

ĐẶC ĐIỂM DỊCH TỄ HỌC LÂM SÀNG BỆNH MURINE TYPHUS TẠI VIỆT NAM

Nguyễn Mạnh Trường^{1,2}, Nguyễn Vũ Trung^{1,2},
Lê Thị Hội², Phạm Ngọc Thạch¹.

Mục tiêu: nghiên cứu đặc điểm dịch tễ học lâm sàng bệnh Murine typhus tại Việt Nam. **Đối tượng và phương pháp:** nghiên cứu mô tả cắt ngang tiến cứu bệnh nhân có biểu hiện sốt và có kết quả xét nghiệm realtime PCR dương tính với *R typhi* tại các điểm nghiên cứu từ 8 vùng sinh thái trên cả nước từ 06/2018 đến 06/2019. **Kết quả:** 56 bệnh nhân được khẳng định nhiễm *R. typhi* gặp ở tất cả các vùng sinh thái, nhiều nhất là Hà Nội (23 ca), Thái Nguyên (8 ca). Bệnh gặp ở các nhóm tuổi, từ trẻ em đến người già. Trong đó, chiếm tỷ lệ cao nhất là nhóm tuổi từ 31 - 45, tỷ lệ nam (62,5%) cao hơn nữ (37,5%). Bệnh gặp ở nhiều ngành nghề khác nhau. Trong đó, hay gặp nhất là nông dân. Bệnh rải rác trong năm, tăng cao vào mùa mưa. Các bệnh nhân được điều trị ở tuyến dưới thường không chẩn đoán được bệnh. **Kết luận:** bệnh Murine typhus là bệnh gặp phổ biến ở Việt Nam, ở nhiều lứa tuổi và nhiều địa phương, ngành nghề. Bệnh xảy ra rải rác trong năm.

Từ khóa: Murine typhus, sốt do bọ chét chuột truyền, Rickettsia typhi, dịch tễ lâm sàng.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Murine typhus hay còn gọi là bệnh sốt chuột, bệnh sốt phát ban do bọ chét chuột truyền là bệnh truyền nhiễm do *R. typhi* thuộc họ Rickettsiaceae, chi Rickettsia và nhóm sốt phát ban (typhus Group) gây nên^[1,2]. Bệnh mới được phát hiện từ những năm đầu thế kỷ 20 nhưng đã được báo cáo rộng rãi khắp thế giới: châu Mỹ với cao điểm hơn 5000 ca bệnh mỗi năm (ở những năm đầu thập kỷ 40), châu Âu, châu Phi, châu Á, Australia... và gần đây là từ các nước Đông Nam Á như Lào, Thái Lan, Myanma, Indonesia...^[3]. Murine typhus là bệnh của chuột và các động vật có vú nhỏ, phổ biến nhất là chuột *Rattus rattus* và *R. norvegicus* với trung gian truyền bệnh là bọ chét chuột (*Xenopsylla cheopis*) ưa hút máu chuột và các động vật khác kể cả người, người bị nhiễm bệnh do *R. typhi* từ phân của bọ chét xâm nhập qua vết đốt hoặc qua da bị xây xước hoặc do hít, rơi phân của bọ chét chứa mầm

bệnh vào niêm mạc mắt^[4]. Tại Việt Nam, ổ bệnh (chuột), trung gian truyền bệnh (bọ chét chuột) rất phổ biến và phân bố rộng khắp. Mặt khác, các triệu chứng lâm sàng của bệnh Murine typhus thường khá đa dạng: sốt, đau đầu, mẩn ngứa, phát ban... rất giống với các bệnh truyền nhiễm khác và không có biểu hiện gì đặc biệt trên lâm sàng^[5]. Nhằm góp phần đánh giá sự phân bố của bệnh và các đặc điểm dịch tễ học lâm sàng chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với **mục tiêu** tìm hiểu: Đặc điểm dịch tễ học lâm sàng bệnh Murine typhus tại Việt Nam.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

