



Thầy thuốc tận tâm - Chăm sóc đất nước

HỘI NGHỊ KHOA HỌC NHI KHOA NĂM 2020 ĐÀO TÀO Y KHOA LIÊN TỤC

CẬP NHẬT CHẨN ĐOÁN VÀ ĐIỀU TRỊ SỐT XUẤT HUYẾT DENGUE

TS BS Nguyễn Minh Tuấn
Bệnh viện Nhi Đồng 1



NỘI DUNG

1. Lịch sử SXHD
2. Virus Dengue và cơ chế bệnh sinh
3. Chẩn đoán và điều trị
4. Những chiến lược mới hiện tại và tương lai

LỊCH SỬ

Nguồn gốc của từ “dengue”: Giả thuyết

- Từ “ka-dinga pepo” của tiếng Swahili do người Châu Phi → “Bệnh của quỷ”
- Đồng âm với từ “dengue” của Tây Ban Nha, mô tả cách đi của một người bị đau xương vì sốt dengue

LỊCH SỬ

- Ghi nhận đầu tiên về sốt dengue có thể xảy ra là trong một Bách khoa toàn thư từ thời nhà Tần (265-420 AD), gọi là "chất độc nước" liên quan đến côn trùng bay
- Vector chính, *A. aegypti*, lan ra khỏi châu Phi vào thế kỷ XV - XIX một phần do toàn cầu hóa gia tăng bởi buôn bán nô lệ
- “**Break bone fever**”: Benjamin Rush mô tả ở Philadelphia, Pennsylvania vào 1780

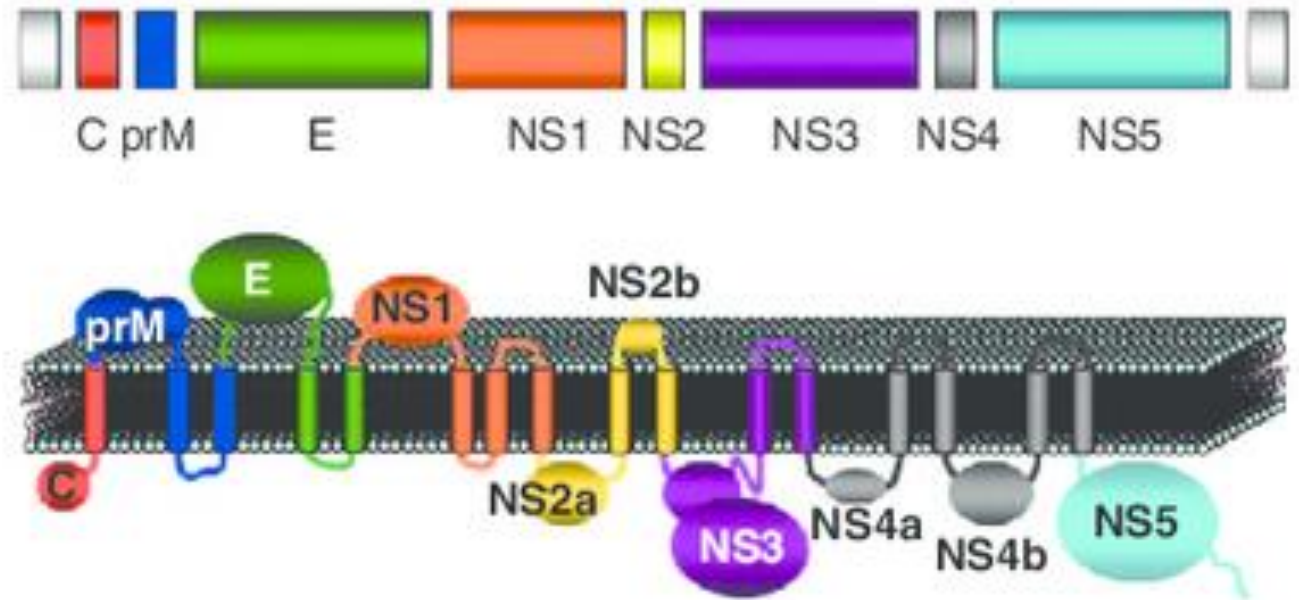
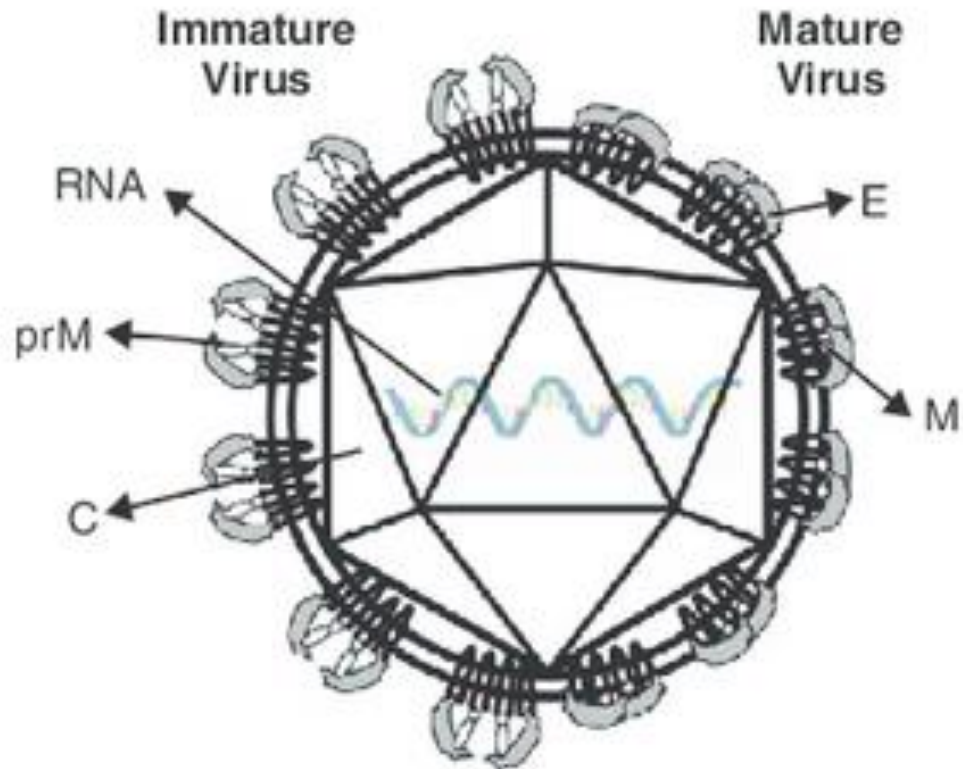
Các tên thường dùng mô tả bệnh giống dengue trong các trận dịch

Name	Place, year
Water poison	China, 992
Coup de Barre	French West Indies, 1635
Mal de Genoux (Knee trouble)	Cairo, Egypt, 1779
Knockelkoorts (Bone fever)	Batavia Jakarta, Indonesia, 1779
Scalatina rheumatic	Philadelphia, USA, 1780
Bilious remitting fever/breakbone fever/breakheart fever	Philadelphia, USA, 1780
La Piadosa	Cadiz/Seville, Spain, 1784–86
Dengue	Spain, 1801
Ki Dinga Pepo, denga	Zanzibar, East Africa, 1823
Ephemeral fever, Scarletina rheumatic	Calcutta, India, 1824
Dandy fever, The dandy	St. Thomas, Virgin Islands, 1827
Dunga	Cuba, 1828
Dengue	Cuba, 1828
Polka fever	Brazil, 1845–49
'Ban-'Sha or ('ban-'sa)	Taiwan, 1916
Three-day or seven-day fever	India, 1909
Five-day fever	Indonesia, 1960s

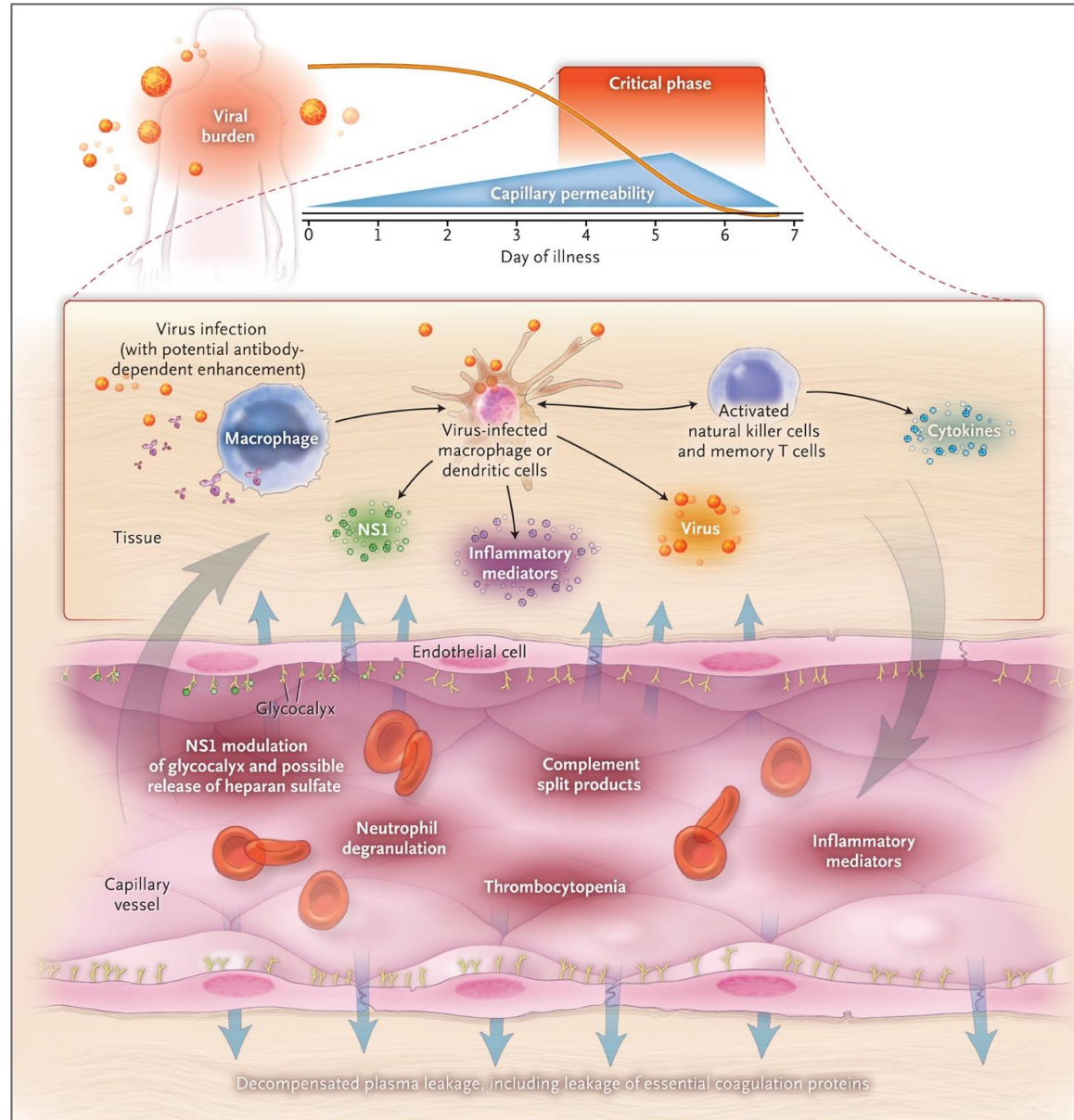
Dengue virus serotypes, genotypes

Serotype	Genotype	Geographical distribution
DENV-1	I	Southeast Asia, China, The Middle East
	II	Thailand
	III (Sylvatic)	Malaysia
	IV	Countries of the Pacific Rim, the Western Pacific, islands and Australia
	V	The Americas, West Africa and Asia
DENV-2	Asian I	Thailand, Malaysia, Cambodia, Myanmar, Vietnam and Australia
	Asian II	China, Indonesia, The Philippines, Taiwan, Sri Lanka, India, Honduras and Mexico
	Southeast Asian/American	Southeast Asia, Central and South America and the Caribbean
	Cosmopolitan	East and West Africa, the Middle East, the Indian subcontinent, Indian and Pacific Ocean Islands, Australia, Mexico
	American	Central and South America, the Caribbean and the Indian subcontinent and the Pacific Islands
DENV-3	Sylvatic	West Africa and Southeast Asia
	I	Southeast Asia, the Philippines and the South Pacific islands
	II	Continental Southeast Asia
	III	Asia, East Africa, the Americas
	IV	Puerto Rico and Tahiti
DENV-4	I	The Philippines, Thailand, Vietnam, Myanmar, Malaysia, Sri Lanka, India
	II	Southeast Asia (Indonesia, Malaysia, Singapore), China, islands of the Western Pacific Ocean, Australia, the Caribbean and the Americas
	III	Thailand
	IV	Malaysia

