

SỐT DENGUE VÀ SỐT XUẤT HUYẾT DENGUE

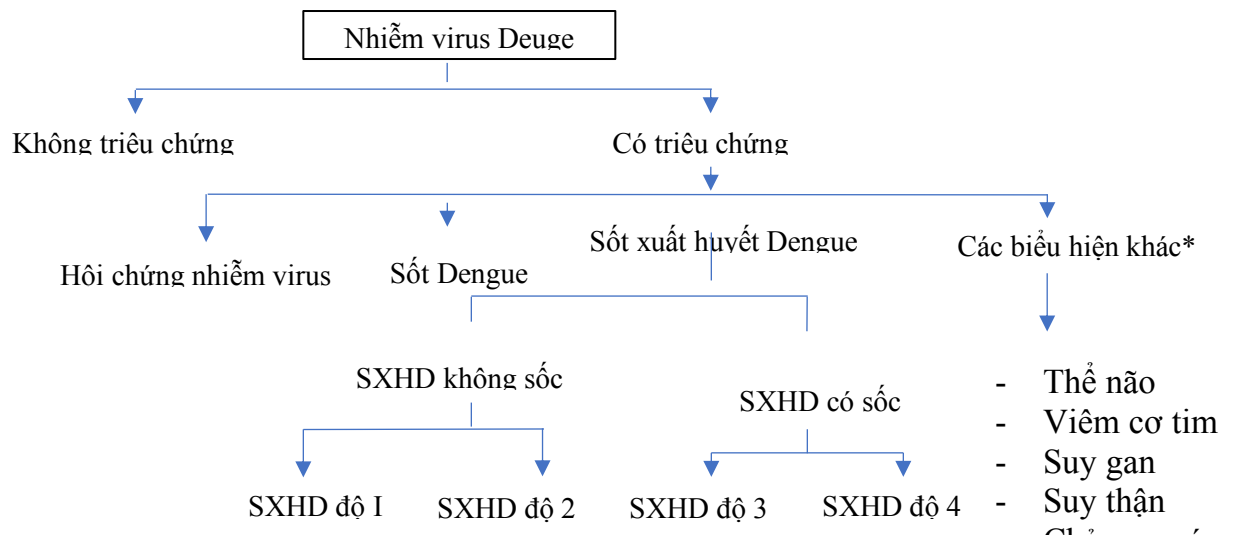
PGS. TS. BS Phùng Nguyễn Thế Nguyên

❖ Mục tiêu học tập

1. Trình bày được bệnh sinh SXHD
2. Trình bày các đường lây truyền của bệnh
3. Chẩn đoán và phân loại được SXHD
4. Điều trị được SXHD gồm: điều trị ngoại trú, điều trị xuất huyết dengue có dấu hiệu cảnh báo, và điều trị ban đầu sốc SXHD
5. Trình bày phòng ngừa SXHD

1. Các khái niệm về sốt dengue và sốt xuất huyết dengue.

Nhiễm virus Dengue có thể không triệu chứng hoặc có triệu chứng, được Tổ chức Y tế Thế Giới (TCTYTG) năm 1997 và năm 2011 phân loại như sau [1], [2], [3]:



Hội chứng nhiễm virus:

- Các triệu chứng không đặc hiệu, thường là các triệu chứng hô hấp và tiêu hoá, không thể phân biệt với nhiễm siêu vi khác.
- Thường xảy ra với nhiễm dengue tiên phát (lần đầu)

Sốt Dengue:

- Sốt kèm theo đau đầu, đau cơ, đau khớp và phát ban. Đau có thể rất nhiều. Đôi khi có chảy máu mũi, xuất huyết tiêu hoá hay rong kinh; công thức máu bạch cầu và tiểu cầu có thể giảm.
- Thường gặp trẻ lớn, trẻ vị thành niên, người lớn.
- Khác với sốt xuất huyết dengue là không có hiện tượng thất thoát huyết tương.

Sốt xuất huyết dengue (SXHD): điểm đặc trưng của phân loại này là sự thất thoát huyết tương trong sốt dengue

- Sự thất thoát có thể gây sốc (phân loại sốc theo mức độ III và IV)

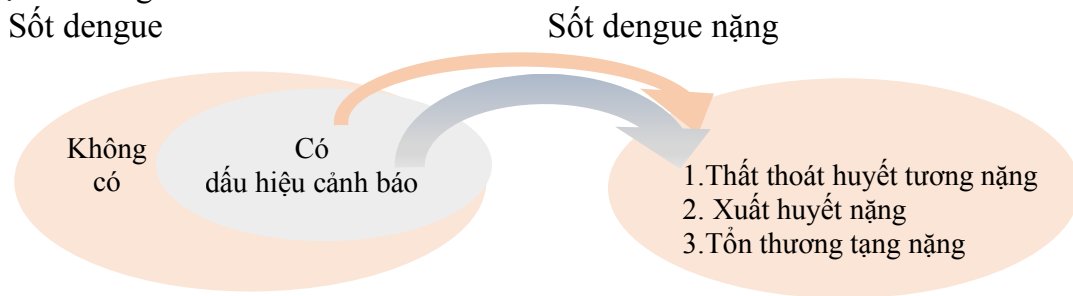
- Thường xảy ra khi nhiễm dengue thứ phát
- Có thể xảy ra với nhiễm nguyên phát Den-1, Den-3 ở nữ nhi.
- Thắt thoát huyết tương do tăng tính thấm thành mạch và thể hiện dung tích hồng cầu (DTHC) tăng

Các biểu hiện khác:

- Tổn thương cơ quan: thể não, viêm cơ tim, suy gan, suy thận có thể xảy ra trong SXHD hay trong nhiễm dengue (không có thắt thoát huyết tương).
- Những bệnh nhân SXHD nặng thường có rối loạn hay suy chức năng các cơ quan là hậu quả của sốc kéo dài, bệnh đi kèm hay nhiễm trùng kèm theo.

TCYTTG năm 2009, phân loại nhiễm ddengue có triệu chứng như sau, và phân loại này đang được áp dụng hiện nay ở nước ta [4]:

Phân loại sốt dengue theo TCYTTG năm 2009.



2. Tác nhân gây bệnh và đường lây truyền

2.1. Virus Dengue

Virus Dengue là một Arbovirút thuộc họ của Flavivirút. Lõi có đường kính 25 nm chứa chuỗi đơn RNA [5]. Gen của cấu trúc Dengue có chiều dài gần 11.000 cặp nucleotides và gồm ba gen có cấu trúc protein mã hóa cho nucleocapsid hay protein lõi (C), một protein liên quan tới màng (M), một protein vỏ (E) và bảy gen không cấu trúc protein (nonstructure). Glycoprotein vỏ có liên quan tới hoạt tính ngưng kết hồng cầu và hoạt tính trung hòa của virus.

Có 4 type virus Dengue, ký hiệu là DEN-1, DEN-2, DEN-3, DEN-4. 4 type này khác nhau về cấu trúc gen. Cả 4 type đều gây bệnh. Nếu nhiễm 1 trong 4 type này sẽ tạo được miễn dịch suốt đời với virus có type huyết thanh đó. Mặc dù cả 4 type đều tương tự nhau về mặt kháng nguyên, nhưng sự khác biệt giữa 4 type này vẫn đủ để tạo ra khả năng miễn dịch chéo và khả năng bảo vệ của hiện tượng miễn dịch chéo này chỉ kéo dài 1 vài tháng sau khi nhiễm 1 trong 4 type [6], [7].

1 người có thể nhiễm dengue 4 lần trong đời.

2.2. Truyền bệnh

2.2.1 Qua muỗi

Sốt Dengue lây truyền từ người qua người chủ yếu qua muỗi *Ae. aegypti*, loài muỗi thích hút máu người vào ban ngày, ngoài ra muỗi *Ae. albopictus* cũng có thể lây virus Dengue. *Ae. aegypti* sống và sinh sản trong vùng nước sạch như nước dự trữ (để uống, sinh hoạt) hoặc bất cứ vật dụng chứa nước sạch nào trong nhà hay xung quanh nhà như nước trong

những lọ hoa, quả tặng, bẫy kiến, muống dừa, lon nhôm, vỏ xe cũ cung cấp chỗ sinh sản cho muỗi *A. aegypti* [8].

A. aegypti không thể bay xa do vậy sốt Dengue lây chủ yếu thông qua những vật có thể mang theo muỗi của người. Ở những vùng nhiệt đới, sự lan rộng virus Dengue nói chung liên quan mật thiết với gió mùa. Trứng muỗi *A. aegypti* chịu được sự khô hạn, lắng đọng trong những vật chứa nước. Khi bắt đầu mùa mưa, một lượng lớn trứng ở ngoài nở ra. Tỷ lệ muỗi đốt tăng khi nhiệt độ và độ ẩm tăng.

Bởi vì muỗi cái hút máu nhiều lần, muỗi cái bị nhiễm có khả năng là vector truyền bệnh rất lớn. Khả năng hút máu và lây lan virus của muỗi *A. aegypti* có thể cả đời, và có thể hút nhiều lần. Do tập quán hút máu vào ban ngày của *A. aegypti* lúc con người đang thức và luôn di chuyển, nên muỗi thường hút máu nửa chừng, sau đó hút máu tiếp ở người khác. Do vậy làm cho virus lây lan đến nhiều người.

Khả năng hút máu bị giảm khi nhiệt độ dưới 14°C.

Virut Dengue sinh trưởng trong ruột, não, và tuyến nước bọt của muỗi bị nhiễm mà không gây bệnh cho muỗi trưởng thành. Muỗi bị nhiễm có thể sống lâu đến 70 ngày trong môi trường thí nghiệm [5]

2.2.2 Qua đường khác:

Truyền máu nhiễm Dengue có thể gây nhiễm dengue.

Từ mẹ sang con: trong quá trình chuyển dạ hay trong thai kỳ, tỷ lệ từ 1,6-64% [9]

- Thời gian trung bình truyền giữa mẹ và con khởi phát trong 7 ngày (5-13 ngày) bằng thời gian ủ bệnh tự nhiên.
- Hầu hết các trường hợp nhiễm bẩm sinh được báo cáo với sốt kèm giảm tiểu cầu và gan lách to.
 - o ½ có biểu hiện xuất huyết.
 - o ¼ có biểu hiện tràn dịch màng phổi và / hoặc ban da.
 - o Có thể nặng sốc, xuất huyết não
 - o Lâm sàng biểu hiện không liên quan tình trạng miễn dịch của mẹ và cách thức truyền bệnh, cũng như độ nặng của mẹ

3. Dịch tễ học

3.1. Tình hình sốt xuất huyết trên thế giới:

Bệnh sốt dengue đã có ở vùng nhiệt đới và cận nhiệt đới cách đây 200 năm trên thế giới. Nhiều trận dịch sốt dengue đã được ghi nhận ở Batavia (Indonesia) năm 1779, Cairo (Ai Cập) năm 1779. Philadenphia (Mỹ) năm 1780 [10]. Sau đó, bệnh sốt dengue được ghi nhận ở vùng nhiệt đới Châu Mỹ, Trung Mỹ, Á Châu (Trung Á, Đông Nam Á, Trung Quốc, Triều Tiên, Nhật Bản...). Tuy bệnh sốt dengue lan tràn nhiều, nhưng danh từ “dịch SXHD” chỉ được áp dụng từ năm 1951 trong quân đội Mỹ tham chiến ở Triều Tiên. Từ đó bệnh SXHD tăng dần và trở thành một vấn đề y tế quan trọng cho các nước Đông Nam Á. Nhiều trận dịch SXHD lớn có tử vong xảy ra ở Philippin năm 1954, Thái Lan năm 1958, Việt Nam 1960, Singapore 1961... [10].