Đối tượng nghiên cứu: gồm 56 bệnh nhân được chẩn đoán xác định nhiễm *R. typhi* được điều trị tại các bệnh viện tuyến tỉnh, hoặc tuyến trung ương tại 27 bệnh viện tương ứng ở 8 vùng sinh thái trên cả nước, gồm các vùng: Tây Bắc (Lai Châu, Điện Biên), Đông Bắc (Cao Bằng, Thái Nguyên, Quảng Ninh, Hà Giang, Phú Thọ), Đồng bằng Sông Hồng (Hưng Yên, Hà Nội (NHTD), Nam Định), Bắc Trung bộ (Thanh Hóa, Nghệ An, Hà Tĩnh, Thừa Thiên Huế), Nam Trung bộ (Phước Yên, Khánh Hòa), Tây Nguyên (Kon Tum, Đắk Lắk), Đông Nam bộ (Bình Phước, Tây Ninh, Bệnh viện Chợ Rẫy, Bệnh viện Bệnh nhiệt đới thành phố Hồ Chí Minh, Bình Thuận), Tây Nam bộ (Đồng Tháp, Sóc

⁽¹⁾Trường Đại học Y Hà Nội. ⁽²⁾Bệnh viện Bệnh nhiệt đới Trung ương.

Ngày nhận bài: 29/4/2020.

Ngày phân biệt xong: 10/5/2020.

Ngày duyệt đăng: 16/6/2020.

Người chịu trách nhiệm nội dung khoa học: Nguyễn Mạnh Trường, Bộ môn Truyền nhiễm, Trường Đại học Y Hà Nội.

Điện thoại: 0975911064. E-mail: manhtruong33@gmail.com

Trăng, Cần Thơ, Kiên Giang) trong thời gian từ 06/2018 đến 06/2019. Tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh Murine typhus gồm^[1,2]: lâm sàng bệnh nhân có biểu hiện sốt cấp tính hoặc sốt kéo dài và có triệu chứng nghi ngờ nhiễm Rickettsiaceae như có vết loét, phát ban, da xung huyết, hạch to... Chẩn đoán xác định bằng xét nghiệm realtime PCR máu dương tính với *R. typhi*. Tiêu chuẩn loại trừ: bệnh nhân có biểu hiện lâm sàng hoặc cận lâm sàng rõ ràng của nhiễm trùng hoặc căn nguyên khác. Bệnh nhân đồng nhiễm các căn nguyên khác như: cấy máu dương tính, NS1, cúm... dương tính. Bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu.

Phương pháp

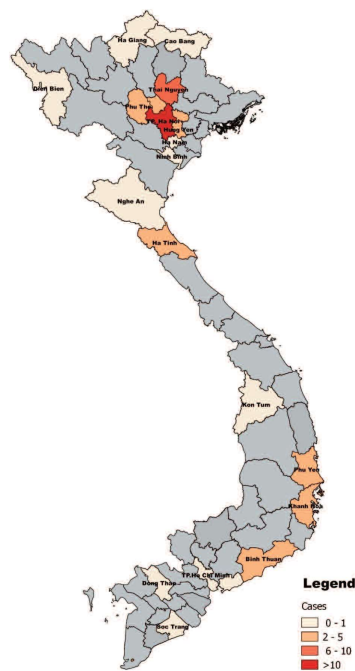
Thiết kế nghiên cứu: nghiên cứu mô tả cắt ngang tiến cứu. Quy trình tuyển chọn bệnh nhân vào nghiên cứu: các bệnh nhân có biểu hiện lâm sàng sốt được hỏi bệnh, thăm khám lâm sàng và làm các xét nghiệm chẩn đoán căn nguyên. Các trường hợp không xác định được căn nguyên thông thường (như cúm, sốt xuất huyết, sốt rét, nhiễm khuẩn huyết...) sẽ được lưu mẫu bệnh phẩm gửi về Bệnh viện Bệnh nhiệt đới Trung ương làm xét nghiệm chẩn đoán sốt mò, bệnh Murine typhus, sốt Q hay bệnh do *Rickettsia* spp. Các bệnh nhân có kết quả xét nghiệm realtime PCR dương tính với *R. typhi* sẽ được đưa vào nghiên cứu.

