

ĐẶC ĐIỂM DỊCH TỄ HỌC LÂM SÀNG BỆNH TIÊU CHẢY CẤP DO ROTAVIRUS Ở TRẺ DƯỚI 5 TUỔI TẠI BỆNH VIỆN NHI TW

Đỗ Phương Thảo¹, Đặng Thuý Hà², Nguyễn Thị Việt Hà¹

1. Bộ môn Nhi ĐHY Hà Nội; 2. Bệnh viện Nhi Trung ương

TÓM TẮT

Mục tiêu: Nghiên cứu đặc điểm dịch tễ học lâm sàng bệnh tiêu chảy cấp do Rotavirus chủng G2P4 ở trẻ em dưới 5 tuổi tại Bệnh viện Nhi trung ương. **Phương pháp:** 840 mẫu phân của trẻ dưới 5 tuổi được chẩn đoán tiêu chảy cấp điều trị tại khoa Tiêu hóa Bệnh viện Nhi Trung ương trong giai đoạn 6/2014-5/2015 được xác định tình trạng nhiễm Rotavirus bằng kỹ thuật ELISA. Một nửa số mẫu dương tính sẽ được xác định nhiễm Rotavirus bằng kỹ thuật RT-PCR. Sản phẩm PCR sau đó được sử dụng để định typ P và G bằng kỹ thuật PCR. **Kết quả:** Tỷ lệ nhiễm Rotavirus là 41,2%. Trong 162 mẫu phân được làm PCR xác định chủng. Tiêu chảy cấp do Rotavirus chủng G2P4 chiếm 35,2% (57/162). Tuổi mắc bệnh trung bình là $13,2 \pm 8,4$ tháng, tỷ lệ nam/nữ là 1,4/1. Tỷ lệ mắc G2P4 cao điểm từ tháng 9 đến tháng 12. Triệu chứng khởi phát hay gặp nhất là tiêu chảy (33,3%); nôn+tiêu chảy (22,8%) và nôn (21,1%). Triệu chứng trong giai đoạn toàn phát phổ biến nhất là nôn+sốt+tiêu chảy (61,4%) sốt+tiêu chảy (15,8%); tiêu chảy đơn thuần (12,3%) và nôn+tiêu chảy (10,5%). 78,9% trẻ có biểu hiện sốt trong đó phần lớn sốt nhẹ dưới $38,5^{\circ}\text{C}$ (66,7%) và thời gian sốt thường ≤ 2 ngày (77,8%). 70,2% trẻ có biểu hiện nôn, tần suất nôn dưới 10 lần/ngày chiếm 87,5% và thời gian nôn < 3 ngày là 82,5%. Số lần tiêu chảy phần lớn dao động từ 10-20 lần (47,4%), thời gian tiêu chảy trung bình là $6,8 \pm 2,5$ ngày; tính chất phân tóe nước chiếm 82,5%. Tỷ lệ mất nước vừa chiếm đa số (66,7%). **Kết luận:** G2P4 là một trong những chủng Rotavirus gây tiêu chảy cấp phổ biến và nặng ở trẻ nhỏ.

ABSTRACT

CLINICAL EPIDEMIOLOGY OF ACUTE DIARRHEA DUE G2P4 ROTAVIRUS IN CHILDREN UNDER 5 YEARS OLD

Objectives: To describe clinical and epidemiological characteristics of acute diarrhea caused by G2P4 Rotavirus in children under 5 years of age at Vietnam National Hospital of Pediatrics. **Methods:** 840 stool specimens from children (under 5 years of age) with acute gastroenteritis hospitalized in Gastroenterology department of Viet Nam National Hospital of Pediatrics from 6/2014 to 5/2015 were tested for Rotavirus by ELISA. A half of Rotavirus positive stool specimens were analyzed for Rotavirus by RT-PCR, and the PCR products were genotyped for P and G types by PCR.