Trong khoảng thời gian giữa năm 1975-1995 SD/SXH-D xảy ra ở 102 nước thuộc 5 khu vực của TCYTTG, trong đó có 20 nước Châu Phi, 42 nước Châu Mỹ, 7 nước Đông Nam Á, 4 nước phía đông Địa Trung Hải và 29 nước thuộc khu vực Tây Thái Bình Dương [7],

[11]. Hàng năm ước tính có khoảng 50-100 triệu ca nhiễm virus Dengue, và có khoảng 500.000 ca sốt do dengue phải nhập viện [12].

3.2. Tình hình sốt xuất huyết ở Việt Nam:

Ở Việt Nam từ năm 1913, Gaide đã thông báo về bệnh dengue tại miền Bắc và miền Trung. Năm 1958, lần đầu tiên Chu Văn Tường và cộng sự thông báo về 1 dịch nhỏ SXHD ở Hà Nội. Năm 1960 2 dịch nhỏ ở Cái Bè và An Giang được chẩn đoán lâm sàng là SXH-D, có 60 ca tử vong. Trong năm đó, dịch dengue rất lớn diễn ra ở gần hết các tỉnh miền Bắc [13].

Tới năm 1963, dịch SXHD đầu tiên xác định ở đồng bằng sông Cửu Long với 331 trẻ nhập viện và 116 trẻ tử vong [12]. Năm 1969 dịch bùng phát ở phía Bắc xảy ra ở 19 tỉnh, từ đó SXHD tăng dần và lan rộng ra cả nước với tỉ lệ mắc ngày càng tăng.

- Miền Nam do có khí hậu nóng đều nên SXHD có quanh năm, đỉnh cao ở các tháng 6, 7, 8, 9 trong năm
- Miền Bắc thường bùng dịch vào tháng 6 với đỉnh cao kéo dài tối đa 2 tháng vào tháng 7-8 [13].
- Cả 4 type huyết thanh virus Dengue đều đã được phân lập ở nước ta.

4. Cơ chế bệnh sinh

Hai thay đổi sinh lý bệnh chính trong sốt dengue là: [14].

- Tăng tính thấm thành mạch gây thất thoát huyết tương dẫn đến giảm thể tích huyết tương, gây ra hiện tượng cô đặc máu và sốc giảm thể tích nếu thất thoát huyết tương nhiều ($\geq 25\%$ thể tích máu)
- Rối loạn cơ chế cầm máu bao gồm những thay đổi mạch máu, giảm tiểu cầu và đông máu nội mạch lan tỏa gây xuất huyết với nhiều mức độ, có thể nặng dẫn đến tử vong dù không có sốc.

Ngoài ra virus xâm nhập trực tiếp hoặc qua trung gian các phản ứng miễn dịch tạo ra các chất trung gian gây độc tế bào làm tổn thương cơ quan, suy cơ quan: gan, tim, não, thận...[8].

4.1. Tình trạng tăng tính thấm mạch máu

Tình trạng tăng tính thấm mạch máu dẫn tới thoát huyết tương ra ngoài lòng mạch. Khi lượng huyết tương thoát khoảng $\geq 25\%$, sốc sẽ xảy ra. Tăng tính thấm thành mạch thường biểu hiện rõ trong ngày 3-7 của bệnh.

Thoát huyết tương thể hiện như sau: Thoát protein ra gian bào, giảm áp lực keo ở lòng mạch và tăng áp lực keo ở gian bào, tràn dịch vào các thành mạc, 1 số trường hợp dịch màng phổi, màng bụng và màng tim. Có hiện tượng cô đặc máu với DTHC tăng cao hoặc chỉ giảm nhẹ dù xuất huyết phủ tạng nặng. Tình trạng này có thể dẫn tới sốc do giảm thể tích máu lưu thông nặng, cô đặc máu, thiếu oxy ở các tế bào, toan chuyển hóa [13].

Cơ chế của tăng tính thấm mao mạch: [9], [13], [15]

Có nhiều giả thuyết như sau:

- Đây chỉ là rối loạn chức năng thành mạch do các chất trung gian như: serotonin, histamin, kinin... gây nên. Giả thuyết này căn cứ vào đặc điểm của sốc SXH-D là xuất hiện nhanh, phục hồi nhanh và khi phục hồi, dịch huyết tương tái hấp thu từ tổ chức kẽ vào lòng mạch cũng nhanh.

- Kháng nguyên virus Dengue phản ứng với kháng thể ở thành mạch, phức hợp kháng nguyên- kháng thể (KN-KT) kích hoạt yếu tố XII và bổ thể C3-C5, giải phóng những men tiêu đằm và những chất dẫn mạch làm tăng tính thấm thành mạch, mặt khác phức hợp KN-KT góp phần gây kết dính hồng cầu và giải phóng serotonin cũng làm tăng tính thấm thành mạch.
- Một số tác giả cho rằng virus Dengue sinh sản trong đại thực bào, từ đó giải phóng ra những chất trung gian như cytokin, kích hoạt bổ thể, cũng có thể gây tăng tính thấm thành mạch, mặt khác giải phóng thromboplastin tổ chức dẫn đến đông máu nội mạch lan tỏa.
- Rối loạn chức năng lớp glycocalyx (vai trò của lớp này giúp ngăn chặn sự thoát huyết tương và protein)
- Kháng thể kháng NS1 phản ứng chéo với tiểu cầu và tế bào nội mô cũng làm tăng tính thấm thành mạch

4.2. Rối loạn đông máu trong sốt xuất huyết dengue

4.2.1 Tình trạng rối loạn đông máu liên quan 4 yếu tố: [16], [17], [18]

- Nội mạc mạch máu gây tăng tính thấm.
- Tiểu cầu giảm số lượng và rối loạn chức năng tiểu cầu.
- Yếu tố đông máu giảm do tiêu thụ trong quá trình tăng đông trong nội mạch.
- Yếu tố đông máu giảm do thất thoát ra gian bào trong hiện tượng thoát huyết tương.

4.2.2 Tiểu cầu giảm do những nguyên nhân sau [19], [11].

- Tiểu cầu kết dính vào thành mạch bị tổn thương.
- Tiểu cầu cùng 1 số yếu tố đông máu khác bị tiêu thụ trong quá trình tăng đông rải rác trong lòng mạch.
- Đời sống tiểu cầu giảm, chủ yếu trong tuần thứ nhất của bệnh, có hiện tượng tủy xương bị ức chế, mẫu tiểu cầu còn nhưng ít sinh tiểu cầu non, có trường hợp tủy xương bị xơ hóa từng ổ, số lượng tế bào tủy giảm.
- Tiểu cầu bị virus phá hủy trực tiếp do virus hay tiểu cầu bị phá hủy do kháng thể đặc hiệu gắn vào tiểu cầu bị nhiễm virus. Phức hợp miễn dịch có chứa kháng nguyên dengue được tìm thấy trên bề mặt tiểu cầu.
- Độ tập trung tiểu cầu giảm.

▪ Yếu tố đông máu giảm do:

- Trong giai đoạn cấp của nhiễm dengue cả 2 hệ thống đông máu và tiêu sợi huyết đều được hoạt hóa. Các yếu tố đông máu bao gồm: Prothrombin, yếu tố V, VII, VIII, IX, X, antithrombin và α_2 -antiplasmin giảm, thời gian PT, APTT kéo dài nhẹ, fibrinogen giảm, tPA yếu tố mô và thrombomodulin tăng [20], [21]. Mức độ giảm của chất chống đông protein C, protein S và antithrombin III có liên quan với mức độ nặng của sốc có thể do thoát huyết tương [18].
- Trong SXHD, xuất huyết thường do giảm tiểu cầu và tổn thương thành mạch, nhưng khi bệnh tiến triển nặng có thể gây xuất huyết ồ ạt do đông máu nội mạch lan tỏa (ĐMNMLT).
- Lượng các yếu tố đông máu trong huyết tương giảm trong sốc SXHD là do tăng tiêu thụ trong nội mạch hoặc do suy giảm tổng hợp do tổn thương gan, nơi tổng hợp hầu hết các yếu tố đông máu.

- ĐMNMLT có thể xảy ra trong SXHD, trường hợp nặng thường gặp khi sốc nặng, toan kéo dài và nồng độ các men transaminase gan tăng đáng kể, xuất huyết nặng luôn xảy ra. Huyết khối trong lòng mạch cũng đã được ghi nhận ở các trường hợp tử vong.

Cơ chế của rối loạn đông máu còn đang được nghiên cứu có thể do [12], [17].

- Giảm tổng hợp các yếu tố đông máu do tổn thương gan.
- Thromboplatin tổ chức giải phóng ra từ tế bào nội mô của thành mạch bị kháng nguyên virus hay phức hợp KN-KT đã hoạt hóa bổ thể và gây tổn thương.
- Thromboplastin tổ chức giải phóng ra từ những đại thực bào, thực bào bị nhiễm virus Dengue
- Yếu tố tiêu cầu, fibrinogen và 1 số yếu tố đông máu khác bị tiêu thụ vào quá trình tăng đông ở thành mạch.
- Tình trạng ứ trệ tuần hoàn do quá trình tăng tính thấm thành mạch.
- Tình trạng nhiễm toan ở các tổ chức bị hoại tử
- Các yếu tố đông máu giảm do bị thất thoát ra gian bào trong hiện tượng thoát huyết tương [18].

4.2.3 Tổn thương mạch máu do virus Dengue:

Điểm đặc trưng nhất của SXH-D là sự thất thoát huyết tương. Thất thoát huyết tương do tăng tính thấm thành mạch và biểu hiện cô đặc máu, tràn dịch màng phổi hoặc tràn dịch màng bụng. Thất thoát huyết tương xảy ra toàn thân, tiến triển nhanh chóng nhưng sẽ giảm trong vòng 1-2 ngày ở bệnh nhân được bù dịch thích hợp. Thất thoát huyết tương là do thay đổi tính thấm mạch máu hơn là do phá hủy cấu trúc tế bào nội mạc. Thay đổi chức năng tế bào nội mạc có lẽ do các cytokin hoặc các chất trung gian khác. Trong thực nghiệm, virus Dengue có thể tác động lên tế bào nội mạc dẫn đến sản xuất các cytokin và chemokin như IL 6, IL 8, và RANTES (Regulated upon activation, normal T cell expressed and secreted) [22].