Phương pháp chọn mẫu: chọn mẫu thuận tiện, tất cả các bệnh nhân có kết quả dương tính với *R. typhi* đều được đưa vào nghiên cứu. Kỹ thuật xét nghiệm realtime PCR phát hiện *R. typhi* được thực hiện theo sơ đồ 1^[6].

Xử lý số liệu: số liệu sau khi thu thập được làm sạch, nhập vào máy tính và xử lý bằng phần mềm SPSS 16.0, tính tỷ lệ % và giá trị trung bình.

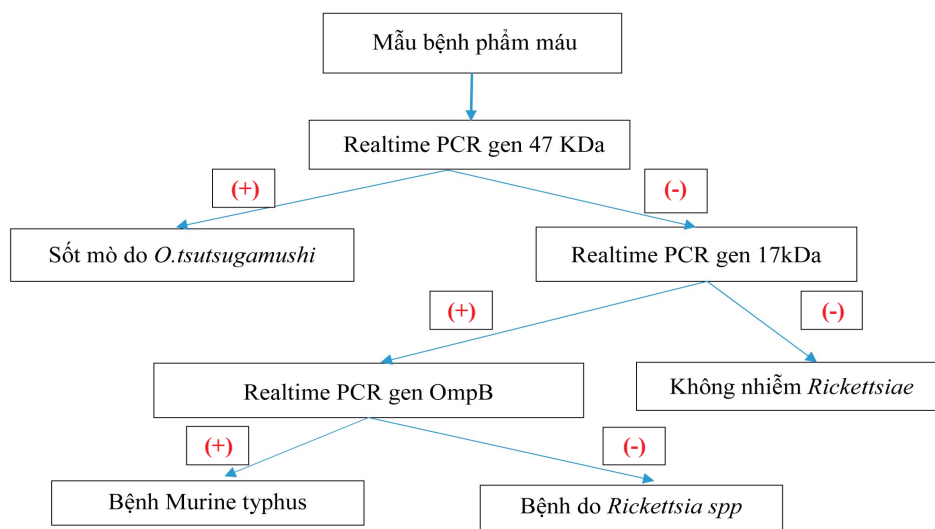
KẾT QUẢ

Trong thời gian từ tháng 06/2018 đến 06/2019 có 56 bệnh nhân đủ tiêu chuẩn được đưa vào nghiên cứu.



Bản đồ 1. Phân bố số ca bệnh Murine typhus theo địa dư tại Việt Nam

Bệnh Murine typhus gặp ở tất cả 8/8 vùng sinh thái của Việt Nam, trong đó một số tỉnh thành có số lượng bệnh nhân nhiều như Hà Nội, Thái Nguyên.



Sơ đồ 1. Quy trình xét nghiệm realtime PCR xác định

Bảng 1. Phân bố bệnh nhân theo tuổi và giới

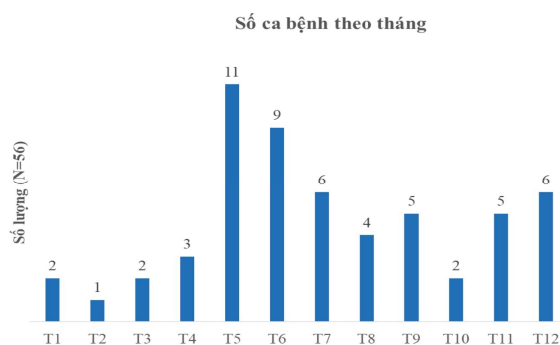
Nhóm tuổi	Giới		Cộng (n = 56)	
	Nam (n = 35)	Nữ (n = 21)	n	%
≤ 15	0	1	1	1,78
16 - 30	9	5	14	25,00
31 - 45	12	8	20	35,72
46 - 60	11	5	15	26,78
> 60	3	2	6	10,72
Tuổi trung bình (Min, Max)	40,47 ± 13,80 (16 - 69)	38,86 ± 16,20 (7 - 64)	40,04 ± 16,63 (7 - 69)	

