

ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG CỦA BỆNH NHÂN NHIỄM RICKETTSIA TYPHI TẠI VIỆT NAM

Nguyễn Mạnh Trường^{1,2}, Nguyễn Văn Kính^{1,2},
Trần Văn Giang^{1,2}, Phạm Ngọc Thạch².

Đặt vấn đề: bệnh do *Rickettsia typhi* (*R.typhi*) là bệnh truyền nhiễm mới được phát hiện nhưng đã trở nên phổ biến trên toàn thế giới. Đây là bệnh của chuột và các động vật có vú nhỏ, trung gian truyền bệnh là bọ chét chuột (*Xenopsylla cheopis*). Người bị nhiễm *R.typhi* từ phân của bọ chét xâm nhập qua: vết đốt, da bị xây xước, hít, rơi vào niêm mạc. **Mục tiêu nghiên cứu:** mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh nhân nhiễm *R.typhi*. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** nghiên cứu tiền cứu, mô tả cắt ngang các bệnh nhân có biểu hiện lâm sàng và có kết quả xét nghiệm realtime PCR dương tính với *R.typhi* từ 06/2018 đến 06/2019 đến từ 8 vùng sinh thái của cả nước. **Kết quả:** các biểu hiện lâm sàng của bệnh nhân nhiễm *R.typhi* bao gồm: sốt (100%) với tính chất và mức độ không điển hình, đau đầu (94,64%), đau cơ bắp (62,5%), da xung huyết (78,57%), xung huyết kết mạc (50%), phát ban (41,07%). Tỷ lệ bệnh nhân có tăng bạch cầu trong máu ngoại vi là 25%, tăng bạch cầu đa nhân trung tính là 50%, có 69,64% số bệnh nhân có giảm tiểu cầu. 100% số bệnh nhân có tăng CRP, tỷ lệ bệnh nhân tăng AST là 66,67%, tăng ALT là 95,12%. **Kết luận:** bệnh do *R.typhi* có biểu hiện lâm sàng và cận lâm sàng khá đa dạng và không đặc hiệu.

Từ khóa: *Rickettsia typhi*, lâm sàng, cận lâm sàng.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh do *R.typhi* hay còn gọi là Murine typhus, 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⁾. Bệnh mới được phát hiện từ những năm đầu thế kỷ 20 nhưng đã được báo cáo rộng rãi khắp thế giới nhất là ở các vùng nhiệt đới và cận nhiệt đới⁽²⁾. *R.typhi* là vi khuẩn Gram âm, ký sinh nội bào và nhỏ hơn hầu hết các vi khuẩn khác⁽³⁾. Biểu hiện lâm sàng của bệnh khá đa dạng, nếu không được chẩn đoán và điều trị sớm bệnh có thể diễn biến nặng, thậm chí tử vong⁽¹⁾. Đặc biệt, cho đến nay bệnh chỉ có thể chẩn đoán bằng các kỹ thuật hiện đại, tốn kém, khó thực hiện như: xét nghiệm huyết thanh học (DIF, IFA, ELISA, RFA), realtime PCR, phân lập vi rút. Tại Việt Nam, một số nghiên cứu khảo sát huyết thanh ở những bệnh

nhân sốt chưa rõ nguyên nhân cho thấy sự có mặt của *R.typhi*, tuy nhiên chưa có nghiên cứu đầy đủ về đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của bệnh^(4,5,6). Nhằm góp phần định hướng cho chẩn đoán và điều trị bệnh, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với **mục tiêu:** mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh nhân nhiễm *R.typhi* tại Việt Nam.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

Đối tượng nghiên cứu: bao gồm 56 bệnh nhân được chẩn đoán xác định nhiễm *R.typhi* bằng xét nghiệm realtime PCR, được điều trị tại các bệnh viện tương ứng với 8 vùng sinh thái trên cả nước của Việt Nam gồm các vùng: Tây Bắc, Đông Bắc, Đồng Bằng Sông Hồng, Bắc Trung bộ, Nam Trung bộ, Tây Nguyên, Đông Nam bộ, Tây Nam bộ trong thời gian 1 năm từ 06/2018 đến 06/2019. Tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh nhân nhiễm *R.typhi* bao gồm: 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... và bệnh nhân có kết quả xét nghiệm chẩn đoán xác định bằng xét nghiệm realtime PCR máu dương tính với *R.typhi*. Tiêu chuẩn loại trừ: bệnh nhân có bằng chứng nhiễm trùng

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

Ngày nhận bài: 01/3/2021.

Ngày phân biệt xong: 15/4/2021.

Ngày duyệt đăng: 10/6/2021.