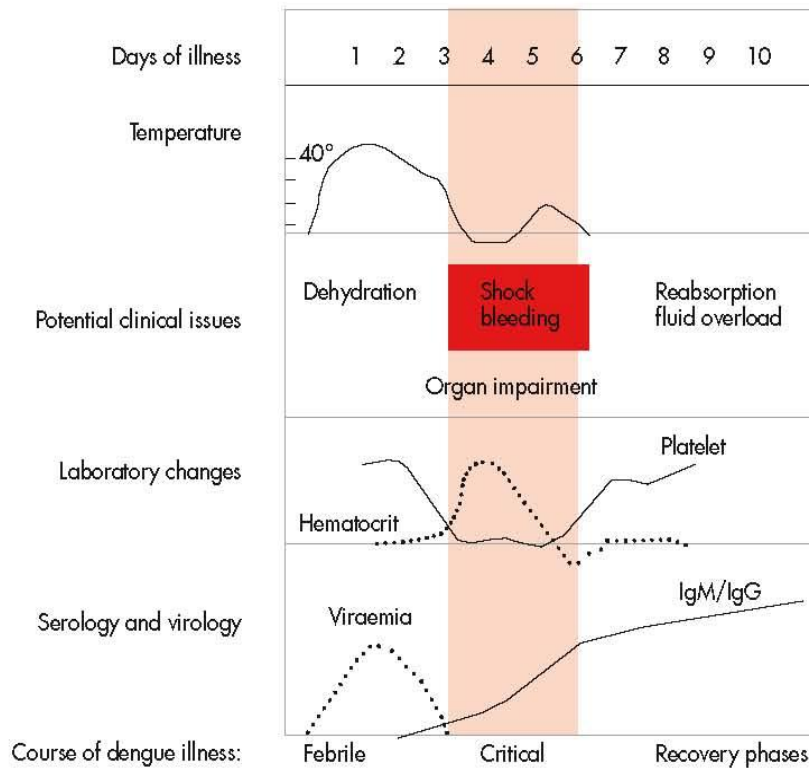
Kháng thể kháng NS1 có thể phản ứng chéo với tế bào nội mạc và khiến cho tế bào này chết theo chương trình. Tế bào nội mạc nhiễm virus Dengue có khả năng hoạt hóa bổ thể, tạo ra các chemokine IL-8 và RANTES làm tăng sự kết dính các bạch cầu đa nhân và bạch cầu đơn nhân dẫn đến tăng tính thấm mạch máu và phóng thích thrombomodulin, một dấu ấn của tổn thương tế bào nội mạc.

Bởi vì tế bào nội mạc đóng vai trò then chốt trong hằng định nội môi, tổn thương tế bào nội mạc do virus Dengue có thể gây mất cân bằng giữa tiền đông và kháng đông và tăng khuynh hướng xuất huyết. Sự lắng tụ tiểu cầu do hoạt hóa tế bào nội mạc cũng có thể góp phần làm giảm tiểu cầu [23], [24], [25], [22].

5. Chẩn đoán sốt Dengue.

5.1. Lâm sàng

Nhiễm dengue có thể không triệu chứng. Khi nhiễm dengue có triệu chứng, sau giai đoạn ủ bệnh, bệnh khởi phát đột ngột với 3 giai đoạn: sốt, nguy hiểm và phục hồi. Bệnh diễn tiến phức tạp và diễn tiến nhanh đến sốc, suy cơ quan. Chẩn đoán sớm, xử lý kịp thời, theo dõi tốt hầu hết bệnh nhân hồi phục tốt.



* Source: adapted from Yip (2) by chapter authors.

Hình. Các giai đoạn lâm sàng của SXH-D [8].

5.1.1 Các đặc điểm trong giai đoạn lâm sàng [8]:

5.1.1.1 Giai đoạn sốt:

Bệnh nhân sốt cao đột ngột kéo dài 2-7 ngày, thường kèm theo đỏ bừng mặt, ban đỏ da, nhức mỏi toàn thân, đau cơ, đau khớp, đau đầu, 1 vài trường hợp có đau họng, xung huyết kết mạc, chán ăn, buồn nôn, nôn. Khó phân biệt sốt Dengue với những bệnh sốt khác ở giai đoạn này, dấu dây thắt dương làm tăng khả năng chẩn đoán bệnh. Thêm vào đó các biểu hiện lâm sàng này không thể phân biệt giữa những trường hợp sốt dengue nặng và không nặng. Vì thế việc theo dõi các dấu hiệu cảnh báo và các biểu hiện lâm sàng khác để phát hiện sớm các thể nặng của bệnh là rất quan trọng.

Biểu hiện xuất huyết nhẹ như chấm xuất huyết dưới da và xuất huyết niêm mạc (chảy máu cam, chảy máu răng), chảy máu âm đạo (phụ nữ), chảy máu nơi tiêm chích, xuất huyết tiêu hoá có thể xảy ra nhưng ít gặp, gan thường to và nhạy đau.

Cận lâm sàng sớm nhất là giảm bạch cầu: cảnh báo nhiều khả năng SXH xảy ra.

Theo Nguyễn Trọng Lâm [1] chẩn đoán sốt dengue sớm từ ngày 1-3 là khó, theo kinh nghiệm của tác giả:

- Ngày 1: Sốt cao, đột ngột, liên tục, sốt không ớn lạnh, mặt ửng đỏ, họng đỏ không đau, dấu xuất huyết da niêm.
- Ngày 2: Sốt cao, liên tục, có thể có dấu xuất huyết da hay niêm. Làm dấu dây thắt (+). Có thể làm công thức máu: BC có giảm $< 10.000/mm^3$, tiểu cầu giảm, thường

tiểu cầu khoảng 150.000/mm³. DTHC chưa tăng. Cần phải quan tâm nhóm bệnh nhi này vì có nhiều khả năng là sốt dengue. Có thể làm NS1.

- Ngày 3: Vào những ngày này có dấu hiệu rõ hơn. Bệnh nhân vẫn còn sốt cao, có thể có xuất huyết da niêm, thường không kèm theo các triệu chứng hô hấp hay tiêu chảy. Khám có thể ấn đau vùng gan, bệnh nhân thường buồn nôn hay nôn. Bệnh nhân có thể ói máu hay tiêu phân đen và phải theo dõi kỹ nhóm này. Công thức máu cho thấy DTHC có thể tăng đến 39-40%, bạch cầu trung bình < 10.000/mm³, tiểu cầu có thể ở mức < 130-150.000/mm³. NS1 thường dương tính.

5.1.1.2 Giai đoạn nguy hiểm:

Vào khoảng thời gian giảm sốt, khi nhiệt độ giảm 37,5-38⁰C, thường từ ngày 4-6 của bệnh, tình trạng tăng tính thấm thành mạch song song DTHC tăng là báo hiệu bắt đầu giai đoạn nguy hiểm, giai đoạn thất thoát huyết tương thường kéo dài thường 24-48 giờ.

Giảm bạch cầu tiến triển theo sau là giảm tiểu cầu nhanh chóng (thường < 100.000/mm³, theo sau là sự thất thoát huyết tương, ở giai đoạn này nếu không có tình trạng tăng tính thấm thành mạch sẽ cải thiện, trong khi nhóm có tăng tính thấm mao mạch có thể xấu hơn do mất huyết tương. Mức độ thất thoát huyết tương khác nhau ở từng bệnh nhân.

Sốc xảy ra khi thể tích huyết tương bị thoát một cách đáng kể, thường được báo trước bằng dấu hiệu cảnh báo, nhiệt độ cơ thể có thể dưới mức bình thường khi sốc xảy ra. Nếu sốc kéo dài làm giảm tưới máu kéo dài sẽ dẫn đến suy các cơ quan, toan chuyển hóa và ĐMNMLT. Điều này dẫn đến xuất huyết trầm trọng và DTHC giảm và BC tăng.

Suy các cơ quan nặng như viêm gan nặng, viêm não hoặc viêm cơ tim hoặc chảy máu trầm trọng mà không có thất thoát huyết tương rõ ràng hoặc sốc.

5.1.1.3 Giai đoạn phục hồi:

Tái hấp thu dịch từ gian bào vào nội mạch trong 48-72 giờ. Tổng trạng cải thiện, cảm giác ngon miệng, các triệu chứng tiêu hóa mất đi, huyết động học ổn định kèm lợi niệu, 1 số trường hợp có ban phục hồi là những ban đỏ thường ở chi, ban có thể kèm ngứa, nhịp tim chậm và thay đổi ECG (nhịp tim có thể chậm), DTHC ổn định hoặc thấp hơn do tái hấp thu, BC tăng ngay sau giai đoạn giảm sốt và TC tăng sau BC.

5.2. Phân loại và mức độ sốt dengue [8], [9]

Bệnh sốt xuất huyết dengue được chia làm 3 mức độ

- Sốt dengue
- Sốt dengue có dấu hiệu cảnh báo
- Sốt dengue nặng

5.2.1 Sốt Dengue

5.2.1.1 Lâm sàng

Sốt cao đột ngột, liên tục từ 2-7 ngày và có ít nhất 2 trong các dấu hiệu sau:

- Biểu hiện xuất huyết như nghiệm pháp dây thắt dương tính, chấm xuất huyết ở dưới da, chảy máu chân răng hoặc chảy máu cam.
- Nhức đầu
- Phát ban
- Đau cơ
- Đau khớp
- Đau sau hai hố mắt

5.2.1.2 Cận lâm sàng

- DTHC bình thường (không có biểu hiện cô đặc máu) hoặc tăng
- Số lượng tiểu cầu bình thường hoặc hơi giảm

5.2.2 Sốt dengue có dấu hiệu cảnh báo

Bao gồm các triệu chứng lâm sàng của sốt dengue kèm ≥ 1 dấu hiệu sau:

- Đau bụng nhiều và đau vùng gan khi ấn
- Nôn ói nhiều lần (≥ 3 lần/giờ hoặc 4 lần/6 giờ)
- Tràn dịch màng phổi, màng bụng hay màng tim
- Xuất huyết niêm
- Lừ đừ hoặc kích thích hay Glasgow score < 15
- Giảm huyết áp tư thế
- Gan to dưới bờ sườn phải ≥ 2 cm hay SGOT/SGPT > 400 UI/l
- DTHC $> 45\%$ hay tăng dần
- Vật vã, lừ đừ, li bì

5.2.3 Sốt dengue nặng

Khi người bệnh có 1 trong các biểu hiện sau

- Sốc hay suy hô hấp do tràn dịch hậu quả của thoát huyết tương
- Xuất huyết nặng
- Suy cơ quan (thể não, viêm cơ tim, suy gan (ALT hay AST ≥ 1.000 UI/l) hay suy thận)

5.2.3.1 Sốc sốt xuất huyết dengue

Suy tuần hoàn cấp thường xảy ra vào ngày thứ 3-7 của bệnh, biểu hiện bởi các triệu chứng như vật vã, bứt rứt hoặc li bì, lạnh đầu chi, da lạnh ẩm, mạch nhỏ, huyết áp kẹt (hiệu số huyết áp tối đa và tối thiểu ≤ 20 mmHg) hoặc tụt huyết áp hoặc không đo được huyết áp, tiểu ít.

Sốc sốt xuất huyết dengue được chia ra 2 mức độ bù dịch theo hướng dẫn của bộ Y Tế Việt Nam [26]:

- Sốc sốt xuất huyết Dengue: sốc với huyết áp giảm hay kẹt
- Sốc sốt xuất huyết Dengue nặng: Sốc nặng, mạch khó bắt, huyết áp không đo được hay huyết áp tâm thu giảm rất nặng < 70 mmHg ở trẻ > 12 tháng hay hiệu áp tâm thu và tâm trương ≤ 10 mmHg.

5.2.3.2 Xuất huyết nặng

Chảy máu mũi nặng (cần nhét gạc vách mũi), rong kinh nặng, xuất huyết trong cơ và phần mềm, xuất huyết đường tiêu hóa và nội tạng, thường kèm theo tình trạng sốc nặng, giảm tiểu cầu, thiếu oxy mô và toan chuyển hóa có thể dẫn đến suy đa phủ tạng và đông máu nội mạch nặng.