Results: Among the 162 specimens analyzed for genotypes, genotype G2P4 was 35.2%. The mean age of gastroenteritis was $13,2 \pm 8,4$ months, male/female ratio was 1.4/1. The increase of its incidence was recorded between September to December. The most frequent symptom onset is diarrhea (33.3%), diarrhea+vomiting (22.8%) and vomiting (21.1%). The most common symptoms in

 Nhận bài: 15-3-2017; Phân biên: 5-4-2017

Người chịu trách nhiệm chính: Đỗ Phương Thảo

Địa chỉ: BM Nhi, ĐHY Hà Nội

fully developed phase is fever+vomiting+diarrhea (61.4%), fever+diarrhea (15.8%), vomiting + diarrhea (10.5%) and only diarrhea (12.3%). 78.9% of patient had fever, mild fever ($\leq 38.5^{\circ}\text{C}$) was 66.7% and duration of fever ≤ 2 days was 77.8%. Vomiting was observed in 70.2% patients, vomiting <10 times/day was 87.5% and duration of vomiting <3 days was 82.5%. The frequency of diarrhea (10 - 20 times a day) was 47.4%, lasting $6,8 \pm 2,5$ (days); Percentage of watery stool is 82.5%. The incidences of moderate dehydration was 76.7%.

Conclusions: G2P4 is one of the most common strains of Rotavirus cause severe acute gastroenteritis in young children.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Rotavirus là nguyên nhân hàng đầu gây tiêu chảy nặng phải nhập viện thậm chí tử vong ở trẻ nhỏ trên toàn cầu cũng như ở Việt Nam [1],[2]. Trong những năm gần đây với sự phát triển mạnh mẽ của công nghệ sinh học nguyên nhân gây dịch bệnh ở mức độ phân tử của Rotavirus đã được xác định. Dựa vào đặc tính kháng nguyên của VP6, Rotavirus được chia thành 8 nhóm A, B, C, D, E, F, G và H [3]. Trong mỗi nhóm, Rotavirus lại được phân thành các typ huyết thanh. Các chủng Rotavirus được phân loại dựa vào protein của lớp áo ngoài là VP7 (typ G) và VP4 (typ P) [4]. Về mặt lý thuyết có thể có rất nhiều chủng Rotavirus do sự tổ hợp của cả 2 typ huyết thanh G và P tuy nhiên trên thực tế chỉ có 5 typ chính lưu hành rộng rãi trên thế giới gây bệnh cho người là G1P8, G3P8, G4P8, G9P8 và G2P4 [5]. Tại Việt Nam, các nghiên cứu về đặc điểm dịch tễ học lâm sàng của tiêu chảy cấp do Rotavirus ở trẻ em theo sự phân bố typ huyết thanh còn chưa nhiều. Xuất phát từ vấn đề này, nghiên cứu được tiến hành với mục tiêu: *Nghiên cứu đặc điểm dịch tễ học lâm sàng của tiêu chảy cấp do Rotavirus-chủng G2P4 ở trẻ em dưới 5 tuổi tại Bệnh viện Nhi Trung ương.*

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: 840 bệnh nhân lấy ngẫu nhiên trong số các trẻ vào viện với chẩn đoán tiêu chảy cấp tại khoa Tiêu hóa Bệnh viện Nhi Trung ương trong một năm kể từ 1/6/2014 đến 31/5/2015.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu tiến cứu, mô tả.

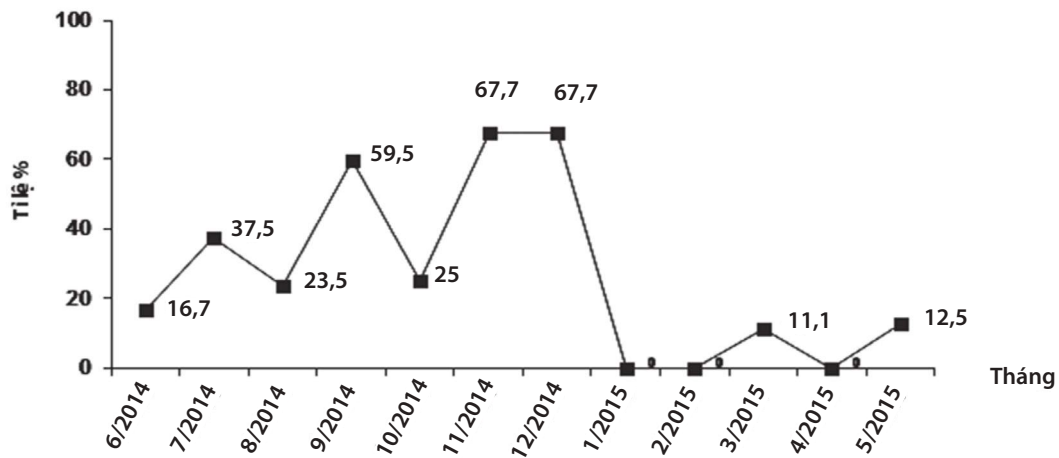
Tất cả các mẫu phân thu thập trong nghiên cứu được xác định tình trạng nhiễm Rotavirus bằng kỹ thuật enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) tại Viện VSDT TƯ. Sau đó chúng tôi lựa chọn ngẫu nhiên 1/2 số bệnh nhân có ELISA dương tính làm Reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) xác định chủng Rotavirus. Chúng tôi tiến hành phân tích các đặc điểm dịch tễ học lâm sàng bệnh tiêu chảy cấp do Rotavirus chủng G2P4.

