

CHỨC NĂNG TIM TRÊN BỆNH NHÂN NGƯỜI VIỆT BỊ SỐT DENGUE Ở NHỮNG ĐỘ NẶNG KHÁC NHAU

Sophie Yacoub¹, Anna Griffiths², Trần Thị Hồng Châu³, Cameron P. Simmons⁴, Bridget Wills⁴, Trần Tịnh Hiền⁴, Michael Henein⁵, và Jeremy Farrar⁴

Tóm tắt

Mục tiêu: Sốt dengue tiếp tục gây ra một bệnh suất và tử suất có ý nghĩa trên toàn cầu. Thể bệnh nặng ẩn chứa sự đe dọa tim mạch do rò rỉ mao mạch. Tổn thương tim trong sốt xuất huyết cũng đã được báo cáo nhưng chưa được nghiên cứu thỏa đáng.

Địa điểm: Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới, Tp. Hồ Chí Minh, Việt Nam.

Đối tượng và thiết kế: Nghiên cứu gồm 79 bệnh nhân từ 8–46 tuổi bị sốt dengue ở những độ nặng khác nhau được khảo sát siêu âm tim bao gồm hình ảnh học Doppler mô. Bệnh nhân được chia theo độ nặng của bệnh: sốt dengue đơn thuần, dengue có các dấu hiệu báo động, và dengue nặng. Những thay đổi trong các thông số chức năng tim và chỉ số huyết động học được theo dõi trong thời gian nằm viện.

Cần thiết: Không có.

Kết quả chính: Chức năng tim của bệnh nhân dengue nặng xấu hơn so với bệnh nhân dengue đơn thuần dưới dạng rối loạn chức năng tâm thu thất trái với tăng chỉ số hiệu năng cơ tim (0,58 (0,26–0,80) so với 0,38 (0,22–0,70), $p=0,006$). Giảm vận tốc tâm thu cơ tim vách (6,4 (4,8–10) so với 8,1 (6–13) cm/s, $p=0,01$), cũng như vận tốc tâm thu thất phải (11,4 (7,5–17) so với 13,5 (10–17) cm/s, $p=0,016$) và vận tốc tâm trương (13 (8–23) so với 17 (12–25) cm/s, $p=0,0026$). Ở nhóm bệnh nặng, lúc ra viện những thông số này được cải thiện so với khi nhập viện; vận tốc tâm thu cơ tim vách đạt 8,8 (7–11) cm/s ($p=0,002$), vận tốc tâm thu thất phải đạt 15,0 (11,8–23) cm/s ($p=0,003$), và vận tốc tâm trương đạt 21 (11–25) cm/s ($p=0,002$). Bệnh nhân giảm chức năng tim có nhiều khả năng tràn dịch màng phổi hơn.

Kết luận: Bệnh nhân dengue nặng có bằng chứng suy tim tâm thu và tâm trương với ảnh hưởng chủ yếu là ở vách tim và thành thất phải.

Abstract

CARDIAC FUNCTION IN VIETNAMESE PATIENTS WITH DIFFERENT DENGUE SEVERITY GRADES

Objective: Dengue continues to cause significant global morbidity and mortality. Severe disease is characterized by

cardiovascular compromise from capillary leakage. Cardiac involvement in dengue has also been reported but has not been adequately studied.

Setting: Hospital for Tropical Diseases, Ho Chi Minh City, Vietnam.

Subjects and Design: Seventy-nine patients aged 8–46 yrs with different dengue severity grades were studied using echocardiography including tissue Doppler imaging. The patients were split into severity grades: dengue, dengue with warning signs, and severe dengue. Changes in cardiac functional parameters and hemodynamic indices were monitored over the hospital stay.

Intervention: None.

Measurements and Main Results: Patients with severe dengue had worse cardiac function compared with dengue in the form of left ventricular systolic dysfunction with increased left myocardial performance index (0.58 (0.26–0.80) vs. 0.38 (0.22–0.70), $p=0.006$). Septal myocardial systolic velocities were reduced (6.4 (4.8–10) vs. 8.1 (6–13) cm/s, $p=0.01$) as well as right ventricular systolic (11.4 (7.5–17) vs. 13.5 (10–17) cm/s, $p=0.016$) and diastolic velocities (13 (8–23) vs. 17 (12–25) cm/s, $p=0.0026$). In the severe group, these parameters improved from hospital admission to discharge; septal myocardial systolic velocities to 8.8 (7–11) cm/s ($p=0.002$), right ventricular myocardial systolic velocities to 15.0 (11.8–23) cm/s ($p=0.003$), and diastolic velocity to 21 (11–25) cm/s ($p=0.002$). Patients with cardiac impairment were more likely to have significant pleural effusions.

Conclusions: Patients with severe dengue have evidence of systolic and diastolic cardiac impairment with septal and right ventricular wall being predominantly affected.

Đặt vấn đề

Sốt dengue là bệnh lây truyền qua vector phổ biến hàng thứ hai trên thế giới với 50–100 triệu trường hợp được báo cáo mỗi năm và 2,5 tỉ người có nguy cơ mắc bệnh.⁽¹⁾ Đây cũng là bệnh lan truyền nhanh nhất với xuất độ tăng gấp 4 lần trong mười năm qua. Virút dengue gây ra một phổ bệnh từ sốt dengue, một bệnh virút không đặc hiệu, đến dengue nặng trong đó bệnh nhân có thể bị đe dọa về tim mạch thứ phát sau tăng tính thấm mao mạch và rò rỉ huyết tương. Các biến chứng tim cũng đã được báo cáo, gồm giảm chức năng cơ tim, viêm cơ tim, và rối loạn dẫn truyền.^(2–5) Bản chất và cơ chế của suy giảm chức năng tim và sự góp phần của nó làm bệnh nặng chưa được xác định một cách có hệ thống.

¹Bộ môn Nhiễm và Miễn dịch, Imperial College, London, Vương quốc Anh,

²Khoa Siêu âm tim, Guys & St. Thomas' NHS Trust, London, Vương quốc Anh

³Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới, Tp. Hồ Chí Minh, Việt Nam

⁴Đơn vị Nghiên cứu Lâm sàng Đại học Oxford, Chương trình nghiên cứu hải ngoại, Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới, Tp. Hồ Chí Minh, Việt Nam

⁵Bộ môn Y tế Công cộng và Y học Lâm sàng, Đại học Umea Thụy Điển và Đại học Giáo hội Công giáo Canterbury, Canterbury, Vương quốc Anh.

Công trình nghiên cứu này được Wellcome Trust (Vương quốc Anh) tài trợ.

Hộp 1. Các dấu hiệu báo động của dengue

- Đau bụng hoặc chàm bụng đau
- Ói mửa dai dẳng
- Ú dịch lâm sàng
- Xuất huyết niêm mạc
- Ngủ lịm/bứt rứt
- Gan to >2 cm
- Tăng hematocrit đi đôi với giảm tiểu cầu nhanh

Hộp 2. Dengue nặng

- Bằng chứng rò rỉ huyết tương
 - Hematocrit cao hoặc tăng dần
 - Tràn dịch màng phổi hoặc màng bụng
 - Truy tuần hoàn hoặc sốc (nhịp tim nhanh, lạnh tay chân, áp lực mạch <20 mmHg hoặc không đo được)
- Xuất huyết có ý nghĩa
- Thay đổi tri giác
- Tổn thương tiêu hóa nặng (óì dai dẳng, đau bụng ngày càng nhiều hoặc vàng da)
- Suy tạng nặng

Theo phân loại trường hợp dengue của Tổ chức Y tế Thế giới năm 2009.