5.2.3.3 Suy tạng nặng

- Suy gan cấp: men gan AST, ALT ≥ 1.000 U/L
- Suy thận cấp
- Rối loạn tri giác
- Viêm cơ tim, suy tim hoặc suy chức năng các cơ quan khác

Các dấu hiệu giúp phân loại sốt dengue như sau: [4], [27],

Sốt Dengue	Sốt Dengue có dấu hiệu cảnh báo	Sốt Dengue nặng
<p>Sống trong vùng dịch tễ dengue hay đi đến đó trong vòng 14 ngày trước</p> <p>Sốt từ 2-7 ngày kèm ≥ 2 dấu hiệu:</p> <p>Buồn nôn, nôn</p> <p>Phát ban ở da</p> <p>Đau đầu hoặc đau quanh hốc mắt</p> <p>Đau cơ và khớp</p> <p>Xuất huyết da niêm hoặc dấu dây thắt dương tính</p> <p>Bạch cầu giảm</p>	<p>Sốt dengue kèm ≥ 1 dấu hiệu sau:</p> <p>Đau bụng nhiều và đau vùng gan khi ấn</p> <p>Nôn ói nhiều lần (≥ 3 lần/giờ hoặc 4 lần/6 giờ)</p> <p>Tràn dịch màng phổi, màng bụng hay màng tim</p> <p>Xuất huyết niêm</p> <p>Lừ đừ hoặc kích thích hay Glasgow score < 15</p> <p>Giảm huyết áp tư thế</p> <p>Gan to dưới bờ sườn phải ≥ 2 cm hay SGOT/SGPT > 400 UI/l</p> <p>DTHC $> 45\%$ hay tăng dần</p>	<p>Sốt dengue kèm ≥ 1 dấu hiệu sau:</p> <p>Sốc hay suy hô hấp do tràn dịch</p> <p>Xuất huyết nặng</p> <p>Suy cơ quan (thể não, viêm cơ tim, suy gan (ALT hay AST ≥ 1000 UI/l) hay suy thận)</p>

5.2.4 Chẩn đoán sốt xuất huyết dengue

- Có các biểu hiện của sốt dengue và
- Có xuất huyết: nghiệm pháp dây thắt dương tính, hay có xuất huyết da (chấm, mảng xuất huyết da) hay niêm (chảy máu niêm mạc, tiêu hoá, hay vị trí khác như vị trí tiêm chích) và
- Tiểu cầu $< 100.000/mm^3$ và
- Bằng chứng của thất thoát huyết tương tăng tính thấm thành mạch: Cô đặc máu hay DTHC giảm $> 20\%$ so với ban đầu sau khi điều trị hay có tràn dịch màng bụng, phổi hay giảm protein máu

*Nghiệm pháp dây thắt: [9]

- Đo huyết áp của bệnh nhân, lấy trị số giữa huyết áp tâm thu và tâm trương,
- Đo lại huyết áp, giữ 5 phút ở trị số đó.
- Dương tính khi có ≥ 10 chấm xuất huyết/(2,54) cm² hay ≥ 20 chấm xuất huyết ở tay làm nghiệm pháp.
- Nghiệm pháp âm tính không loại trừ chẩn đoán.

5.3. Các thể lâm sàng đặc biệt: [28]

5.3.1 SXHD ở trẻ nhũ nhi:

- Tuổi < 6 tháng ít bị do có kháng thể từ mẹ qua.
- Từ 6-12 tháng: thường nặng, do kháng thể trung hoà giảm và kháng thể “hưng phần” cao hơn

SXHD nhũ nhi là dạng nặng vì:

- Chẩn đoán thường trễ do trẻ có các biểu hiện ho, sổ mũi ới giống như các biểu hiện thường nhiễm siêu vi thông thường khác. Tỷ lệ các biểu hiện ở hô hấp và tiêu hoá ở trẻ nhũ nhi thường cao ở trẻ nhũ nhi hơn trẻ lớn.

- DTHC thường thấp do tình trạng thiếu máu, DTHC thường trong khoảng 31,1-40,8% là đã cô đặc máu.
- Các tiêu chuẩn chẩn đoán và biểu hiện lâm sàng khác cũng giống như trẻ khác.
- Lách to gấp tới 10% ở nhóm tuổi này.

5.3.2 Viêm gan tối cấp- suy gan

Viêm gan tối cấp trong sốt dengue gây suy gan cấp và là nguyên nhân quan trọng dẫn đến SXHD dạng não. Suy gan trực tiếp dẫn đến xuất huyết trầm trọng và gián tiếp làm tình trạng ĐMNMLT nặng hơn.

Các yếu tố dẫn đến viêm gan tối cấp trong sốt dengue:

- Virus Dengue xâm nhập trực tiếp gây hoại tử lan toả tế bào gan.
- Sốc kéo dài và xuất huyết dẫn đến thiếu máu nuôi, hoại tử ở gan, thận.
- Hội chứng Reye.
- Ngộ độc thuốc: paracetamol, salicylates, thuốc chống nôn.
- Bệnh gan có sẵn trước như viêm gan.

5.3.3 Thở não

Chẩn đoán sốt Dengue thể não bao gồm:

- Thoả tiêu chuẩn của sốt dengue
- Có rối loạn tri giác hay
- Co giật

Nguyên nhân:

- Phù não, xuất huyết não, thiếu máu nuôi não
- Suy gan
- Hạ natri máu, hạ đường huyết
- Toan chuyển hoá
- Do virus Dengue xâm nhập trực tiếp hệ thần kinh gây ra viêm não.

5.4. Nhóm bệnh nhân có nguy cơ bệnh diễn tiến nặng hay dễ có biến chứng nặng: [3]

1. Nhũ nhi
2. Béo phì
3. Trẻ vị thành niên đang hành kinh
4. Có viêm, loét dạ dày- tá tràng
5. Bệnh tán huyết: thiếu men G6PD, bệnh hemoglobin
6. Bệnh tim bẩm sinh
7. Bệnh mạn tính: hen, cao huyết áp, suy gan, suy thận, bệnh thận
8. Bệnh nhân đang điều trị steroid hay kháng viêm non-steroids

5.5. Cận lâm sàng:

5.5.1 Xét nghiệm chẩn đoán sốt dengue và tổn thương các cơ quan:

Công thức máu:

- Trong 1-2 ngày đầu tiên khi trẻ sốt DTHC, bạch cầu và tiểu cầu hầu hết là bình thường.
- DTHC trong 3 ngày đầu được xem là DTHC cơ bản của bệnh nhân. Khi có cô đặc máu DTHC sẽ tăng (cô đặc máu được định nghĩa khi DTHC tăng thêm > 20% so với trị số bình thường của người bệnh). Khi không có DTHC cơ bản, sử dụng DTHC

bình thường theo nhóm tuổi để đánh giá tình trạng cô đặc máu. DTHC được lặp lại liên tục trong quá trình điều trị nhằm đánh giá mức độ cô đặc máu, mức độ xuất huyết để xử trí kịp thời. DTHC tăng và tiểu cầu giảm số lượng tiểu cầu, thường là do dengue

- Số lượng bạch cầu thường giảm trong những ngày đầu, tiếp theo là giảm tiểu cầu thường $\leq 100.000/\text{mm}^3$ thường ở ngày 3-4 của bệnh, những trường hợp này thường do nhiễm Dengue. Cần theo dõi sát tình trạng cô đặc máu, các dấu hiệu cảnh báo để xử trí kịp thời.
- Công thức máu phải được chỉ định khi: (tùy theo tình hình và điều kiện của từng vùng)
 - o Sốc
 - o Có dấu hiệu cảnh báo
 - o Sốt dengue từ ngày thứ 3.

Chú ý công thức máu bình thường không loại trừ sốt dengue

Giảm protein máu

Men gan tăng: AST và ALT đều tăng; bilirubin có thể tăng

Xét nghiệm ure, creatinin để đánh giá chức năng thận.

Đông máu toàn bộ: nhằm đánh giá tình trạng đông máu

Siêu âm:

- Ngực: có tràn dịch màng phổi 2 bên, bên phải thường nhiều hơn bên trái. Khi lượng dịch màng phổi nhiều gây chèn ép làm xẹp nhu mô phổi. Có thể ghi nhận tràn dịch màng ngoài tim nhưng hiếm khi gây chèn ép tim.
- Bụng: hình ảnh điển hình là phù nề, dày thành túi mật, tràn dịch bao gan ở giai đoạn sớm.

X quang ngực: cũng ghi nhận tràn dịch màng phổi. Được chia thành 3 mức độ

- Nhẹ: chỉ 1/3 ngoài phế trường
- Trung bình 1/3-1/2 phế trường
- Nhiều: $> 1/2$ phế trường

5.5.2 Xét nghiệm theo dõi điều trị

Tuỳ theo tình trạng lâm sàng của bệnh nhân. Khi sốt xuất huyết nặng cần có các xét nghiệm hỗ trợ điều trị khác như:

- Đường huyết: hầu hết bình thường, xét nghiệm cần thực hiện khi có tổn thương gan nặng và sốt dengue thể nặng.
- Ion đồ: có thể giảm Natri máu. Cần theo dõi Ca khi truyền máu và điện giải khi suy thận.
- Khí máu khi sốc hay suy hô hấp

5.5.3 Xét nghiệm khẳng định nhiễm Dengue [1], [8], [3], [9]

5.5.3.1 Phân lập virus:

Phân lập virus chỉ được thực hiện ở những phòng xét nghiệm trang bị tốt, và là phương tiện chính xác nhất để chẩn đoán xác định sốt xuất huyết dengue và phân loại type Den-1, Den-2, Den-3 hoặc Den-4. Để có kết quả dương tính cao, mẫu máu thử nên lấy vào các ngày ngày 3, ngày 4 là tốt nhất.

5.5.3.2 Phản ứng khuếch đại chuỗi Gen (PCR: polymerase chain reaction)

Kỹ thuật sinh học phân tử giúp phát hiện RNA của virus Dengue và đòi hỏi trang bị về kỹ thuật cao. PCR cho phép tìm virus Dengue trong thời gian bệnh nhân sốt xuất huyết dengue ở giai đoạn phục hồi. Kết quả nhanh, cho biết type virus sau 24 giờ.

5.5.3.3 NS 1 (nonstructure protein 1):

- Có 7 loại nonstructure protein (NS)
- NS 1 là 1 glycoprotein được tạo bởi tất cả các loại flavivirus.
- NS1: có vai trò trong quá trình hình thành và bài tiết virus ra ngoài tế bào. NS 1 được biết tham gia vào bệnh sinh sốt xuất huyết.
- Thực hiện trong 5 ngày đầu tiên của bệnh.
- Không giúp định type virus

5.5.3.4 Kháng thể IgM và IgG (antibodies capture-enzyme linked Immunosorbent assay)

Đối với sơ nhiễm dengue:

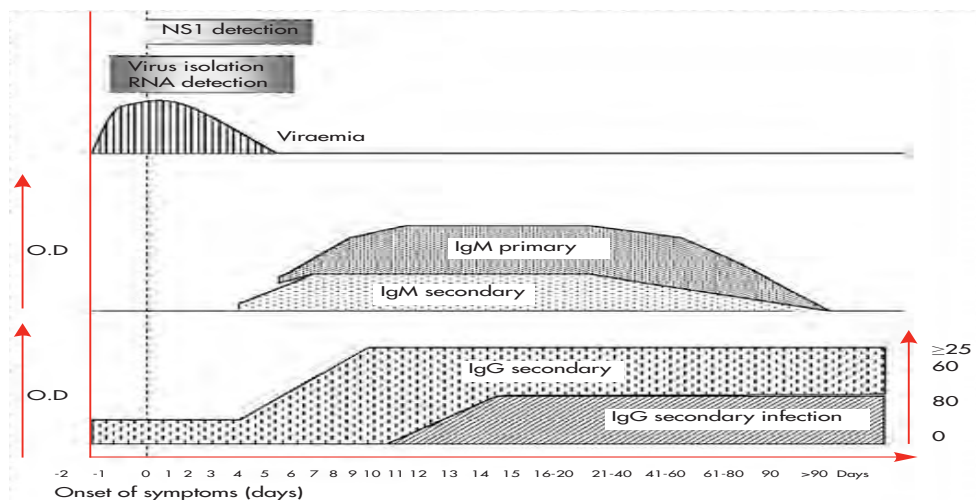
- IgM là kháng thể xuất hiện đầu tiên, 50% có từ ngày thứ 3-5 sau khởi phát sốt. 80% phát hiện ở ngày 5, 99% có IgM từ ngày 10 và IgM tăng cao nhất trong 2 tuần rồi giảm dần, và không còn phát hiện sau 60-90 ngày.
- IgG xuất hiện ở mức thấp khoảng cuối tuần đầu của bệnh, tăng chậm, có thể tồn tại cả đời
- Dương giả có thể do nhiễm virus thuộc nhóm flavivirus hay do chủng ngừa nhóm virus này như viêm não Nhật Bản.