Số liệu được thu thập và xử lý bằng phần mềm thống kê SPSS 16.0.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm dịch tễ học của chủng Rotavirus G2P4

Trong số 840 mẫu phân của trẻ mắc tiêu chảy cấp vào khám và điều trị tại khoa Tiêu hóa Bệnh viện Nhi Trung ương từ 6/2014 đến 5/2015, có 346 bệnh nhân có ELISA với Rotavirus dương tính chiếm tỷ lệ 41,2%. Trong số 162 mẫu phân được làm PCR xác định chủng Rotavirus, G2P4 là chủng Rotavirus gây bệnh phổ biến thứ 2 chiếm tỷ lệ 35,2% sau chủng G1P8 chiếm 53,1%. Trong 57 bệnh nhân mắc tiêu chảy cấp do Rotavirus chủng G2P4 có 33 trẻ nam chiếm 57,9%. Tỷ lệ nam/nữ 1,4:1. Tuổi trung bình mắc bệnh là $13,2 \pm 8,4$ tháng.



Biểu đồ 1. Phân bố tỷ lệ mắc bệnh của chủng G2P4 theo tháng trong năm

Nhận xét: Tiêu chảy cấp do Rotavirus chủng G2P4 gặp với tỷ lệ cao từ tháng 9, 11, 12.

3.2. Đặc điểm lâm sàng của tiêu chảy cấp do Rotavirus chủng G2P4

3.2.1. Triệu chứng khởi phát

Bảng 1. Triệu chứng khởi phát của bệnh tiêu chảy cấp do Rotavirus G2P4

Triệu chứng khởi phát	Số lượng	Tỷ lệ %
Nôn	12	21,1
Tiêu chảy	19	33,3
Sốt	4	7
Nôn+sốt	1	1,8
Nôn+tiêu chảy	13	22,8
Sốt+tiêu chảy	4	7
Nôn+sốt+tiêu chảy	4	7
Tổng	57	100%

Nhận xét: Tiêu chảy là triệu chứng khởi phát phổ biến nhất của trẻ mắc tiêu chảy cấp do Rotavirus chủng G2P4.

3.2.2. Triệu chứng trong giai đoạn toàn phát

Bảng 2. Triệu chứng trong giai đoạn toàn phát của bệnh tiêu chảy cấp do Rotavirus G2P4

Triệu chứng toàn phát	Số lượng	Tỷ lệ %
Nôn+sốt+tiêu chảy	35	61,4
Sốt+tiêu chảy	9	15,8
Nôn+tiêu chảy	6	10,5
Tiêu chảy	7	12,3
Tổng	57	100%

Nhận xét: Trong giai đoạn toàn phát 100% bệnh nhân có triệu chứng tiêu chảy. Trong đó tỷ lệ gặp bộ ba triệu chứng nôn+sốt+tiêu chảy là phổ biến nhất chiếm 61,4%.

3.2.3. Đặc điểm của các triệu chứng lâm sàng

Bảng 3. Đặc điểm các triệu chứng của bệnh tiêu chảy cấp do Rotavirus chủng G2P4

Đặc điểm của các triệu chứng	Số lượng (n=57)	Tỷ lệ %
Đặc điểm triệu chứng sốt		
Tỷ lệ sốt	45/57	78,9
Mức độ sốt $\leq 38,5^{\circ}\text{C}$	33/45	66,7
Thời gian sốt ≤ 2 ngày	35/45	77,8
Đặc điểm triệu chứng nôn		
Tỷ lệ nôn	40/57	70,2
Số lần nôn < 10 lần/ngày	35/40	87,5
Thời gian nôn < 3 ngày	33/40	82,5
Đặc điểm triệu chứng tiêu chảy		
Số ngày TC trung bình	6,8 \pm 2,5 (ngày)	
Tỷ lệ phân tóe nước	47/57	82,5
Số lần tiêu chảy/ngày		
< 10 lần	23/57	40,3
Từ 10 đến 20 lần	27/57	47,4
> 20 lần	7/57	12,3
Mức độ mất nước		
Chưa mất nước	17/57	29,8
Mất nước vừa	38/57	66,7
Mất nước nặng	2/57	3,5
Thang điểm Ruuska và Vesikari		
Mức độ nặng trên lâm sàng	13,2 \pm 3,2	