Dengue virus

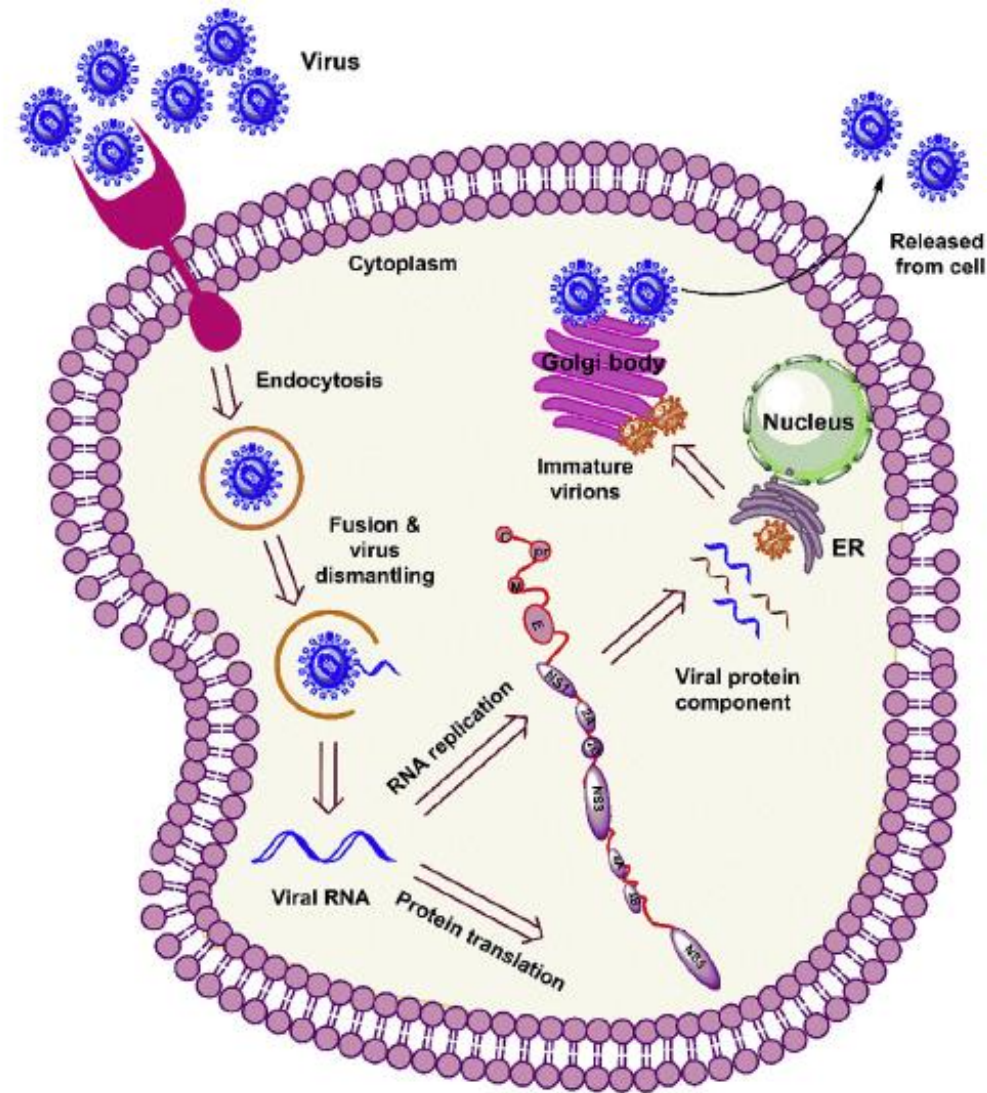


CƠ CHẾ BỆNH SINH

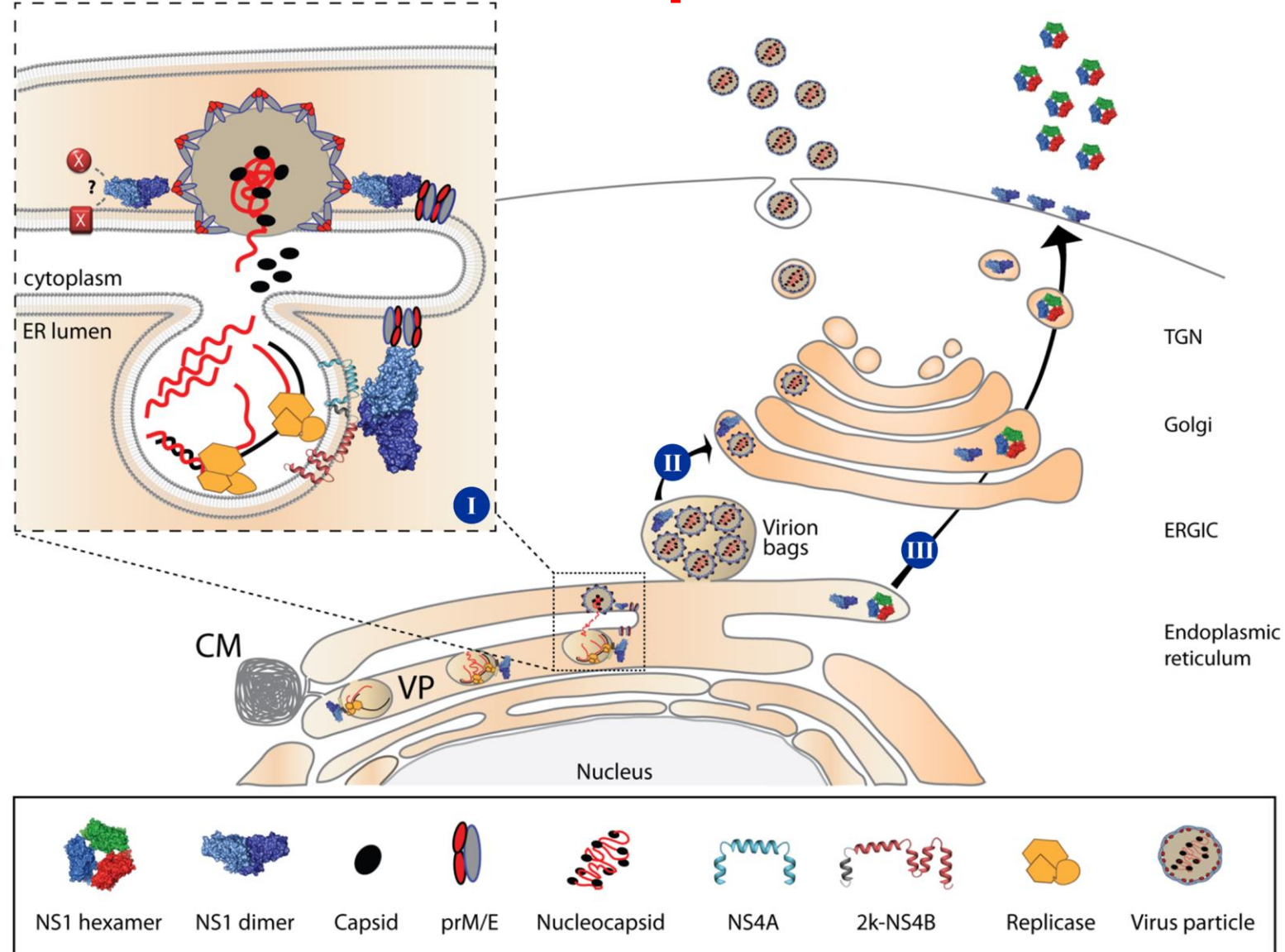


Simmons CP. *New England Journal of Medicine*, 2012; **366**(15): 1423-32

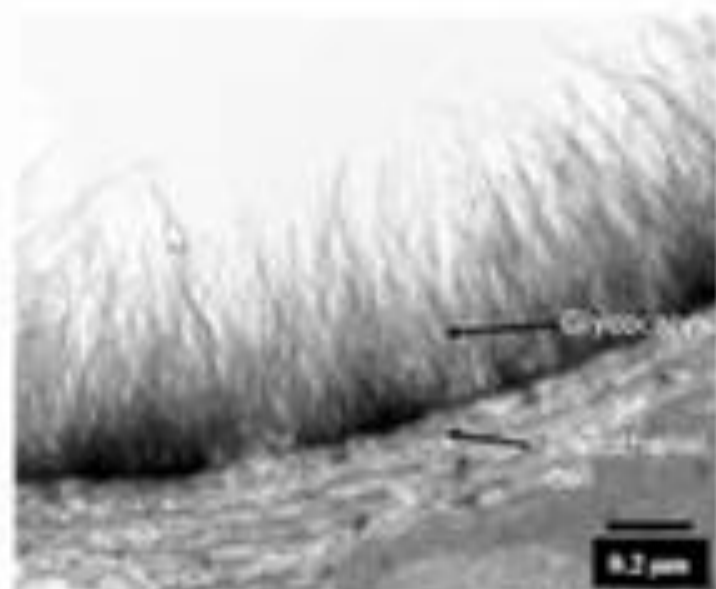
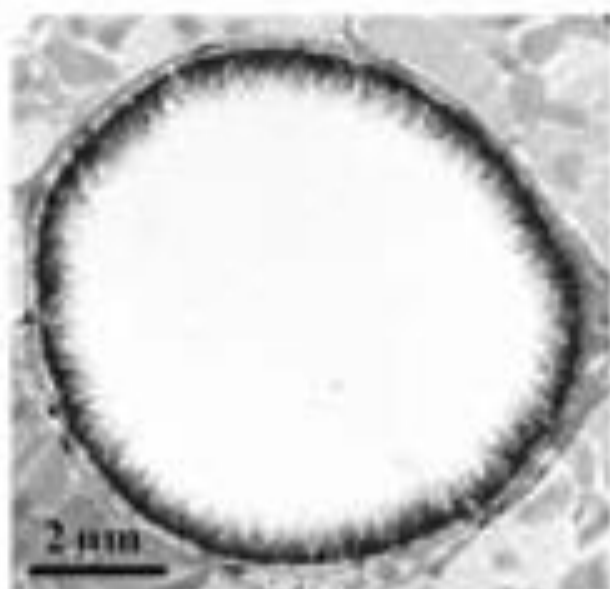
CƠ CHẾ BỆNH SINH



CƠ CHẾ BỆNH SINH



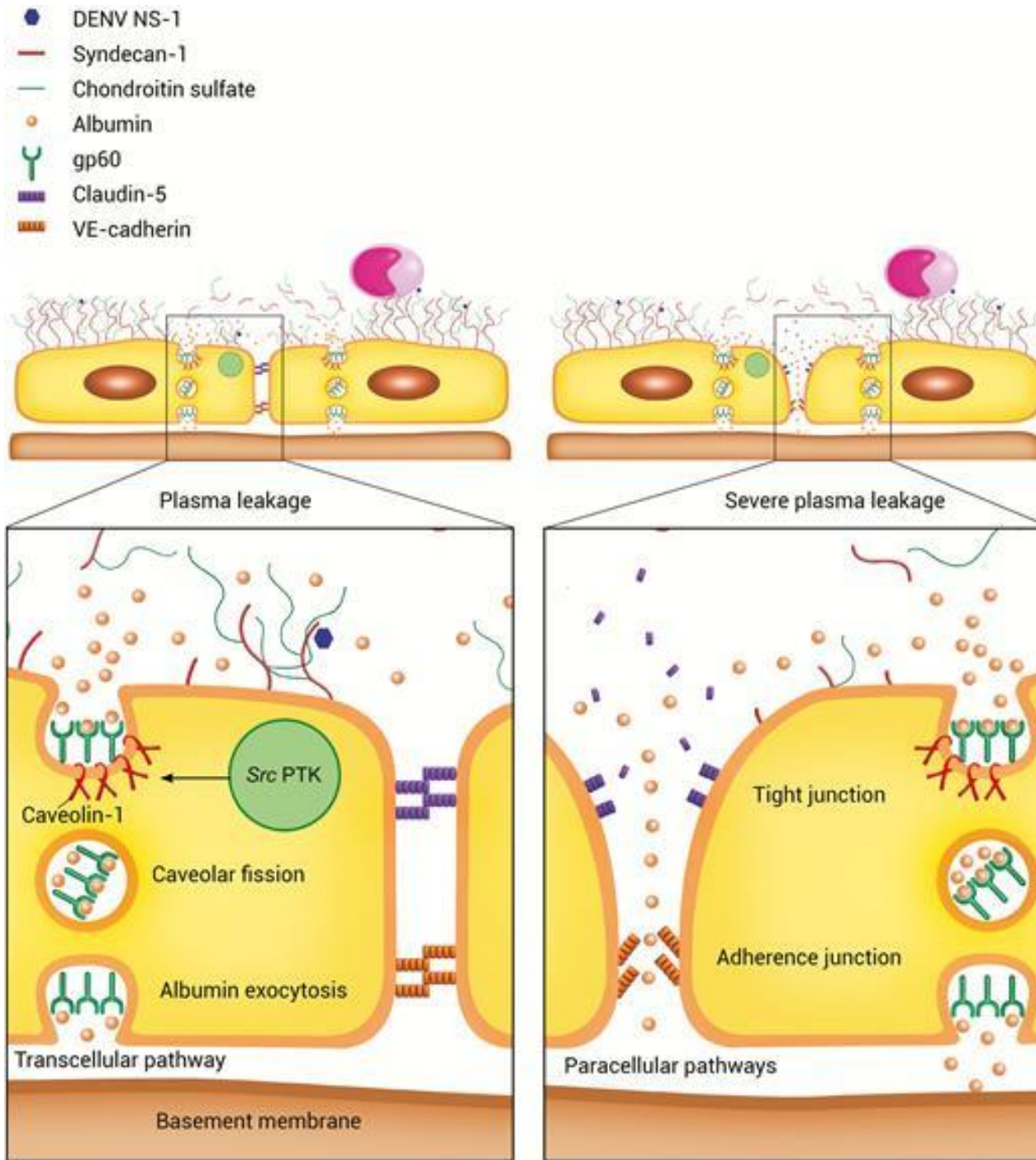
Endothelium-glycocalyx layer (EGL)



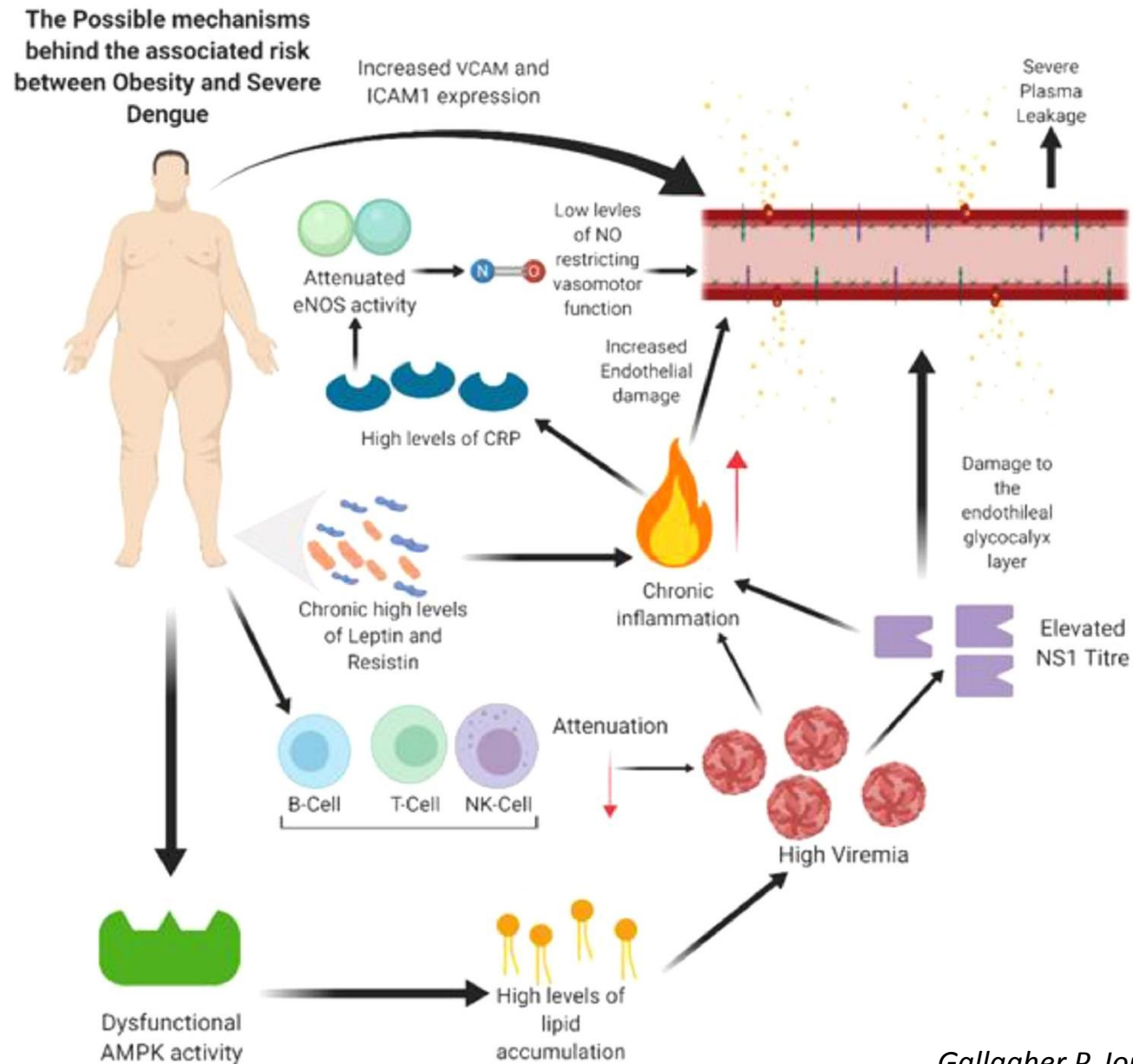
Normal Function: as a sieve to selectively restrict molecules within circulating plasma
Filtration depends: Molecular size, configuration and charge
Water and electrolytes – freely permeable . Albumin – strong negative charge