Đối với tái nhiễm dengue:

- IgG xuất hiện nhanh và tăng cao khoảng 2 tuần sau khởi bệnh và giảm dần, còn phát hiện sau 10 tháng khởi bệnh
- IgM thì xuất hiện ở mức thấp. Khoảng 5% bệnh nhân tái nhiễm không phát hiện được IgM nên chẩn đoán lúc này dựa vào sự gia tăng mạnh của IgG.

Hiện nay tỷ lệ IgM/IgG (bằng phương pháp ELISA) giúp chẩn đoán phân biệt nhiễm dengue nguyên phát với thứ phát.

Nhiễm dengue nguyên phát khi IgM/IgG > 1,2 (mức pha loãng 1/100) hay > 1,4 (mức pha loãng 1/20).



Hình. Xét nghiệm và thời gian chỉ định xét nghiệm nhiễm dengue

5.6. Khám, tiếp cận bệnh nhân sốt dengue

4 bước quan trọng đánh giá bệnh nhân sốt dengue bao gồm: bệnh sử, khám lâm sàng, chỉ định các xét nghiệm chẩn đoán, và chẩn đoán gồm chẩn đoán xác định bệnh, độ nặng của bệnh.

5.6.1 Bệnh sử

Những thông tin bệnh sử quan trọng ở trẻ sốt dengue:

- Xác định thời gian khởi bệnh, thường dựa vào thời gian khởi phát sốt. Ngày bệnh trong chẩn đoán sốt dengue được tính từ ngày đầu tiên khởi phát sốt (ví dụ bệnh nhân khởi phát sốt lúc 6 giờ sáng hay 22 giờ của một ngày, được tính theo quy ước là ngày thứ 1 của bệnh)
- Các triệu chứng liên quan đến chẩn đoán và độ nặng:
 - o Liên quan đến tình trạng dịch tuần hoàn:
 - Bệnh nhân ăn, uống nước được không? lượng dịch? Loại dịch?
 - Bệnh nhân ói, tiêu chảy?
 - Nước tiểu: lượng nước tiểu được ước lượng qua số lần đi tiểu, lượng nước tiểu mỗi lần và hỏi về lần đi tiểu gần nhất (cách bao lâu và lượng nhiều hay ít)
 - Đau cơ, đau khớp, đau quanh hốc mắt
- Dấu hiệu cảnh báo:
 - o Đau bụng
 - o Ói: số lần và thời gian
 - o Xuất huyết niêm, da
 - o Mệt mỏi, bứt rứt
- Trẻ sinh hoạt bình thường không, đi học được không?
- Các triệu chứng đi kèm hay để chẩn đoán phân biệt:
 - o Ho, khô khè, khó thở
 - o Ban đỏ ở da
 - o Ổ nhiễm khuẩn ở da
- Chú ý thứ tự xuất hiện các triệu chứng cũng giúp chẩn đoán phân biệt với các nguyên nhân nhiễm khuẩn khác
- Tiền căn và dịch tễ:
 - o Tình trạng tiếp xúc sốt dengue: gia đình, địa phương, và đến vùng dịch tễ sốt dengue
 - o Thuốc đã dùng: loại thuốc và liều lượng
 - o Yếu tố nguy cơ nặng: tuổi nhũ nhi, béo phì, đái tháo đường...
 - o Tiền căn sốt dengue: trẻ nhiễm 1 type có thể có miễn dịch cả đời và có thể bảo vệ chéo trong thời gian ngắn với các type còn lại (khoảng 2 năm).
 - o DTHC trước đây của bệnh nhân nếu có.

5.6.2 Khám lâm sàng

Mục tiêu:

- Tìm các triệu chứng giúp khẳng định hay loại trừ sốt dengue
- Đánh giá tình trạng huyết động của bệnh nhân nhằm phát hiện sớm sốc
- Tìm dấu hiệu xuất huyết

Khám bệnh nhân sốt dengue cần cẩn thận, nhằm phát hiện các trường hợp sốc sớm khi bệnh nhi ở trong giai đoạn sốc còn bù. Sốc SXHD là sốc giảm thể tích, tình trạng thoát huyết tương thường diễn ra ngày càng nặng dần đến một giai đoạn mất bù, các biểu hiện tưới máu ngày càng rõ theo tình trạng thể tích tuần hoàn của trẻ. Mỗi trẻ có tốc độ thất thoát huyết tương có thể khác nhau, do đó có trẻ nhanh chóng nặng; thông thường sốc SXHD trẻ có tổng trạng tốt, tri giác tỉnh táo nhất là trẻ vị thành niên.

Khám đầy đủ bao gồm: tổng trạng, tri giác, dấu hiệu giảm tưới máu, các dấu hiệu mất nước và chảy máu khác.

Tri giác: mô tả tỉnh, kích thích, bứt rứt, li bì, lơ mơ hay mê. Có thể dùng thang điểm glasgow để đánh giá tương đối tri giác của trẻ.

Dấu mất nước thường được ước tính dựa vào bệnh sử: sốt cao, dịch nhập kém, tiểu ít, thở nhanh, hơn là các dấu hiệu véo da hay khô niêm mạc

Dấu hiệu cảnh báo

- Tình trạng xuất huyết: xuất huyết niêm mạc ghi nhận xuất huyết tiêu hoá như ói máu hay tiêu phân đen
- Đau bụng.
- Gan to, ấn đau
- Thoát dịch: tràn dịch màng bụng, màng phổi

Các dấu hiệu giúp chẩn đoán:

- Ban đỏ da
- Nghiệm pháp dây thắt: lặp lại nếu âm tính hoặc không có dấu hiệu xuất huyết
- Tìm các biểu hiện phát ban và xuất huyết ở các nếp gấp của chi.

Đánh giá tình trạng huyết động: đây là phần quan trọng nhất trong khám lâm sàng bệnh nhân sốt dengue

- Đánh giá tưới máu:
 - o Ngoại biên: phục hồi da đầu chi; chi lạnh hay ấm, hồng hào hay tím tái hay nổi bông; trương lực mạch: rõ, nhẹ, lẫn lẫn hay mất mạch.
 - o Tưới máu cơ quan: tri giác tỉnh hay rối loạn, nước tiểu bình thường hay giảm, thở nhanh do toan chuyển hoá bù trừ?
- Đánh giá cung lượng tim: nhịp tim, huyết áp tâm thu, tâm trương, hiệu áp. Trong giai đoạn sớm sốc giảm thể tích: tâm thu bình thường, tâm trương thường tăng, hiệu áp kẹt (≤ 20 mmHg)

Kỹ năng khám lâm sàng:

- Để phát hiện nhanh sốc: cầm tay bệnh nhân trong 30 giây có thể đánh giá màu sắc, ấm hay lạnh, đánh giá trương lực mạch quay, phục hồi da, và tần số mạch.
- Đo huyết áp
- Đánh giá tri giác
- Hỏi nước tiểu

Là có thể đánh giá nhanh tình trạng huyết động của bệnh nhân.

Thay đổi huyết động trong diễn tiến sốt SXHD

Dấu hiệu	Bình thường (bt)	Sốc còn bù	Sốc mất bù
Da đầu chi (màu sắc, nhiệt độ)	Hồng, ấm	Tái, lạnh	Tím tái, lạnh
CRT	< 3 giây	>3 giây	>3 giây
Mạch ngoại biên	Bt	Nhẹ, lẫn lẫn,	Mạch khó bắt
Nhịp tim	Bt theo tuổi	Nhanh	Nhanh hơn
Huyết áp	Bt theo tuổi	HA tâm thu bt, tâm trương tăng, giảm huyết áp tư thế	Giảm, không đo được
Trương lực mạch	Bt	Tăng, hiệu áp kẹp do huyết áp tâm trương tăng	Giảm
Tri giác	Tỉnh	Tỉnh	Rối loạn
Nhịp thở	Bt theo tuổi	Thở nhanh	Thở nhanh sâu
Nước tiểu	Bt	Giảm	Giảm nhiều

Huyết áp giảm theo tuổi (xem bài sốc), bt: bình thường

5.6.3 Xét nghiệm

- Xét nghiệm tầm soát SXHD cơ bản:
 - o Công thức máu (DTHC, bạch cầu và tiểu cầu). DTHC để theo dõi diễn tiến.
- Các xét nghiệm đặc biệt để chẩn đoán:
 - o NS1, IgM test nhanh,
 - o Elisa IgM, IgG
 - o PCR
- Các xét nghiệm hỗ trợ chẩn đoán và điều trị bao gồm xét nghiệm chức năng gan, đường huyết, ion đồ, urê và creatinine, khí máu hoặc lactate, các men gan. Các xét nghiệm được theo dõi tùy theo diễn tiến của bệnh.

5.6.4 Chẩn đoán, giai đoạn và độ nặng

Chẩn đoán phải bao gồm:

- Xác định có phải sốt dengue?
- Xác định ngày sốt dengue hay giai đoạn sốt dengue
- Có dấu hiệu cảnh báo không?
- Sốt dengue nặng? Thể nào?

6. Các biến chứng của SXHD

Sốt dengue và đặc biệt SXHD có nhiều biến chứng có thể xảy ra, bao gồm:

- **Sốc kéo dài:** do chẩn đoán trễ, điều trị không thích hợp, theo dõi không sát để sốc tái diễn nhiều lần. Hậu quả của sốc kéo dài là tổn thương đa cơ quan và tử vong.
- **Suy hô hấp:** do tràn dịch màng phổi hay do hậu quả của sốc kéo dài gây ARDS (acute respiratory distress syndrome), quá tải dịch, toan chuyển hoá, thể não.
- **Xuất huyết tiêu hoá:** do rối loạn đông máu, suy gan, sốc kéo dài, toan chuyển hoá. Ngoài ra các vị trí xuất huyết khác có thể ít gặp hơn, nhưng cũng rất nguy hiểm như xuất huyết não, xuất huyết phổi, xuất huyết trong ổ bụng.

- **Quá tải dịch:** do truyền dịch nhanh, nhiều không phù hợp hay truyền kéo dài, nhất là trên bệnh nhân có bệnh lý tim phổi, thiếu máu mạn hay suy thận trước.