Bệnh gặp ở tất cả các nhóm tuổi, tập trung nhiều hơn ở nhóm tuổi 31 - 45 tuổi. Tỷ lệ Nam/Nữ khoảng 2/1, tuổi trung bình 40,04 ± 16,63 tuổi.

Bảng 2. Phân bố bệnh nhân theo nghề nghiệp và nơi cư trú

Nghề nghiệp	Thành thị (n = 26)		Nông thôn (n = 30)		Tổng cộng (n = 56)	
	n	%	n	%	n	%
Trẻ em ≤ 15 tuổi	1	3,85	0	0	1	1,79
Học sinh cấp 3/Sinh viên	3	11,54	2	6,67	5	8,93
Nghỉ hưu hoặc ≥ 60 tuổi	2	7,69	2	6,67	4	7,14
Công nhân	3	11,54	1	3,33	4	7,14
Nông dân	4	15,38	12	40,00	16	28,57
Lực lượng vũ trang	0	0	1	3,33	1	1,79
Nội trợ	6	23,07	1	3,33	7	12,50
Hành chính, y tế	3	11,54	1	3,33	4	7,14
Kinh doanh, dịch vụ	3	11,54	10	33,34	13	23,21
Nghề khác	1	3,85	0	0	1	1,79

Nông dân chiếm tỷ lệ cao nhất (28,57%), tiếp đến là kinh doanh dịch vụ (23,21%) và nội trợ (12,50%). Tại khu vực nông thôn, tỷ lệ nông dân là 40% và tại thành thị là 15,38%.

**Biểu đồ 1. Phân bố số lượng bệnh nhân theo tháng trong năm**

Bệnh nhân nhiễm *R. typhi* nhập viện điều trị rải rác quanh năm. Trong đó, tập trung từ tháng 5 đến tháng 10

chiếm 85,7% (48/56), cao nhất vào tháng 5 với 11 ca (19,6%).

Bảng 3. Chẩn đoán của bệnh nhân trước khi được chuyển viện

Chẩn đoán	Số bệnh nhân (n = 56)	Tỷ lệ (%)
Chưa được chẩn đoán (tự đến)	33	58,93
Đã được chẩn đoán	23	41,07
Sốt chưa rõ nguyên nhân	9	16,07
Sốt vi rút	5	8,93
Sốt xuất huyết	3	5,36
Viêm phế quản	2	3,57
Nhiễm khuẩn huyết	1	1,79
Sốt rét	1	1,79
Tình trạng nhiễm trùng	1	1,79
Viêm phổi	1	1,79

Có 41,07% (23/56) ca bệnh đã được khám, xét nghiệm và chẩn đoán ở tuyến cơ sở trước khi chuyển đến bệnh viện tỉnh hoặc Trung ương, trong đó 16,07% bệnh nhân được chẩn đoán sốt chưa rõ nguyên nhân.