Dengue Vasculopathy: **No microscopic abnormalities seen**

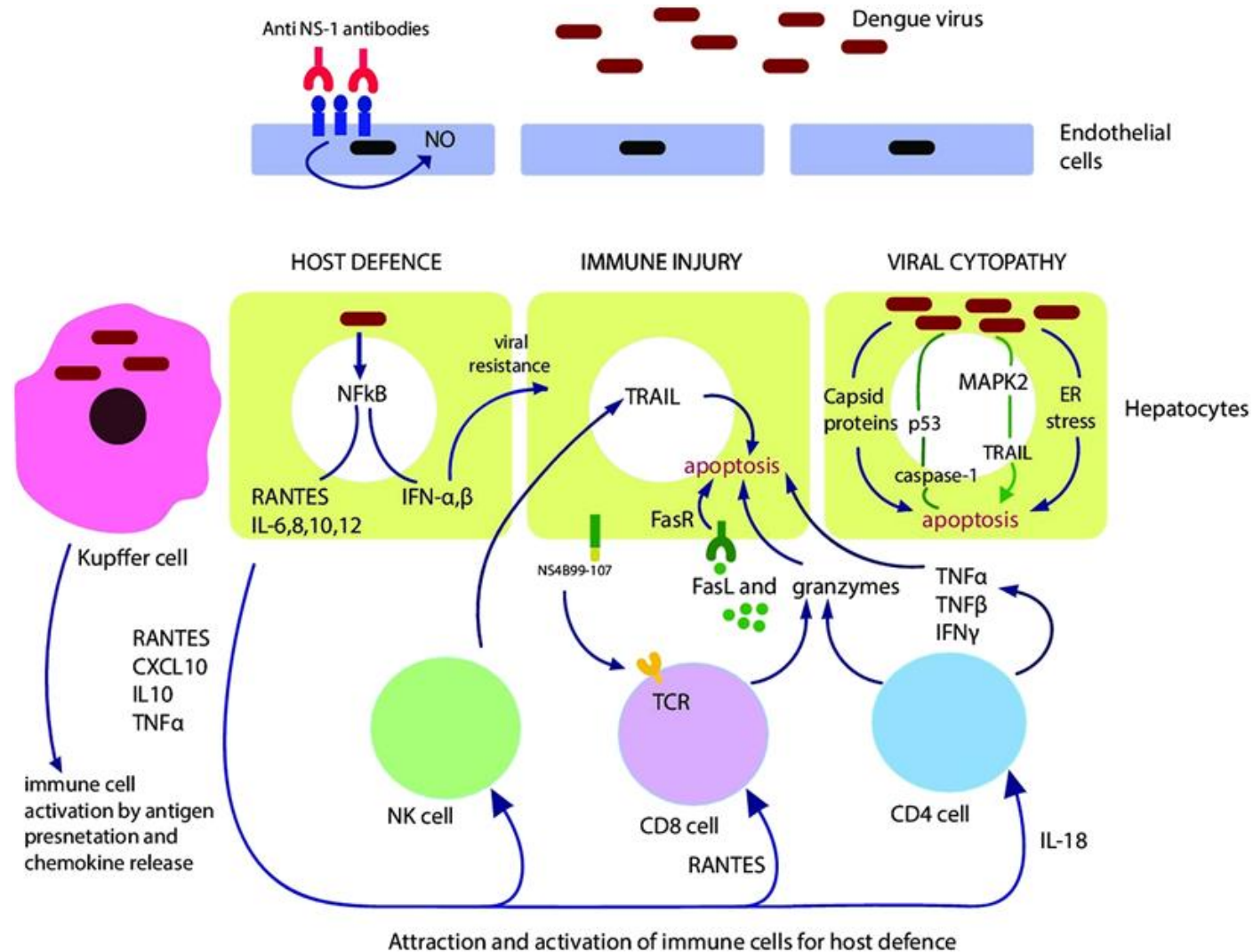
Den NS1 binds with EGL induces degradation of **syndecan-1** and **chondroitin sulfate** and release of **heparan sulphate** into circulation
Alters filtration characteristics resulting in leakage of **albumin**, **coagulation proteins** and **low fibrinogen**



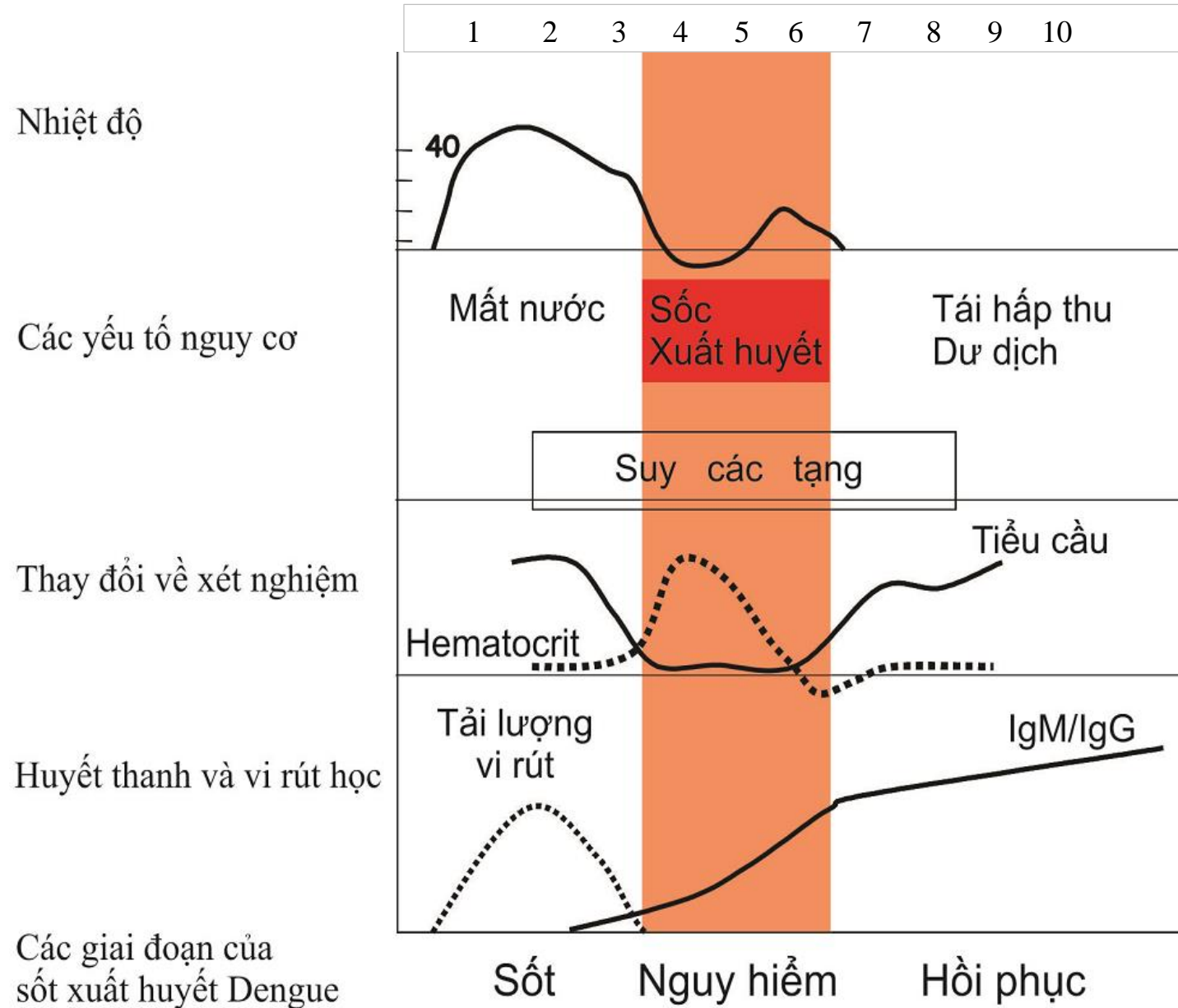
BÉO PHÌ/ DƯ CÂN và SXHD NẶNG



Tổn thương gan trong SXHD



CÁC GIAI ĐOẠN LÂM SÀNG CỦA SXHD



Phân Độ Lâm Sàng

Phân độ	SXHD	SXHD có dấu hiệu cảnh báo	SXHD nặng
Triệu chứng lâm sàng, cận lâm sàng	<p>Sống/đi đến vùng có dịch. Sốt ≤ 7 ngày và có 2 trong các dấu hiệu sau:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Buồn nôn, nôn. - Phát ban. - Đau cơ, đau khớp, nhức hai hố mắt. - Xuất huyết da hoặc dấu hiệu dây thắt (+). - Hct bình thường hoặc tăng - Bạch cầu bình thường hoặc giảm. - Tiểu cầu bình thường hoặc giảm. 	<p>Ít nhất 1 trong các dấu hiệu sau</p> <ul style="list-style-type: none"> - Vật vã, lừ đừ, li bì. - Đau bụng nhiều và liên tục hoặc tăng cảm giác đau vùng gan. - Nôn ói nhiều ≥ 3 lần/1 giờ hoặc ≥ 4 lần/6 giờ. - Xuất huyết niêm mạc: chảy máu chân răng, mũi, nôn ra máu, tiêu phân đen hoặc có máu, xuất huyết âm đạo hoặc tiểu máu. - Gan to $> 2\text{cm}$ dưới bờ sườn. - Tiểu ít. - Hct tăng kèm tiểu cầu giảm nhanh. - $\text{AST/ALT} \geq 400\text{U/L}^*$. - Tràn dịch màng phổi, màng bụng trên siêu âm hoặc Xquang *. 	<p>Ít nhất 1 trong các dấu hiệu sau</p> <p>1. Thoát huyết tương nặng dẫn tới</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sốc SXHD, sốc SXHD nặng. - Ứ dịch, biểu hiện suy hô hấp <p>2. Xuất huyết nặng</p> <p>3. Suy các tạng</p> <ul style="list-style-type: none"> - Gan: AST hoặc $\text{ALT} \geq 1000\text{U/L}$. - Thần kinh trung ương: rối loạn ý thức. - Tim và các cơ quan khác.

* Nếu có điều kiện thực hiện

CHẨN ĐOÁN CẬN LÂM SÀNG

- Kháng nguyên NS1
- Huyết thanh chẩn đoán: MAC-ELISA từ ngày 5 trở đi tìm kháng thể IgM
- Phản ứng khuếch đại chuỗi gene (PCR)
- Phân lập siêu vi

ĐÁP ỨNG MIỄN DỊCH TRONG SXHD

Sơ nhiễm:

Nồng độ IgM tăng cao xuất hiện 4-6 ngày sau khi có triệu chứng và có thể tồn tại đến 10 tuần
IgG xuất hiện sau 2 tuần khởi phát và tồn tại suốt đời

Tái nhiễm

Nồng độ IgM thấp (có thể không phát hiện trong 20% trường hợp). IgG tăng nhanh 1-2 ngày sau khi có triệu chứng với nồng độ cao hơn so với trong sơ nhiễm

Clinical Systems,
Fever



NS1 Ag



Virus



Primary Infection

Clinical Systems,
Fever



NS1 Ag



Virus



Secondary Infection

IgG antibodies

IgM antibodies

DIỄN GIẢI KẾT QUẢ XÉT NGHIỆM CHẨN ĐOÁN

Rất có thể

Một trong các xét nghiệm:

- IgM + trong 1 mẫu huyết thanh
- IgG + trong 1 mẫu huyết thanh với nồng độ ức chế ngưng kết hồng cầu ≥ 1280
- NS1 +

Xác định

Một trong các xét nghiệm:

- PCR +
- Cấy virus +
- IgM chuyển dương trong mẫu huyết thanh kép
- IgG chuyển dương hoặc tăng gấp 4 lần trong mẫu huyết thanh kép

PHẢN ỨNG CHÉO

MỘT KẾT QUẢ DƯƠNG TÍNH?

- **NS1 glycoprotein:** được sản xuất ra bởi tất cả các flavivirus và được bài tiết từ các tế bào của động vật có vú
- **IgM Dengue:** phản ứng chéo với các flavivirus khác lưu hành, như viêm não Nhật bản, viêm não St Louis encephalitis, sốt vàng, **tuy nhiên không thành vấn đề lớn**
Đôi khi dương tính giả: sốt rét, leptospirosis và nhiễm dengue trước đây
- **IgG Dengue:** không có tính chuyên biệt ở các nhóm týp huyết thanh phức tạp của flavivirus

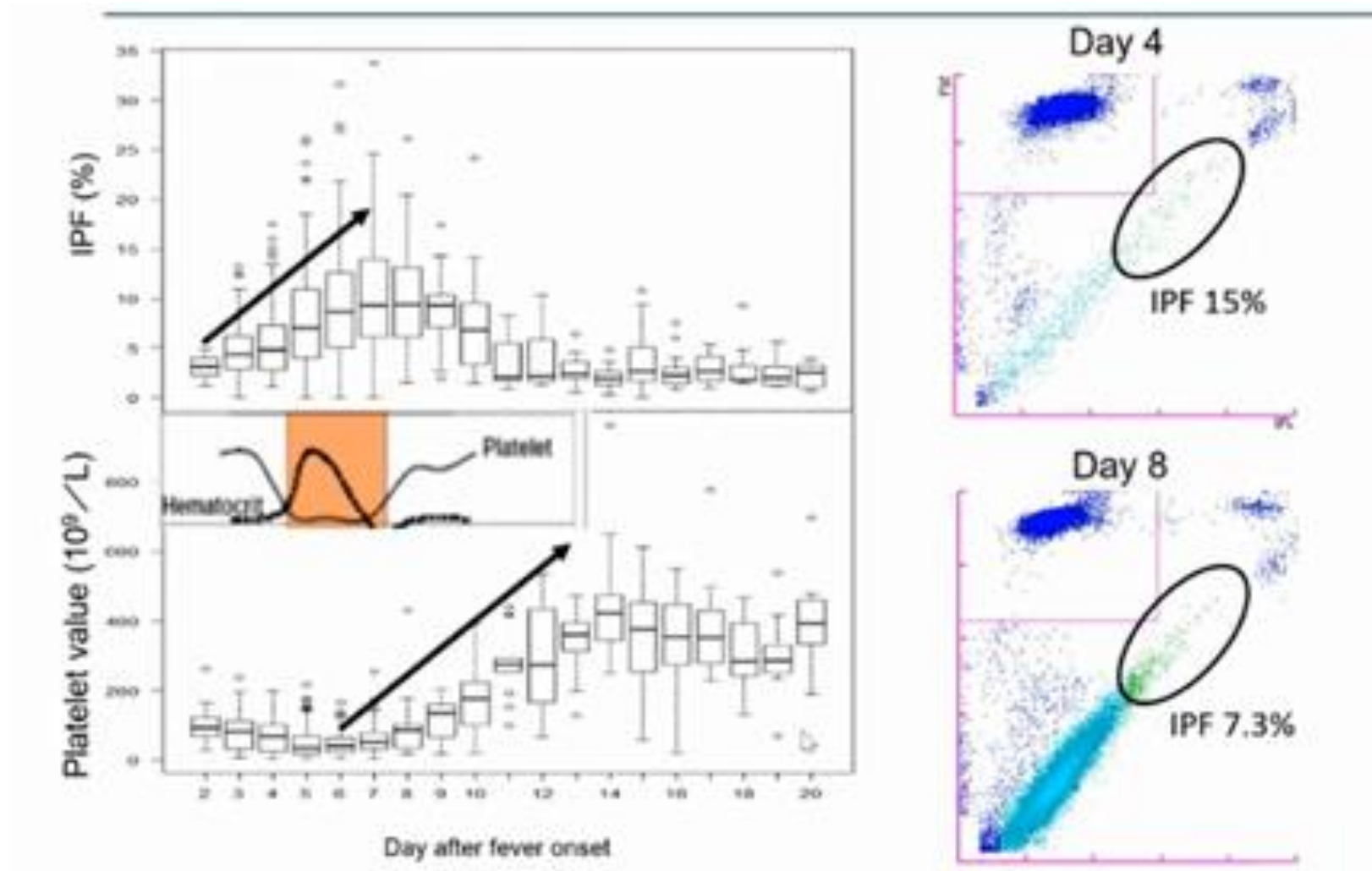
Một kết quả âm tính?