7. Điều trị

7.1. Điều trị ngoại trú [8], [3], [26], [27]

Bệnh nhi được điều trị ngoại trú khi:

- Không thuộc nhóm sốt dengue nặng.
- Không có dấu hiệu cảnh báo
- Không có bệnh đi kèm làm nặng thêm tình trạng sốt dengue
- Bệnh nhân phải uống đủ dịch bằng miệng
- Bệnh nhân đi tiểu mỗi 4-6 giờ

Mục tiêu điều trị ngoại trú:

- Hướng dẫn bù dịch bằng đường uống
- Hướng dẫn theo dõi dấu hiệu cảnh báo
- Hướng dẫn tái khám và khám lại ngay

Nội dung điều trị ngoại trú:

- Nghỉ ngơi
- Khuyến khích uống nước
 - o Uống bao nhiêu là đủ: 6-8 ly đối với người lớn, và theo nhu cầu đối với trẻ em
 - o Loại dịch: sữa, nước dừa, nước ép (chú ý lượng đường ở bệnh nhân đái tháo đường), dung dịch ORS, nước súp, nước lúa mạch.
 - o Chú ý nước tinh khiết nhiều có thể gây rối loạn điện giải.
- Điều trị sốt:
 - o Dùng acetaminophen nếu sốt trên 38,5°C. Trẻ em: 10 mg/kg/lần, không hơn 4 lần/ngày
 - o Lau mát bằng nước ấm cho trẻ nhỏ từ 6 tháng- 5 tuổi
 - o Không dùng Ibuprofen và Aspirin (hay các kháng viêm non-steroid khác)
- Khám lại ngay nếu có dấu hiệu cảnh báo hay bệnh nhân nặng hơn:
 - o Không uống được, mệt nhiều,
 - o Nôn ói trên 3 lần trong 1 giờ, hay 4 lần trong 6 giờ
 - o Đau bụng nhiều
 - o Tiểu ít
 - o Tay chân tím lạnh ẩm
 - o Bứt rứt, li bì, rối loạn tri giác hay co giật
 - o Xuất huyết: chảy máu cam, lợi, ói máu, tiêu phân đen, rong kinh
 - o Khó thở

Cần tránh

- Steroid: vì có thể gây xuất huyết tiêu hoá, tăng đường huyết, gây ức chế miễn dịch
- Kháng viêm non-steroid như Aspirin, Ibuprofen, Voltaren, thuốc tiêm và thuốc nhét hậu môn.
- Kháng sinh, trừ khi có nhiễm trùng đi kèm

Tái khám mỗi ngày

7.2. Điều trị nội trú

7.2.1 Nhóm bệnh nhân nguy cơ bệnh diễn tiến nặng

Những bệnh nhân không thuộc nhóm phải điều trị cấp cứu, nhưng cần nhập viện điều trị và theo dõi vì có nguy cơ bệnh diễn tiến nặng. Bao gồm: [8]

- Sốt xuất huyết Dengue có dấu hiệu cảnh báo
- Có bệnh nền hay cơ địa đặc biệt: Tiểu đường, bệnh thận, bệnh tim bẩm sinh, cao huyết áp, nhũ nhi, béo phì, bệnh hemoglobin, đang dùng steroid, dùng kháng đông.
- Có hoàn cảnh xã hội đặc biệt: Sống một mình hay sống ở vùng sâu vùng xa nơi không có phương tiện vận chuyển.

Nội dung theo dõi, điều trị:

- Theo dõi tình trạng huyết động thường xuyên: tùy theo ngày bệnh mà theo dõi có thể mỗi ngày, mỗi 12 giờ hay mỗi 4-6 giờ.
- Sử dụng DTHC để hướng dẫn can thiệp: có thể theo dõi mỗi 4-6 giờ, hay 12 giờ tùy theo ngày bệnh
- Nếu bệnh nhân không có dấu hiệu cảnh báo: khuyến khích uống nhiều nước như trong sốt dengue; nếu bệnh nhân không uống được truyền dịch đẳng trương (NaCl hay lactate ringer) hay dung dịch này trong dextrose 5% tùy theo đường huyết và tình trạng dinh dưỡng của bệnh nhân. Truyền tĩnh mạch dung dịch đẳng trương 1 cách thận trọng, duy trì dịch thấp nhất (thường 2-3 ml/kg/giờ) đảm bảo nhu cầu của bệnh nhân và thể tích nước tiểu; có thể cần truyền dịch 24-48 giờ. Khi bệnh nhân có thể uống được, nhanh chóng cho bệnh nhân uống và xem xét ngưng dịch.
- Bệnh nhân cần theo dõi sinh hiệu, xuất nhập, các xét nghiệm đánh giá sức và chức năng các cơ quan tùy theo tình trạng của bệnh nhân.

7.2.2 Đối với SXHD có dấu hiệu cảnh báo: [27]

Mục tiêu: không để bệnh nhân diễn tiến tới sốc.

Chỉ định truyền dịch trong SXHD có dấu hiệu cảnh báo:

- Không uống được, nôn nhiều lần (≥ 3 lần trong 1 giờ hay > 4 lần trong 6 giờ)
- Ói máu
- Có dấu hiệu mất nước
- Tràn dịch màng phổi, màng bụng hay màng tim
- Đau bụng và gan to > 2 cm dưới hạ sườn phải
- Lừ đừ, kích thích
- Giảm huyết áp tư thế
- DTHC tăng cao dần

Dịch truyền là NaCl 0,9% hay lactate ringer (không dùng dung dịch có dextrose)

Thời gian truyền dịch 24-48 giờ. Tuy nhiên có thể ngưng sớm, nếu tổng trạng tốt, hết nôn, uống được, DTHC giảm (không do chảy máu).

Cần thử DTHC trước khi truyền dịch nếu được.

Lưu đồ truyền dịch khi có dấu hiệu cảnh báo như sau: [26], [27] xem phụ lục 1

- NaCl 0,9% hay lactate ringer 10 ml/kg/giờ.
- Đánh giá lâm sàng bao gồm: mạch (tần số, trương lực) huyết áp, phục hồi da, tưới máu da, nước tiểu.

- Cải thiện:
- Sinh hiệu ổn: mạch giảm và trong giới hạn bình thường theo tuổi; huyết áp bình thường, nước tiểu ≥ 1 ml/kg/giờ.
- Các dấu hiệu cảnh báo giảm dần.
- DTHC cải thiện: giảm và không đo chảy máu
- Tổng trạng tốt
- Giảm dịch còn 5-7 ml/kg/giờ trong 2-4 giờ, đánh giá lại bệnh nhân, nếu cải thiện giảm liều còn 3-5 ml/kg/giờ trong 2-4 giờ, nếu bệnh nhân cải thiện tiếp tục giảm liều còn 2-4 ml/kg/giờ.
- Không cải thiện: mạch nhanh, huyết áp giảm điều trị theo phác đồ sốc. Nếu mạch huyết áp có cải thiện, dù không nhiều, nhưng DTHC còn cao có thể lặp lại 1-2 liều điện giải 10 ml/kg/giờ. Sau 1-2 liều, không cải thiện, điều trị như phác đồ sốc.
- Trong quá trình theo dõi nếu mạch nhanh hơn, DTHC tăng trở lại, có thể tăng liều dịch cao hơn liều đang truyền (ví dụ đang truyền 3 ml/kg/giờ; có thể tăng lên 5-7 ml/kg/giờ).
- Nếu bệnh nhân sốc trong quá trình theo dõi, khi tổng dịch truyền > 60 ml/kg, thì phải chuyển qua dung dịch keo.
- Theo dõi
- DTHC trước, sau truyền dịch 10 ml/kg sau đó mỗi 4-6 giờ, khi ổn theo dõi mỗi 12 giờ.
- Các xét nghiệm khác như điện giải, đường huyết, xét nghiệm các cơ quan tùy tình trạng của bệnh nhân.

7.3. Điều trị SXHD nặng [26], [29], [27]

7.3.1 Điều trị sốc SXHD

- Sốc SXHD là sốc với mạch nhanh, nhẹ; huyết áp kẹt (huyết áp ≤ 20 mmHg) hoặc huyết áp giảm.
- Thở oxy qua cannula 1-6 lít/phút.
- Dịch chống sốc: Ringer lactat hoặc NaCl 0,9%, truyền tĩnh mạch nhanh với tốc độ 20 ml/kg/giờ.
- Đánh giá lại bệnh nhân sau 1 giờ, phải kiểm tra lại DTHC sau 2 giờ truyền dịch
 - o Nếu sau 1 giờ bệnh nhân ra khỏi tình trạng sốc, huyết áp hết kẹt, mạch quay rõ và trở về bình thường, chân tay ấm, nước tiểu nhiều hơn, thì giảm tốc độ truyền xuống 10ml/kg /giờ, truyền trong 1-2 giờ; sau đó giảm dần tốc độ truyền xuống 7,5ml/kg/giờ, truyền 1-2 giờ; đến 5ml/kg/giờ, truyền 3-4 giờ; và 3 ml/kg/giờ, truyền 4-6 giờ tùy theo đáp ứng lâm sàng và DTHC.
 - o Nếu sau 1 giờ truyền dịch mà tình trạng sốc không cải thiện (mạch nhanh, huyết áp hạ hay kẹt, tiểu ít), phải kiểm tra DTHC:
 - Nếu DTHC $> 40\%$ truyền dịch cao phân tử (HES 6% 200/0,5). Truyền với tốc độ 10-20ml/kg/giờ, truyền trong 1 giờ. Sau đó đánh giá lại. Nếu sốc cải thiện, DTHC giảm, thì giảm tốc độ truyền cao phân tử xuống 10 ml/kg / giờ truyền trong 1-2 giờ. Sau đó nếu sốc tiếp tục cải thiện và DTHC giảm, thì giảm tốc độ truyền cao phân tử xuống 7,5ml/kg /giờ, rồi đến 5ml/kg cân nặng/giờ, truyền trong 2-3 giờ. Theo

đổi tình trạng bệnh nhi, nếu ổn định thì chuyển sang truyền tĩnh mạch dung dịch điện giải.

- Nếu DTHC < 35% hay giảm > 20% giá trị trước đó thì: truyền HCL 5 ml/kg/giờ hay máu tươi toàn phần 10 ml/kg/giờ trong 1-2 giờ; song song đó truyền CPT 10 ml/kg/giờ nhằm duy trì DTHC và tưới máu. Sau đó đánh giá lại, nếu mạch, huyết áp và DTHC cải thiện thì truyền CPT như trên. Nếu không truyền CPT 10-20 ml/kg/giờ và điều trị theo phác đồ sốc nặng.
- Trong quá trình điều trị, kiểm tra đường huyết (mỗi 4-6 giờ), tình trạng xuất huyết, toan chuyển hoá và giảm calci máu (mỗi 4-6 giờ) để điều chỉnh kịp thời vì các rối loạn này có thể làm nặng thêm tình trạng sốc của bệnh nhân.
- Lưu đồ bù dịch như sau: xem phần phụ lục 22

7.3.2 Điều trị sốc SXHD nặng

Sốc SXHD nặng: Sốc nặng, mạch không bắt, huyết áp không đo được hay huyết áp tâm thu giảm rất nặng < 70 mmHg ở trẻ > 12 tháng hay hiệu áp tâm thu và tâm trương ≤ 10 mmHg.

Điều trị bao gồm

- Thở oxy qua cannula 1-6 lít/phút
- Truyền dịch:
 - Bơm tĩnh mạch trực tiếp: Ringer lactat hoặc NaCl 0,9% với tốc độ 20 ml/kg/15 phút.
 - Sau đó đánh giá lại mạch huyết áp của bệnh nhân, có 3 khả năng xảy ra:

7.3.2.1 Nếu mạch rõ, huyết áp bình thường:

Truyền dung dịch cao phân tử (HES 6% 200/0,5 hay Dextran) tốc độ 10 ml/kg/giờ x 1 giờ, sau đó:

- Nếu BN cải thiện và DTHC giảm khoảng 10% tiếp tục CPT 7,5 ml/kg/giờ trong 1-2 giờ, tiếp tục CPT 5 ml/kg/giờ x 1-2 giờ, sau đó
- Nếu BN ra sốc: chuyển sang điện giải (LR hay NaCl 0,9%) 5 ml/kg/giờ trong 2-4 giờ, tiếp theo LR hay NaCl 0,9% 2-3 ml/kg/giờ x 24-36 giờ đến khi ngưng dịch.