Người chịu trách nhiệm nội dung: Nguyễn Mạnh Trường, Bộ Môn Truyền Nhiễm, Trường Đại học Y Hà Nội.

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

hoặc căn nguyên khác được chẩn đoán bằng lâm sàng hoặc xét nghiệm.

Phương pháp nghiên cứu: nghiên cứu tiến cứu mô tả cắt ngang.

Quy trình tuyển chọn bệnh nhân vào nghiên cứu: các bệnh nhân có biểu hiện lâm sàng sốt sẽ được hỏi bệnh, thăm khám lâm sàng và làm các xét nghiệm chẩn đoán căn nguyên. Sau khi đã được làm các xét nghiệm loại trừ các căn nguyên thông thường (như cúm, sốt xuất huyết, sốt rét...) các bệnh nhân này sẽ được lưu mẫu bệnh phẩm máu và được gửi về Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới Trung ương làm xét nghiệm chẩn đoán nhiễm *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 quy trình xét nghiệm của Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới Trung ương.

Xử lý số liệu: số liệu sau khi thu thập được làm sạch, nhập vào máy tính trên phần mềm redcap và xử lý bằng phần mềm SPSS 20.0, tính tỷ lệ %.

KẾT QUẢ: trong thời gian 1 năm từ tháng 06/2018 đến 06/2019 có 56 bệnh nhân đủ tiêu chuẩn được đưa vào nghiên cứu, chúng tôi thu được các kết quả như sau:

Đặc điểm lâm sàng

Bảng 1. Đặc điểm tính chất của biểu hiện sốt

Tính chất sốt		Số bệnh nhân (n = 56)	Tỷ lệ %
Ngày của sốt khi vào viện	1 - 7 ngày	40	71,42
	8 - 14 ngày	16	28,58
Khởi phát sốt	Đột ngột	34	60,72
	Từ từ tăng dần	18	32,14
	Không rõ nhịp điệu	4	7,14
Kiểu sốt	Sốt liên tục	23	41,07
	Sốt từng cơn	33	58,93
Tính chất sốt	Sốt nóng	18	32,14
	Sốt nóng kèm gai rét	26	46,43
	Sốt rét run	12	21,43
Mức độ (nhiệt độ khi vào viện)	Nhẹ (37,5°C - 38,5°C)	16	28,57
	Trung bình (38,6°C - 39,5°C)	28	50,0
	Sốt cao (> 39,5°C)	12	21,43

Nhận xét: thời gian trung bình từ khi khởi phát sốt đến khi vào viện của bệnh nhân là $6,18 \pm 2,52$ ngày, trong đó cao nhất là 12 ngày và thấp nhất là 1 ngày. Tỷ lệ bệnh nhân vào viện trong tuần đầu từ khi khởi sốt là 71,42% (40 bệnh nhân). Phần lớn bệnh nhân có khởi phát sốt đột ngột (60,72%). Về kiểu sốt, sốt từng cơn chiếm tỷ lệ cao nhất với 58,93%. Có 46,43% sốt nóng kèm gai rét, 32,14% sốt nóng và 21,43% sốt rét run. Tại thời điểm nhập viện, phần lớn bệnh nhân có sốt ở mức độ trung bình (50,0%). Có 21,43% có sốt cao trên 39,5°C.

Bảng 2. Các triệu chứng cơ năng

Biểu hiện	Số bệnh nhân (n = 56)	Tỷ lệ %
Đau, nhức đầu	53	94,64
Đau cơ bắp	35	62,50
Ho	26	46,43
Đau họng	21	37,50
Buồn nôn	19	33,93
Đau nhức hốc mắt	16	28,57
Đau khớp	16	28,57
Nôn	8	14,29
Đau bụng	6	10,71
Tiêu chảy	4	7,14

Nhận xét: trong các triệu chứng cơ năng gặp ở bệnh nhân nhiễm *R.typhi*, đau đầu là triệu chứng phổ biến nhất sau sốt với 94,64%. Có 62,50% bệnh nhân có đau cơ bắp và 28,57% có biểu hiện đau khớp. Tỷ lệ bệnh nhân có đau họng và ho lần lượt là 37,5% và 46,43%.

Bảng 3. Biểu hiện trên da và niêm mạc

Biểu hiện	Số bệnh nhân (n = 56)	Tỷ lệ %
Xung huyết da	44	78,57
Xung huyết kết mạc	28	50,0
Phát ban	23	41,07
Sưng hạch	7	12,5
Vết loét (Eschar)	4	7,14
Xuất huyết dưới da	4	7,14
Xuất huyết niêm mạc	2	3,57
Vàng da/vàng mắt	1	1,78

Nhận xét: biểu hiện hay gặp trên da và niêm mạc ở bệnh nhân nhiễm *R.typhi*, bao gồm xung huyết da (78,57%), xung huyết kết mạc (50,0%) và phát ban (41,07%). Có 4 bệnh nhân có vết loét (eschar). Các triệu chứng khác gặp ít hơn, gồm có sưng hạch, vàng da, vàng mắt, xuất huyết dưới da và xuất huyết niêm mạc.