- NS1 có thể âm tính giả:
 - Tái nhiễm
 - Lấy mẫu giai đoạn muộn
 - DENV-2
- IgM Dengue có thể âm tính giả
 - Đôi khi trong tái nhiễm

DIỄN GIẢI “THÔ” KẾT QUẢ XÉT NGHIỆM HUYẾT THANH CHẨN ĐOÁN SXHD

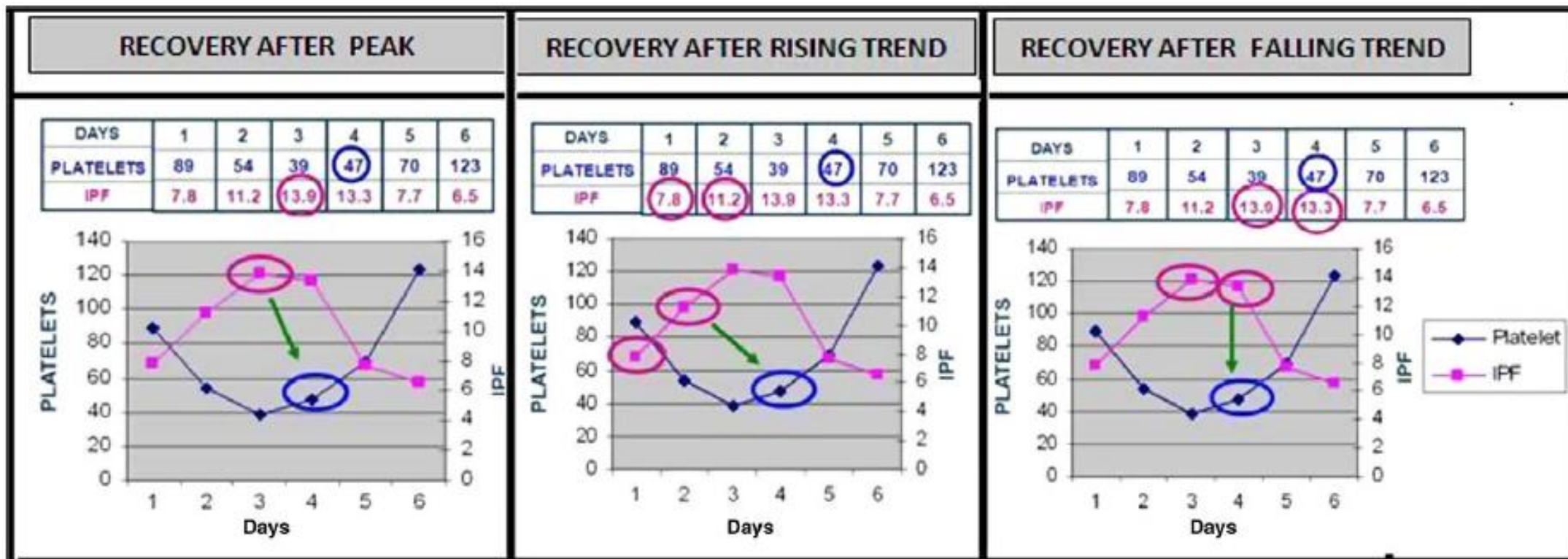
IgM	IgG	DIỄN GIẢI
Âm tính	Âm tính	Lấy máu sớm/không phải dengue
Âm tính	Dương tính (nồng độ thấp)	Nhiễm dengue trước đây
Âm tính	Dương tính (nồng độ cao)	Tái nhiễm
Dương tính	Âm tính	Sơ nhiễm
Dương tính	Dương tính (nồng độ thấp)	Sơ nhiễm mới đây
Dương tính	Dương tính (nồng độ cao)	Tái nhiễm

Immature Platelet Fraction trong SXHD

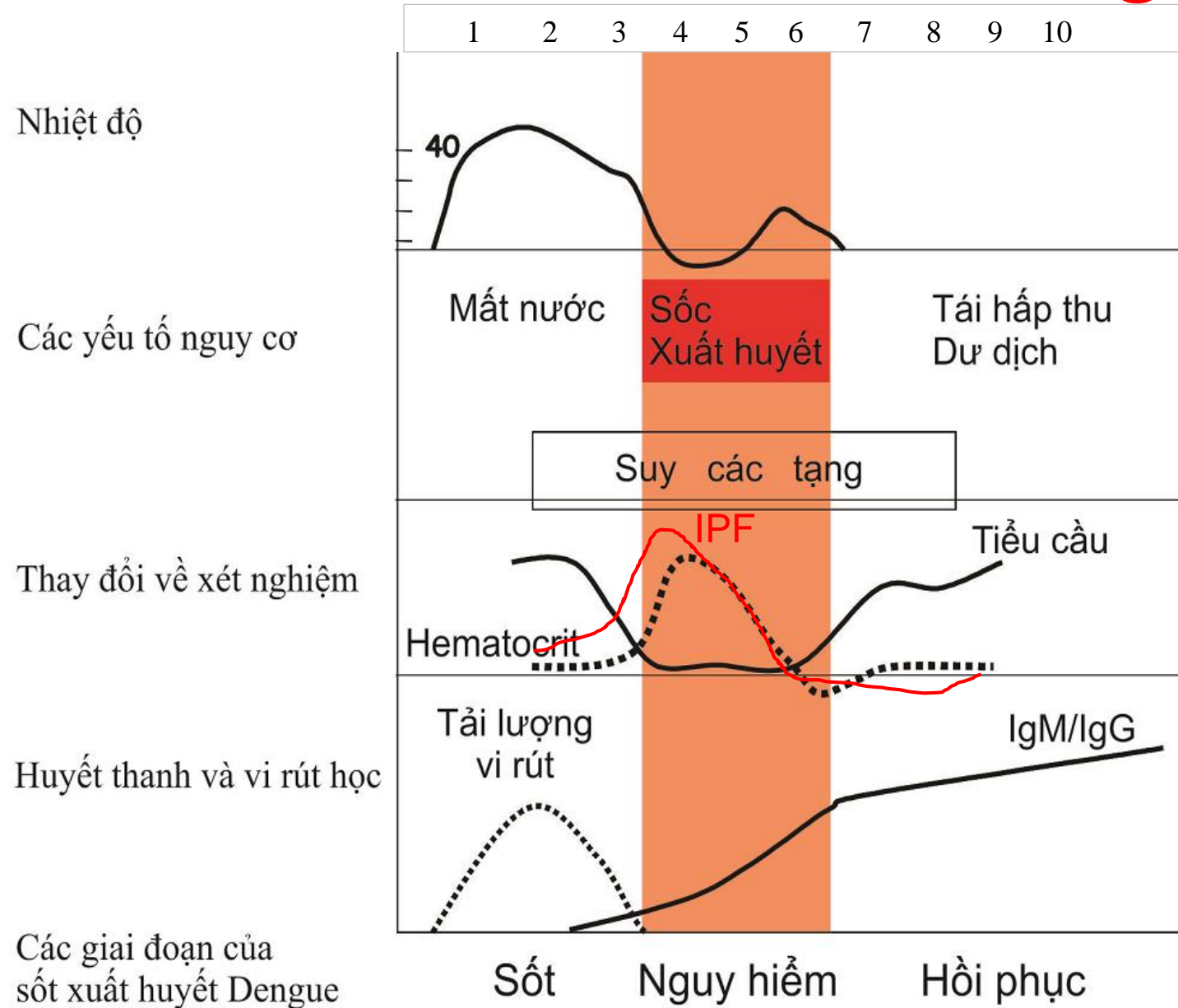


IPF có thể dự đoán sự hồi phục của tiểu cầu

Immature Platelet Fraction trong SXHD



Immature Platelet Fraction trong SXHD



TIÊU CHUẨN NHẬP VIỆN

- SXHD có DHCB
- Người bệnh thấy khó chịu hơn mặc dù sốt giảm hoặc hết sốt.
- Không ăn, uống được.
- Nôn ói nhiều.
- Đau bụng nhiều.
- Tay chân lạnh, ẩm.
- Mệt lả, bứt rứt.
- Chảy máu mũi, miệng hoặc xuất huyết âm đạo.
- Không tiểu trên 6 giờ.
- Biểu hiện hành vi thay đổi như lú lẫn, tăng kích thích, vật vã hoặc li bì.

LƯU Ý

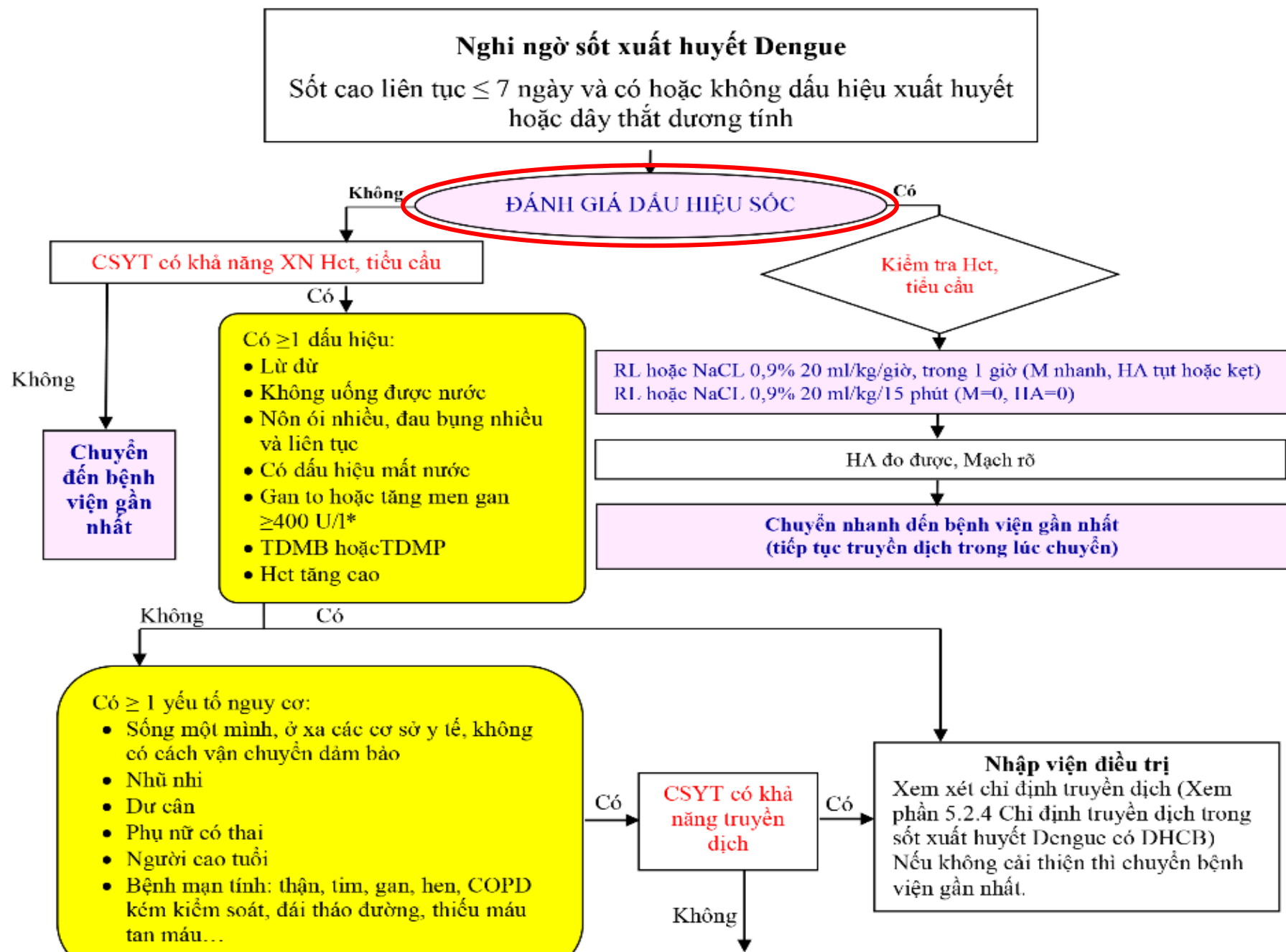
Các yếu tố khác cần xem xét :

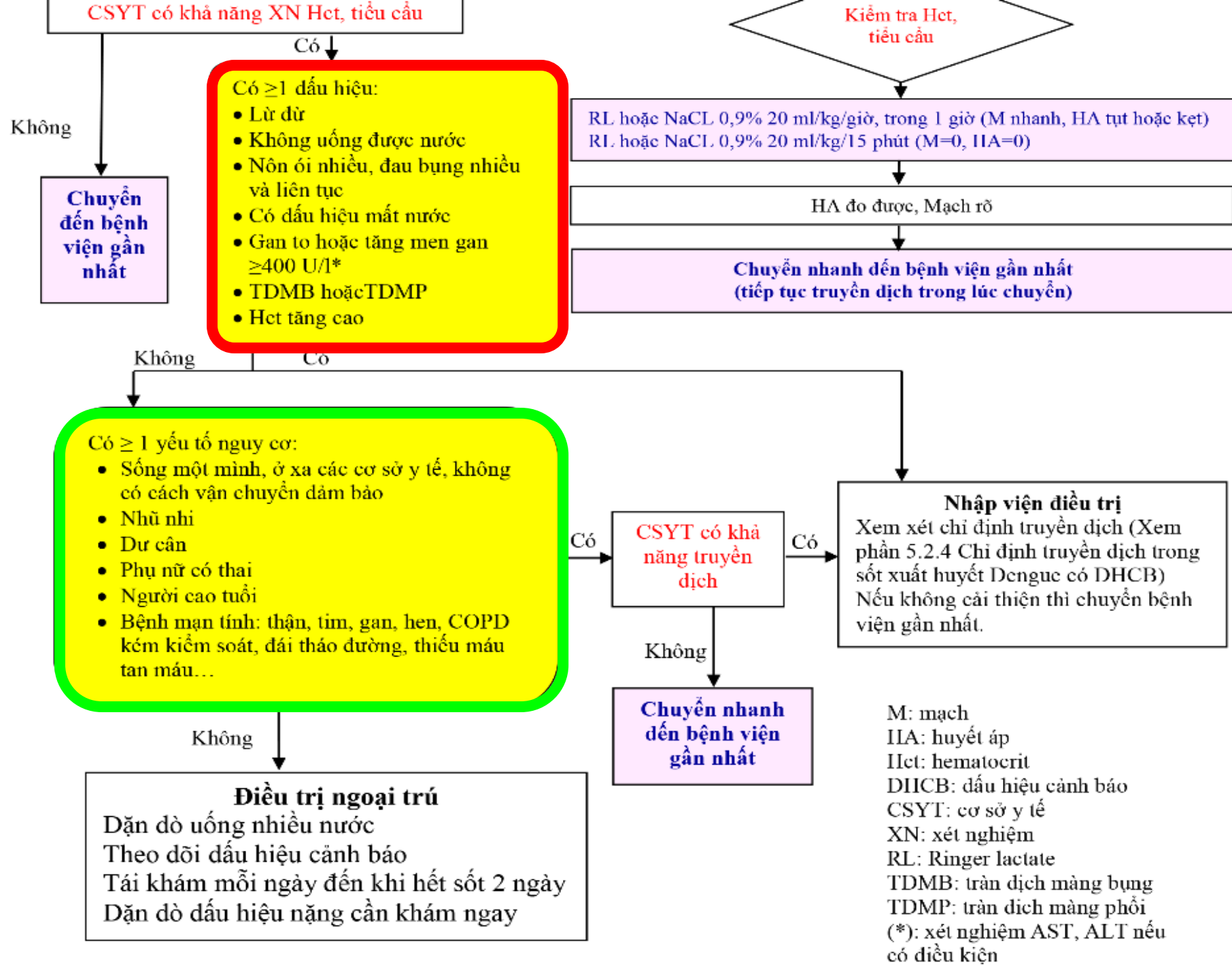
- Sống một mình.
- Nhà xa cơ sở y tế, không thể nhập viện kịp thời khi bệnh trở nặng.
- Gia đình không có khả năng theo dõi.
- Trẻ nhũ nhi.
- Dư cân béo phì.
- Phụ nữ có thai.
- Người lớn tuổi (> 60 tuổi).