Chức năng tim, khi đánh giá qua các thông số siêu âm tim truyền thống, phụ thuộc vào tiền tải. Dengue nặng có đặc điểm là giảm thể tích nội mạch khiến cho việc đánh giá chức năng tim chính xác trở nên khó khăn hơn. Kỹ thuật hình ảnh học Doppler mô (tissue Doppler imaging, TDI) cơ tim có độ nhạy cao trong việc phát hiện rối loạn chức năng tâm trương và đầu tâm thu và được xem là tương đối độc lập với tiền tải.⁽⁶⁻⁹⁾

Trong nghiên cứu này, chúng tôi khảo sát chi tiết các ảnh hưởng ở tim bằng kỹ thuật siêu âm tim trên những bệnh nhân dengue có độ nặng khác nhau, bao gồm TDI kết hợp với đo thể tích nội mạch và theo dõi mọi thay đổi trong suốt thời gian nằm viện.

Bệnh nhân, vật liệu và phương pháp

Nghiên cứu quan sát này được thực hiện tại Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới, Thành phố Hồ Chí Minh, Việt Nam, vào tháng 9-10/2008. Trẻ em và người lớn nhập viện với chẩn đoán nghi sốt dengue có độ nặng bất kỳ là đối tượng hợp lệ để nhận vào nghiên cứu. Chẩn đoán dengue được khẳng định bằng xét nghiệm hấp thu miễn dịch có gắn men (ELISA) IgM và IgG tiêu chuẩn và xét nghiệm NS1.⁽¹⁰⁾ Có tất cả 79 bệnh nhân được nhận vào nghiên cứu, 22 người có sốt dengue, 42 sốt dengue có các dấu hiệu báo động (Hộp 1), và 15 bị dengue nặng (Hộp 2) theo định nghĩa trường hợp dengue

lâm sàng của Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) năm 2009.⁽¹¹⁾ Sử dụng phân loại trước đây của WHO, có 1 sốt dengue, 22 sốt xuất huyết dengue độ 1, 43 sốt xuất huyết dengue độ 2, 12 sốt xuất huyết dengue độ 3, và 1 độ 4. Tất cả bệnh nhân hoặc người giám hộ đều có giấy tự nguyện tham gia. Nghiên cứu được Hội đồng Khoa học và Đạo đức của Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới phê chuẩn. Các thông số lâm sàng và cận lâm sàng được ghi nhận gồm có huyết áp, nhịp thở, hematocrit, tiểu cầu, chất điện giải, và các enzym gan. Troponin I được đo khi vào viện ở một nhóm nhỏ bệnh nhân. Bệnh nhân hội đủ các tiêu chí dengue nặng có sốc được truyền dịch đường tĩnh mạch với liều tải ban đầu là 15 mL/kg trong 1 giờ. Nếu còn dấu hiệu đe dọa huyết động sẽ cho dùng thêm các liều 10 mL/kg.

Siêu âm tim

Khảo sát siêu âm tim được thực hiện bởi hai nghiên cứu viên bằng máy Phillips HD11 (MCMD02AA, sản xuất tại Saronno, Ý) với đầu dò ma trận tuyến tính (4-2 MHz). Trên bệnh nhân có sốc, siêu âm tim đầu tiên được thực hiện sau hồi sức ban đầu hoặc càng sớm càng tốt sau khi bệnh nhân ổn định và được chuyển đến phòng siêu âm. Siêu âm tim được lặp lại sau 24 giờ và trước khi xuất viện, và bao gồm các khảo sát hai chiều, mode M, Doppler, và Doppler mô. Việc đo đạc được thực hiện trên 3 chu kỳ tim liên tiếp và lấy số trung bình. Hình ảnh hai chiều mặt cắt trục dọc cạnh ức được dùng để đo kích thước cuối tâm trương thất trái (LVEDD) và cuối tâm thu thất trái (LVESD) ngay dưới chóp các lá van hai lá. Phân suất tống máu (EF) được tính như sau: $EF = (LVEDD^3 - LVESD^3) / LVEDD^3\%$. Vận tốc Doppler xung qua van hai lá được đo trên mặt cắt bốn buồng ở mỏm với thể tích mẫu ở vị trí chóp các lá van hai lá và vận tốc qua van động mạch chủ được đo trên mặt cắt bốn buồng ở mỏm với thể tích mẫu ở vị trí ngay dưới các lá van động mạch chủ, ngoài ra còn đo tích phân vận tốc theo thời gian (VTI). Chỉ số hiệu năng cơ tim trái được tính từ vận tốc Doppler xung qua van động mạch chủ và qua van hai lá, và chỉ số hiệu năng cơ tim phải được tính từ vận tốc Doppler qua van ba lá và van động mạch phổi theo phương pháp đã qui định trước đây ((thời gian co đẳng tích + thời gian thư giãn đẳng tích)/thời gian tống máu).⁽¹²⁾ Thể tích nhất bớp được tính như sau: tích phân vận tốc theo thời gian × tiết diện cắt ngang của van động mạch chủ với (tiết diện = $0,785 \times$ đường kính van động mạch chủ²) và cung lượng tim là thể tích nhất bớp × nhịp tim. Vận tốc Doppler mô cơ tim được đo

Bảng 1. Đặc điểm khi nhập viện của bệnh nhân dengue ở những độ nặng khác nhau

| | Dengue 22 | Dengue+ 42 | p | Dengue nặng 15 | p |
|--------------------------------|----------------|----------------|-------|----------------|---------|
| Tuổi, năm | 18,5 (8–33) | 21,5 (14–46) | 0,007 | 18,0 (11–36) | 0,70 |
| Thời gian bệnh, ngày | 6,0 (2–9) | 6,0 (4–8) | 0,13 | 5,0 (3–8) | 0,78 |
| Nhiệt độ, °C | 37,5 (37–40) | 37,2 (37–40) | 0,22 | 37,2 (36–39) | 0,22 |
| Nhịp thở, lần/phút | 20,0 (18–28) | 20,0 (18–24) | 0,98 | 22,0 (20–24) | 0,11 |
| Creatinin, µmol/L | 89,5 (58–142) | 80,0 (42–112) | 0,32 | 79,0 (42–109) | 0,36 |
| Alanin aminotransferase, mg/dL | 62,0 (19–76) | 83,0 (14–331) | 0,056 | 73,0 (7–298) | 0,066 |
| Kali, mmol/L | 3,5 (2,9–3,8) | 3,7 (3,1–5,1) | 0,053 | 3,7 (3,1–4,5) | 0,099 |
| Hematocrit, % | 43,8 (35–50) | 44,6 (36–56) | 0,13 | 44,0 (36–61) | 0,40 |
| Bạch cầu, giga/dL | 2,96 (1,6–5,4) | 3,18 (1,1–5,6) | 0,89 | 3,90 (1,7–7,1) | 0,24 |
| Tiểu cầu, /L | 82,0 (5–233) | 36,0 (9–177) | 0,017 | 28,0 (3–119) | 0,006 |
| Tràn dịch màng tim | 1 | 0 | 0, | 1 | |
| Tràn dịch màng phổi | 1/20 | 12/40 | 043 | 12/13 | <0,0001 |