Đặc điểm cận lâm sàng

Bảng 4. Thay đổi các chỉ số trong công thức máu

Công thức máu		Số bệnh nhân (n = 56)	Tỷ lệ %
Nồng độ Hb (g/l)	Hb ≥ 120	46	82,14
	120 > Hb ≥ 90	10	17,86
	90 > Hb ≥ 60	0	0,0
Bạch cầu (G/l)	BC > 10	14	25,00
	10 ≥ BC ≥ 4	36	64,29
	BC < 4	6	10,71
Tỷ lệ BC ĐNTT (%)	> 70%	30	53,57
	60 - 70%	19	33,93
	< 60%	7	12,50
Tỷ lệ BC Lymphô (%)	< 25%	40	71,43
	25 - 45%	16	28,57
	> 45%	0	0,0
Tiểu cầu (G/l)	TC ≥ 150	17	30,36
	150 > TC ≥ 100	17	30,36
	100 > TC ≥ 50	15	26,78
	TC < 50	7	12,50

Nhận xét: có 17,86% số bệnh nhân có thiếu máu nhẹ đến trung bình. Tỷ lệ bệnh nhân có tăng bạch cầu là 25,0% và tăng tỷ lệ % BCĐNTT là 50%. Tỷ lệ giảm % BC Lympho là 71,43%. Có 69,64% bệnh nhân có giảm tiểu cầu, trong đó, có tới 30,36% ở mức từ 100 đến dưới 150; 12,50% giảm dưới 50G/L.

Bảng 5. Biến đổi một số xét nghiệm sinh hóa máu

Các chỉ số sinh hóa máu		Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
AST (UI/L) (n = 51)	AST < 40 UI/L	6	11,76
	40 ≤ AST < 80 UI/L	11	21,57
	80 ≤ AST < 200 UI/L	25	49,02
	AST ≥ 200 UI/L	9	17,65
ALT (UI/L) (n = 51)	ALT < 40 UI/L	3	5,88
	40 ≤ ALT < 80 UI/L	14	27,45
	80 ≤ ALT < 200 UI/L	23	45,10
CRP (n = 44)	ALT ≥ 200 UI/L	11	21,57
	CRP ≤ 12 mg/dl	0	0,0
	12 < CRP ≤ 30 mg/dl	1	2,27
	30 < CRP ≤ 100 mg/dl	25	56,82
PCT (n = 10)	CRP > 100 mg/dl	18	40,91
	PCT ≤ 0,05 ng/ml	0	0,0
	0,05 < PCT ≤ 0,5 ng/ml	1	10,00
	0,5 < PCT ≤ 2 ng/ml	7	70,00

Các chỉ số sinh hóa máu		Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
AST (UI/L) (n = 51)	2 < PCT ≤ 10 ng/ml	2	20,00
	PCT > 10 ng/ml	0	0,00
	CRP ≤ 12 mg/dl	0	0,0

Nhận xét: có 66,67% bệnh nhân có tăng AST gấp từ 2 lần trở lên và 17,65% bệnh nhân có tăng AST gấp từ 4 lần. Tỷ lệ này ở ALT cũng là 66,67% và 21,57%. Có 44 bệnh nhân được chỉ định CRP, trong đó, có 40,91% tăng trên 100mg/dL, 56,82% tăng ở mức trung bình từ 30 - 100mg/dl và 2,27% tăng ở mức 12 - 30mg/dl. Tất cả bệnh nhân được chỉ định PCT (n = 10) đều cho kết quả bất thường với 10% tăng nhẹ ở mức 0,05 - 0,5ng/ml, 70% tăng từ 0,5 - 2ng/ml và 20% tăng từ 2 - 10ng/mg.