Trường hợp chưa đủ điều kiện nhập viện, có thể khám lại trong cùng một ngày (chiều, tối)

Phân biệt sốc SXHD và sốc SXHD nặng

	SỐC SXHD	SỐC SXHD NẶNG
Tri giác	Tỉnh táo	Bứt rứt, vật vã, kích thích hoặc lơ mơ
Độ ẩm chi	Mát	Lạnh, ẩm Da nổi vân tím
Thời gian đổ đầy mao mạch (CRT)	≥ 3 giây	Rất chậm
Mạch	Nhẹ, yếu	Không bắt được
Huyết áp	Tụt, hiệu áp ≤ 20 mmHg	Không đo được
Nhịp tim	Nhanh	Rất nhanh hoặc chậm nếu sốc lâu
Nhịp thở và kiểu thở	Nhanh	Toan chuyển hóa hoặc thở nhanh sâu Kussmaul
Nước tiểu	Giảm	Giảm hoặc vô niệu





HẠ SỐT

Paracetamol 10-15 mg/kg/lần x 3-4 lần/ngày khi $\geq 39^{\circ}\text{C}$, lau mát bằng nước ấm khi sốt cao

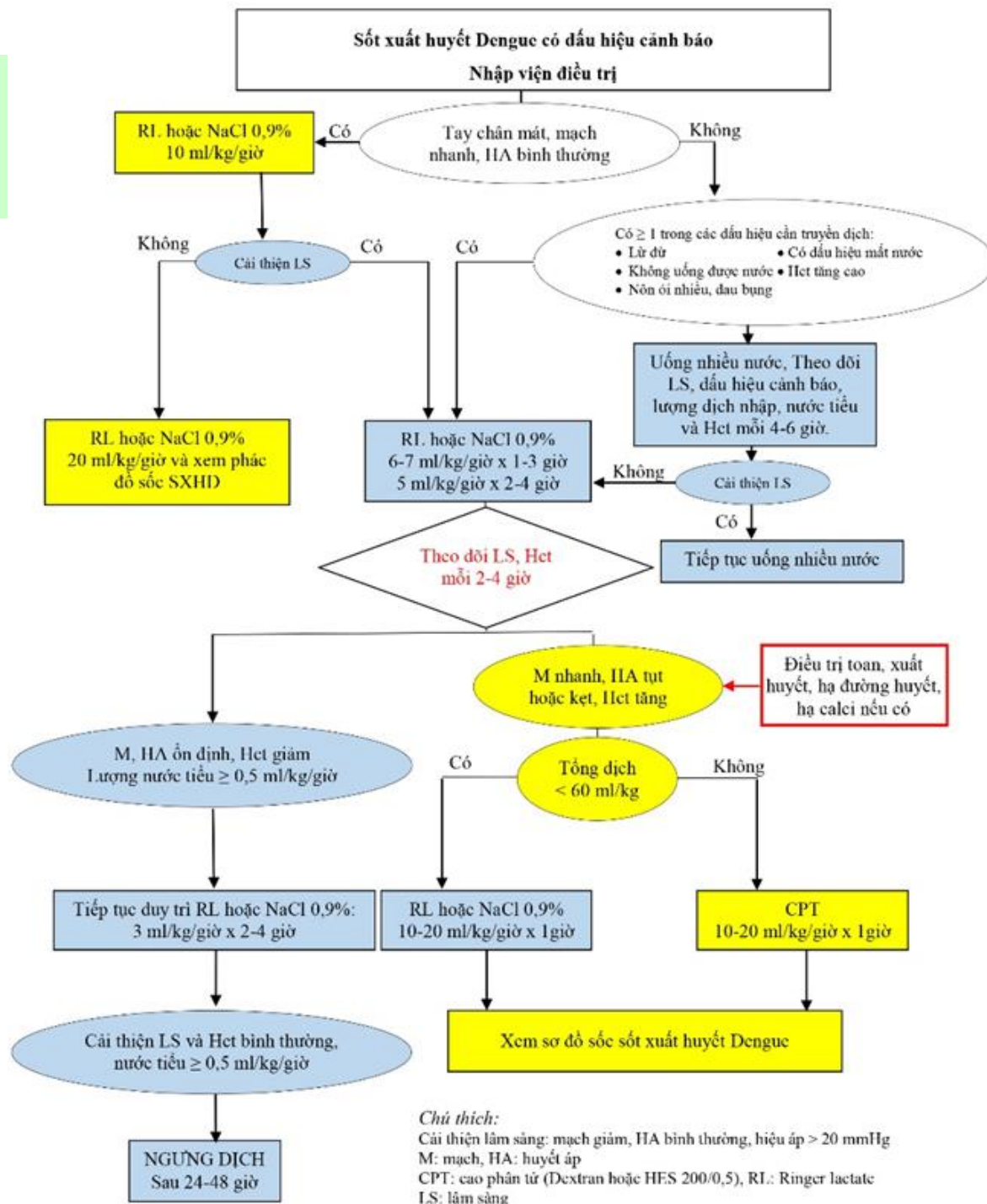
- Tránh dùng paracetamol trong trường hợp sốt $< 39^{\circ}\text{C}$ để tránh ảnh hưởng chức năng gan
- Không dùng aspirin, ibuprofen, cắt lể
- Không truyền dịch khi không có đúng chỉ định

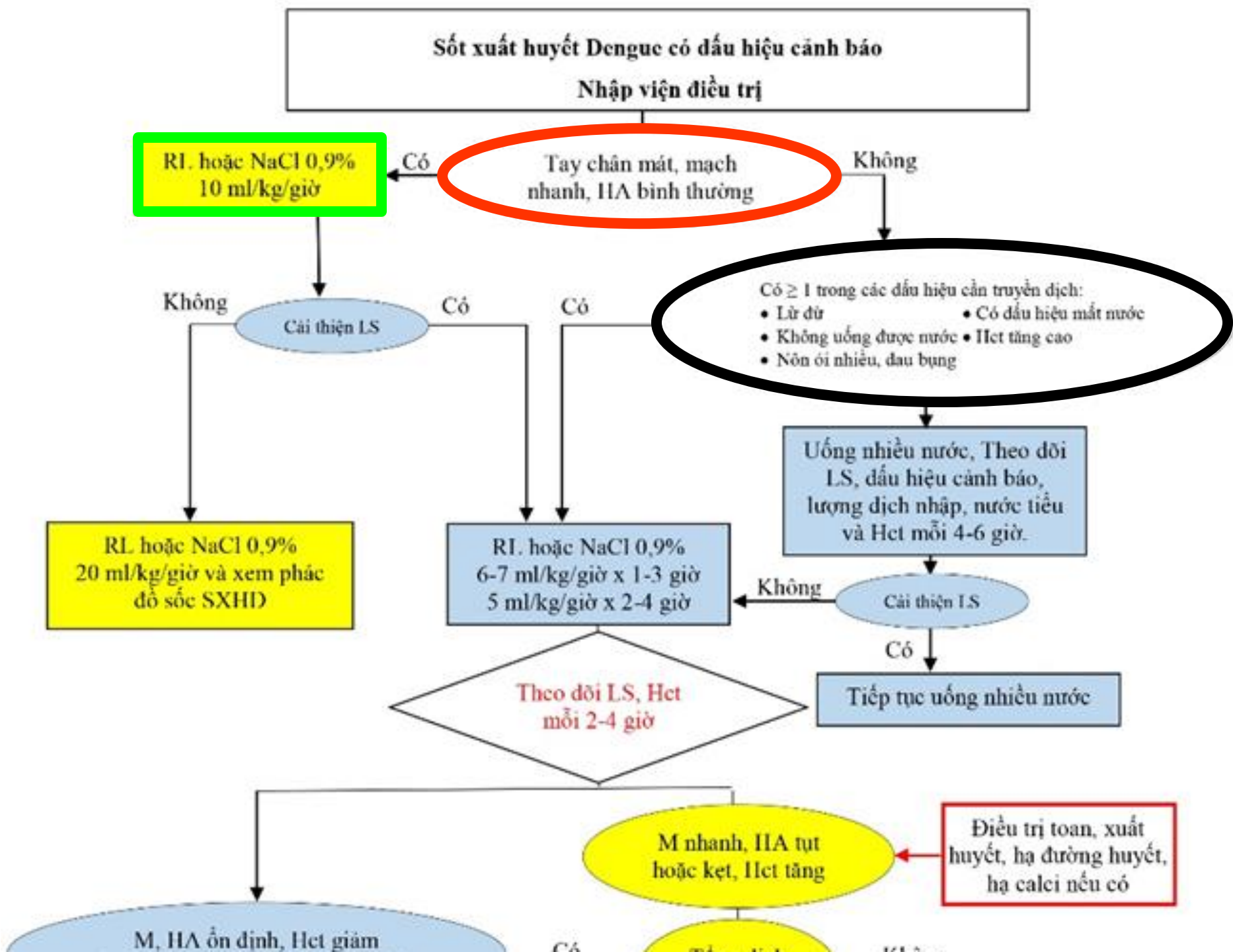
Chỉ định truyền dịch SXHD có DHCB

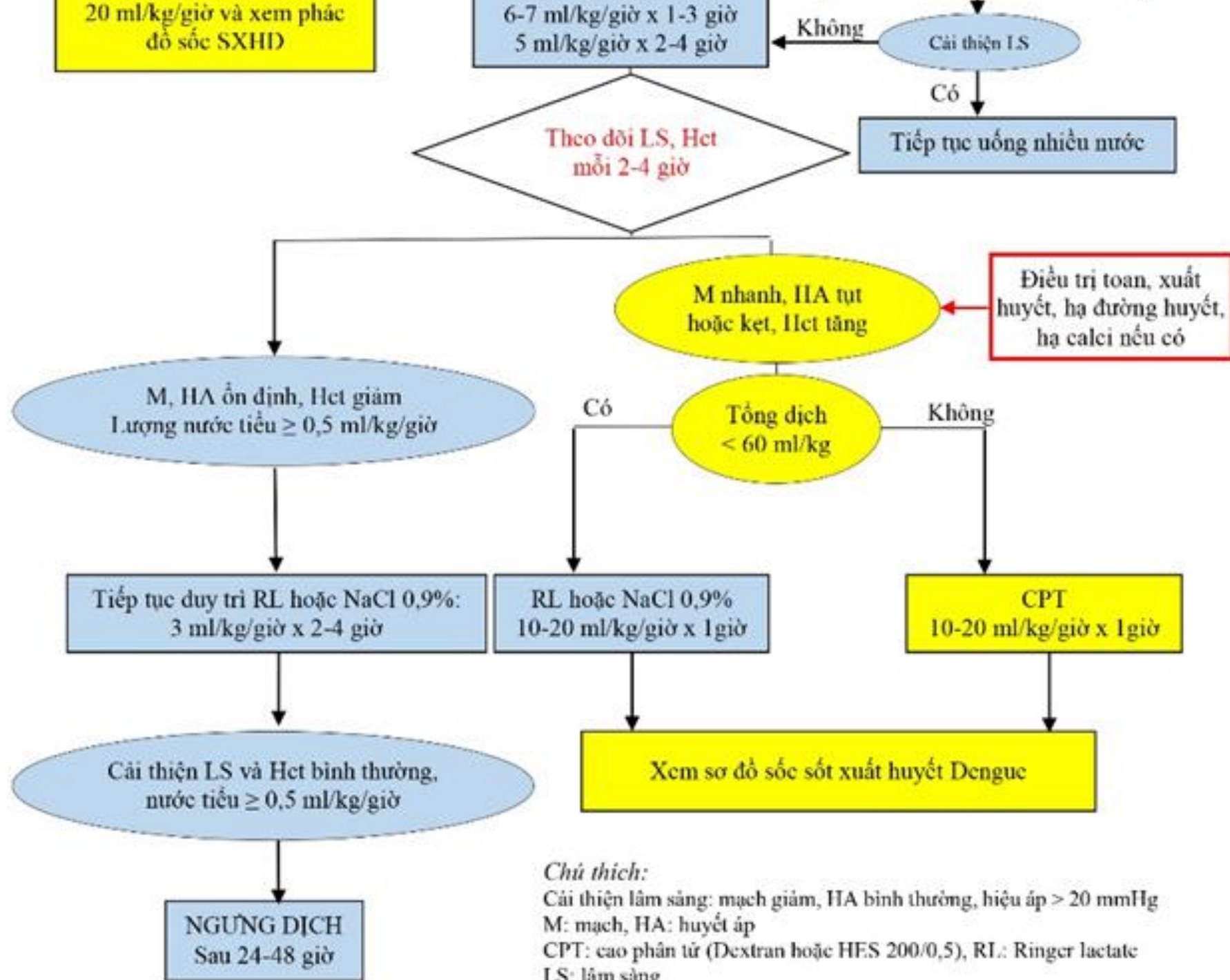
Nên xem xét truyền dịch nếu người bệnh không uống được, mặc dù huyết áp vẫn ổn định:

- nôn nhiều,
- có dấu hiệu mất nước,
- lừ đừ, hematocrit tăng cao

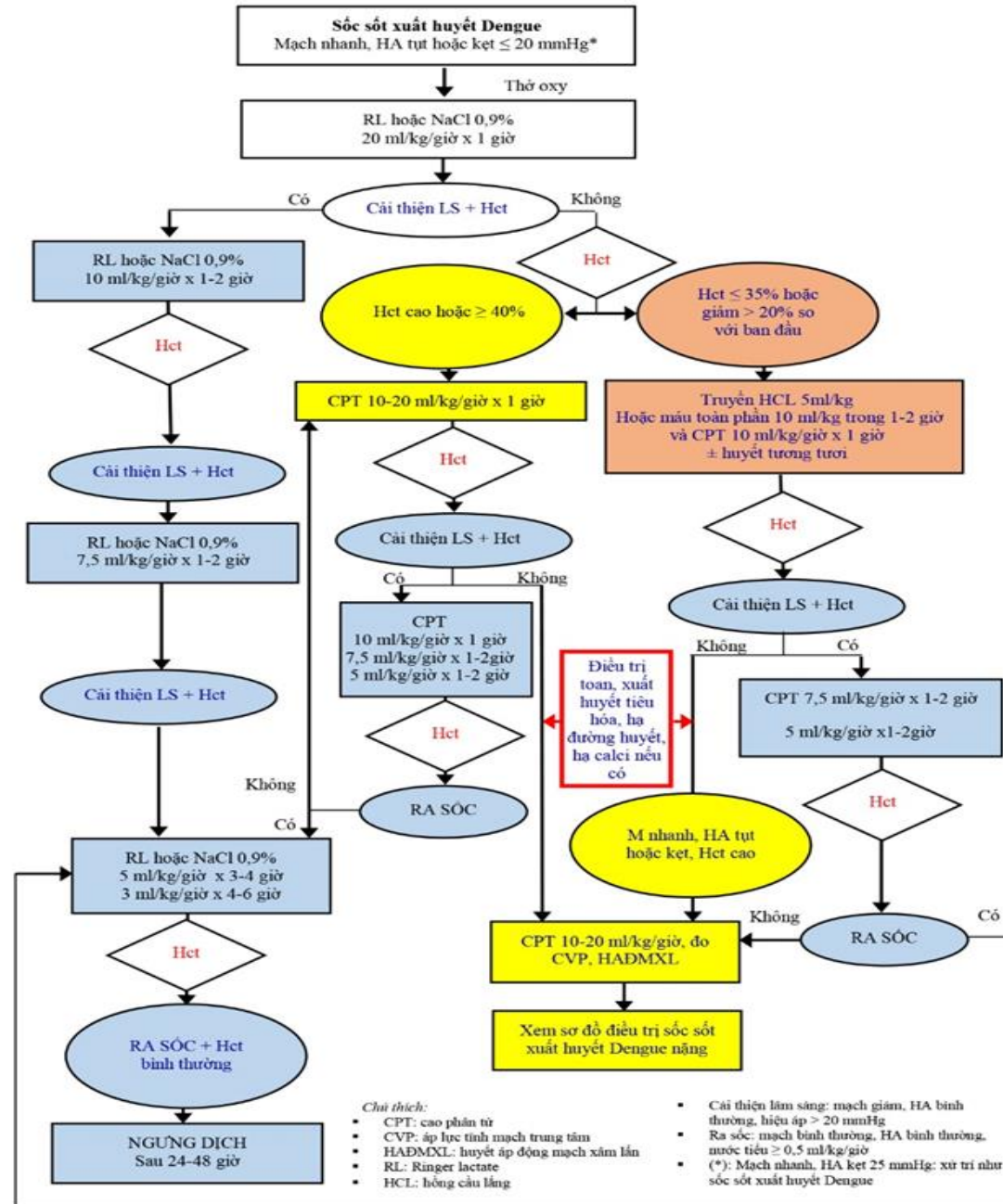
XỬ TRÍ SXHD CÓ DHCB

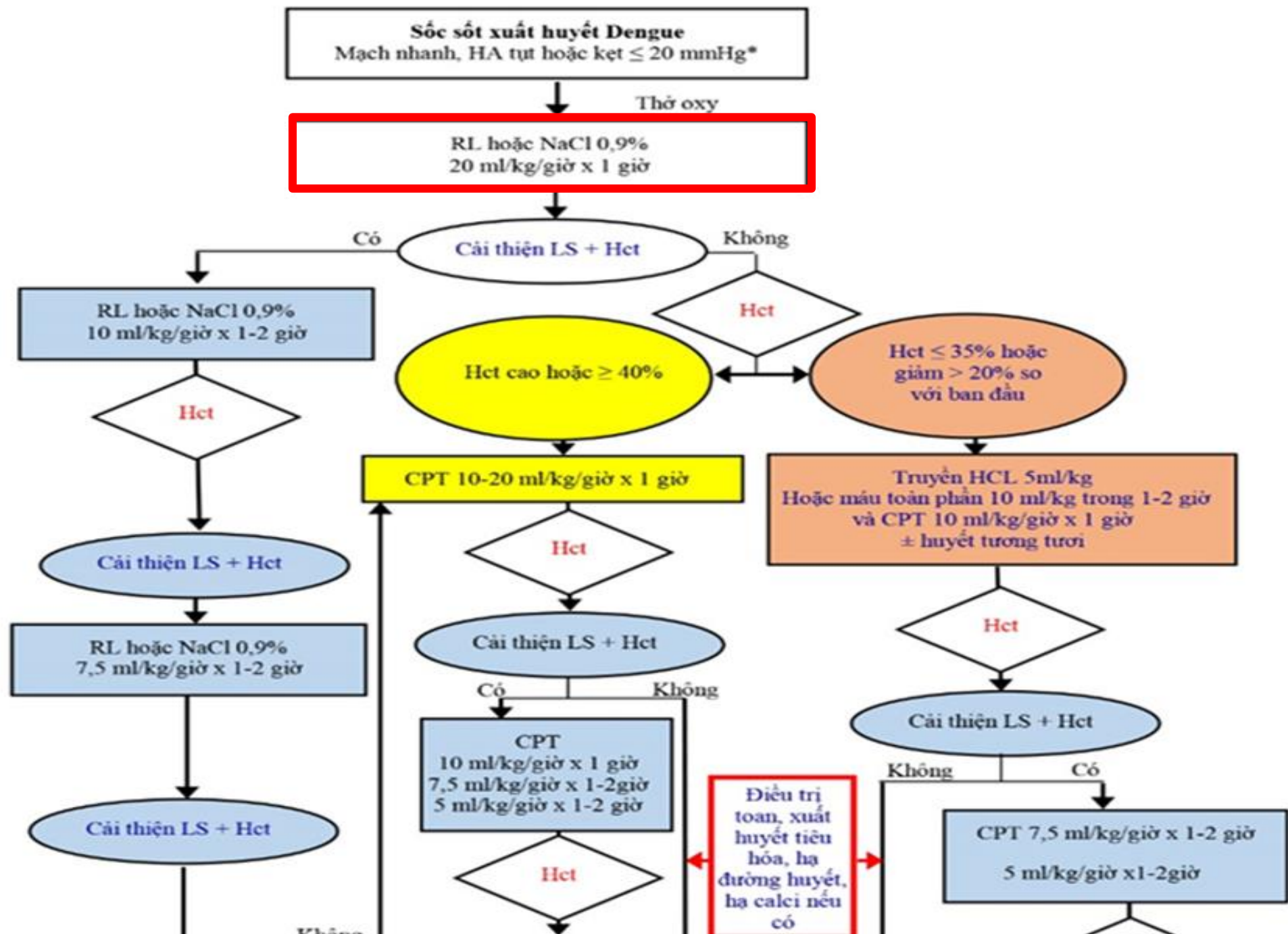


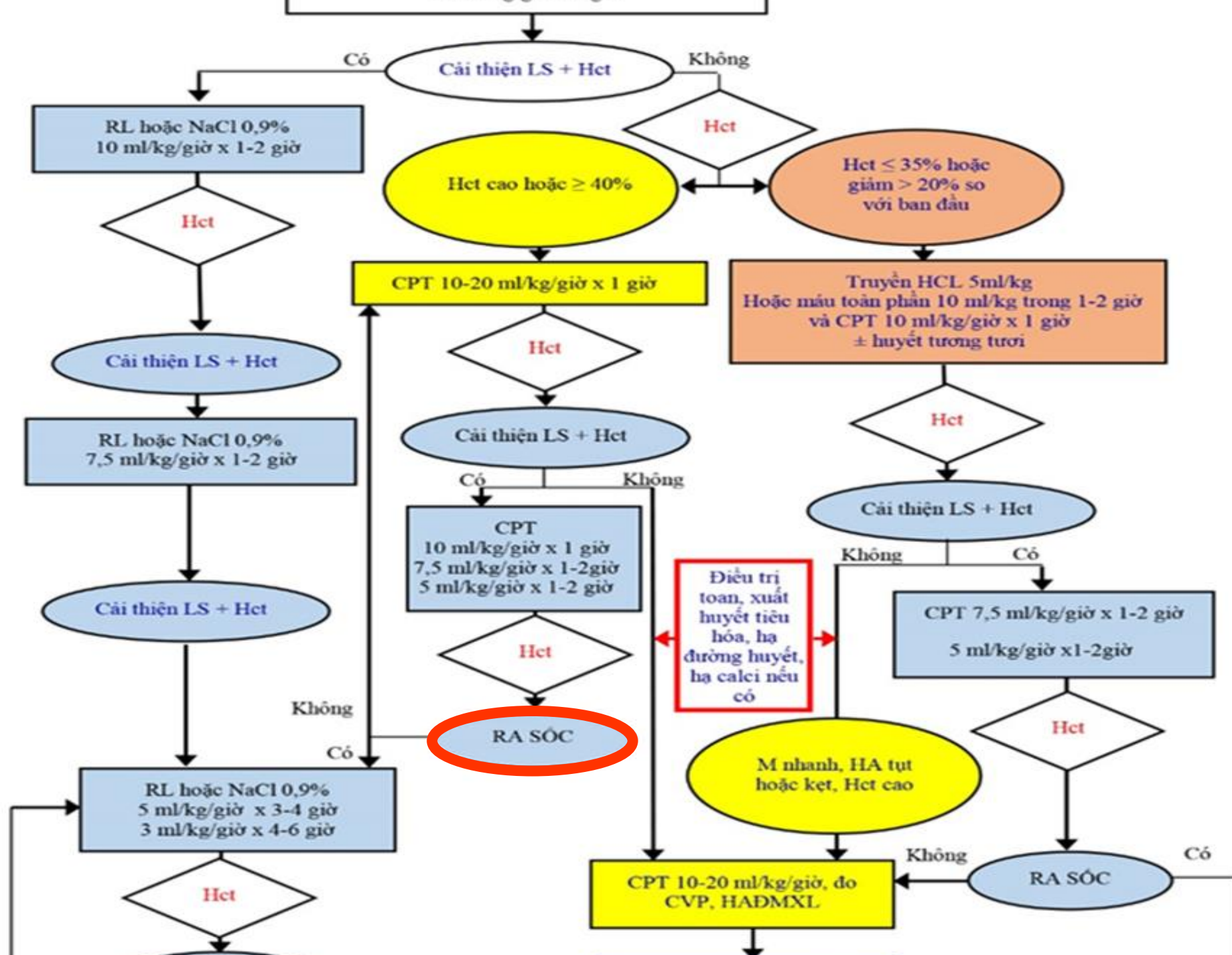




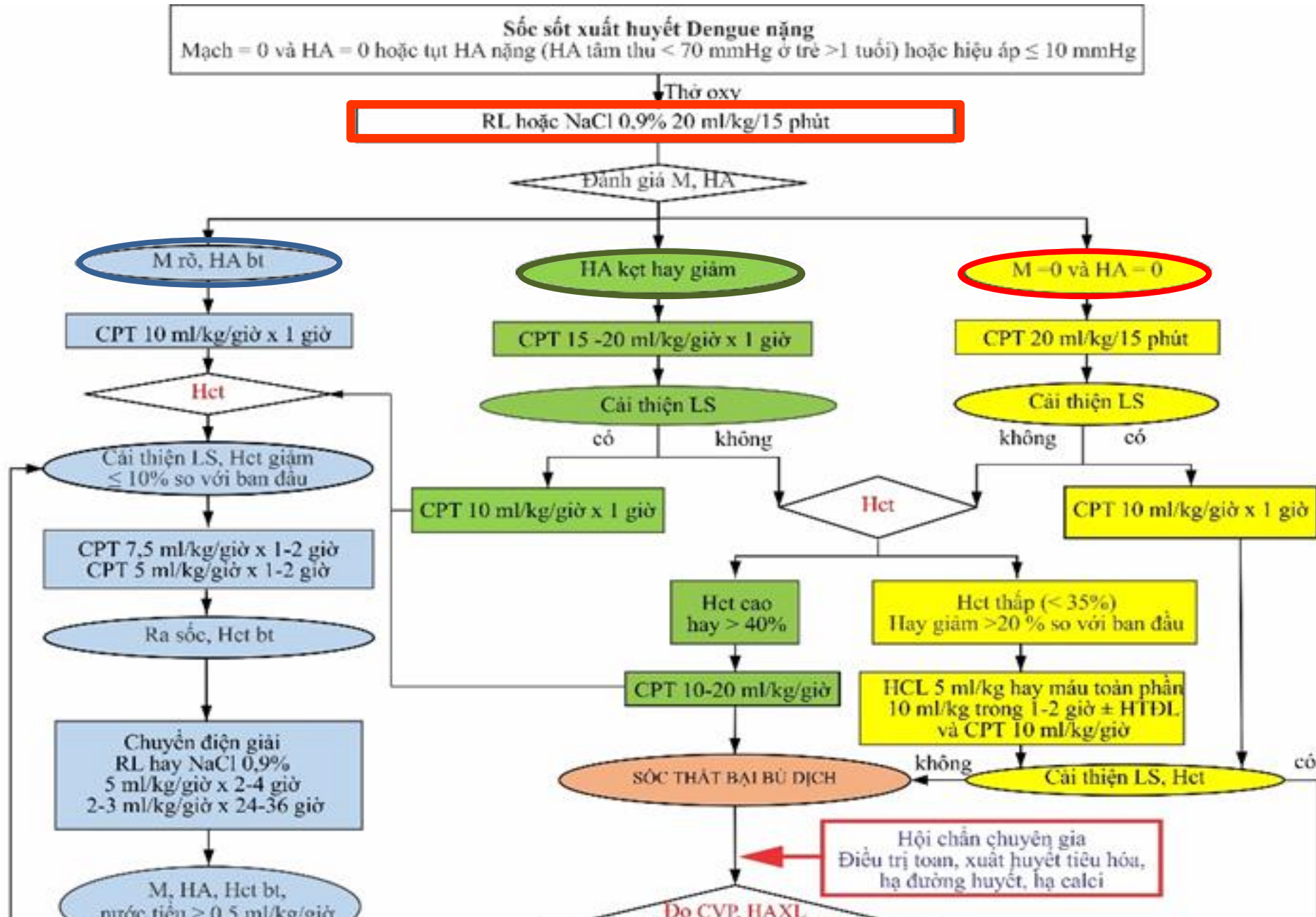
ĐIỀU TRỊ SỐC SXH DENGUE







ĐIỀU TRỊ SỐC SXH DENGUE NẶNG



Điều kiện chuyển CPT sang DD điện giải

Tốc độ CPT 5 ml/kg /giờ trong 1-2 giờ kèm :

➤ **Lâm sàng :**

- Tỉnh táo
- Huyết động học ổn định :
 - + Tay chân ấm , CRT bình thường < 2 giây
 - + Mạch, HA bình thường theo tuổi
 - + HA trung bình (MAP):
 - ≤1 tuổi ≥ 50 mmHg
 - ≤10 tuổi ≥ 60 mmHg
 - >10 tuổi ≥ 65 mmHg
- Nước tiểu > 0,5ml/kg/giờ (±)
- ALTMTT 10-15 cm H₂O*

➤ **Xét nghiệm :**

- DTHC giảm về trị số bình thường / hết cô đặc máu
- ScvO₂ ≥ 70% *(±)
- Lactate máu bình thường < 2mmol/L *(±)
- Khí máu pH và HCO₃⁻ bình thường *(±)

* Nếu có điều kiện: ít nhất phải có 1 tiêu chuẩn

(Phác đồ SXHD 2019)

Điều kiện chuyển trở lại CPT

- Tái sốc.
- Hematocrit tăng cao trở lại ($>10\%$ so với trị số ngay trước đó) kèm huyết động học không ổn định.

Trẻ dư cân, béo phì

Khuyến cáo áp dụng tính cân nặng bù dịch cho trẻ dư cân, béo phì này chỉ ước tính cho những giờ đầu và theo dõi sát trong khi bù dịch.

Tính cân nặng hiệu chỉnh để truyền dịch theo Bộ Y tế 2019
(dựa trên hướng dẫn của CDC)

Trẻ dư cân, béo phì

Cân nặng hiệu chỉnh để truyền dịch theo Bộ Y tế 2019

Tuổi (năm)	Nam (kg)	Nữ (kg)
2	13	12
3	14	14
4	16	16
5	18	18
6	21	20
7	23	23
8	26	26
9	29	29
10	32	33
11	36	37
12	40	42
13	45	46
14	51	49
15	56	52
16	61	54

CHẨN ĐOÁN PHÂN BIỆT

1. Nhiễm siêu vi
2. Tay chân miệng
3. Sốc nhiễm trùng
4. Viêm cơ tim
5. Viêm ruột thừa
6. Những trường hợp tiểu cầu giảm (từ trước) và sốt: động kinh đang điều trị, tim bẩm sinh tím hoặc cao áp phổi, bệnh gan, tăng áp lực tĩnh mạch cửa, xuất huyết giảm tiểu cầu...

TIÊU CHUẨN XUẤT VIỆN

1. Hết sốt ít nhất 2 ngày.
2. Tỉnh táo.
3. Ăn uống được.
4. Mạch, HA bình thường.
5. Không khó thở hoặc suy hô hấp do tràn dịch màng bụng hay màng phổi.
6. Không xuất huyết tiến triển.
7. AST, ALT < 400 U/L.
8. Hct trở về bình thường và số lượng tiểu cầu khuynh hướng hồi phục > 50.000/mm³.

Các yếu tố liên quan đến sốc SXHD: phân tích gộp và tổng quan hệ thống

OPEN ACCESS Freely available online



Factors Associated with Dengue Shock Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis

Nguyen Tien Huy^{1,3*}, Tran Van Giang^{1,3}, Dinh Ha Duy Thuy², Mihoko Kikuchi³, Tran Tinh Hien⁴,
Javier Zamora⁵, Kenji Hirayama^{1,6*}

The meta-analysis revealed that age, female sex, neurological signs, nausea/vomiting, abdominal pain, gastrointestinal bleeding, hemoconcentration, ascites, pleural effusion, hypoalbuminemia, hypoproteinemia, hepatomegaly, levels of alanine transaminase and aspartate transaminase, thrombocytopenia, prothrombin time, activated partial thromboplastin time, fibrinogen level, primary/secondary infection, and dengue virus serotype-2 were significantly associated with DSS when pooling all original relevant studies.