Số liệu là trung vị (cực tiểu–cực đại). Trị số p liên quan đến so sánh nhóm dengue với dengue+ và so sánh nhóm dengue với dengue nặng bằng test Mann-Whitney (phi tham số), trừ tràn dịch màng phổi được so sánh bằng test chính xác Fisher.

theo phương thức chuẩn với chiều rộng và chiều sâu sector được tối ưu hóa để đạt được tốc độ khung (số khung hình trên monitor mỗi giây) cực đại. Vận tốc Doppler cơ tim được đo ở thành bên (S' lat), vách (S' sept) thất trái ngang với vòng van hai lá, và ở thành thất phải ngang với vòng van ba lá. Đo vận tốc đỉnh tâm thu (S') và đầu tâm trương (E'). Vận động tâm thu vòng van ở thành tự do hai lá và ba lá được đo từ mức thấp nhất đến mức đỉnh. Tĩnh mạch chủ dưới (IVC) được đo trên mặt cắt dưới sườn, dưới mức tĩnh mạch gan, cách chỗ nối tĩnh mạch chủ dưới–nhĩ phải 5 cm. Đường kính cực đại khi thở ra và đường kính cực tiểu khi hít vào được đo trên hình ảnh mode M và tính chỉ số xẹp tĩnh mạch chủ dưới (IVCCI) bằng công thức $IVCCI = (IVC_{max} - IVC_{min} / IVC_{max}) \times 100$.⁽¹³⁾ Tràn dịch màng tim được báo cáo dựa trên các tiêu chí thông thường. Tràn dịch màng phổi trái được chẩn đoán khi thấy một khoảng trống không có echo quanh tim và động mạch chủ xuống trên mặt cắt dưới sườn. Tràn dịch màng phổi phải được chẩn đoán khi thấy một khoảng trống không có echo sau gan. Tràn dịch màng phổi được đánh giá trực quan là tối thiểu, nhỏ, trung bình, hoặc lớn. Tất cả hình ảnh được lưu giữ bằng kỹ thuật số và được kiểm tra lại bởi một bác sĩ chuyên khoa tim tham vấn ở Vương quốc Anh không biết độ nặng của bệnh. Độ biến thiên giữa và trong mỗi người đo siêu âm là <10%.

Thông kê

Đối với các biến liên tục, tính các trị số trung vị, cực tiểu và cực đại. Tỷ lệ phần trăm của hai nhóm được so sánh bằng test chính xác Fisher và các biến liên tục được so sánh bằng test Mann-Whitney. Test thứ hạng dấu Wilcoxon được dùng để so sánh các trị số khi nhập viện và xuất viện. Sự kết hợp giữa các biến liên tục được đo bằng hệ số tương quan thứ

hạng Spearman. Sự khác biệt được xem là có ý nghĩa khi $p < 0,05$.

Kết quả

Tuổi trung vị của bệnh nhân là 20 tuổi (dao động từ 8–46 tuổi) và tỉ số nam:nữ là 50:29. Thời gian nằm viện thay đổi từ 2 đến 7 ngày (trung vị 3 ngày). Thời gian từ khi nhập viện đến khi siêu âm lần đầu dao động từ 2,5 đến 72 giờ (trung vị 23 giờ). Các thông số cận lâm sàng khác khi vào viện được trình bày trong Bảng 1. Điện tâm đồ 12 đạo trình được đo ở 51 bệnh nhân, trong đó có 18 trường hợp (35%) bất thường, 3 trên 10 người (30%) ở nhóm dengue, 11 trên 32 người (34%) ở nhóm dengue+, và 4 trên 9 người (44%) ở nhóm dengue nặng. Các bất thường gồm có bloc nhĩ-thất độ I, nhịp xoang chậm, thay đổi sóng T, và các bất thường đoạn ST. Không có tử vong trong nhóm nghiên cứu.

Kết quả lâm sàng và sinh hóa. Số liệu lâm sàng và sinh hóa khi nhập viện được trình bày trong Bảng 1. Giảm tiểu cầu diễn biến song song với độ nặng của bệnh (82,0 (5–223) ở nhóm dengue đơn thuần so với 28,0 (3–119)/L ở nhóm dengue nặng, $p=0,006$). Troponin I được xét nghiệm ở 17 bệnh nhân lúc nhập viện, một bệnh nhân dengue nặng có troponin tăng gấp biên là 0,31 ng/mL (bình thường <0,3 ng/ mL), và 16 người kia (có độ nặng khác nhau) đều bình thường. Lượng dịch truyền tĩnh mạch dùng cho nhóm dengue nặng hơi nhiều hơn so với nhóm dengue+: 2350 (450–4800) so với 1500 (500–3500) L, $p=0,73$). Bệnh nhân dengue đơn thuần chỉ được bù dịch bằng đường uống, không thể lượng hóa cụ thể.

Chức năng tim ở các nhóm. Nhịp tim ở nhóm dengue cao hơn so bệnh nhân dengue+ (88 (62–110) so với 80 (50–105) lần/phút, $p=0,001$) (Bảng 2). Có thể giải thích điều này bằng số bệnh nhân

Bảng 2. Các thông số siêu âm tim theo độ nặng của dengue khi nhập viện

| Số bệnh nhân | Dengue 22 | Dengue + 42 | p | Dengue nặng 15 | p |
|--|-------------------|-------------------|-------|-------------------|--------|
| Nhịp tim, lần/phút | 88 (62–110) | 80 (50–105) | 0,001 | 88 (58–115) | 0,92 |
| Áp lực mạch, mmHg | 40 (30–50) | 40 (20–50) | 0,99 | 30 (20–40) | 0,011 |
| Thể tích nhát bóp, mL | 42,6 (23,2–61,5) | 46,6 (19,0–75,1) | 0,12 | 35,7 (25,9–59,5) | 0,19 |
| Cung lượng tim, L/phút | 3,81 (2,15–5,39) | 3,47 (1,98–6,76) | 0,46 | 3,11 (1,87–5,21) | 0,16 |
| Kích thước tâm trương thất trái, cm | 4,17 (3,39–5,03) | 4,29 (3,25–5,22) | 0,28 | 4,10 (2,97–4,87) | 1,00 |
| Phân suất tổng máu, % | 68,8 (57,8–80,2) | 67,8 (54,6–79,1) | 0,60 | 66,0 (48,0–75,9) | 0,095 |
| S' thành bên, cm/s | 12,0 (9,0–16,5) | 11,2 (7,0–18,0) | 0,32 | 10,9 (7,0–16,0) | 0,11 |
| S' vách, cm/s | 8,1 (6,0–13,0) | 8,0 (6,0–12,2) | 0,43 | 6,4 (4,8–10,0) | 0,010 |
| S' thất phải, cm/s | 13,5 (10,0–17,0) | 13,0 (9,0–22,0) | 0,65 | 11,4 (7,5–17,0) | 0,016 |
| Chỉ số hiệu năng cơ tim phải | 0,14 (0,06–0,38) | 0,23 (0,03–0,42) | 0,006 | 0,17 (0,04–0,43) | 0,18 |
| Chỉ số hiệu năng cơ tim trái | 0,38 (0,22–0,70) | 0,39 (0,21–0,67) | 0,94 | 0,58 (0,26–0,80) | 0,006 |
| Vận tốc vòng van hai lá đầu tâm trương, cm/s | 17 (12–25) | 17 (8–27) | 0,33 | 13 (8–23) | 0,0026 |
| Vận động tâm thu vòng van hai lá, cm/s | 14,0 (11,0–18,9) | 16,0 (10,0–20,0) | 0,096 | 12,8 (9,0–17,0) | 0,026 |
| Vận động tâm thu vòng van ba lá, cm/s | 20,0 (14,0–26,0) | 19,7 (13,0–29,0) | 0,62 | 16,3 (10,5–24,0) | 0,0089 |
| Chỉ số xẹp tĩnh mạch chủ dưới | 46,79 (27,10–100) | 49,03 (13,60–100) | 0,86 | 56,25 (33,70–100) | 0,19 |

