (40,7%) [2, 6]. Giảm tiểu cầu chiếm 72,7%; về mặt sinh lý bệnh, vi khuẩn thuộc họ *Rickettsiaceae* gây bệnh chủ yếu ở các tế bào nội mô mạch máu gây tổn thương vi mạch, kích thích quá trình tiêu thụ tiểu cầu, dẫn đến giảm tiểu cầu máu toàn phần. Mức độ giảm tiểu cầu là một yếu tố tiên lượng nặng trong nghiên cứu của Phạm Thị Thanh Thủy [3].

Tổn thương phổi trên phim X-quang thường thấy các biểu hiện: Mờ góc sườn hoành (13,9%), thâm nhiễm 1 bên (10,1%),

dày tổ chức kẽ (6,3%). Do khác nhau về ngôn ngữ mô tả trên phim X-quang, thống kê về đặc điểm tổn thương phổi trong nghiên cứu của chúng tôi có sự khác biệt so với Vũ Minh Điền (33,2% tổn thương phổi kẽ; 2,3% có tổn thương cả nhu mô và mô kẽ trên X-quang) [2]. Nhóm BN sốt mờ của Phạm Thị Thanh Thủy có tỷ lệ tổn thương phổi trên X-quang cao hơn nghiên cứu của chúng tôi: trong tổng số 54,2% BN tổn thương phổi, có 50% tổn thương dạng lưới nốt 1 hoặc 2 bên; thâm nhiễm nốt 1,4%; thâm nhiễm thùy phổi 13,8%; dày rãnh liên thùy 5,6% [3]. Sự khác biệt này là do thiết kế nghiên cứu của chúng tôi là hồi cứu, chất lượng phim X-quang kém, không mô tả chi tiết tổn thương như nghiên cứu tiền cứu của các tác giả trên.

Tỷ lệ BN tổn thương gan tăng AST, ALT lần lượt là 75% và 72,7%; rối loạn chức năng gan là biểu hiện rất phổ biến trong sốt do *Rickettsiaceae*, tất cả các thông số về chức năng gan đều có thể bị

ảnh hưởng. Cũng chính vì lẽ đó, cơ quan kiểm soát dịch bệnh Mỹ (CDC) đã lấy tăng enzym gan là một trong những tiêu chí nghi ngờ BN sốt do *Rickettsiaceae* [5].

KẾT LUẬN

Sốt do *Rickettsiaceae* thường gặp ở nam (62,5%); sống tại vùng đồng bằng (88,6%); hoạt động phơi nhiễm chủ yếu gặp ở BN làm ruộng, vườn (45,5%) và bộ đội dã ngoại (21,6%). Các bệnh lý nền thường gặp: Tăng huyết áp (12,5%), đái tháo đường (5,7%). Triệu chứng: Sốt đột ngột (98,9%); sốt nóng (100%); sốt gai rét (78,4%). 39,8% BN xuất hiện vết loét; tất cả những BN này đều có một vết loét tại vị trí thường gặp là bẹn, tăng sinh môn (45,5%) và ngực, lưng (30,3%). Sốt do *Rickettsiaceae* thường gây tổn thương nhiều cơ quan: hạch ngoại vi to (25%); xung huyết da (47,7%); ban dát sần (28,4%); ran nhỏ ở phổi (27,3%); gan và lách to (18,2%); viêm màng não (10,2%); tụt huyết áp (4,2%). Các chỉ số BC > 10 G/l (33%); Hb < 120 g/l (27,3%); PLT < 150 G/l (72,7%); ure > 7,5 mmol/l (11,8%); ALT > 80 U/l (72,7%); bilirubin toàn phần > 17 µmol/l (30%); CRP > 100 mg/l (21,4%).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Lê Văn An. Nghiên cứu về lâm sàng và dịch tễ học và chẩn đoán bệnh sốt mò bằng kỹ thuật khuếch đại gen ở bệnh nhân điều trị

tại Bệnh viện Trung ương Huế. Tạp chí Y học Thực hành 2008; 521:68-73.

2. Vũ Minh Điền. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả điều trị bệnh do *Rickettsia* tại Bệnh viện Nhiệt đới Trung ương (3/2015 - 3/2018). Luận án Tiến sĩ Y học. Trường Đại học Y Hà Nội 2019.

3. Phạm Thị Thanh Thủy. Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, phương pháp chẩn đoán và điều trị bệnh sốt mò. Luận án Tiến sĩ Y học. Trường Đại học Y Hà Nội 2007.

4. Cao Thành Vân. Nghiên cứu một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng thường gặp và kết quả điều trị bệnh sốt mò tại Bệnh viện Đa khoa Quảng Nam (từ năm 2015 - 2017). Tạp chí Y học Thực hành 2018; 568:54-61.

5. CDC. Tick-born Rickettsial disease case report. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) 2008.

6. Hamaguchi S, Cuong NC, Tra DT, et al. Clinical and epidemiological characteristics of scrub typhus and murine typhus among hospitalized patients with acute undifferentiated fever in Northern Vietnam. The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene 2015; 92(5):972-978.

7. Loussaief C, Toumi A, Ben HB, et al. Macrophage activation syndrome: Rare complication of murine typhus. Pathologie - Biologie 2014; 62(1):55-56.

8. Silpapojakul K, Ukkachoke C, Krisanapan S, et al. Rickettsial meningitis and encephalitis. Archives of Internal Medicine 1991; 151(9):1753-1757.