BÀN LUẬN

Đặc điểm sốt: với 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. Thời gian trung bình từ khi khởi phát sốt đến khi bệnh nhân vào viện là 6,18 ± 2,52 ngày, ngắn nhất là 1 ngày và cao nhất là 12 ngày. Tỷ lệ bệnh nhân nhập viện trong tuần đầu tiên sau khi khởi phát sốt là 71,4%. Theo nghiên cứu của tác giả Grauteau và cộng sự tại Pháp trên 61 bệnh nhân từ năm 2012 - 2017, có 90% số bệnh nhân sốt từ 7 ngày trở lên⁽⁷⁾. Tương tự với tác giả Grauteau tại Pháp, nghiên cứu của tác giả Hamaguchi và cộng sự tại Bệnh viện Bạch Mai cũng báo cáo tỷ lệ bệnh nhân có sốt trên 7 ngày trước khi nhập viện lên tới 64,8% ở bệnh nhân nhiễm *R.typhi*⁽⁴⁾. Sự khác biệt về kết quả nghiên cứu của chúng tôi so với các nghiên cứu trước đây có thể giải thích là do sự phát triển của y học dẫn tới các bệnh nhân được tiếp cận y tế và chẩn đoán sớm hơn. Tuy nhiên, thời gian trung bình từ khi khởi phát đến khi nhập viện vẫn lên tới xấp xỉ 1 tuần, cho thấy bệnh nhân vẫn chưa được chẩn đoán và điều trị thực sự sớm. Hai nguyên nhân chính có thể kể đến bao gồm, đặc điểm về ý thức của người dân khi phần lớn các trường hợp sốt, bệnh nhân thường tự mua thuốc và theo dõi sức khỏe tại nhà, chỉ khi sốt kéo dài và sử dụng thuốc tại các hiệu thuốc không đỡ mới đến khám tại các cơ sở y tế. Bên cạnh đó là hạn chế của trang thiết bị và kinh nghiệm chẩn đoán của các bệnh viện tuyến dưới. Phần lớn bệnh nhân có sốt nhẹ hoặc trung bình và có 21,43% số bệnh nhân sốt cao trên 39,5°C. Tỷ lệ bệnh nhân sốt đột ngột là 60,72% và sốt từng cơn là

58,93%. Về tính chất sốt, có 46,43% bệnh nhân sốt nóng kèm gai rét và 32,14% sốt nóng. So sánh triệu chứng sốt với các bệnh nhân nhiễm Rickettsia nói chung, tác giả Vũ Minh Điền báo cáo đa số khởi phát đột ngột (69,01%), có thể sốt liên tục (59,86%) hoặc dao động (40,14%) và thường sốt nóng (75,35%), ít khi sốt rét run (24,65%)(8). Tại thời điểm nhập viện trong nghiên cứu, bệnh nhân thường sốt nhẹ (56,34%) hoặc trung bình (28,87%), ít khi sốt cao (14,79%). Như vậy có thể thấy rằng đa phần các đặc điểm sốt của bệnh nhân nhiễm *R.typhi* không có sự khác biệt đáng kể với sốt mò và các bệnh do Rickettsia khác, ngoại trừ biểu hiện sốt nóng kèm gai rét có tỷ lệ cao hơn.

Triệu chứng cơ năng: trong nghiên cứu của tác giả Grouteau và cộng sự tại Pháp, các triệu chứng cơ năng phổ biến nhất ở bệnh nhân nhiễm *R.typhi* là mệt mỏi (87%), đau đầu (79%), đau mỏi cơ khớp (77%), phát ban (38%), nôn và buồn nôn (34%)(7). Nghiên cứu của tác giả Chang và cộng sự tại Đài Loan cho thấy các triệu chứng cơ năng phổ biến ngoài sốt ở bệnh nhân nhiễm *R.typhi* là đau đầu (69,8%), ớn lạnh (55,6%), ho (38,1%), phát ban (20,6%)(9). Tại Việt Nam, tác giả Hamaguchi và cộng sự mô tả các triệu chứng cơ năng hay gặp ở bệnh nhân nhiễm *R.typhi* là đau đầu (72,0%), mệt mỏi (79,3%), đau cơ (72,5%), ho (25,4%)(4). Kết quả trong nghiên cứu của chúng tôi cho thấy sự tương đồng với các nghiên cứu trên khi đau đầu là triệu chứng phổ biến nhất sau sốt với tỷ lệ xuất hiện là 94,64%. Có 62,50% bệnh nhân có đau cơ bắp, 46,43% bệnh nhân có ho, 41,07% bệnh nhân nổi ban trên da, 37,50% bệnh nhân đau họng và 28,57% có biểu hiện đau khớp, đau nhức hốc mắt. Từ các kết quả nghiên cứu, chúng ta có thể thấy rằng các triệu chứng cơ năng của bệnh do *R.typhi* là các triệu không điển hình rất giống với các trường hợp nhiễm virus hoặc nhiễm các vi khuẩn không điển hình khác, gây nhiều khó khăn trong chẩn đoán lâm sàng và nếu không có hỗ trợ của các xét nghiệm khẳng định sẽ rất khó để chẩn đoán xác định bệnh.