S' = vận tốc tâm thu cơ tim.

Số liệu là trung vị (cực tiểu–cực đại). Trị số p tương ứng với những sự khác biệt giữa nhóm dengue với dengue+ và nhóm dengue với dengue nặng bằng test Mann-Whitney (phi tham số).

Bảng 3. Các thông số huyết động và tim ở các nhóm độ nặng dengue khác nhau khi nhập viện so với khi xuất viện

| Số bệnh nhân | Dengue và Dengue+ | | | Dengue nặng | | |
|--|-------------------|------------------|-------|------------------|------------------|-------|
| | Nhập viện 64 | Xuất viện 11 | p | Nhập viện 15 | Xuất viện 14 | p |
| Nhịp tim, lần/phút | 82 (50–110) | 78 (52–94) | 0,46 | 88 (58–115) | 80 (58–110) | 0,005 |
| Thể tích nhát bóp, mL | 44,2 (19,0–75,1) | 51,3 (31,8–67,6) | 0,001 | 35,7 (25,9–59,5) | 49,4 (30,1–69,2) | 0,004 |
| Cung lượng tim, L/min | 3,5 (2,0–6,8) | 4,0 (2,4–5,3) | 0,074 | 3,1 (1,9–5,2) | 4,1 (2,7–5,3) | 0,008 |
| Kích thước tâm trương thất trái, cm | 4,24 (3,25–5,22) | 4,32 (3,74–5,44) | 0,60 | 4,10 (2,97–4,87) | 4,31 (3,64–5,05) | 0,002 |
| Phân suất tổng máu, % | 68,4 (54,6–80,2) | 68,5 (57,3–79,2) | 0,27 | 66,0 (48,0–75,9) | 71,7 (56,9–78,8) | 0,033 |
| Chỉ số hiệu năng cơ tim trái | 0,39 (0,21–0,70) | 0,33 (0,13–0,57) | 0,002 | 0,58 (0,26–0,80) | 0,31 (0,16–0,57) | 0,002 |
| Chỉ số hiệu năng cơ tim phải | 0,21 (0,03–0,42) | 0,19 (0,06–0,46) | 0,91 | 0,17 (0,04–0,43) | 0,17 (0,03–0,40) | 0,54 |
| S' thành bên, cm/s | 11,3 (7,0–18,0) | 11,2 (7,8–16,9) | 0,75 | 10,9 (7,0–16,0) | 12,2 (9,3–17,0) | 0,047 |
| S' vách, cm/s | 8,0 (6,0–13,0) | 8,0 (6,3–15,0) | 0,89 | 6,4 (4,8–10,0) | 8,8 (7,0–11,0) | 0,002 |
| S' thất phải, cm/s | 13,2 (9,0–22,0) | 13,0 (8,2–25,0) | 0,62 | 11,4 (7,5–17,0) | 15,0 (11,8–23,0) | 0,003 |
| Vận động vòng van hai lá, cm/s | 15,0 (10,0–20,0) | 16,0 (12,3–20,0) | 0,008 | 12,8 (9,0–17,0) | 16,0 (13,0–18,1) | 0,003 |
| Vận động vòng van ba lá, cm/s | 20,0 (13,0–29,0) | 21,0 (17,0–27,0) | 0,003 | 16,3 (10,5–24,0) | 22,5 (17,7–25,0) | 0,002 |
| Vận tốc ở vòng van hai lá đầu tâm trương, cm/s | 17 (8–27) | 18 (11–26) | 0,074 | 13 (8–23) | 21 (11–25) | 0,002 |
| Chỉ số xẹp tĩnh mạch chủ dưới | 47,9 (13,6–100) | 40,7 (12,5–68,7) | 0,001 | 56,2 (33,7–100) | 44,6 (25,0–70,6) | 0,058 |

S' = vận tốc tâm thu cơ tim.

Trị số p liên quan với test Wilcoxon (phi tham số) với mức khác biệt trung vị bằng 0 giữa lúc nhập viện và lúc xuất viện.

Bảng 4. Chức năng tim trên bệnh nhân có và không có tràn dịch màng phổi

| Số bệnh nhân | Không tràn dịch 48 | Có tràn dịch 25 | p |
|------------------------------|---------------------|---------------------|-------|
| Phân suất tổng máu, % | 68,32 (57,78–79,10) | 67,38 (49,80–80,23) | 0,63 |
| Chỉ số hiệu năng cơ tim trái | 0,39 (0,21–0,74) | 0,48 (0,26–0,80) | 0,012 |
| S' thành bên, cm/s | 12,0 (7,0–18,0) | 10,80 (7,0–16,0) | 0,023 |
| S' vách, cm/s | 8,0 (6,0–13,0) | 7,0 (4,8–12,0) | 0,047 |
| S' thất phải, cm/s | 13,5 (9,3–22,0) | 12,2 (7,5–17,0) | 0,036 |

S' = vận tốc tâm thu cơ tim.

Số liệu là trung vị (cực tiểu–cực đại). Trị số p liên quan đến test so sánh so sánh giữa không có tràn dịch màng dịch và có tràn dịch màng phổi.

dengue+ có bất thường điện tâm đồ cao hơn, đặc biệt là loạn nhịp chậm. Thể tích nhát bóp thấp nhất ở nhóm bệnh nhân nặng (Bảng 2). IVCCI tăng theo độ nặng của bệnh nhưng không có ý nghĩa thống kê (46,8 (27,1–100) so với 56,3 (33,7–100) p=0,19) (Hình 1;

Bảng 2). Tỷ lệ tràn dịch màng phổi ở nhóm nặng cao hơn so với các nhóm khác (92% so với 30% và 5%, p=0,001) (Bảng 1). Thể tích tràn dịch màng phổi ở nhóm nặng lớn hơn, với 8 trên 12 bệnh nhân có tràn dịch trung bình và 4 trên 12 có tràn dịch nhỏ. Ở nhóm

dengue+, 11 trên 12 bệnh nhân có tràn dịch nhỏ và 1 trên 12 có tràn dịch tối thiểu, và 1 người là bệnh nhân duy nhất của nhóm dengue có tràn dịch tối thiểu.