Nhận xét: 78,9% trẻ có biểu hiện sốt trong đó phần lớn sốt nhẹ dưới $38,5^{\circ}\text{C}$ (66,7%) và thời gian sốt ≤ 2 ngày (77,8%). 70,2% trẻ có biểu hiện nôn với tần suất nôn dưới 10 lần/ngày (87,5%) và thời gian nôn < 3 ngày (82,5%). Số lần tiêu chảy phần lớn dao động từ 10-20 lần/ngày (47,4%), kéo dài 4-9 ngày với tính chất phân tóe nước (82,5%), tỷ lệ mất nước vừa chiếm 66,7%.

4. BÀN LUẬN

4.1. Phân bố kiểu hình của chủng Rotavirus G2P4

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy G2P4 là chủng phổ biến thứ 2 sau chủng G1P8 chiếm 35,2%. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương đồng với nghiên cứu của Gray từ năm 2006-2010 [5] và nghiên cứu của Namjoshi tại Ấn Độ [6] về sự phổ biến của kiểu hình G1P8 và G2P4. Tại Việt

Nam, kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự như những ghi nhận của Nguyễn Văn Mẫn và cộng sự từ năm 1998 đến 2002 cũng vẫn cho thấy sự phân bố chủng G1 là phổ biến nhất chiếm 37,25%, tiếp đó là G2 là 25,82% [7]. Qua kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng như của các tác giả khác chúng ta có thể thấy rằng loại vaccine Rotavirus hiện nay như Rotarix, Rotateq đều có khả năng phòng tiêu chảy do Rotavirus vì các typ Rotavirus được dùng trong thành phần của vaccine khá đầy đủ (G1, G2,

G3, G4 và P1A8) bao phủ được một số chủng phổ biến nhất tại Việt Nam.

4.2. Phân bố tiêu chảy cấp do Rotavirus G2P4 theo tuổi

Theo kết quả nghiên cứu của chúng tôi, phân bố tỷ lệ mắc tiêu chảy cấp do chủng Rotavirus G2P4 theo tuổi cũng tương tự như phân bố tỷ lệ mắc tiêu chảy cấp theo tuổi của Rotavirus nói chung. Tỷ lệ mắc bệnh cao ở nhóm trẻ từ 6 đến 24 tháng chiếm 71,9%. Độ tuổi trung bình mắc bệnh là $13,2 \pm 8,4$ (tháng). Kết quả của chúng tôi tương tự với những nghiên cứu của các tác giả Zuccotti [8]; Azemi[9]; và Đặng Đức Anh [10] về nhóm tuổi mắc bệnh và tỷ lệ mắc bệnh có xu hướng giảm dần theo tuổi.

4.3. Phân bố tỷ lệ tiêu chảy cấp do Rotavirus G2P4 theo tháng trong năm

Không có nhiều nghiên cứu chỉ ra sự khác biệt về tỷ lệ tiêu chảy cấp do các chủng Rotavirus theo tháng trong năm. Theo nghiên cứu của Jang và cộng sự trên 119 trẻ bị tiêu chảy cấp do Rotavirus tại Hàn Quốc, G2P4 phân bố chủ yếu vào các tháng 10-3[11]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, kiểu hình G2P4 phân bố không đồng đều giữa các tháng trong năm, cao điểm là các tháng 9, 11 và 12. Tỷ lệ phân bố chủng G2 theo tháng của chúng tôi có vẻ khác so với nghiên cứu của Zuccotti [8] là từ tháng 3-6 và nghiên cứu của Jang là từ tháng 10 tới tháng 3[11]. Hiện tại chúng tôi chưa có lí do để giải thích về sự phân bố này cần có thêm những nghiên cứu sau này về dịch tễ cũng như sự biến đổi của các chủng Rotavirus theo thời gian.