Đặc điểm trên da và niêm mạc: biểu hiện phổ biến trên da và niêm mạc ở bệnh nhân nhiễm *R.typhi* bao gồm xung huyết da (78,57%), xung huyết kết mạc (50,0%) và phát ban (41,07%). Đây là các biểu hiện có giá trị định hướng chẩn đoán cao nhất trên lâm sàng đối với bệnh do *R.typhi*. Trong các bệnh do Rickettsia bộ ba triệu chứng: sốt, đau đầu, phát ban được coi là tam chứng gợi ý nhiễm bệnh. Trong nghiên cứu của Tsioutis và cộng sự năm 2017 các tác giả nhận thấy, trong bệnh do *R.typhi* tam chứng

sốt, đau đầu, phát ban gặp ở 35,1% số bệnh nhân người lớn và 41,6% số bệnh nhân trẻ em. 73,0% ở bệnh nhân nhiễm *R.typhi* ở người lớn và 53,2% số bệnh nhân này ở trẻ em có hai triệu chứng sốt và đau đầu. Tỷ lệ bệnh nhân có sốt và phát ban ở bệnh nhân nhiễm *R.typhi* ở người lớn là 53,2% và ở trẻ em tỷ lệ này là 47,3%(10). Tương tự với nghiên cứu trên tác giả Grouteau và cộng sự tại Pháp cũng nhận thấy tỷ lệ bệnh nhân nhiễm *R.typhi* có tam chứng sốt, đau đầu, phát ban là 31%(7). Như vậy, mặc dù các triệu chứng của bệnh do Rickettsia nói chung và *R.typhi* nói riêng thường không đặc hiệu, nhưng trên lâm sàng, nếu bệnh nhân có tam chứng: sốt, đau đầu, phát ban hoặc sốt và một trong hai triệu chứng trên chúng ta cần nghĩ đến bệnh nhân có thể nhiễm Rickettsia trong đó có *R.typhi* để chỉ định xét nghiệm tìm nguyên nhân góp phần tăng tỷ lệ chẩn đoán đúng và sớm cho các bệnh nhân sốt chưa rõ nguyên nhân.

Trong nghiên cứu của chúng tôi có 4 bệnh nhân có vết loét (eschar). Các bệnh nhân này đều đã được làm xét nghiệm khẳng định nhiễm *O. tsutsugamushi* trước, kết quả xét nghiệm âm tính sau đó được làm xét nghiệm khẳng định nhiễm *R.typhi* kết quả dương tính. Như vậy nếu như trước đây chúng ta cho rằng những bệnh nhân có vết loét chắc chắn là sốt mò và những bệnh nhân nghi ngờ sốt mò nhưng thăm khám không thấy vết loét thì phải nghĩ đến bệnh do *R.typhi* thì với kết quả nghiên cứu này chúng ta cần phải xem xét lại điều đó. Người bệnh nhiễm *R.typhi* do bọ chét chuột hút máu người thải ra phân có vi khuẩn gây nhiễm có thể do gãi vì vậy cũng có thể tạo ra vết loét, tuy nhiên khi đó vết loét có thể không điển hình như vết loét trong bệnh sốt mò. Trong một nghiên cứu mới đây của tác giả Hamaguchi và cộng sự tác giả cũng thống kê thấy có 4/193 bệnh nhân (chiếm 2,1%) nhiễm *R.typhi* có eschar(4). Như vậy vết loét cũng có thể gặp trong bệnh do *R.typhi*.

Các triệu chứng khác gặp ít hơn, gồm có sưng hạch (12,5%), vàng da, vàng mắt (1,78%), xuất huyết dưới da (7,14%) và xuất huyết niêm mạc (3,57%). Kết quả này cũng tương tự như các nghiên cứu của Grouteau và cộng sự tại Pháp, Tsioutis và cộng sự đều ghi nhận tỷ lệ thấp gặp các triệu chứng sưng hạch, vàng da, xuất huyết, tiêu chảy(7,10).