7.3.2.2 Nếu mạch nhanh, huyết áp còn kẹt hoặc huyết áp giảm:

Truyền dung dịch cao phân tử 15-20 ml/kg/giờ, đánh giá lại BN:

- Nếu BN cải thiện, DTHC giảm: CPT 10 ml/kg/giờ x 1 giờ, sau đó đánh giá lại nếu BN cải thiện tiếp tục giảm liều như trên.
- Nếu BN không cải thiện, DTHC giảm <35% hay giảm > 20% so với ban đầu: truyền HCL 5 ml/kg hay máu tươi 10 ml/kg (tốc độ tùy tình trạng chảy máu và DTHC) thường trong 1-2 giờ, song song đó truyền CPT 10 ml/kg/giờ. Cần nhắc truyền huyết tương đông lạnh (nếu đông máu toàn bộ bất thường), kết tủa lạnh (khi fibrinogen < 1 g/l), tiểu cầu (khi tiểu cầu giảm) để cầm máu.
- Nếu BN không cải thiện, DTHC cao hay > 40%: tiếp tục CPT 10-20 ml/kg/giờ.
 - Sau đó nếu BN cải thiện CPT 10 ml/kg/giờ, BN tiếp tục cải thiện giảm dịch giống theo lưu đồ bên dưới.

- Nếu sau liều dịch này BN không cải thiện, BN thất bại với bù dịch (xem lưu đồ)

7.3.2.3 Nếu mạch, huyết áp vẫn không đo được:

Bơm tĩnh mạch trực tiếp dung dịch cao phân tử 20 ml/kg/15 phút.

- Nếu đo được huyết áp và mạch rõ, thì truyền dung dịch cao phân tử 10 ml/kg/giờ x 1-2 giờ, sao đó xử trí như trên, trong tình huống này nên duy trì CPT đến khi ngưng dịch.
- Nếu BN không cải thiện, DTHC giảm $<35\%$ hay giảm $>20\%$ so với ban đầu: truyền HCL 5 ml/kg hay máu tươi 10 ml/kg (tốc độ tùy tình trạng chảy máu và DTHC) thường trong 1-2 giờ, song song đó truyền CPT 10 ml/kg/giờ. Cần nhắc truyền huyết tương đông lạnh, kết tủa lạnh, tiểu cầu để cầm máu.
- Nếu BN không cải thiện, DTHC tăng ($>40\%$): tiếp tục CPT 10-20 ml/kg/giờ. Đánh giá lại sau 3 liều dịch nếu BN không cải thiện (sốc thất bại với bù dịch)
 - Hội chẩn chuyên gia sốt xuất huyết (nhóm sốt xuất huyết tại BV, chuyên gia tuyến trên)
 - Tim (lâm sàng và các xét nghiệm dextrostix, khí máu, đông máu, ion đồ, albumin máu) và điều trị toan chuyển hóa, xuất huyết, hạ đường huyết, hạ calci máu.
 - Đo CVP, đo HADM xâm lấn, đánh giá chức năng tim (bằng siêu âm, hay các Phương tiện theo dõi cung lượng tim và stroke volume mà đơn vị điều trị có).
 - Xem xét đặt sond tiểu và đo áp lực bàng quang nếu bụng chướng nhiều.
- Xem xét đặt nội khí quản thở máy khi có rối loạn tri giác, suy hô hấp (thở gắng sức nhiều, $SpO_2 < 92\%$), tổn thương gan nặng hay huyết áp quá thấp
- Khi có kết quả CVP, cần tính giá trị CVP thực của BN ($CVP \text{ thực} = CVP \text{ đo được} - \frac{1}{2} \text{ áp lực bàng quang} - (\frac{1}{4}-\frac{1}{2}) PEEP$)
 - Nếu $CVP < 15 \text{ cmH}_2\text{O}$: BN còn thiếu dịch:
 - Nếu albumin giảm $< 20 \text{ g/l}$ kèm theo tốc độ dịch truyền $\geq 10 \text{ ml/kg/giờ}$ hay bệnh nhân suy gan nặng, suy thận hay ARDS. Truyền albumin 5-10 ml/kg/giờ (khi bệnh nhân còn sốc albumin có thể cho 10-20 ml/kg/giờ), có thể lặp lại albumin để đạt mục tiêu mong muốn
 - Nếu albumin $> 20 \text{ g/l}$, CPT 10-20 ml/kg/giờ, cần song song đánh giá DTHC để có chỉ định truyền máu kịp thời nếu DTHC giảm.
 - Nếu $CVP > 15 \text{ cmH}_2\text{O}$, tim co tốt, DTHC tăng: cần nhắc test dịch CPT 5-10 ml/kg/30 phút. Nếu đáp ứng, CPT 3-5 ml/kg/giờ
 - Nếu $CVP > 15 \text{ cmH}_2\text{O}$: đánh giá chức năng tim, dùng vận mạch hay thuốc tăng sức co bóp cơ tim.
- Chức năng co bóp tim giảm hay phù phổi cấp mà huyết áp tâm thu $> 70 \text{ mmHg}$ dùng dobutamin (3-10 $\mu\text{g/kg/phút}$).
- Chức năng co bóp tim giảm và huyết áp tâm thu $\leq 70 \text{ mmHg}$ dùng dopamin (5-10 $\mu\text{g/kg/phút}$).

- Sau khi dùng dopamin hay dobutamin mà tình trạng không cải thiện nếu chức năng tim giảm phối hợp thêm adrenalin (liều 0,05-0,3 µg/kg/phút). Nếu kháng lực mạch máu ngoại biên giảm phối hợp thêm noradrenalin (liều 0,05-2 µg/kg/phút).
- Cần song song điều trị toan, xuất huyết, giảm calci máu và hạ đường huyết.

Lưu đồ điều trị như sau: xem phụ lục 3

8. Phòng ngừa

Các biện pháp phòng ngừa:

Kiểm soát muỗi (vector) Diệt muỗi, nơi sống và sinh sản của muỗi

- Tránh bị muỗi cắn
- Vaccine phòng bệnh

8.1. Diệt muỗi: [8]

Muỗi *Ae. aegypti* là trung gian truyền bệnh chính, muỗi không bay xa (chỉ trong vòng 100 m), muỗi hút máu vào ban ngày và sống xung quanh môi trường sống của người (trong nhà, ngoài vườn; trường học, ...).

Kiểm soát muỗi bao gồm:

- Loại bỏ môi trường đẻ trứng, và các giai đoạn ấu trùng phát triển trong nước bằng cách loại bỏ nước trong các chai lọ, ngáo dừa, ... trong các vật dụng chứa nước trong nhà và xung quanh nhà.
- Thường xuyên làm sạch các vật dụng chứa nước, tránh nước đọng; nếu phải dự trữ nước trong các vật dụng như thùng phi... phải có nắp đậy lại.
- Có nhiều loại thuốc diệt ấu trùng, có loại có thể bỏ vào trong nước uống (emephos và methoprene hay pyriproxyfen) [who 2009]
- Diệt muỗi trưởng thành bằng thuốc diệt muỗi nhằm kiểm soát khi có dịch, ở các nơi mà muỗi nhiều

Kiểm soát muỗi hiệu quả theo TCYTTG bao gồm:

- Huy động sự ủng hộ của cả xã hội, cả hệ thống pháp lý.
- Phối hợp chặt chẽ giữa y tế và các ban ngành.
- Lồng ghép vào các chương trình kiểm soát các bệnh tật
- Căn dựa vào nguồn lực thích hợp, các phương pháp hiệu quả dựa trên chứng cứ khoa học.
- Xây dựng nguồn lực tài chính, nhân lực và vật lực trong việc kiểm soát bệnh