Chức năng tâm thu thất trái ở nhóm dengue nặng bị suy giảm so với nhóm dengue đơn thuần, được chứng minh bởi tăng chỉ số hiệu năng cơ tim trái (0,58 (0,26– 0,8) so với 0,38 (0,22– 0,7), $p=0,006$) (Hình 2), và giảm vận tốc tâm thu cơ tim vách (S' sept) (6,4 (4,8 –10) so với 8,1 (6 –13) cm/s, $p=0,01$). Chức năng thất phải cũng giảm ở nhóm nặng với giảm S' thất (11,4 (7,5– 17) so với 13,5 (10 –17) cm/s, $p=0,016$). Vận tốc tâm trương cơ tim (E') cũng giảm ở nhóm dengue nặng (13 (8 –23) so với 17 (12–25) cm/s, $p=0,003$) (Hình 3) cũng như tỉ số E/A (1,33 (0,92–2,11) so với 1,75 (1,09 –2,6), $p=0,002$). Áp suất ổ đầy thất trái (được định nghĩa là E/E' <6 ở thành bên) bình thường (14, 15) và không thay đổi theo độ nặng của bệnh.

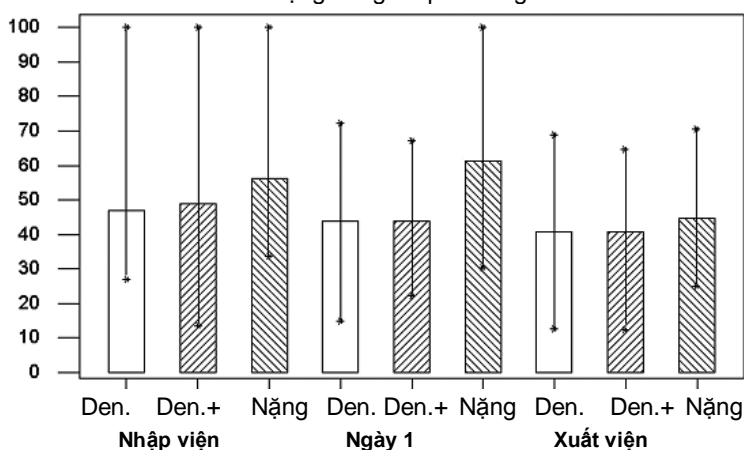
Chức năng tim qua thời gian. Thể tích nhát bóp và cung lượng tim tăng có ý nghĩa khi xuất viện so với khi nhập viện, đặc biệt là trong dengue nặng, theo thứ tự là 35,7 (25,9 –59,5) so với 49,4 (30,1–69,2) mL ($p=0,004$) và 3,1 (1,9 – 5,2) so với 4,1 (2,7–5,3) L/phút ($p=0,008$) (Bảng 3). Trong nhóm này, kích thước tâm trương thất trái tăng trung bình 0,21 cm ($p=0,002$). IVCCI giảm trong tất cả các độ nặng khi xuất viện (Bảng 3).

Sử dụng hình ảnh học Doppler mô cơ tim (TDI), 42% số bệnh nhân lúc nhập viện có bằng chứng suy chức năng tâm thu thất trái (S' lat <13 và S' sept <7,5 cm/s) và 45% có suy chức năng tâm trương (E' <16 cm/s).

Trong nhóm dengue nặng, tất cả các vận tốc S' đều giảm khi nhập viện, đặc biệt là S' vách tim, vốn tăng từ 6,4 (4,8– 8,8) lên 8,8 (7–11) cm/s ($p=0,002$) khi xuất viện (Hình 4). Cũng trong nhóm này, S' thất phải tăng từ 11,4 (7,5–17,0) lên 15 (11,8 –23,0) cm/s ($p=0,003$) (Bảng 3). E' cũng tăng trung bình 8 cm/s ($p=0,002$) (Hình 3).

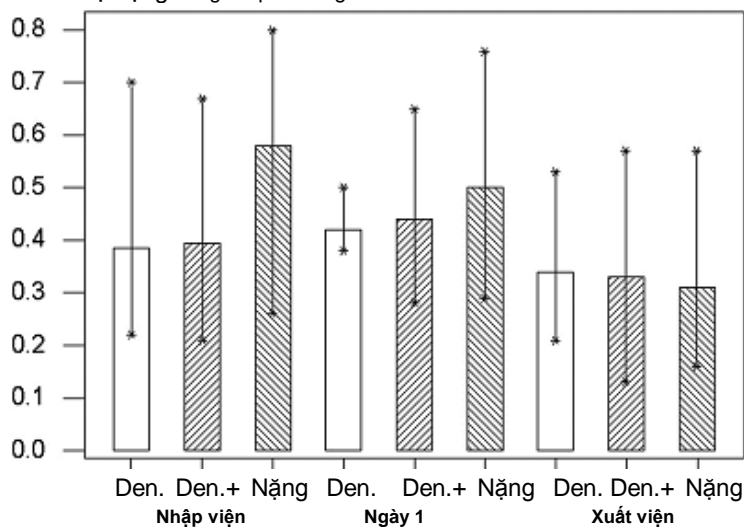
Khi nhập viện, bệnh nhân bị tràn dịch màng phổi có chức năng tim xấu hơn, với chỉ số hiệu năng cơ tim trái cao hơn (0,48 (0,26–0,8) so với 0,39 (0,21–

Trị số trung vị của chỉ số xếp tĩnh mạch chủ dưới ở 3 nhóm độ nặng dengue qua thời gian



Hình 1. Chỉ số xếp tĩnh mạch chủ dưới giảm có ý nghĩa từ khi nhập viện đến khi xuất viện ở tất cả các nhóm bệnh nhân, đặc biệt là nhóm dengue nặng ($p=0,03$).

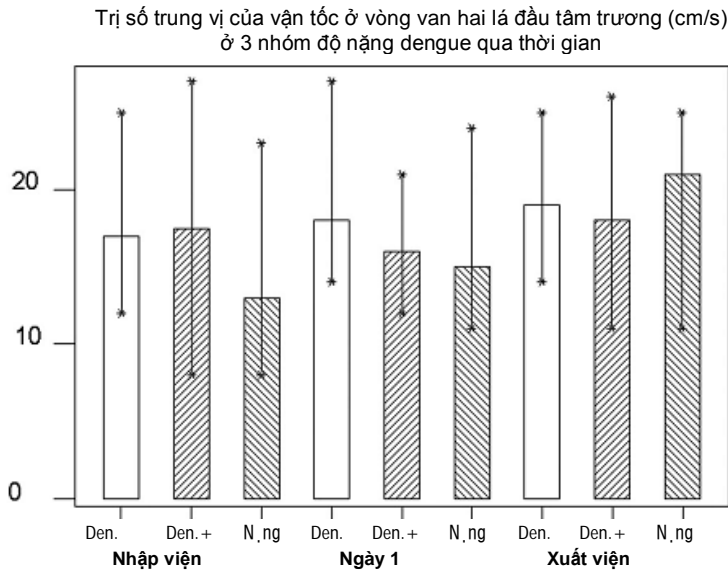
Trị số trung vị của chỉ số hiệu năng cơ tim trái (cm/s) ở 3 nhóm độ nặng dengue qua thời gian



Hình 2. Chỉ số hiệu năng cơ tim trái tăng trong nhóm dengue nặng so với nhóm dengue ($p=0,006$) và cải thiện có ý nghĩa khi xuất viện ở nhóm này ($p=0,002$).