Đặc điểm công thức máu: có 17,86% số bệnh nhân có biểu hiện thiếu máu ở mức độ trung bình ($120 > Hb \geq 90g/l$), không gặp bệnh nhân nào thiếu máu nặng. So sánh với các nghiên cứu khác chúng tôi nhận thấy tỷ lệ bệnh

nhân nhiễm *R.typhi* thiếu máu dao động tùy từng nghiên cứu. Một số tác giả nhận thấy, tỷ lệ bệnh nhân nhiễm *R.typhi* thiếu máu khá thấp. Trong nghiên cứu của Chang và cộng sự tại Đài Loan, tỷ lệ này chỉ là 1,6%⁽⁹⁾. Theo tác giả Hamaguchi và cộng sự tỷ lệ bệnh nhân nhiễm *R.typhi* thiếu máu là 3,1%⁽⁴⁾. Trong khi đó, theo Tsioutis và cộng sự, tỷ lệ bệnh nhân nhiễm *R.typhi* có thiếu máu là 38%⁽¹⁰⁾. Nguyên nhân của sự khác biệt này có thể do định nghĩa thiếu máu khác nhau giữa các tác giả, đồng thời biểu hiện này có thể thay đổi theo thời điểm vào viện của bệnh nhân, nếu bệnh nhân đến sớm có thể chưa xuất hiện thiếu máu. Tăng bạch cầu, đặc biệt là bạch cầu đa nhân trung tính trong máu ngoại vi là thay đổi cận lâm sàng hay gặp ở bệnh nhân nhiễm trùng do vi khuẩn. Trong nghiên cứu này chúng tôi nhận thấy, tỷ lệ bệnh nhân tăng bạch cầu trong máu ngoại vi là 25%. Tỷ lệ bệnh nhân có bạch cầu bình thường là 64,29% và tỷ lệ bệnh nhân có bạch cầu giảm là 10,71%. Trong khi đó, có 53,57% bệnh nhân có tăng tỷ lệ % bạch cầu đa nhân trung tính và 71,43% bệnh nhân có giảm tỷ lệ % bạch cầu lympho. Tương tự như nghiên cứu của chúng tôi tác giả Chang và cộng sự tại Đài Loan cũng nhận thấy tỷ lệ bệnh nhân tăng bạch cầu là 19%, giảm bạch cầu là 11,1%⁽¹¹⁾. Theo Hamaguchi và cộng sự tỷ lệ tăng bạch cầu là 26,6%⁽⁴⁾. Tsioutis và cộng sự cho thấy tỷ lệ bệnh nhân tăng bạch cầu là 18,4%, giảm bạch cầu là 24,0%⁽¹⁰⁾. Như vậy, với kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng như các báo cáo, số lượng bạch cầu rất ít có ý nghĩa trong việc chẩn đoán bệnh do *R.typhi* với các vi rút khác bởi vì trong nhiễm *R.typhi* bạch cầu có thể tăng, giảm hoặc bình thường. Tuy nhiên, có sự khác biệt giữa nhiễm *R.typhi* và sốt vi rút thông thường là tỷ lệ tăng % bạch cầu đa nhân trung tính trong máu ngoại vi cao hơn. Đây cũng là một chỉ số quan trọng giúp chẩn đoán phân biệt sốt do *R.typhi* so với các sốt phát ban khác. Giảm tiểu cầu khá phổ biến ở các bệnh nhân Rickettsia và đã được báo cáo trong nhiều nghiên cứu trên thế giới và Việt Nam. Trong nghiên cứu của chúng tôi có 60,64% bệnh nhân có giảm tiểu cầu, trong đó có tới 30,33% số bệnh nhân ở mức từ 100 đến dưới 150G/L; 26,78% số bệnh nhân giảm xuống mức 50 - 100G/L và 12,5% số bệnh nhân giảm dưới 50G/L. Theo tác giả Grouteau và cộng sự tại Pháp, tỷ lệ bệnh nhân nhiễm *R.typhi* giảm tiểu cầu là 75%⁽⁷⁾. Chang và cộng sự cũng nhận thấy tỷ lệ bệnh nhân nhiễm *R.typhi* có giảm số lượng tiểu cầu là 60,3%⁽¹¹⁾. Theo Hamaguchi bệnh nhân nhiễm *R.typhi* có số lượng tiểu cầu dưới 100G/L là 42,6%⁽⁴⁾. Như vậy, giảm

tiểu cầu cũng là một chỉ số giúp chẩn đoán sốt do *R.typhi* ở các vùng dịch tễ, tuy nhiên, dễ nhầm lẫn với sốt xuất huyết Dengue cũng là bệnh lưu hành ở Việt Nam. Thực tế trong nghiên cứu này, chúng tôi cũng có những bệnh nhân bị chẩn đoán nhầm sang sốt xuất huyết ở các bệnh viện tuyến huyện. Do đó, điều này gợi ý với các bệnh nhân sốt chưa rõ nguyên nhân có giảm tiểu cầu, sau khi sàng lọc bằng các test nhanh sốt xuất huyết cho kết quả âm tính, các bác sĩ lâm sàng cần nghĩ tới để chỉ định xét nghiệm và điều trị theo hướng nhiễm Rickettsia trong đó có *R.typhi*.