NHỮNG NGHIÊN CỨU HIỆN TẠI VÀ TƯƠNG LAI

An Evidence-Based Algorithm for Early Prognosis of Severe Dengue in the Outpatient Setting

Nguyen Minh Tuan,¹ Ho Thi Nhan,² Nguyen Van Vinh Chau,³ Nguyen Thanh Hung,¹ Ha Manh Tuan,⁴ Ta Van Tram,⁵ Nguyen Le Da Ha,⁶ Phan Loi,⁷ Han Khoi Quang,⁸ Duong Thi Hue Kien,² Tran Nguyen Bich Chau,² Bridget Wills,^{2,9} Marcel Wolbers,^{2,9} and Cameron P. Simmons^{2,9,10}

¹Children's Hospital No. 1, ²Oxford University Clinical Research Unit, Hospital for Tropical Diseases, ³Hospital for Tropical Diseases, and ⁴Children's Hospital No. 2, Ho Chi Minh City; ⁵Tien Giang Provincial Hospital, My Tho; ⁶Dong Nai Children's Hospital, Bien Hoa; ⁷Long An Provincial Hospital, Tan An; and ⁸Binh Duong Provincial Hospital, Thu Dau Mot, Vietnam; ⁹Centre for Tropical Medicine, Nuffield Department of Medicine, University of Oxford, United Kingdom; and ¹⁰Department of Microbiology and Immunology, Peter Doherty Institute for Infection and Immunity, University of Melbourne, Victoria, Australia

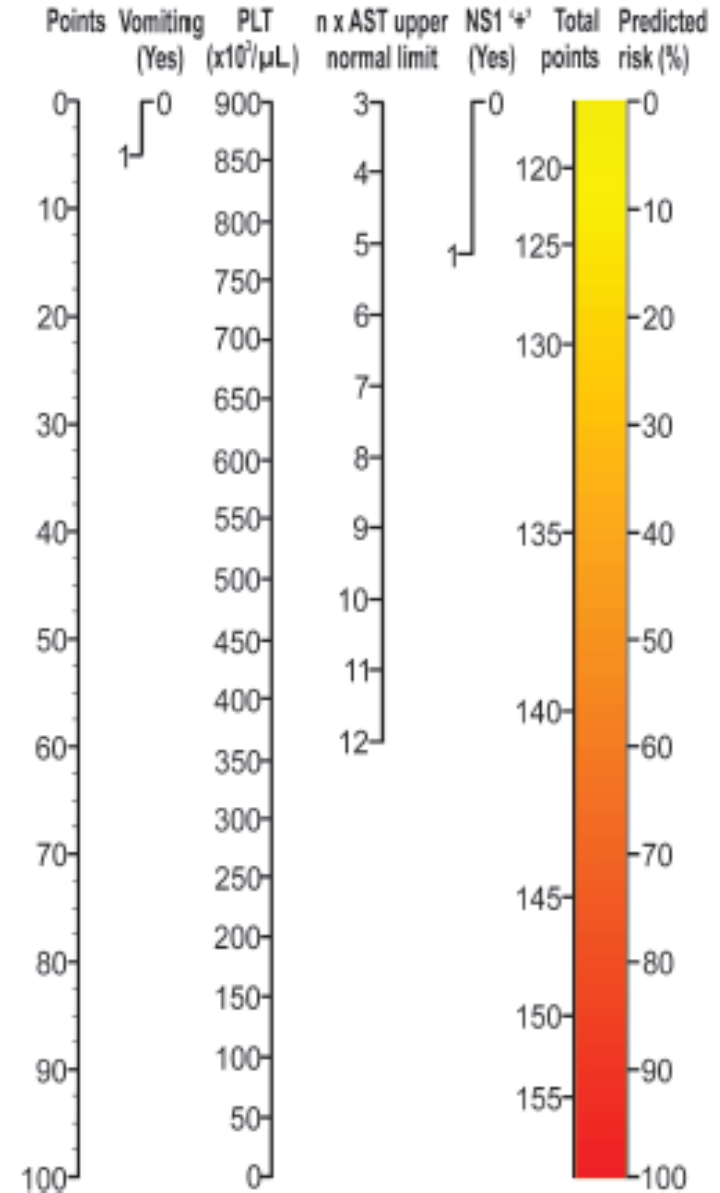
(See the Editorial Commentary by Low and Ooi on pages 664–5.)

Background. Early prediction of severe dengue could significantly assist patient triage and case management.

Methods. We prospectively investigated 7563 children with ≤ 3 days of fever recruited in the outpatient departments of 6 hospitals in southern Vietnam between 2010 and 2012. The primary end point of the study was severe dengue (2000 World Health Organization

Nomogram to predict the risk of severe dengue

Nguyen MT et al. *CID* 2017;64(5):656–63



Machine learning based approaches in personalised prediction for dengue deterioration during the febrile phase



Statistical techniques

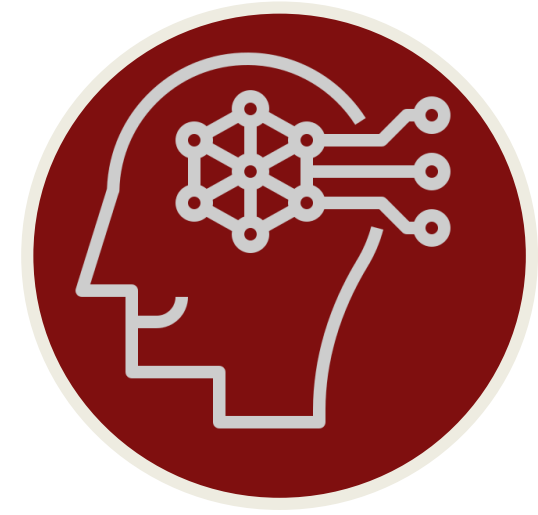
- Logistic regression

Validation metrics with **10-fold cross validation + external validation**

Overview: **Brier score**

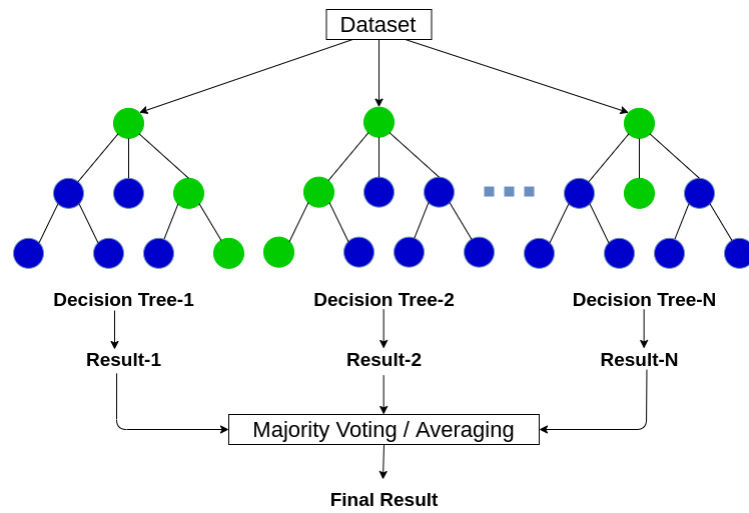
Discrimination: **ROC AUC**

Calibration: **Calibration in the large, Calibration slop, and calibration plot**

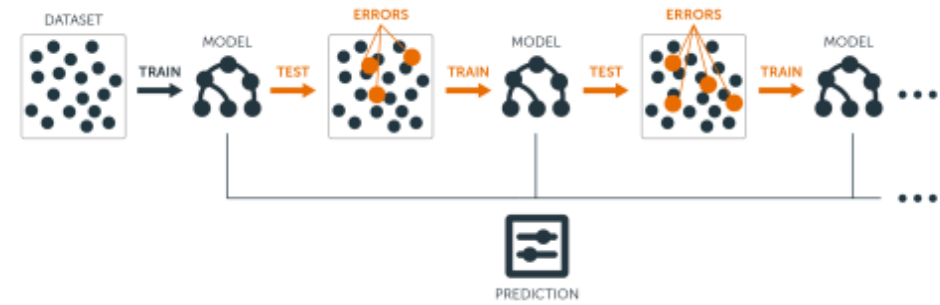


Machine learning techniques

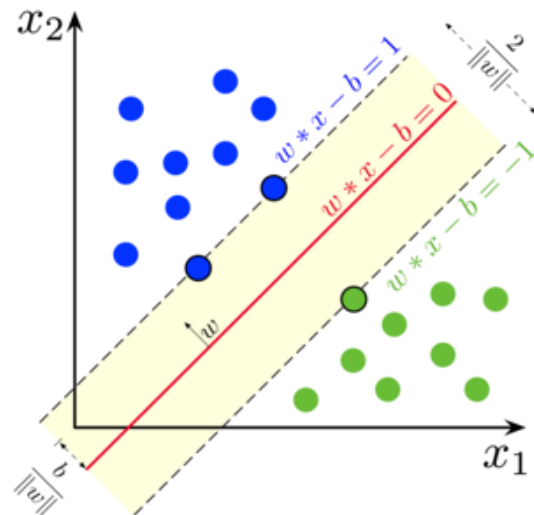
- Random forest (RF)
- Extreme Gradient Boosted Tree Classification (XGB)
- Support Vector Machine (SVM)
- Artificial Neural Network (ANN)



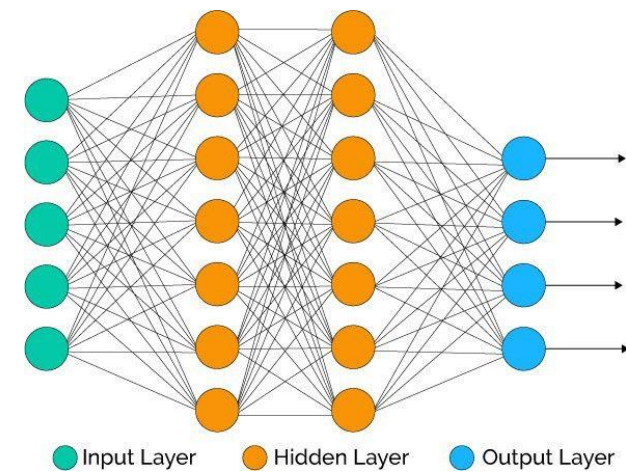
Random forest (RF)



Extreme Gradient Boosted
Tree Classification (XGB)

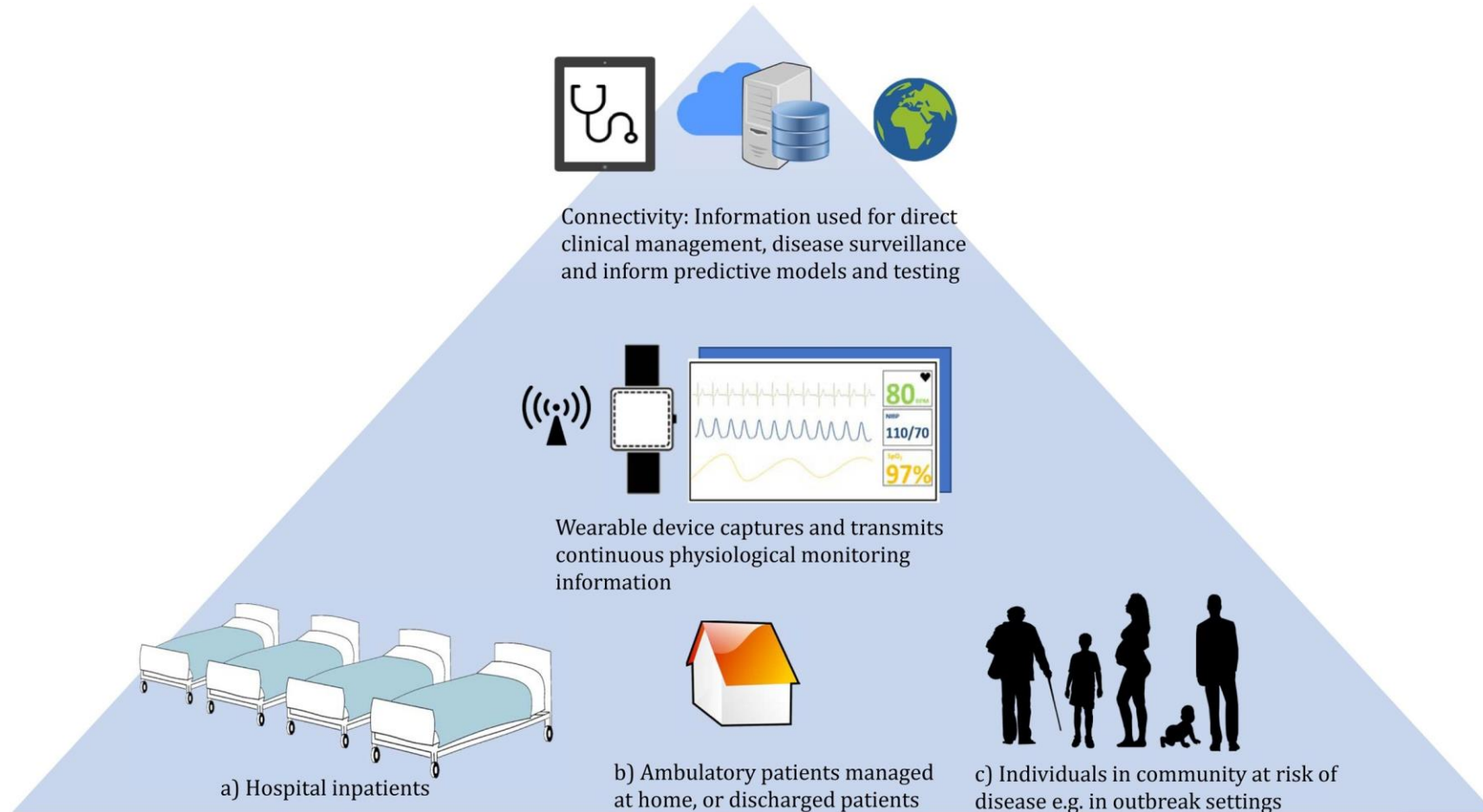


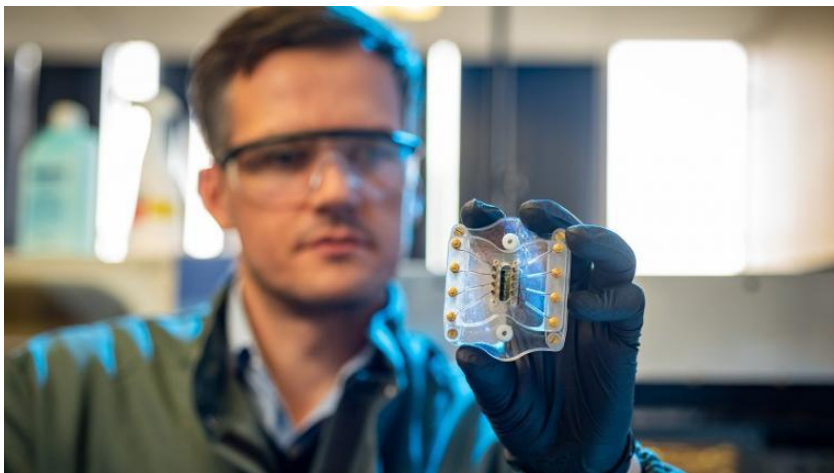
Support Vector Machine (SVM)



Artificial Neural Network (ANN)

“Wearable technology”, “Innovative technology” trong chẩn đoán, theo dõi và điều trị





Đo cảm ứng của tế bào nhiễm virus Dengue để chẩn đoán

Source: University of Bath

J Clin Monit Comput
DOI 10.1007/s10877-015-9706-7

ORIGINAL RESEARCH

Bioelectrical impedance spectroscopy to estimate fluid balance in critically ill patients

Antoine Dewitte^{1,2} · Pauline Carles¹ · Olivier Joannès-Boyau¹ · Catherine Fleureau¹ · Hadrien Roze¹ · Christian Combe^{2,3} · Alexandre Ouattara^{1,4}

Received: 7 November 2014 / Accepted: 22 May 2015
© Springer Science+Business Media New York 2015

Current Infectious Disease Reports (2018) 20: 25
<https://doi.org/10.1007/s11908-018-0633-x>

TROPICAL, TRAVEL, AND EMERGING INFECTIONS (L CHEN AND A BOGGILD, SECTION EDITORS)



Improving Dengue Diagnostics and Management Through Innovative Technology

Jesús Rodríguez-Manzano¹ · Po Ying Chia² · Tsin Wen Yeo^{2,3} · Alison Holmes⁴ · Pantelis Georgiou¹ · Sophie Yacoub^{4,5,6}