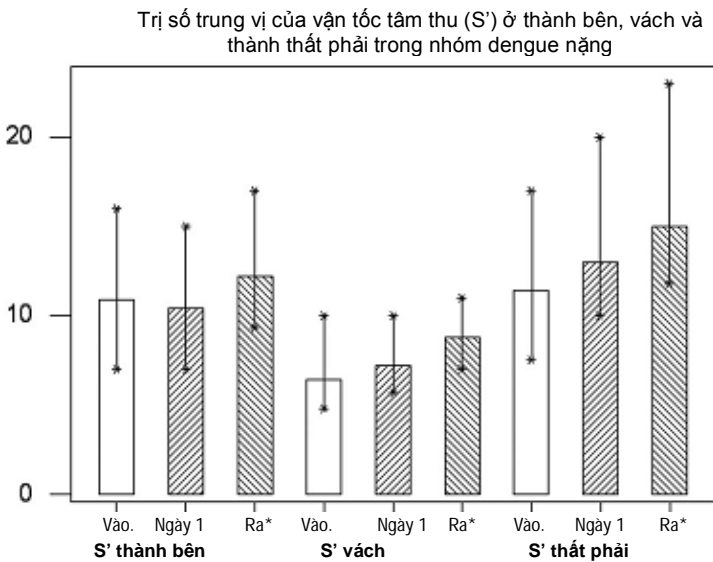
*Khác biệt có ý nghĩa so với bệnh nhân nhóm dengue.

0,74), $p=0,01$) và S' thành bên thất trái thấp hơn (10,8 ((7–16) so với 12,0 (7–18) cm/s, $p=0,02$) và S' thất phải cũng thấp hơn (12,2 (7,5–17) so với 13,5 (9,3–22) cm/s, $p=0,04$) (Bảng 4). Tương tự, bệnh nhân bị tràn dịch màng phổi có nhiều khả năng có S' vách tim bất thường (<7.5 cm/s) hơn ($p=0,04$). Hematocrit và IVCCI lúc nhập viện có tương quan nghịch với phân suất tổng máu ($r= - 0,39$, $p=0,001$ và $r= - 0,24$, $p=0,04$). Không có thông số TDI nào (S' thành bên, vách, và thất phải) có tương quan với IVCCI. Không có sự kết hợp giữa lượng dịch truyền đã dùng và các thông số



Hình 3. Vận tốc ở vòng van hai lá đầu tâm trung (E) giảm ở nhóm dengue so với nhóm dengue ($p=0,003$), tăng có ý nghĩa khi xuất viện ($p=0,002$).

*Khác biệt có ý nghĩa so với bệnh nhân nhóm dengue.



Hình 4. Trong dengue nặng, các vận tốc tâm thu lúc nhập viện đều giảm so với lúc xuất viện, rõ nhất là ở thành bên ($p=0,002$).

*Khác biệt có ý nghĩa giữa nhập viện và các thời điểm khác.

chức năng tim, đặc biệt là S' lat, S' sept, S' RV, phân suất tổng máu, và chỉ số hiệu năng cơ tim trái. Cũng không có sự kết hợp giữa cung lượng tim và huyết áp tâm thu ($r=0,082$, $p=0,49$) hoặc tâm trương ($r=-0,086$, $p=0,47$).

Bàn luận

Trong nghiên cứu này, chức năng tâm thu và tâm trương của thất trái và thất phải đều giảm trong dengue nặng. Bệnh nhân suy chức năng tim có nhiều khả năng có tràn dịch màng phổi hơn. Rối

loạn chức năng tim xuất hiện thoáng qua với sự cải thiện có ý nghĩa ở thời điểm xuất viện (2–7 ngày). Những kết quả này có thể có ý nghĩa trị liệu, vì điều trị dengue nặng hiện nay là truyền dịch tĩnh mạch có tính toán và cân bằng dịch một cách cẩn thận.⁽¹⁶⁾ Các trường hợp dengue nặng đã được hồi sức bằng dịch truyền trước khi siêu âm tim lần đầu nhưng vẫn cho thấy dấu hiệu giảm thể tích nội mạch nhiều hơn các độ nặng khác, chứng tỏ rò rỉ mao mạch rất có thể vẫn tiếp diễn. Điều đó làm cho việc đánh giá chức năng tim ở nhóm bệnh nhân này trở nên thách thức hơn và vì thế chúng tôi đã sử dụng các thông số TDI, mà một số cho thấy tương đối độc lập với tiền tải.^(15,17–19) E' giảm có ý nghĩa ở nhóm dengue nặng, gợi ý giảm thư giãn và suy chức năng tâm trương thất trái.^(8,15) Tỷ số E/E' trung bình ở nhóm dengue nặng tương tự như ở các độ nặng khác, có thể là hệ quả của tình trạng rối loạn chức năng tâm thu chống lại giảm tiền tải, qua đó làm tăng áp suất thất trái.

Chức năng tâm thu cũng giảm, đặc biệt là trong dengue nặng, khẳng định những kết quả trước đây.^(2,3) Một nghiên cứu đã chứng minh 36% số bệnh nhân có sốc dengue bị giảm chức năng tâm thu với phân suất tổng máu <50%.⁽²⁾ Chúng tôi đã chứng minh rằng vận tốc cơ tim ở vách tim và thành thất phải bị ảnh hưởng nhiều nhất. Cần nghiên cứu thêm để tìm hiểu nguyên nhân chính xác của những khác biệt thành tim từng vùng này. Một cơ chế khả dĩ là tính dễ tổn thương cơ tim khác nhau tùy vùng khi có giảm tưới máu.⁽²⁰⁾