BÀN LUẬN

Đây là nghiên cứu đầu tiên với quy mô toàn quốc khảo sát sự phân bố của bệnh Murine typhus tại Việt Nam. Dựa vào đặc điểm sinh thái Việt Nam có 8 vùng sinh thái, tương ứng với các vùng sinh thái chúng tôi đã lựa chọn các bệnh viện tuyến tỉnh hoặc tuyến Trung ương để khảo sát. Với 27 bệnh viện được khảo sát chúng tôi thu thập được 56 bệnh nhân có triệu chứng lâm sàng và có kết quả xét nghiệm khẳng định bằng realtime PCR nhiễm *R. typhi*, đây cũng là số lượng bệnh nhân nhiễm *R. typhi* lớn nhất được khẳng định tại Việt Nam cho đến hiện nay. Kết quả ở bản đồ 1 cho thấy các bệnh nhân Murine typhus phân bố ở tất cả 8/8 vùng sinh thái trên cả nước, trong đó một số vùng có số lượng bệnh nhân tương đối nhiều như: Hà Nội có 24 bệnh nhân, Thái Nguyên có 8 bệnh nhân. Trong một nghiên cứu tại Bệnh viện Bạch Mai tác giả Sugihoro và cộng sự báo cáo 117 bệnh nhân dương tính với *R. typhi* bằng xét nghiệm IgG IFA các tác giả cũng nhận thấy chiếm tỷ lệ cao nhất là bệnh nhân sống tại Hà Nội^[7]. Tương tự tác giả Nguyễn Vũ Trung và cộng sự nghiên cứu tại Bệnh viện Bệnh nhiệt đới Trung ương và Bệnh viện Bạch Mai năm 2015 - 2017 trong đó có 12 ca bệnh nhiễm *R. typhi* được khẳng định bằng realtime PCR các tác giả cũng nhận thấy bệnh nhân đến từ Hà Nội chiếm tỷ lệ cao nhất^[8]. Tại miền trung Việt Nam tác giả Lê Việt Nhiệm và cộng sự cũng báo cáo 18/378 bệnh nhân *R. typhi*^[9]. Qua kết quả trên và các nghiên

cứu chúng tôi cho rằng bệnh Murine typhus ngoài việc phân bố rộng khắp trên toàn quốc, phải chăng số lượng bệnh nhân có thể còn nhiều hơn nữa mà chúng ta chưa phát hiện được do chưa có điều kiện xét nghiệm. Tại Bệnh viện Bạch Mai, Bệnh viện Bệnh nhiệt đới Trung ương là những trung tâm lớn có điều kiện xét nghiệm đều đã phát hiện bệnh nhân Murine typhus.

Về phân bố bệnh nhân theo tuổi và giới, trong nghiên cứu của chúng tôi gặp bệnh nhân ở cả 2 giới nam chiếm 62,5% và nữ chiếm 37,5%. Kết quả nghiên cứu của Sugihiro và cộng sự cũng cho kết quả nam giới chiếm 72% cao hơn nữ giới^[7]. Tương tự với kết quả trên nghiên cứu của tác giả Kuo Chang và cộng sự tại Đài Loan cũng cho thấy tỷ lệ mắc bệnh cao hơn ở nam giới^[10], nguyên nhân được cho là tỷ lệ nam giới phải làm việc ngoài trời cao hơn, do vậy họ có nguy cơ tiếp xúc với các trung gian truyền bệnh là bọ chét chuột.

Về độ tuổi mắc bệnh chúng tôi nhận thấy mọi nhóm tuổi đều có thể bị bệnh từ trẻ em dưới 15 tuổi đến người già trên 60 tuổi. Tuy nhiên nhóm tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất là 31 - 45 tuổi, từ 16 - 60 tuổi chiếm 87,5% các ca bệnh, tuổi trung bình trong nghiên cứu là $40,04 \pm 16,63$ tuổi. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự các nghiên cứu của tác giả Sugihiro tuổi trung bình của bệnh nhân Murine typhus là $46,6 \pm 16,9$ tuổi^[7], của tác giả Kuo Chang và cộng sự là 50 tuổi^[10]. Đây là kết quả phù hợp với đặc điểm của bệnh do bọ chét chuột truyền nên nhóm tuổi lao động hoạt động ngoài trời bị nhiễm bệnh cao hơn so với trẻ em và người già là nhóm ít tiếp xúc. Ngoài ra trẻ em là nhóm đối tượng rất hay được điều trị kháng sinh nhóm Azithromycin, chính vì vậy nhóm bệnh nhân này sẽ khỏi bệnh và không được xét nghiệm tìm nguyên nhân đầy đủ.