Đặc điểm sinh hóa máu: trong số 51 bệnh nhân được xét nghiệm AST và ALT, chúng tôi nhận thấy, có 88,24% số bệnh nhân có tăng AST và 94,12% số bệnh nhân có tăng ALT, trong đó có 66,67% tăng AST và ALT trên 2 lần trị số bình thường. Kết quả này tương đồng so với báo cáo của Hamaguchi và cộng sự khi tỷ lệ tăng AST/ALT trong nghiên cứu này là 96,3% và trong báo cáo của Nguyễn Vũ Trung và cộng sự với tỷ lệ này ghi nhận được là 100% (12/12 ca bệnh nhiễm *R.typhi*)⁽⁶⁾. Các nghiên cứu trên thế giới tỷ lệ tăng AST/ALT ở bệnh nhân nhiễm *R.typhi* cũng khá cao. Nghiên cứu của tác giả Tsioutis và cộng sự cho thấy, tỷ lệ tăng AST/ALT là 79,0%⁽¹⁰⁾. Theo tác giả Grouteau và cộng sự tại Pháp, tỷ lệ bệnh nhân có tăng AST là 84% và tăng ALT là 83%⁽⁷⁾. Nồng độ AST và ALT trung bình của bệnh nhân nhiễm *R.typhi* theo Chang và cộng sự là 182 ± 258 (U/L) và 154 ± 121 (U/L)⁽¹¹⁾. Nguyên nhân làm tăng AST/ALT trong bệnh do *R.typhi* là do vi khuẩn tấn công trực tiếp tế bào gan và tình trạng đáp ứng miễn dịch quá mức của bệnh nhân. Mặt khác, tăng AST/ALT mức độ cao cũng là một trong những yếu tố liên quan đến suy đa tạng và tử vong ở bệnh nhân. Do đó, trên thực hành lâm sàng, cần chú ý các dấu hiệu và thực hiện theo dõi thường xuyên chỉ số này nhằm giảm thiểu nguy cơ sốc nhiễm khuẩn và tử vong ở bệnh nhân. Bên cạnh đó, tăng chỉ số AST/ALT cũng là gợi ý có giá trị cho các bác sĩ trong chẩn đoán ban đầu các bệnh nhân sốt chưa rõ nguyên nhân. Có 44/56 bệnh nhân nhiễm *R.typhi* được chỉ định xét nghiệm CRP trong máu, kết quả 100% số bệnh nhân có tăng CRP. Trong đó, có 40,91% tăng trên 100mg/dL, 56,82% tăng ở mức trung bình từ 30 - 100mg/dl và 2,27% tăng ở mức 12 - 30mg/dl. Tất cả bệnh nhân được chỉ định PCT (n = 10) đều cho kết quả bất thường với 10% tăng nhẹ ở mức 0,05 - 0,5ng/ml, 70% tăng từ 0,5 - 2ng/ml và 20% tăng từ 2 - 10ng/ml. Tương tự như kết quả nghiên cứu của chúng tôi, tác giả Grouteau

và cộng sự nhận thấy, 100% số bệnh nhân nhiễm *R.typhi* có tăng CRP. Tỷ lệ này theo Gozodin và cộng sự là 95,9%^(7,12). Theo báo cáo của Chang và cộng sự, mức CRP trung bình của bệnh nhân nhiễm *R.typhi* là 86,8 ± 66,8mg/L⁽¹¹⁾. Như vậy, các marker viêm có giá trị quan trọng trong đánh giá tình trạng nhiễm trùng và định hướng chẩn đoán điều trị, cũng như chỉ định kháng sinh trong các trường hợp cụ thể. Trên bệnh nhân nhiễm *R.typhi* trong nghiên cứu của chúng tôi, chỉ số PCT dường như có giá trị chẩn đoán cao hơn so với CRP. Tuy nhiên, tại nhiều cơ sở y tế tại Việt Nam, xét nghiệm PCT là không thường quy và không sẵn có.

KẾT LUẬN: bệnh do *R.typhi* có biểu hiện lâm sàng và cận lâm sàng khá đa dạng, khó chẩn đoán. Chúng ta cần nghĩ

đến bệnh và chỉ định xét nghiệm chẩn đoán xác định khi gặp những bệnh nhân sốt cấp tính hoặc sốt kéo dài kèm theo các biểu hiện đau đầu, đau mõi cơ bắp, da xung huyết, phát ban có kết quả xét nghiệm tiểu cầu giảm, AST/ALT tăng, marker viêm tăng sau khi đã loại trừ các căn nguyên hay gặp tại địa phương.