Các thông số TDI tâm trương đã được chứng minh là có tương quan với kết cục trong nhiều bệnh tim mạch⁽⁶⁾ và có giá trị tiên lượng trên những bệnh nhân trước đó khỏe mạnh được đưa vào khoa sản sóc tăng cường (ICU).^(21,22) Những bệnh nhân chết vì nhiễm khuẩn huyết có vận tốc tâm thu vách thấp hơn rõ rệt so với bệnh nhân sống sót không có sự khác biệt nào về các thông số siêu âm qui ước.⁽²³⁾ Mặc dù dengue và sốc nhiễm khuẩn là những thực thể bệnh lý khác nhau, nhưng có một số đặc điểm giống nhau, bao gồm tăng tính thấm mao mạch và rò rỉ mạch máu.^(24–27) Trong nhiễm khuẩn huyết, nguyên nhân được gợi ý là một yếu tố ức chế cơ tim trong

máu,⁽²⁸⁾ bao gồm các cytokin trợ viêm.^(29–33) Cơ chế bệnh sinh của dengue nặng ít được hiểu rõ hơn nhưng được cho là có liên quan với một đáp ứng miễn dịch hoạt động thái quá,⁽³⁴⁾ đặc biệt là trong nhiễm khuẩn thứ phát, với một cơn “bão” cytokin gây tăng tính thấm mao mạch.^(35–38) Rối loạn chức năng tim mà chúng tôi quan sát thấy có thể có cùng một cơ chế tiềm ẩn với nồng độ cao của các cytokin trợ viêm trong máu gây ức chế cơ tim và tăng tính thấm mao mạch, đặc biệt khi chúng xảy ra cùng một lúc. Các cơ chế tiềm ẩn khác có thể bao gồm sự thay đổi tính hằng định nội môi của calci nội bào⁽³⁸⁾ và giảm tưới máu của động mạch vành. Sự xâm lấn trực tiếp của virút vào tế bào cơ tim cũng có thể là một khả năng, nhưng không có bằng chứng nào về tổn thương cơ tim với tăng nồng độ troponin I trong huyết tương và bằng chứng từ dữ liệu mô xác.⁽³⁹⁾ Có bằng chứng điện học của viêm cơ tim với một phần ba số bệnh nhân có điện tâm đồ bất thường, có thể góp phần gây suy giảm chức năng. Điều này phù hợp với các kết quả trước đây, trong đó 70% số bệnh nhân dengue nặng có giảm động toàn bộ khi xạ ký tâm thất với chất đồng vị phóng xạ nhưng không có hoại tử cơ tim khi dùng kỹ thuật hình ảnh học với ^{99m}Tc-pyrophosphat.⁽⁴⁰⁾

Ý nghĩa lâm sàng của những kết quả này có thể rất quan trọng. Mặc dù suy tim chỉ thoáng qua, nhưng nó xảy ra đồng thời với rò rỉ mạch máu, khi bệnh nhân ở tình trạng huyết động không ổn định. Bệnh nhân dengue nặng có nhiều khả năng có một mức độ suy tim ngoài việc mất thể tích nội mạch, chúng phối hợp với nhau làm cho tình trạng mất ổn định tim mạch nặng thêm và tăng nguy cơ quá tải dịch y căn.⁽⁴¹⁾ IVCCI dùng trong nghiên cứu này đã được chứng minh là phương pháp hữu ích không xâm lấn để đánh giá thể tích và xác định tiền tải.⁽⁴²⁾ Nó tương quan tốt với áp lực tĩnh mạch trung tâm (một thủ thuật nhiều rủi ro trên bệnh nhân dengue giảm tiêu cầu) và hữu ích trong việc tiên đoán sự đáp ứng với dịch truyền.^(43,44) Siêu âm tim, đặc biệt là máy xách tay, đang trở nên khả dụng rộng rãi trên thế giới. Vì vậy, chúng tôi muốn đề nghị bệnh nhân dengue nặng nên được đánh giá chức năng tim, đặc biệt là sử dụng các thông số TDI: S' thành bên, vách và thất phải, và IVCCI để lượng giá thể tích nội mạch và ước lượng sự đáp ứng với dịch truyền. Việc này có thể hướng dẫn truyền dịch hồi sức cấp cứu và nhận diện sớm những bệnh nhân có nguy cơ quá tải dịch y căn và cho phép sử dụng các liệu pháp thay thế, kể cả thuốc trợ cơ bóp tim.

Hạn chế. Mặt hạn chế của nghiên cứu này là số

bệnh nhân ít khi chia tách thành những nhóm độ nặng khác nhau. Các trường hợp không ổn định được hồi sức bằng dịch truyền trước khi siêu âm lần đầu sao cho không cản trở điều trị cấp cứu của bệnh nhân. Sự chậm trễ siêu âm lần đầu này có thể đánh giá chưa đúng mức ảnh hưởng trên tim trong giai đoạn quan trọng này. Lý tưởng nhất là bệnh nhân được tái khám vài tháng sau khi xuất viện để kiểm tra tất cả các thông số đã bình thường hóa và thăm dò các di chứng tim lâu dài.

Kết luận

Bệnh nhân sốt dengue có bằng chứng suy cơ tim tâm thu và tâm trương mà chủ yếu là ở vách tim và thành thất phải. Những thay đổi này hay gặp hơn và trầm trọng hơn trong dengue nặng và hay kết hợp với tràn dịch màng phổi hơn. Nên xem xét tầm soát siêu âm cho tất cả các trường hợp dengue nặng để đánh giá chức năng tim và thể tích nội mạch nhằm xử trí thích hợp.

Cảm tạ:

Các tác giả chân thành cảm ơn Cô Trương Thị Thọ đã giúp thu tuyển bệnh nhân và đội ngũ điều dưỡng và nhân viên y tế ở Bệnh viện Bệnh Nhiệt Đới, Tp Hồ Chí Minh, trong việc điều trị bệnh nhân. Chúng tôi cũng xin cảm ơn nhân viên phòng siêu âm trong việc sử dụng trang thiết bị của phòng. Và xin cảm ơn Derek Robinson và Clare Glover về việc phân tích thống kê.

Tài liệu tham khảo

1. TDR research on dengue: Recommendations of a scientific working group. TDR News 2000; 3:15
2. Thongphatthanayothin A, Lertsapcharoen P, Supachok-chaiwattana P, và cs: Myocardial depression in dengue hemorrhagic fever: Prevalence and clinical description. *Pediatr Crit Care Med* 2007; 8:524–529
3. Thongphatthanayothin A, Suesaowalak M, Muangming-sook S, và cs: Hemodynamic profiles of patients with dengue hemorrhagic fever during toxic stage: An echocardiographic study. *Intensive Care Med* 2003; 29: 570–574
4. Kularatne SA, Pathirage MM, Kumarasiri PV, và cs: Cardiac complications of a dengue fever outbreak in Sri Lanka, 2005. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2007; 101: 804–808
5. Thongphatthallayothin A, Chotivitayatarakorn P, Somchit S, và cs: Mobitz type I second degree AV block during recovery from dengue hemorrhagic fever. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2000; 31:642–645
6. Meco M, Cirri S: The effects of load on systolic mitral annulus movements by tissue Doppler imaging in cardiac surgery patients. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 51: 277–281
7. Mendes L, Ribeiros R, Adragao T, và cs: Load-independent parameters of diastolic and systolic function by speckle tracking and tissue Doppler in hemodialysis patients. *Rev Port Cardiol* 2008; 27:1011–1025
8. Mogelvang R, Sogaard P, Pedersen SA, và cs: Cardiac dysfunction assessed by echocardiographic tissue Doppler imaging is an independent predictor of mortality in the general population. *Circulation* 2009; 119: 2679–2685