Published online: 7 June 2018
© The Author(s) 2018, corrected publication June/2018

Abstract

Purpose of Review Dengue continues to be a major global public health threat. Symptomatic infections can cause a spectrum of disease ranging from a mild febrile illness to severe and potentially life-threatening manifestations. Management relies on supportive treatment with careful fluid replacement. The purpose of this review is to define the unmet needs and challenges in



[Home](#) [About this system](#) [Release history](#) [Contact us](#)

A low-cost, photoplethysmography-based sensor module capable of predicting complications from dengue

Lead Research Organisation: [Imperial College London](#)
Department Name: Electrical and Electronic Engineering

[Go back](#)

[Overview](#) [Organisations](#) [People](#) [Related Projects](#)

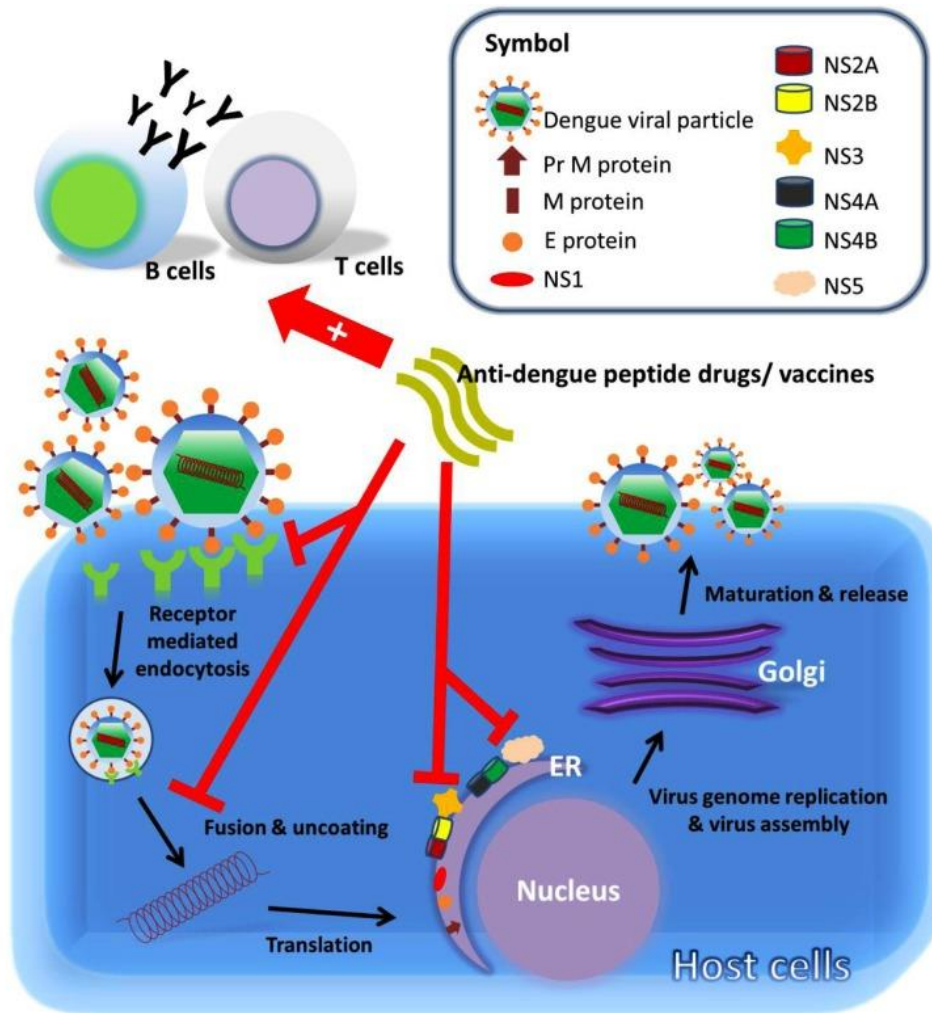
Abstract

This project is aimed at tackling one of the most widespread infectious disease that plagues tropical countries called dengue. In most cases, dengue progress is like flu and only manifests itself in the form of high fever. However, a small amount of population can develop the dangerous dengue shock syndrome (DSS) after the fever has stopped, that can lead to complication and even be fatal.

Student:
[Stefan Karolcik](#)

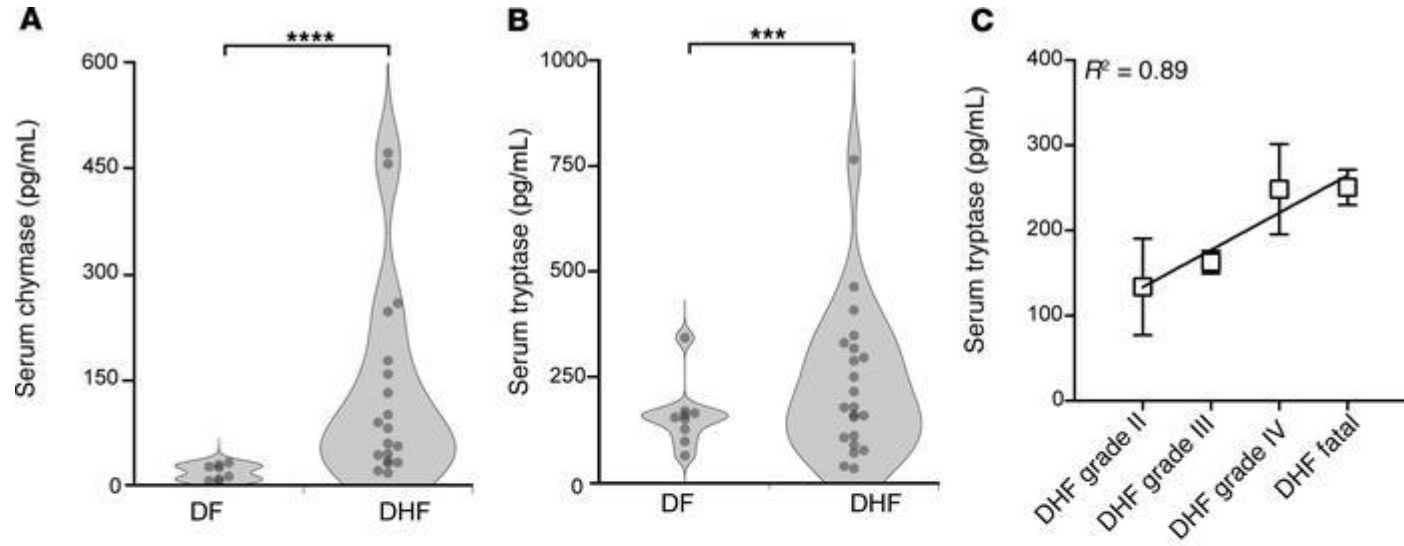
Period of Study:
Oct 18 - Mar 22

Điều trị đặc hiệu

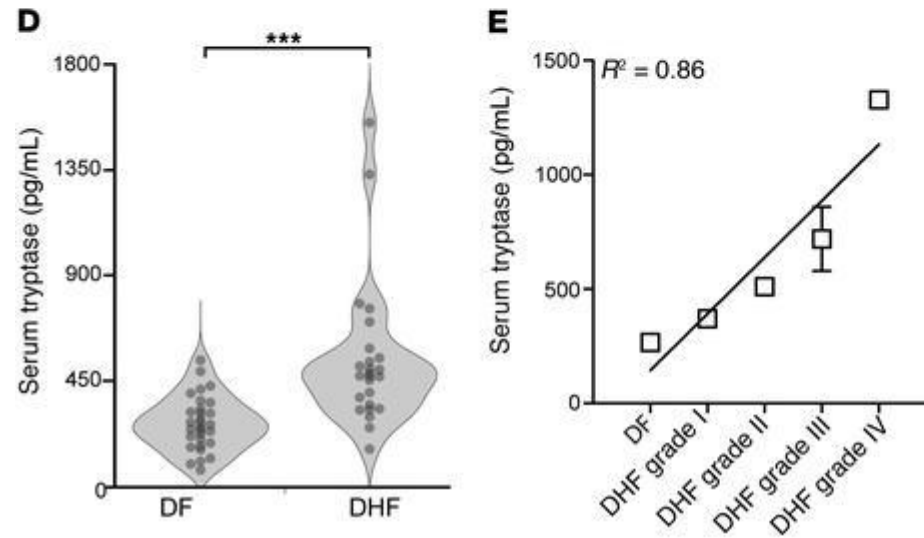


Tryptase gia tăng và liên quan đến độ nặng

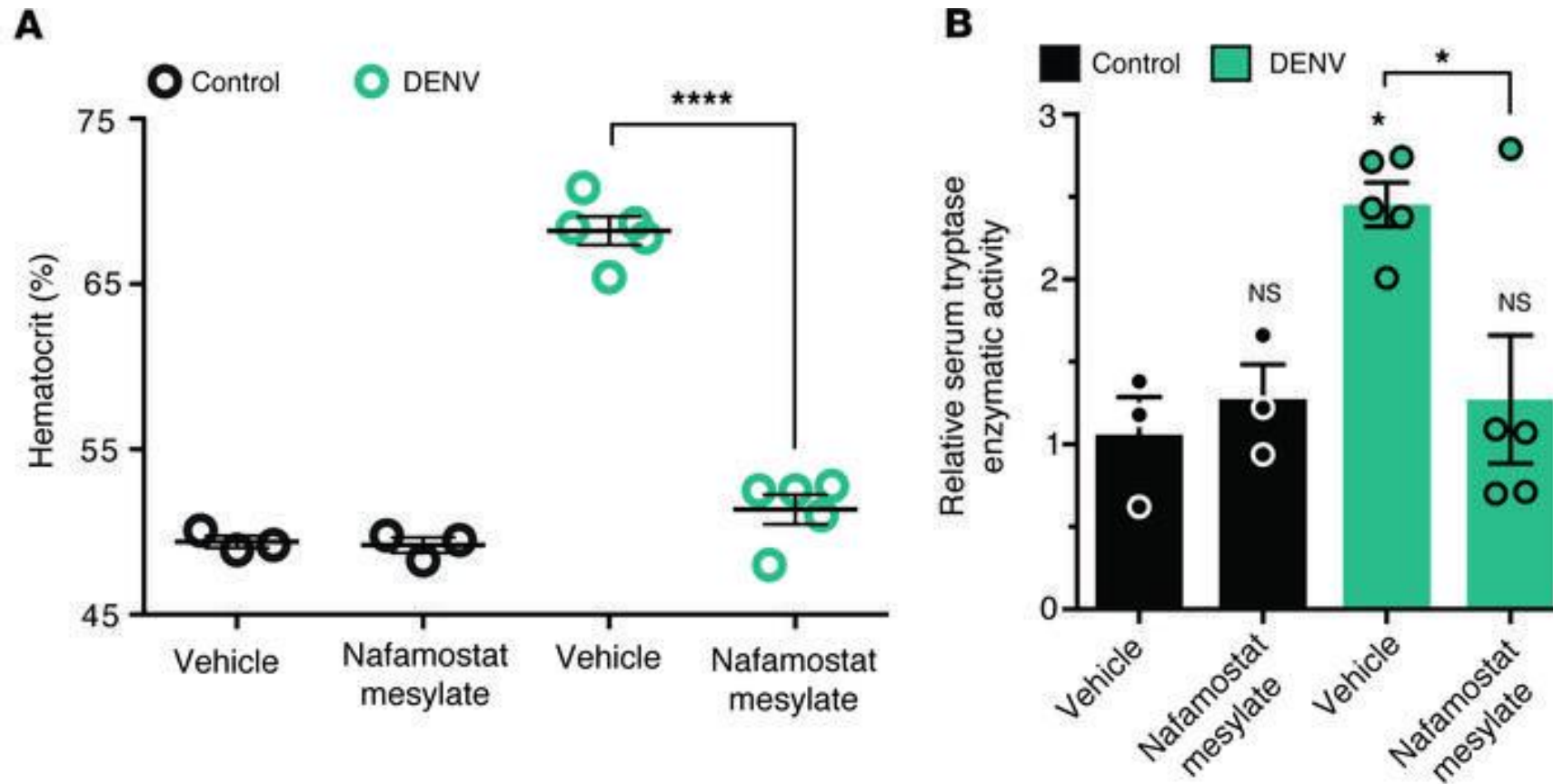
Indonesia cohort



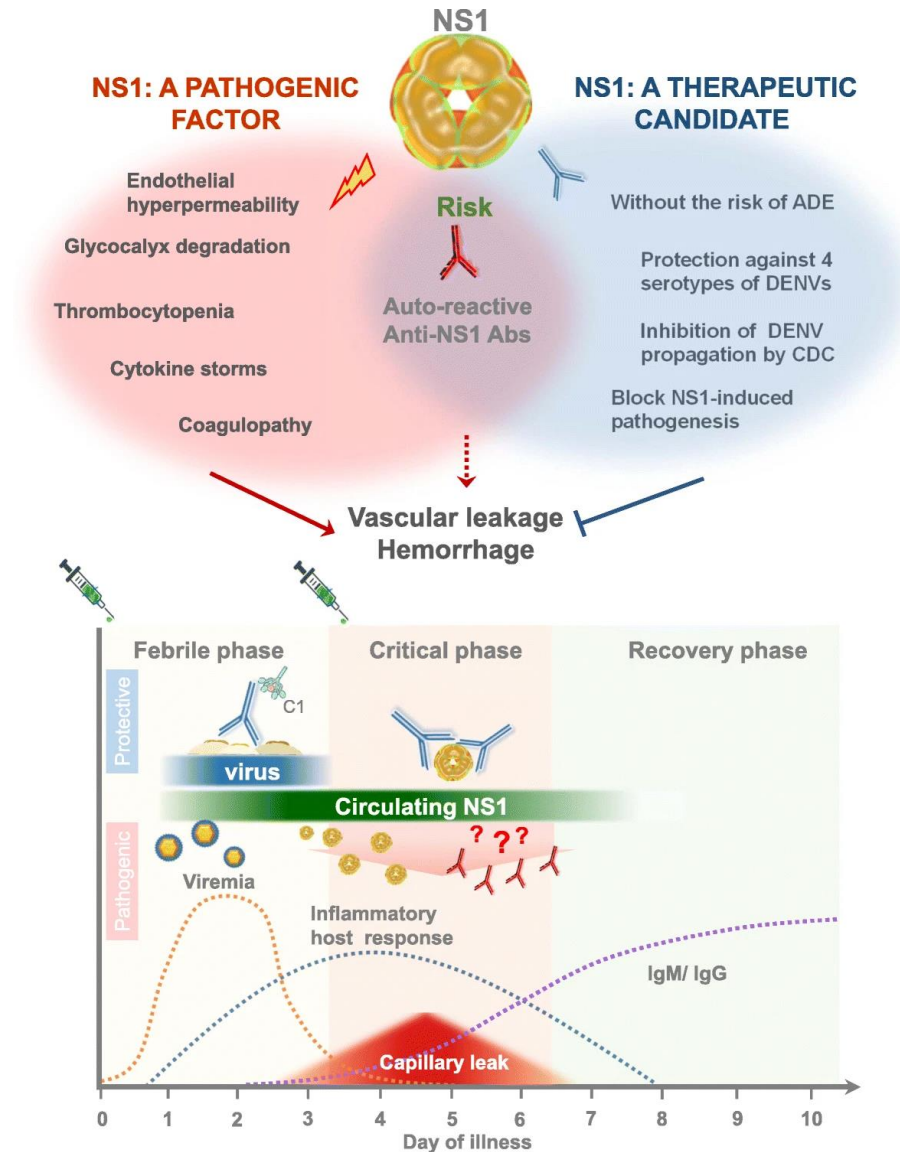
Sri Lankan cohort



Ức chế tryptase

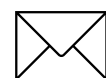


Possible pathogenic roles of DENV NS1 and its potential as a therapeutic target against DENV infection



THANK YOU

TS BS Nguyễn Minh Tuấn
Bệnh viện Nhi Đồng 1



tuannm@nhidong.org.vn