Về nghề nghiệp mắc bệnh, kết quả nghiên cứu ở bảng 2 cho thấy chiếm tỷ lệ cao nhất là nhóm đối tượng làm việc ngoài đồng ruộng (nông dân), gặp ở cả thành thị và nông thôn với 28,57%, tiếp theo là nhóm kinh doanh dịch vụ chiếm 23,21%. Bệnh nhân Murine typhus xuất hiện rải rác trong năm, trong nghiên cứu này chúng tôi thấy bệnh nhân xuất hiện ở tất cả các tháng trong đó cao nhất là tháng 5, tháng 6 và giảm dần vào các tháng cuối năm và đầu năm. Theo báo cáo của tác giả Phạm Ngọc Minh, đặc điểm dịch tễ của bọ chét *Xenopsylla cheopis* và chuột nhiễm bọ chét quanh năm cao, một số vùng quanh năm cao trên mức nguy hiểm và thường tăng cao

hơn vào mùa mưa (tháng 5 đến tháng 10)^[5]. Theo chúng tôi chính sự tồn tại của trung gian truyền bệnh là bọ chét *Xenopsylla cheopis* và vật chủ là chuột đã làm lây bệnh sang người quanh năm và tăng cao hơn vào mùa mưa, kết quả này cũng phù hợp với nghiên cứu của tác giả Sugihiro và cộng sự^[7].

Trong tổng số 56 bệnh nhân Murine typhus trong nghiên cứu của chúng tôi có 33 bệnh nhân tự đến bệnh viện do có biểu hiện lâm sàng, 23 bệnh nhân được chuyển từ tuyến dưới lên tuyến trên do chưa chẩn đoán được bệnh hoặc vượt khả năng điều trị. Điều đáng chú ý là trong số 23 bệnh nhân đã được nằm viện trước đó không có bệnh nhân nào được chẩn đoán Murine typhus hoặc nhiễm *Rickettsia*. Có 9/23 bệnh nhân được chẩn đoán sốt chưa rõ nguyên nhân, 5/23 bệnh nhân được chẩn đoán sốt vi rút, 3/23 bệnh nhân được chẩn đoán sốt xuất huyết dengue và một số bệnh khác như viêm phế quản, nhiễm khuẩn huyết, sốt rét, viêm phổi, nhiễm trùng. Đồng thời không có bệnh nhân nào được điều trị bằng kháng sinh thích hợp. Như vậy chúng tôi nhận thấy Murine typhus một mặt là bệnh do việc tiếp cận các xét nghiệm chẩn đoán khó khăn, mặt khác cũng chưa được các bác sỹ lâm sàng quan tâm nghĩ đến. Chính vì vậy, bệnh thường bị bỏ sót và không được chẩn đoán.

KẾT LUẬN

Murine typhus là bệnh truyền nhiễm gặp tương đối phổ biến ở Việt Nam, bệnh xuất hiện ở nhiều vùng sinh thái. Đối tượng mắc Murine typhus gặp ở nam nhiều hơn nữ, bệnh gặp ở mọi nhóm tuổi nhưng gặp với tỷ lệ cao hơn ở nhóm tuổi lao động. Về nghề nghiệp bệnh gặp ở nhiều ngành nghề khác nhau, trong đó nông dân chiếm tỷ lệ cao nhất. Murine typhus cũng xuất hiện ở tất cả các tháng trong năm, tăng cao hơn vào mùa mưa. Do đặc điểm lâm sàng rất giống với các bệnh sốt cấp tính khác nên bệnh thường không được chẩn đoán và điều trị kịp thời.