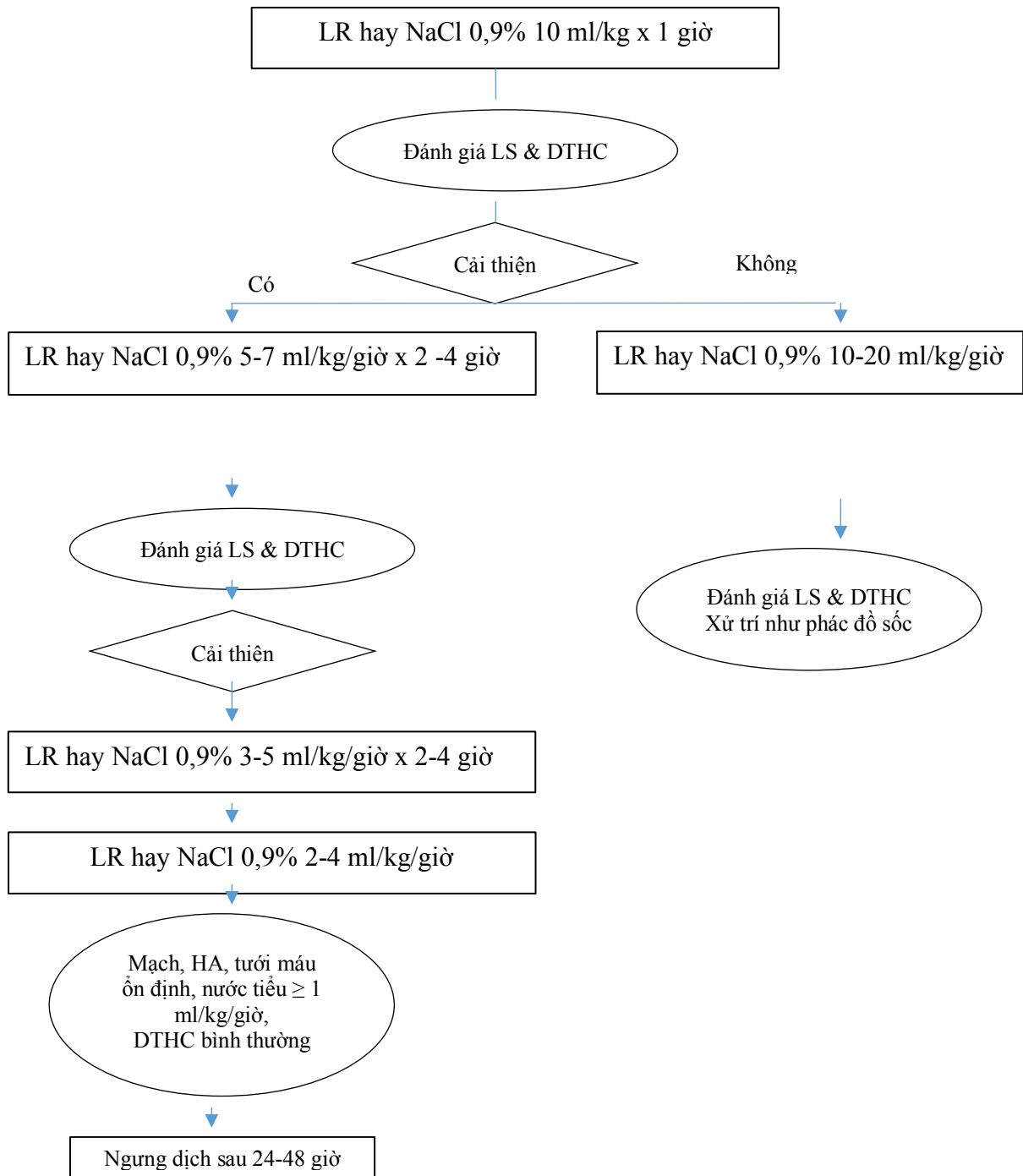
8.2. Tránh bị muỗi cắn

- Ngủ màn
- Mang áo quần, dài tay

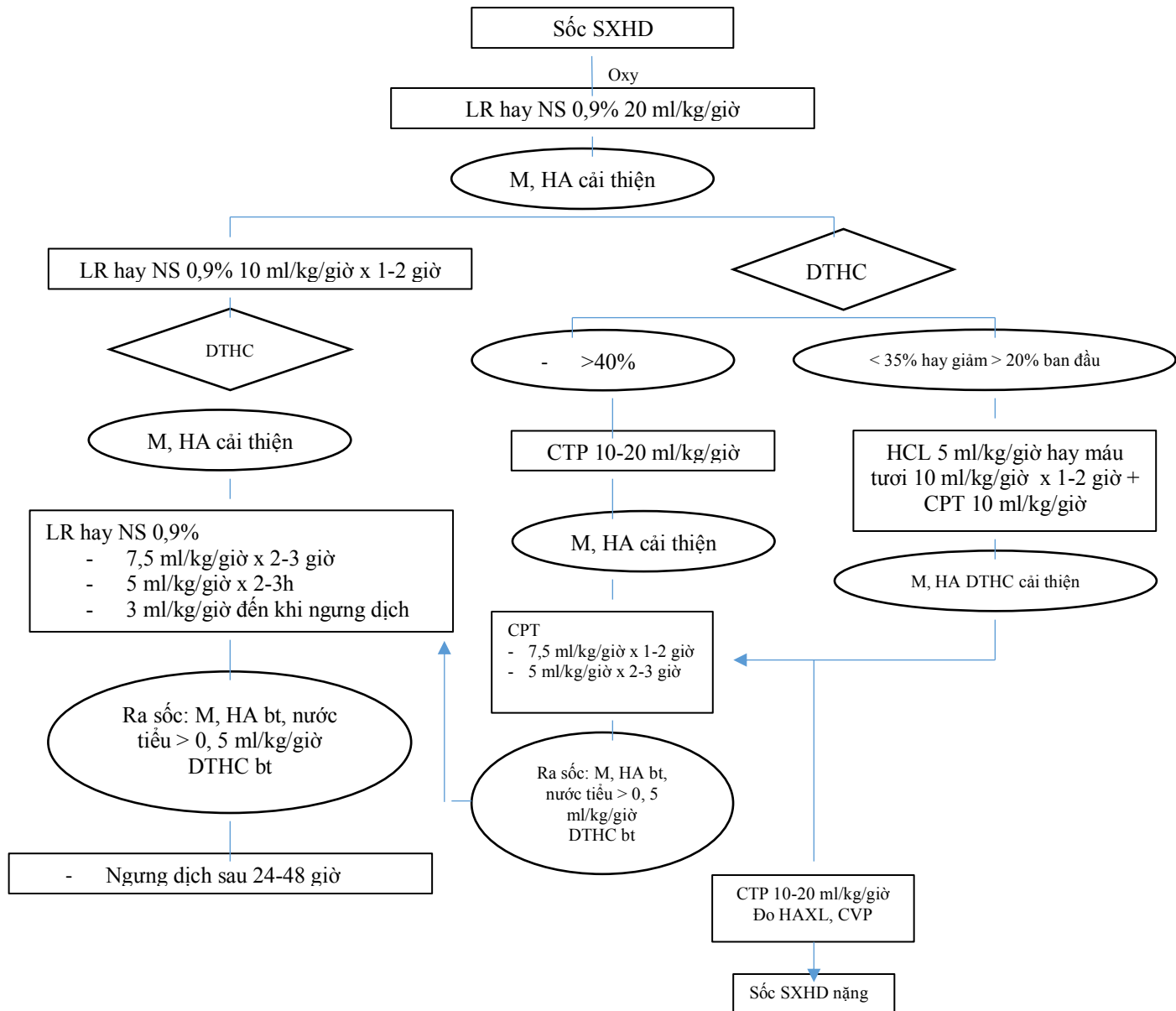
8.3. Vaccine

- Các vaccine hiện nay đang được nghiên cứu và thử nghiệm, nhưng chưa vaccine nào có hiệu quả được công nhận áp dụng
- Vaccine phải thỏa:
 - o Vaccine tứ giá có thể tạo kháng thể trung hoà, bảo vệ cả 4 type vì cả 4 type đều có thể gây bệnh.
 - o Không làm nặng thêm phản ứng kháng nguyên kháng thể.
- Các vaccine được thử nghiệm: virus sống giảm độc lực hay virus bị bất hoạt hay dựa trên ARN của virus.

Phụ lục 1: xử trí SXHD có dấu hiệu cảnh báo



Phụ lục 2: xử trí sốc SXHD



Phụ lục 3: xử trí sốc SXHD nặng

Phụ lục 4

Tính cân nặng lý tưởng (IBW: Ideal Body weight) để truyền dịch trong SXHD cho trẻ thừa cân béo phì

Trẻ SXHD truyền dịch dựa trên cân nặng lý tưởng.

Khi trẻ nhập viện, đo chiều cao và cân nặng. Dựa vào biểu đồ tính BMI (body massmass index) theo tuổi của CDC (Mỹ) để xem cân nặng của trẻ ở ngưỡng nào.

< 5th percentile là suy dinh dưỡng

5 – 85th percentile là bình thường

≥ 85th và 95 th

khi trẻ béo phì, tính cân nặng lý tưởng dựa vào BMI 50th hay 75th percentile (tùy đơn vị điều trị) để truyền dịch

Công thức tính IBW theo BMI:

$IBW = BMI_{50th/tuổi} \times chiều\ cao^2$

Chiều cao: tính theo m

Ví dụ: Tính cân nặng lý tưởng bé gái 5 tuổi, cao 105cm

BMI 50th nữ, 4 tuổi là 15.3

$IBW = 15.3 \times 1.052 = 16.9 \text{ (kg)}$

Ngoài ra có thể dựa vào bảng cân nặng lý tưởng của CDC cho trẻ béo phì như sau:

Tuổi	Nữ (kg)	Nam (kg)
2	12	13
3	14	14
4	16	16
5	18	18
6	20	21
7	23	23
8	26	26
9	29	29
10	32	33
11	36	37
12	40	42
13	45	46
14	49	51
15	52	56

❖ Tài liệu tham khảo

1. Lân Nguyễn Trọng, Sốt dengue và sốc sốt xuất huyết dengue. (Nhà xuất bản Y Học, 2004), pp. 198-258. Available from
2. World Health Organization., Dengue haemorrhagic fever: diagnosis, treatment, prevention, and control. (World Health Organization, Geneva, ed. 2nd, 1997), pp. viii, 84 p. Available from
3. World Health Organization. Regional Office for South-East Asia., Comprehensive guidelines for prevention and control of dengue and dengue haemorrhagic fever. SEARO Technical publication series (World Health Organization Regional Office for South-East Asia, New Delhi, India, ed. Rev. and expanded., 2011), pp. xiv, 196 p. Available from
4. Dengue: Guidelines for Diagnosis, Treatment, Prevention and Control: New Edition. (Geneva, 2009). Available from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23762963>
5. Halstead Scott B., Sốt dengue và sốt xuất huyết dengue, N T Lân, Ed. (Nhà xuất bản Y Học, 2004). Available from
6. Halstead S B, Dengue fever and Dengue Hemorrhagic fever. Nelson Textbook of Pediatrics, 17th ed, Elsevier, Philadelphia 1092-1094. 2004. Available from
7. WHO, Dengue haemorrhagic fever: diagnosis, treatment and control. 1997. Available from
8. WHO, Dengue, Guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control. 26-27. 2009. Available from
9. Prasad Jagdish, National Guidelines for Clinical Management of Dengue Fever of India. (WHO, 2015). Available from
10. Suvat V, Dengue hemorrhagic fever: Hemorrhagic disorder. Clinic of haematology 10 (3), 933. 1981. Available from
11. WHO, Prevention and Control of Dengue and Dengue haemorrhagic fever. Regional Publication, SEARO, No 29. 1999. Available from
12. Lân Nguyễn Trọng Lân và cs, Sốt Dengue và SXH D. Nhà xuất bản y học. 2004. Available from
13. ĐạiBùi Đại, Dengue xuất huyết. Nhà xuất bản Y học Hà Nội. 2002. Available from
14. WHO, Guidelines for diagnosis, treatment and control of Dengue haemorrhagic fever. Geneva. 1986. Available from
15. Oishi K Saito M, et al, Dengue illness clinical features and pathogenesis. J Infect Chemother 13 125-133. 2007. Available from
16. Sunit singhi Niranjan Kissoon, Dengue and Dengue Hemorrhagic fever: management issues in an intensive care unit. Journal de Pediatria 83 S22-S35. 2007. Available from
17. WHO, Dengue, Dengue hemorrhagic fever, Dengue Shock Syndrome in the context of the integrated management of childhood illness. 2005. Available from
18. Bridget A. Wills Nguyen Minh Dung et al, Coagulation Abnormalities in Dengue Hemorrhagic Fever: Serial Investigations in 167 Vietnamese Children with Dengue Shock Syndrome. Clinical Infectious Diseases, 35 277-285. 2002. Available from

19. Ampaiwan Chuansurit Kanchana, Pathophysiology and management of Dengue Hemorrhagic fever. *Tranfusion Alternatives in transfusion Medicine* 8 (3-11). 2006. Available from
20. Mitrakul C Poshyachinda M, et al, Hemostatic and platelet kinetic studies in dengue hemorrhagic fever. *Am J Trop Med Hyg* 26 975-984. 1997. Available from
21. Funahara Y Sumarmo, et al, DHF characterised by acute type DIC with increased vascular permeability. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 18 346-350. 1987. Available from
22. Huang.Y Lei.H, et al, Dengue virus infects human endothelial cell and induces IL-6 and IL-8 production. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 63 71-75. 2001. Available from
23. Anderson R Wang S, et al, Activation of endothelial cells via antibody, enhanced dengue virus infection of peripheral blood monocyte, *Journal of virology* 71 4226-4232. 1997. Available from
24. Avirutnan P Malasit P, Dengue virus infection of human endothelial cell leads of chemokine production, complement activation and apoptosis. *Journal of Immunology* 161 6338-6346. 1998. Available from
25. Huang. J Wey.J, et al, Antibody responses to an immunodominant nonstructural 1 synthetic peptic inpatients with Dengue fever and Dengue Hemorrhagic fever. *Journal of Medical Virology*, 57 1-8. 1999. Available from
26. Tế Bộ Y, Hướng dẫn chẩn đoán, điều trị sốt xuất huyết dengue. quyết định 458/QĐ-BYT ngày 16/2/2011. 2011. Available from
27. Organization. Pan American Health, DENGUE GUIDELINES FOR PATIENT CARE IN THE REGION OF THE AMERICAS. (ed. Second edition, 2016). Available from
28. Hùng Nguyễn Thanh Hùng, Điều trị SXH Dengue nặng. Phác đồ điều trị Nhi khoa Bv Nhi Đồng I, Nhà xuất bản Y học tr.273-287. 2009. Available from
29. Hùng Nguyễn Thanh, Phác đồ điều trị nhi khoa 2013. (Nhà xuất bản Y Học, 2013). Available from