9. Fijalkowski M, Koprowski A, Gruchala M, và cs: Effect of preload reduction by hemodialysis on myocardial ultrasonic characterization, left atrial volume, and Doppler tissue imaging in patients with end-stage renal disease. *J Am Soc Echocardiogr* 2006; 19:1359–1364
10. Hang VT, Nguyet NM, Trung DT, và cs: Diagnostic accuracy of NS1 ELISA and lateral flow rapid tests for dengue sensitivity, specificity and relationship to viraemia and antibody responses. *PLoS Negl Trop Dis* 2009; 3:e360
11. World Health Organization: Dengue: Guidelines for Diagnosis, Treatment, Prevention and Control. (Pages 25–27, and 46). Available at: http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241547871_eng.pdf Accessed July 12, 2009
12. Eidem BW, Tei C, O'Leary PW, và cs: Nongeometric quantitative assessment of right and left ventricular function: Myocardial performance index in normal children and patients with Ebstein anomaly. *J Am Soc Echocardiogr* 1998; 11:849–856
13. Haciomeroglu P, Ozkaya O, Gunal N, và cs: Venous collapsibility index changes in children on dialysis. *Nephrology (Carlton)* 2007; 12:135–139
14. Ommen SR, Nishimura RA, Appleton CP, và cs: Clinical utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures: A comparative simultaneous Doppler-catheterization study. *Circulation* 2000; 102: 1788–1794
15. Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, và cs: Doppler tissue imaging: A noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30:1527–1533
16. Wills BA, Nguyen MD, Ha TL, và cs: Comparison of three fluid solutions for resuscitation in dengue shock syndrome. *N Engl J Med* 2005; 353:877–889
17. Vignon P, Allot V, Lesage J, và cs: Diagnosis of left ventricular diastolic dysfunction in the setting of acute changes in loading conditions. *Crit Care* 2007; 11:R43
18. De Boeck BW, Cramer MJ, Oh JK, và cs: Spectral pulsed tissue Doppler imaging in diastole: A tool to increase our insight in and assessment of diastolic relaxation of the left ventricle. *Am Heart J* 2003; 146: 411–419
19. Sohn DW, Chai IH, Lee DJ, và cs: Assessment of mitral annulus velocity by Doppler tissue imaging in the evaluation of left ventricular diastolic function. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30:474–480
20. Camici PG, Crea F: Coronary microvascular dysfunction. *N Engl J Med* 2007; 356: 830–840
21. Ikonomidis I, Nikolaou M, Dimopoulou I, và cs: Association of left ventricular diastolic dysfunction with elevated NT-pro-BNP in general intensive care unit patients with preserved ejection fraction: A complementary role of tissue Doppler imaging parameters and NT-pro-BNP levels for adverse outcome. *Shock* 2010; 33:141–148
22. Sturgess DJ, Marwick TH, Joyce CJ, và cs: Tissue Doppler in critical illness: A retrospective cohort study. *Crit Care* 2007; 11:R97
23. Sturgess DJ, Marwick TH, Joyce C, và cs: Prediction of hospital outcome in septic shock: A prospective comparison of tissue Doppler and cardiac biomarkers. *Crit Care* 2010; 14:R44
24. Ranjit S, Kisson N, Gandhi D, và cs: Early differentiation between dengue and septic shock by comparison of admission hemodynamic, clinical, and laboratory variables: A pilot study. *Pediatr Emerg Care* 2007; 23: 368–375
25. Subla MR, Khan SA, Behl D, và cs: Sepsis and myocardial depression in a young woman. *Mayo Clin Proc* 2005; 80:810–814
26. Kumar A, Haery C, Parrillo JE: Myocardial dysfunction in septic shock. *Crit Care Clin* 2000; 16:251–287
27. Merx MW, Weber C: Sepsis and the heart. *Circulation* 2007; 116:793–802
28. Reilly JM, Cunnion RE, Burch-Whitman C, và cs: A circulating myocardial depressant substance is associated with cardiac dysfunction and peripheral hypoperfusion (lactic acidemia) in patients with septic shock. *Chest* 1989; 95:1072–1080
29. Pathan N, Hemingway CA, Alizadeh AA, và cs: Role of interleukin 6 in myocardial dysfunction of meningococcal septic shock. *Lancet* 2004; 363:203–209
30. Kumar A, Thota V, Dee L, và cs: Tumor necrosis factor alpha and interleukin 1beta are responsible for in vitro myocardial cell depression induced by human septic shock serum. *J Exp Med* 1996; 183:949–958
31. Chagnon F, Metz CN, Bucala R, và cs: Endotoxin-induced myocardial dysfunction: Effects of macrophage migration inhibitory factor neutralization. *Circ Res* 2005; 96: 1095–1102
32. Krishnagopalan S, Kumar A, Parrillo JE, và cs: Myocardial dysfunction in the patient with sepsis. *Curr Opin Crit Care* 2002; 8:376–388
33. Chagnon F, Bentourkia M, Lecomte R, và cs: Endotoxin-induced heart dysfunction in rats: Assessment of myocardial perfusion and permeability and the role of fluid resuscitation. *Crit Care Med* 2006; 34:127–133
34. Simmons CP, Dong T, Chau NV, và cs: Early T-cell responses to dengue virus epitopes in Vietnamese adults with secondary dengue virus infections. *J Virol* 2005; 79:5665–5675
35. Pang T, Cardoso MJ, Guzman MG: Of cascades and perfect storms: the immunopathogenesis of dengue haemorrhagic fever–dengue shock syndrome (DHF/DSS). *Immunol Cell Biol* 2007; 85:43–45
36. Dong T, Moran E, Vinh Chau N, và cs: High pro-inflammatory cytokine secretion and loss of high avidity cross-reactive cytotoxic T-cells during the course of secondary dengue virus infection. *PLoS One* 2007; 2:e1192
37. Chau TN, Quyen NT, Thuy TT, và cs: Dengue in Vietnamese infants—Results of infection enhancement assays correlate with age-related disease epidemiology, and cellular immune responses correlate with disease severity. *J Infect Dis* 2008; 198:516–524
38. Nguyen TH, Lei HY, Nguyen TL, và cs: Dengue hemorrhagic fever in infants: A study of clinical and cytokine profiles. *J Infect Dis* 2004; 189:221–232
39. de Araujo JM, Schatzmayr HG, de Filippis AM, và cs: A retrospective survey of dengue virus infection in fatal cases from an epidemic in Brazil. *J Virol Methods* 2009; 155:34–38
40. Wali JP, Biswas A, Chandra S, và cs: Cardiac involvement in dengue haemorrhagic fever. *Int J Cardiol* 1998; 64:31–36
41. Maitland K, Kiguli S, Opoka RO, và cs: Mortality after fluid bolus in African children with severe infection. *N Engl J Med* 2011; 364:2483–2495
42. Ranjit S, Kisson N, Jayakumar I: Aggressive management of dengue shock syndrome may decrease mortality rate: A suggested protocol. *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6:412–419
43. Sefidbakht S, Assadsangabi R, Abbasi HR, và cs: Sonographic measurement of the inferior vena cava as a predictor of shock in trauma patients. *Emerg Radiol* 2007; 14: 181–185
44. Charron C, Caille V, Jardin F, và cs: Echocardiographic measurement of fluid responsiveness. *Curr Opin Crit Care* 2006; 12:249–254