4.4. Triệu chứng khởi phát và toàn phát

Trong nghiên cứu của chúng tôi, triệu chứng khởi phát phổ biến nhất của chủng G2P4 là tiêu chảy chiếm 33,3% tiếp theo là nôn + tiêu chảy chiếm tỷ lệ 22,8%. Nghiên cứu của Jang trên 119 trẻ em bị tiêu chảy cấp do Rotavirus cũng ghi nhận tỷ lệ trẻ có biểu hiện tiêu chảy và nôn ở nhóm nhiễm chủng Rotavirus G2P4 lần lượt là 91,3% và 65,2% [11]. Tuy nhiên tác giả chỉ thống kê tần suất gặp của các triệu chứng mà không phân tích triệu chứng nào là khởi phát hay toàn phát trong nhóm trẻ nghiên cứu.

Trong giai đoạn toàn phát, tỷ lệ gặp cả 3 triệu chứng nôn+sốt+tiêu chảy là cao nhất ở cả 3 nhóm

với tỷ lệ lần lượt là 67,4%, 61,4% và 68,4%. Ngoài ra có thể gặp nôn+tiêu chảy, sốt + tiêu chảy, và tiêu chảy đơn thuần với tỷ lệ thấp hơn. Kết quả của chúng tôi cũng tương đồng với các nghiên cứu của Azemi (78,9%)[9] và Namjoshi (60,6%)[6] thống nhất rằng nôn, sốt, tiêu chảy là bệnh cảnh lâm sàng đặc trưng của tiêu chảy cấp do Rotavirus.

4.5. Đặc điểm triệu chứng sốt

Tỷ lệ gặp triệu chứng sốt ở bệnh nhân tiêu chảy cấp do Rotavirus chủng G2P4 là khá cao chiếm 78,9%. Phần lớn bệnh nhân có sốt nhẹ dưới $38,5^{\circ}\text{C}$ chiếm 66,7%. Chủng G2P4 có thời gian sốt ≤ 2 ngày chiếm 77,8%. Đặc điểm sốt của bệnh nhân tiêu chảy cấp do Rotavirus chủng G2P4 cũng phù hợp với đặc điểm của nhiễm Rotavirus nói chung và tương đồng với các nghiên cứu của tác giả Zuccotti và Jang[8],[11].

4.6. Đặc điểm triệu chứng nôn

Tỷ lệ gặp triệu chứng nôn của nhóm G2P4 là 70,2%. Phần lớn bệnh nhân có số lần nôn < 10 lần/ngày chiếm 87,5% và thời gian nôn < 3 ngày là 82,5%. Tuy tỷ lệ xuất hiện triệu chứng nôn và số lần nôn có dao động ở các nghiên cứu trong và ngoài nước nhưng đều thống nhất rằng nôn là một triệu chứng rất thường gặp trong tiêu chảy cấp do Rotavirus. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng phù hợp với các tác giả khác trên thế giới như Zuccotti và Jang [8],[11].

4.7. Đặc điểm của triệu chứng tiêu chảy và mức độ mất nước

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy bệnh nhân mắc tiêu chảy cấp do chủng Rotavirus G2P4 có số lần đi ngoài từ 10-20 lần/ngày là phổ biến nhất chiếm 47,4% và tỷ lệ đi ngoài phân tóe nước chiếm tới 82,5%. Số ngày tiêu chảy trung bình là $6,8 \pm 2,5$ ngày. Số lần tiêu chảy và thời gian tiêu chảy trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn một số tác giả khác như Jang[11] và Rougemont[12].

Mất nước trong tiêu chảy cấp do Rotavirus phụ thuộc vào triệu chứng tiêu chảy, nôn, sốt, tình trạng dinh dưỡng và các biện pháp bù phụ nước của bệnh nhân. Trong nghiên cứu này chủ yếu chủng G2P4 gây mất nước mức độ vừa chiếm 66,7%. Tỷ lệ mất nước vừa của chúng tôi tương tự với nghiên cứu của Jang[11] và Azemi [9] đồng

thời tỷ lệ không mất nước cao hơn và mất nước nặng có xu hướng thấp hơn. Điều này cho thấy xu hướng tiêu chảy cấp do Rotavirus nhập viện trong tình trạng không mất nước ngày càng gia tăng. Chúng tôi cho rằng nguyên nhân của hiện tượng này có thể là do kiến thức về vấn đề bồi phụ nước và điện giải của phụ huynh đã tăng lên, trẻ được phát hiện dấu hiệu mất nước và được đưa vào viện sớm hơn.