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 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 LS, Dumler JS, Walker DH. *Rickettsia typhi* (murine typhus). In: Dolin R, Blaser MJ, editors. *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases.*: 8thed. Philadelphia: Elsevier Inc. 2221-4.e2; 2014.
2. Dhawan S, Robinson MT, Stenos J, et al. Selection of Diagnostic Cutoffs for Murine Typhus IgM and IgG Immunofluorescence Assay: A Systematic Review. *Am J Trop Med Hyg.* Apr 6 2020. doi:10.4269/ajtmh.19-0818.
3. Bùi Khắc Hậu. "*Rickettsia*", *Vi sinh y học, chủ biên: Lê Huy Chính*. tr 270-272: Nhà xuất bản Y Học, Hà Nội; 2007.
4. 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. *Am J Trop Med Hyg.* May 2015. 92(5):972-978. doi:10.4269/ajtmh.14-0806.
5. Le-Viet N, Le VN, Chung H, et al. Prospective case-control analysis of the aetiologies of acute undifferentiated fever in Vietnam. *Emerging microbes & infections.* 2019. 8(1):339-352. doi:10.1080/22221751.2019.1580539.
6. Trung NV, Hoi LT, Dien VM, et al. Clinical Manifestations and Molecular Diagnosis of Scrub Typhus and Murine Typhus, Vietnam, 2015-2017. *Emerging infectious diseases.* Apr 2019. 25(4). doi:10.3201/eid2504.180691.
7. Grouteau G, Lancelot O, Bertolotti A, et al. Emergence of murine typhus in La Reunion, France, 2012-2017. *Medecine et maladies infectieuses.* Feb 2020. 50(1):22-27. doi:10.1016/j.medmal.2019.06.003.
8. Vũ Minh Điền. *Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả điều trị bệnh do Rickettsiaceae tại Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới Trung ương (3/2025-3/2018)*. Luận văn tiến sỹ y học, Đại Học Y Hà Nội, 2019.
9. Chang K, Lee NY, Ko WC, et al. Characteristics of scrub typhus, murine typhus, and Q fever among elderly patients: Prolonged prothrombin time as a predictor for severity. *Journal of microbiology, immunology, and infection.* Feb 2019. 52(1):54-61. doi:10.1016/j.jmii.2016.08.023.
10. Tsioutis C, Zafeiri M, Avramopoulos A, Prousalis E, Miligkos M, Karageorgos SA. Clinical and laboratory characteristics, epidemiology, and outcomes of murine typhus: A systematic review. *Acta Tropica.* 2017/02/01/ 2017. 166:16-24. doi:https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2016.10.018.
11. Chang YC, Kuo KC, Sun W, Lin JN, Lai CH, Lee CH. Clinicoepidemiologic characteristics of scrub typhus and murine typhus: A multi-center study in southern Taiwan. *Journal of microbiology, immunology, and infection = Wei mian yu gan ran za zhi.* Oct 2019. 52(5):769-778. doi:10.1016/j.jmii.2019.04.004.
12. Rogozin E, Lazarovitch T, Weinberger M. High Morbidity Due to Murine Typhus Upsurge in Urban Neighborhoods in Central Israel. *Am J Trop Med Hyg.* Apr 2019. 100(4):952-956. doi:10.4269/ajtmh.18-0076.

CLINICAL, SUBCLINICAL CHARACTERISTICS FOR PATIENTS WITH RICKETTSIA TYPHI IN VIETNAM

Summary

Murine typhus is a flea - borne disease caused by *Rickettsia typhi*. Although this disease was discovered recently, it has become widespread all over the world. Murine typhus is a common disease of rats and small mammals with rat flea (*Xenopsylla cheopis*) as the vector of transmission. People infected with *R.typhi* via the faeces of flea infiltrate through: stings, scratched skin, inhalation, mucosa contamination with various clinical manifestations. *Objectives*: To describe clinical and sub-clinical characteristics for patients with *R.typhi*. *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 eco-

logical regions throughout the period from June 2018 to June 2019. *Results*: clinical manifestations of *R.typhi* infected patients included: fever (100%), headache (94.64%), myalgia (62.5%), skin congestion (78.57%), conjunctival congestion (50%), rash (41.07%). The rate of patients with peripheral leukocytosis was 25%, neutropenia was 50%, there were 69.64% of patients with thrombocytopenia. 100% of patients had increased CRP, the rate of patients with increased AST was 66.67%, the increase of ALT was 95.12%. *Conclusion*: Murine typhus has diverse clinical and subclinical manifestations and is quite diverse and non - specific.

Key words: Murine typhus, *Rickettsia typhi*, clinical, subclinical.