Lời cảm ơn: nghiên cứu này sử dụng một phần số liệu từ dự án "Nghiên cứu điều tra bệnh Rickettsia, sốt mò và sốt Q tại bệnh viện và cộng đồng" (Dự án HACIRD). Chúng tôi xin chân thành cảm ơn GS. TS. Nguyễn Văn Kính, PGS. TS. Nguyễn Vũ Trung là 02 đồng nghiên cứu viên chính của dự án đã cho phép chúng tôi được sử dụng số liệu và công bố. Chúng tôi cũng cảm ơn Trung tâm nghiên cứu Y khoa Hải quân Hoa Kỳ là đơn vị tài trợ dự án này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Blanton, L.S., J.S. Dumler and D.H. Walker. (2014). *Rickettsia typhi* (murine typhus). In: Dolin R, Blaser MJ, editors. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. 8th ed. Philadelphia: Elsevier Inc. 2221-4.e2.
2. Theodore, E.W. và Nguyễn Văn Siêm. (1999). Các bệnh do Rickettsia, *Nguyên lý y học nội khoa của Harrison*.
3. Dhawan, S., M.T. Robinson, J. Stenos, et al. (2020). Selection of Diagnostic Cutoffs for Murine Typhus IgM and IgG Immunofluorescence Assay: A Systematic Review. *Am J Trop Med Hyg*.
4. Bùi Khắc Hậu. (2007). "Rickettsia", Vi sinh y học, chủ biên: Lê Huy Chính. Nhà xuất bản Y Học, Hà Nội.
5. Phạm Ngọc Minh. (2008). Nghiên cứu vai trò của bọ chét *Xenopsylla cheopis* trong các ổ dịch dai dẳng ở Tây Nguyên và kết quả một số biện pháp can thiệp, Luận án tiến sỹ Y học, Đại học Y Hà Nội, Hà Nội.
6. Lê Thị Hội. (2015). Ứng dụng kỹ thuật Realtime PCR để xác định 3 nhóm vi khuẩn Rickettsia gây bệnh sốt cấp tính ở người. *Tạp chí Truyền Nhiễm Việt Nam*. 4(12), tr 41-45.
7. Hamaguchi, S., N.C. Cuong, D.T. Tra, et al. (2015). Clinical and Epidemiological Characteristics of Scrub Typhus and Murine Typhus among Hospitalized Patients with Acute Undifferentiated Fever in Northern Vietnam. *Am J Trop Med Hyg*. 92(5):972-978.
8. Trung, N.V., L.T. Hoi, V.M. Dien, et al. (2019). Clinical Manifestations and Molecular Diagnosis of Scrub Typhus and Murine Typhus, Vietnam, 2015-2017. *Emerg Infect Dis*. 25(4).
9. Le-Viet, N., V.N. Le, H. Chung, et al. (2019). Prospective case-control analysis of the aetiologies of acute undifferentiated fever in Vietnam. *Emerg Microbes Infect*. 8(1):339-352.
10. Kuo, C.C., N. Wardrop, C.T. Chang, et al. (2017). Significance of major international seaports in the distribution of murine typhus in Taiwan. *PLoS Negl Trop Dis*. 11(3):e0005430.

CLINICOEPIDEMIOLOGIC CHARACTERISTICS OF MURINE TYPHUS IN VIETNAM

Summary

Objectives: To evaluate the clinicoepidemiologic characteristics of Murine typhus in Vietnam. **Subjects and methods:** Descriptive cross - sectional study on patients with fever and positive realtime PCR result for *R. typhi* at different research areas from 8 Vietnamese ecological regions throughout the period from June 2018 to June 2019. **Results:** 56 patients were confirmed to be infected with *R.typhi* in all ecoregions with the highest proportion of Hanoi (23 cases) and Thainguyen (8 cases). *R. typhi* infection was found in all the age groups from children to

the elderly of which, the age group of 31 - 45 got the highest proportion, male accounted for higher rate than female (62.5% to 37.5%), from urban to rural, delta, mountainous and coastal areas with different professions and scattered throughout the year. Patients who have been treated in cottage hospital normally could not be diagnosed. **Conclusion:** Murine typhus disease is a common disease in Vietnam at many ages, many geographical areas and different professions.

Key words: Murine typhus, mouse - tick flea fever, *Rickettsia typhi*, clinicoepidemiologic.