4.8. Mức độ nặng trên lâm sàng của chủng Rotavirus G2P4 theo thang điểm Ruuska và Vesikari

Mức độ nặng trên lâm sàng của chủng G2P4 tính theo thang điểm Ruuska và Vesikari là $\bar{x} \pm SD = 13,2 \pm 3,2$. Zuccotti và Jang cũng sử dụng thang điểm này để so sánh mức độ nặng của các chủng Rotavirus. Theo nghiên cứu của Zuccotti, mức độ nặng trung bình của bệnh gây ra bởi chủng G2P4 (\bar{x} (95%CI) là 13 (8-19) [8]. Mức độ nặng trung bình của bệnh gây ra bởi chủng G2P4 trong nghiên cứu của Jang là $9,5 \pm 3,5$ [11].

5. KẾT LUẬN

Tỷ lệ mắc tiêu chảy cấp do Rotavirus là 41,2% trong đó G2P4 là một trong những kiểu hình phổ biến chiếm tỷ lệ 35,2%. Tỷ lệ mắc bệnh ở trẻ trai cao hơn trẻ gái 1,4 lần và tuổi trung bình mắc bệnh là $13,2 \pm 8,4$ tháng. Chủng G2P4 phân bố với tỷ lệ không đồng đều giữa các tháng trong năm và chiếm ưu thế hơn so với các chủng khác từ tháng 9, 11 và 12.

Tiêu chảy và nôn+tiêu chảy là triệu chứng khởi phát phổ biến ở nhóm G2P4. Nôn+sốt+tiêu chảy là bộ ba triệu chứng thường gặp nhất trong giai đoạn toàn phát. Theo thang điểm Ruuska và Vesikari G2P4 là chủng có khả năng gây nên triệu chứng lâm sàng khá nặng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. The United Children's Fund (UNICEF)/World Health Organization (WHO) (2009), "Diarrhoea: Why children are still dying and what can be done".

2. Parashar U.D, Hummelman E.G, Bresee J.S

et al (2003), "Global Illness and Deaths Caused by Rotavirus Disease in Children", *Emerg Infect Dis.* 9(5), 565-572.

3. Matthijssens J, Otto P.H, Ciarlet M et al (2012), "VP6-sequence-based cut off values as a criterion for rotavirus species demarcation", *Arch Virol* 157(6), 1177-1182.

4. Dennehy P.H (2008), "Rotavirus Vaccines: an Overview", *Clin. Microbiol. Rev.* 21(1), 198-208.

5. Gray J. (2011), "Rotavirus vaccines: safety, efficacy and public health impact.", *J Intern Med.* 270(3), 206-214.

6. Namjoshi G.S, Mitra M, Lalwani S.K et al (2014), "Rotavirus gastroenteritis among children less than 5 years of age in private out patient setting in urban India", *Vaccine.* 32, 36-44.

7. Nguyễn Văn Mẫn, Lê Thị Luân, Nguyễn Thúy Hương và cộng sự (2003), "Giám sát dịch tễ học căn bệnh tiêu chảy do Rotavirus tại Việt Nam từ tháng 8/1998 đến tháng 12/2002.", *Y học thực hành.* 469(12), 33-35.

8. Zuccotti G, Meneghin F, Dilillo D et al (2010), "Epidemiological and clinical features of rotavirus among children younger than 5 years of age hospitalized with acute gastroenteritis in Northern Italy", *BMC Infect Dis.* 10, 218.

9. Azemi M, Berisha M, Ismaili-Jaha V et al (2013), "Socio-demographic, clinical and laboratory features of Rotavirus gastroenteritis in children treated in pediatric clinic", *Mater Sociomed.* 25(1), 9-13.

10. Đặng Đức Anh (2005), "Bệnh tiêu chảy do virus Rota ở Việt Nam từ 1998-2003", *Tạp chí Y học dự phòng.* 15(1), 5-7.

11. Jang S.J, Kang J.O, Moon D.S et al (2006), "Comparison of clinical characteristics of patients with Rotavirus gastroenteritis relative to the infecting Rotavirus G-P Genotype", *Korean J Lab Med.* 26(2), 86-92.

12. De Rougemont A, Kaplon J, Pillet S et al (2011), "Molecular and Clinical Characterization of Rotavirus From Diarrheal Infants Admitted to Pediatric Emergency Units in France", *Pediatr Infect Dis J.* 30(2), 118-124.